

cứ đột biến KRAS thường xảy ra ở Codon 12, tỷ lệ cao hơn rất nhiều so với Codon 13 và 61. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với Codon 12 chiếm 81,3%; codon 13 chiếm 18,7%

Đột biến KRAS chiếm tỷ lệ khoảng 20-25% ung thư biểu mô tuyến của phổi tại Bắc Mỹ, là đột biến thường gặp nhất tại đây [8]. Tại Việt Nam, tỷ lệ đột biến KRAS trong ung thư phổi chiếm khoảng 20% [1]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự thống kê tại Việt Nam với tỷ lệ đột biến KRAS là 20,1%. Khác với đột biến EGFR và ALK, đột biến KRAS thường xảy ra ở nam giới, liên qua chặt chẽ với tình trạng hút thuốc. Theo tác giả Ahrendt SA, đột biến KRAS chiếm tỷ lệ 43% ở bệnh nhân hút thuốc, trong khi tỷ lệ này là 0% ở nhóm không hút thuốc, $p=0,001$ [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong 187 bệnh nhân có đột biến KRAS thì 172 bệnh nhân là nam giới, chiếm tỷ lệ 92%. Một tỷ lệ nhỏ (9%) có đột biến KRAS kèm với những đột biến khác như EGFR (4%); BRAF (2%); MET (1%), PI3KCA (2%). Khi có kèm đột biến EGFR, những bệnh nhân có đột biến KRAS sẽ đáp ứng kém hơn với EGFR TKI so với những bệnh nhân khác [7,8]. Đột biến KRAS là một yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư phổi. Theo y văn, những bệnh nhân có đột biến KRAS cũng liên quan tới tình trạng đáp ứng kém với hóa trị và thời gian sống thêm ngắn [4,6,8]. Giả thiết này cần có nghiên cứu sâu tại Việt Nam hơn về tiên lượng của bệnh nhân ung thư phổi có đột biến KRAS.

V. KẾT LUẬN

- Đột biến KRAS chiếm tỷ lệ 20,1%
- 9% đột biến KRAS xuất hiện đồng thời với một đột biến khác (EGFR, ALK, BRAF, MET,

PI3KCA)

- Đột biến KRAS chủ yếu xảy ra ở nam giới chiếm tỷ lệ 92%
- Đột biến ở Codon 12 chiếm 81,3%; codon 13 chiếm 18,7%

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Anh-thu Huynh Dang, Vu-Uyen tran, Thanh-Truong chan et al.** Actionable Mutation Profiles of non-Small cell Lung cancer patients from Vietnamese population. Scientific Reports (2020) 10:2707|<https://doi.org/10.1038/s41598-020-59744-3>
2. **Bos JL.** Ras oncogenes in human cancer: a review. Cancer Res. 1989; 49:4682-4689. [PubMed] [Google Scholar]
3. **Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al.** Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. Nature, 2008,455: 1069-1075.
4. **Graziano SL, Gamble GP, Newman NB, et al.** Prognostic significance of K ras codon 12 mutations in patients with resected stage I and II non-smallcell lung cancer. J Clin Oncol, 1999,17:668-675.
5. **Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, et al.** Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the Kras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. Cancer, 2001,92: 1525-1230.
6. **Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al.** The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. Br J Cancer, 2005,92:131-139.
7. **Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al.** KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. PLoS Med, 2005,2:e17.
8. **Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al.** Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. J Clin Oncol. 2005 Sep 1;23(25):5900-9. doi: 10.1200/JCO.2005.02.857. Epub 2005 Jul 25.PMID: 16043828

ỨNG DỤNG TÍNH HÚT ẤM CỦA AEROSIL TRONG BÀO CHẾ VIÊN NÉN BAO PHIM KIM TIỀN THẢO HÀM LƯỢNG CAO

Nguyễn Đăng Thoại¹, Khuru Mỹ Lệ¹, Nguyễn Mạnh Huy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bào chế viên nén kim tiền thảo hàm lượng cao nhằm giảm số viên thuốc trong một lần uống, giúp cho việc dùng thuốc thuận tiện hơn.

¹Trường ĐH Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đăng Thoại

Email: thoaind@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 25/1/2021

Ngày phản biện khoa học: 24/2/2021

Ngày duyệt bài: 15/3/2021

Phương pháp nghiên cứu: Dược liệu kim tiền thảo được chế biến bằng phương pháp nấu cao, sau đó tạo hạt để bào chế viên nén bao phim. Thành phần của viên gồm cao kim tiền thảo, Avicel, tinh bột, aerosil phối hợp ở các tỉ lệ khác nhau. Đánh giá chất lượng của viên nén theo phương pháp và chỉ tiêu chất lượng quy định trong dược điển Việt Nam V. **Kết quả:** Lượng cao khô kim tiền thảo trong 1 viên là 200 mg (so với 120 mg của viên lưu hành trên thị trường) và lượng aerosil là 0,4%. Viên đạt yêu cầu về chỉ tiêu chất lượng viên nén theo chuyên luận của ĐBVNV. **Kết luận:** Đã bào chế viên nén kim tiền thảo hàm

lượng cao đạt chỉ tiêu chất lượng và có thể dùng trong điều trị. Viên có tác dụng lợi tiểu, tăng bài tiết acid uric.

Từ khóa: Kim tiền thảo, lợi tiểu, acid uric.

SUMMARY

APPLY MOISTURE ABSORPTION ABILITY OF AEROSIL IN THE PREPARATION OF HIGH-CONTENT KIM TIEN THAO EXTRACT FILM-COATED TABLETS

Objectives: Making high-content kim tien thao extract tablets to reduce the number of pills in one drink, helping medicine more convenient. **Materials and methods:** Kim tien thao medicinal herbs were extracted by hot water. Granulation method was used to prepare film-coated tablets. The composition of tablets includes kim tien thao extract, Avicel, starch, aerosil in different proportions. Evaluate the quality of tablets according to the method and quality criteria in the Vietnamese Pharmacopoeia V. **Results:** The amount of kim tien thao extracted in one tablet is 200 mg (compared to 120 mg of tablet on market) and the amount of aerosil is 0,4%. Kim tien thao tablets meet the requirements on quality of tablets described in Vietnamese pharmacopoeia V. **Conclusions:** High-content kim tien thao extract tablets were prepared and met the quality requirements of tablets. It could be used in treatment with the effects of diuretic and increasing uric acid secretion.

Keywords: Kim tien thao, diuretic, acid uric.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kim Tiền Thảo, *Desmodium styracifolium* (Osborne) Merr, Họ Đậu (Fabaceae), là dược liệu có tác dụng rất tốt trong điều trị bệnh lý về sỏi tại đường tiết niệu. Vì vậy, từ lâu, dược liệu này đã được dùng để điều trị sỏi thận tại Trung Quốc. Tại Việt Nam, Kim Tiền Thảo đã được nghiên cứu, xác định thành phần hoạt chất và tác dụng dược lý cũng như đưa vào ứng dụng điều trị. Các thử nghiệm cho thấy viên có tác dụng điều trị sỏi thận, ít tác dụng phụ và có thể phòng ngừa tái kết sỏi. Tuy nhiên, nhược điểm của viên kim tiền thảo hiện nay là số viên trong một liều dùng khá nhiều (5 – 10 viên). Nhằm giảm số viên trong một lần dùng, giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt hơn, chúng tôi đã tiến hành đề tài nghiên cứu “Ứng dụng tính hút ẩm của aerosil trong bào chế viên nén bao phim kim tiền thảo hàm lượng cao”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Nguyên liệu. Kim tiền thảo *Desmodium styracifolium* (Osborne) Merr, đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V, với bộ phận dùng là phần trên mặt đất của cây, được sấy khô ở 50°C.

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 xát hạt KZL 270
- Máy dập viên xoay tròn DP153 21 chày
- Máy bao phim
- Tủ sấy Memmert.
- Rây 1mm, 2 mm.
- Cân phân tích Shimadzu.
- Bồn mỏng silica gel F₂₅₄ trắng 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. Tiến hành xây dựng công thức khối thuốc khoảng 500 mg. Hàm lượng cao dược liệu được quy về độ ẩm 0%. Thành phần công thức và tỉ lệ của viên nén kim tiền thảo được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Thành phần công thức bào chế viên nén kim tiền thảo

Thành phần (1 viên, mg)	Công thức 1	Công thức 2	Công thức 3
Cao kim tiền thảo (mg)	180	200	220
Tinh bột (mg)	60	60	60
Avicel (mg)	100	100	100
Talc (mg)	20	20	20
Aerosil (mg)	1,5	2	2,5
Tá dược khác vừa đủ (mg)	500	500	500

2.2.2. Chế biến nguyên liệu. Dược liệu kim tiền thảo được chế biến bằng phương pháp nấu cao.

- Rửa sạch 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 nén. Quy trình bào chế viên nén kim tiền thảo qua các bước sau:

- Vệ sinh dụng cụ pha chế bằng cồn 96.
- Cân cao kim tiền thảo, tinh bột, avicel, Aerosil, tá dược khác.
- Cho nguyên liệu vào máy xay RT-70, đập kín nắp.
- Nhào trộn.
- Xát hạt qua rây 2 mm.
- Sift hạt qua rây 1 mm.
- Sấy khô trong tủ sấy.
- Trộn hoàn tất với talc.
- Dập viên.
- Bao phim

2.2.4. Khảo sát tính chất của cốm. Sau khi xát hạt, tiến hành khảo sát đặc tính của cốm

được tạo ra từ 3 công thức qua các chỉ tiêu:

Góc nghi: Cho khoảng 50 g hỗn hợp cốm chảy liên tục qua phễu có đường kính chuôi 1 cm đến khi tạo thành khối chóp có chiều cao h.

Góc nghi α được xác định bằng công thức: $\tan \alpha = h/r$ (r là bán kính đáy của khối bột)

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

- Lượng cân: 1 g
- Nhiệt độ sấy: 105°C
- Yêu cầu: độ ẩm < 5%

2.2.5. Kiểm nghiệm viên nén kim tiền thảo. Theo phương pháp và chỉ tiêu quy định của thuốc viên nén (Phụ lục 1.20, ĐĐVN V)

Tính chất (Phụ lục 1.20)

Độ rã (Phụ lục 11.6, ĐĐVN 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. (Viên nén không bao phải rã trong 15 phút)

Độ đồng đều khối lượng (Phụ lục 11.3, ĐĐVN V)

Yêu cầu: % chênh lệch so với KLTB là 5%.

Định tính (chuyên luận Kim tiền thảo, ĐĐVN V)

- Định tính bằng phản ứng hóa học

Yêu cầu: căn kim tiền thảo cho màu hồng đến đỏ khi phản ứng với bột magnesi trong acid hydrochlorid.

- Định tính bằng sắc ký lớp mỏng

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

Yêu cầu: Dưới 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.

Độ hòa tan: (Phụ lục 11.4, ĐĐVN V) Không thực hiện

Định lượng. Xác định hàm lượng cao tan trong cồn 95% của viên nén kim tiền thảo.

Tiến hành theo Phụ lục 12.10, ĐĐVN V.

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

Bảo quản. Viên nén được đóng chai, đậy 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 nén kim tiền thảo hàm lượng cao

Thành phần công thức của viên nén kim tiền thảo lô 1.000 viên được trình bày trong bảng 2. Hàm lượng cao được quy về độ ẩm 0%.

Bảng 2. Thành phần công thức của viên nén kim tiền thảo lô 1.000 viên

STT	Thành phần	Công thức cho 1 viên (mg)	Công thức cho 1.000 viên (g)
1	Cao kim tiền thảo	200	200
2	Tinh bột	60	60
3	Avicel	100	100
4	Talc	20	20
5	Aerosil	2	2
6	Tá dược khác	Vừa đủ 500 mg	Vừa đủ 500g

3.2. Tính chất của cốm dập viên kim tiền thảo. Tính chất của cốm dùng để dập viên kim tiền thảo được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Tính chất của cốm

Tính chất	CT1	CT2	CT3
Góc nghi (%)	20,01 ± 2,7%	19,13 ± 2,6%	19,63 ± 3,1%
Độ ẩm (%)	3,96 ± 2,3%	2,12 ± 3,1%	4,10 ± 1,1%

Chọn công thức 2 để tiếp tục nghiên cứu vì có góc nghi và độ ẩm phù hợp cho dập viên.

3.3. Quy trình bào chế. Quy trình bào chế viên nén kim tiền thảo lô 1.000 viên qua các bước sau:

- Vệ sinh dụng cụ pha chế bằng cồn 96%.
- Cân cao, tinh bột, avicel, tá dược khác 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.
- Dập viên.
- Bao phim
- Viên nhân: đạt yêu cầu về độ cứng, không mé
- Thành phần dịch bao: HPMC 1,5%, chất hóa dẻo PEG 6000 1,5%, talc phân tán trong nước.
- Đường kính miệng vòi phun: 1mm
- Áp lực khí phun dịch: 1,5 bar
- Tốc độ phun dịch: 2 – 3 ml/ phút
- Lưu lượng dòng khí vào: 90%
- Nhiệt độ dòng khí vào: 50 – 55°C
- Hiệu suất bao 85,3%
- Sau khi bao, sấy viên khoảng 30 phút đến hàm ẩm đạt yêu cầu.
- Để nguội, bảo quản kín tránh ẩm.

3.4. Kiểm nghiệm viên nén

Tính chất. Viên rắn, mặt viên nhẵn, cạnh và thành viên lành lặn. Viên không bị gãy vỡ, vỡ vụn trong quá trình bảo quản, phân phối và vận chuyển.

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

Độ đồng đều khối lượng. Khối lượng trung bình của viên nén kim tiền thảo là nang bất vị là 497,6mg \pm 3,3%. Tất cả 20 viên đem thử đều có chênh lệch khối lượng so với khối lượng trung bình < 5%.

Định tính. Định tính bằng phản ứng hóa học Kim tiền thảo cho phản ứng dương tính với thuốc thử magnesi trong acid hydrochlorid Định tính bằng sắc ký lớp mỏng.

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 95% là 105 mg \pm 2,0% > 100mg cao cho 1 viên nén (quy về 0% ẩm).

IV. BÀN LUẬN

Với tỉ lệ Aerosil là 0,4%, viên nén kim tiền thảo chứa 200 mg cao khô kim tiền thảo đạt yêu cầu về các chỉ tiêu kiểm nghiệm của viên nén. Lượng Aerosil nhiều hơn hay ít hơn đều ảnh hưởng độ trơn chảy khi dập viên và độ rã của viên nén. Việc tăng hàm lượng cao trong viên giúp giảm số viên thuốc trong 1 lần uống, thuận tiện cho việc sử dụng hơn.

V. KẾT LUẬN

- Đã chế biến được cao dược liệu.
- Xây dựng được công thức và bào chế viên nén kim tiền thảo hàm lượng cao.
- Kiểm nghiệm chất lượng viên nén kim tiền

thảo theo chỉ tiêu chất lượng của viên nén (ĐDVN V).

KIẾN NGHỊ

- Tối ưu hóa công thức bào chế viên nén kim tiền thảo hàm lượng cao.
- Tiêu chuẩn hóa nguyên liệu và thành phẩm dựa trên các phương pháp phân tích 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. **Danh mục thuốc thiết yếu**, Bộ Y tế, 2018.
2. **Chen L, Tang X, Yang Q, Cheng X.** Quantitative and Chemical Fingerprint Analysis of *Desmodium styracifolium* by High-Performance Liquid Chromatography Combined with Chemometrics, *Journal of chromatography science*, 2020; 58(4), 294 – 302.
3. **Hou J, Chen W, Lu H, Zhao H, Gao S, Liu W, Dong X, Guo Z,** Exploring the Therapeutic Mechanism of *Desmodium styracifolium* on Oxalate Crystal-Induced Kidney Injuries Using Comprehensive Approaches Based on Proteomics and Network Pharmacology, *Frontiers in pharmacology*, 2018; 620.
4. **Mi J, Duan J, Zhang J, Lu J, Wang H, Wang Z.** Evaluation of antiurolithic effect and the possible mechanisms of *Desmodium styracifolium* and *Pyrrosiae petiolosa* in rats, *Urological research*, 2012, 40(2), 151 – 61.
5. **Xiang S, Zhou J, Li J, Wang Q, Zhang Q, Zhao Z, Zhang L, Chen Z, Wang S.** Antilithic effects of extracts from different polarity fractions of *Desmodium styracifolium* on experimentally induced urolithiasis in rats, *Urolithiasis*, 2015; 43(5), 433 – 9.

ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG ĐỘNG MẠCH VÀNH Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP ST CHÊNH LÊN THÀNH SAU

Nguyễn Văn Tân^{1,2}, Châu Văn Vinh¹,
Lê Thị Kim Phụng¹, Đỗ Văn Tuyền¹, Bùi Long³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát tỉ lệ và một số đặc điểm tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân NMCT cấp ST

¹Bệnh viện Thống Nhất TP HCM

²Trường Đại học Y Dược TP HCM

³Bệnh viện Hữu Nghị, Hà Nội.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Tân

Email: nguyenvtan10@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 2/2/2021

Ngày phản biện khoa học: 25/2/2021

Ngày duyệt bài: 15/3/2021

chênh lên thành sau tại Bệnh viện Thống Nhất - TP. Hồ Chí Minh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả và phân tích trên tất cả bệnh nhân NMCT cấp ST chênh lên thành saunhập viện điều trị tại bệnh viện Thống Nhất từ tháng 1/2017 đến 6/2020. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 61,0 \pm 12,7 (tuổi). Tỉ lệ NMCT cấp ST chênh lên thành saulà 20,5%. Choáng tim chiếm tỉ lệ 22,7%. ĐMV chủ phạm là nhánh LCx 59,1%, RCA 40,9%, nhánh RCA chiếm ưu thế hơn nhánh LCx (61,4% so với 38,6%, p=0,037). Nhánh LCx có vị trí tổn thương thường gặp là đoạn giữa 48%, tổn thương tip C 56%, dòng chảy TIMI 0 là 44%; trong khi đó vị