

Carabelli càng rõ thì càng có nguy cơ sâu răng cao, hơn nữa việc khâu chỉnh nha không bù trừ được nướu Carabelli làm tăng nhồi nhét thức ăn gây sâu răng, có thể dẫn đến giảm hiệu quả của việc điều trị chỉnh hình răng mặt. Kết quả nghiên cứu có thể giúp các nhà lâm sàng biết được các thay đổi kích thước răng khi quan sát các đặc điểm mô tả, đồng thời cung cấp thêm thông tin hữu ích về đặc điểm mô tả để các nhà lâm sàng có thể có được hướng xử trí thích hợp ví dụ như có thể suy nghĩ mài bớt nướu Carabelli lớn cho phù hợp với khâu chỉnh nha hoặc trám bít hố rãnh Carabelli để phòng ngừa sâu răng...

## V. KẾT LUẬN

Có sự tương quan thuận giữa đặc điểm Carabelli và chu vi thân răng cối lớn thứ nhất và thứ hai hàm trên.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Garn S. M, Lewis A. B, and Kerewsky R. S (1966)**, "Genetic independence of Carabelli's trait from tooth size or crown morphology", Archives of Oral Biology, 11, pp. 745-747.

2. **Harris E. F. (2007)**, "Carabelli' Trait and Tooth Size of Human Maxillary First Molars", American Journal of Physical Anthropology, 132, pp. 238-246.
3. **Hoàng Tử Hùng (1993)**, "Đặc điểm hình thái nhân học bộ răng người Việt", Luận án phó tiến sĩ khoa học Y dược, Trường Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh, tr.1-63.
4. **Huỳnh Kim Khang (2011)**, "Nghiên cứu dọc mối liên hệ một số đặc điểm hình thái giữa răng sữa và răng vĩnh viễn trẻ em người Việt", Luận án tiến sĩ khoa học Y dược, tr.53-67.
5. **Keene H. J. (1968)**, "The Relationship Between Carabelli' Trait and the Size, Number and Morphology of the Maxillary Molars", Archs Oral Biol, 13, pp. 1023-1025.
6. **Levitani M.E, Himel V.T (2006)**, "Dens Evaginatus: Literature Review, Pathophysiology, and Comprehensive Treatment Regimen", Journal of Endodontics, 32, pp.1-9.
7. **Reid C., Van Reeman J. F., and Groeneveld H. T. (1991)**, "Tooth Size and the Carabelli' Trait", American Journal of Physical Anthropology, 84, pp. 427-432.
8. **Sadatullah S., et al, (2012)**, "The Prevalence of Fifth Cusp (Cusp of Carabelli) in the Upper Molars in Saudi Arabian School Student", Int. J. Morphol, 30 (2), pp. 757-760.

## KẾT QUẢ PHÂN TÍCH DƯỚI NHÓM HÓA TRỊ VINORELBIN METRONOMIC NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NANG TỪ BÀI THUỐC BÁT VỊ HOÀN

Nguyễn Đăng Thoại<sup>1</sup>, Nguyễn Kim Thuận<sup>1</sup>, Khuru Mỹ Lệ<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Bào chế bát vị ở dạng viên nang để chuẩn hóa liều dùng và thuận tiện khi sử dụng. **Nguyên liệu và phương pháp:** Các dược liệu được chế biến bằng phương pháp nấu cao hoặc xay bột. Bột đóng nang là hỗn hợp gồm cao thực địa, sơn thù, trạch tả, phụ tử và bột mịn của bốn dược liệu còn lại và tá dược. 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. **Kết quả:** Đã bào chế được viên nang bát vị với liều dùng quy đổi là 3 viên/lần, ngày uống 2 lần. Tá dược chọn là Avicel. Kết quả định tính cho thấy viên nang bát vị 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 chuyên luận viên nang của ĐVNV. **Kết luận:** Viên nang bát vị đã được bào chế

đạt yêu cầu về chất lượng của viên nang, có tác dụng bổ tỳ - thận dương, phù hợp để hỗ trợ điều trị cho người đau lưng, mỏi gối, chóng mặt, thuận tiện cho người sử dụng.

**Từ khóa:** Bát vị hoàn, bổ thận, đau lưng, nhức mỏi đầu gối, hoa mắt.

### SUMMARY

#### PREPARATION OF CAPSULE CONTAINING EXTRACT OF EIGHT MEDICINAL HERBS

**Objectives:** To prepare bat vi in capsule form to standardize dosage and convenient to use. **Materials and methods:** The herbs were extracted by hot water or ground into powder. The filled-powder composed of extracts of Rehmannia glutinosa Libosch, Cornus officinalis Sieb. et Zucc, Alisma plantago-aquatica L. var. orientale Samuels, Aconitum Carmichaeli Debx. and powder of the other four medicinal herbs and some excipients. Moisture, density and smoothness of the powder were analyzed to select hard capsule formulations. **Results:** Bat vi capsules were prepared with an equivalent dose of 3 capsules/time, 2 or 2 times a day. Avicel was added to full-fill 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. Bat vi capsules meet the

<sup>11</sup>Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đăng Thoại

Email: thoaind@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 20/1/2021

Ngày phản biện khoa học: 21/2/2021

Ngày duyệt bài: 15/3/2021

requirements of mass uniformity and disintegration described in Vietnamese pharmacopoeia V. **Conclusions:** Bát vị capsules were prepared and met the quality requirements of capsules. It has the effect of kidney nourishment that is suitable for supporting the treatment of back pain, knee pain, dizziness. As to be shown, capsule form is more convenient for uses.

**Keywords:** Lục vị hoàn, nourishing blood, back pain, knee pain, dizziness.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bát vị hoàn là bài thuốc bổ thận dương tiêu biểu, thường được các lương y, thầy thuốc sử dụng. Bài thuốc có tác dụng trị chứng thận dương hư với các triệu chứng như đau lưng, mỏi gối, nửa người dưới lạnh, tiểu tiện nhiều lần, hoặc tiểu són,... Với ứng dụng rộng rãi, bát vị hoàn đã có tên trong Danh mục thuốc thiết yếu của Bộ Y tế ban hành vào năm 2018. Trên thị trường, bài thuốc bát vị hoàn gồm các vị thuốc: Thục địa, sơn thù, sơn dược, mẫu đơn, trạch tả, phục linh, quế, phụ tử đã được đóng chai dưới dạng viên hoàn cứng với công dụng bổ thận, tráng dương, phục hồi thể chất rất hiệu quả. Kế thừa bài thuốc của danh y Hải Thượng Lãn Ông, để góp phần chuẩn hóa liều dùng và tạo sự tiện dụng cho người bệnh, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu bào chế viên nang cứng bát vị hoàn.

## 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** (*Rehmannia 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 Paeoniasuffruticosa*)

**Trạch tả** (*Alisma plantago-aquatica* L. var. *orientale* Samuels)

- Bộ phận dùng: Rễ củ (*Rhizoma Alismatis*)

**Phục linh** (*Poria cocos* Wolf)

- Bộ phận dùng: Toàn bộ nấm (*Poria*)

**Phụ tử** (*Aconitum Carmichaeli* Debx.)

- Bộ phận dùng: Rễ củ (*Radix Aconiti Lateralis*)

**Quế** (*Cinnamomum cassia* (L.) J. Presl)

- Bộ phận dùng: Vỏ thân, vỏ cành (*Cortex Cinnamomi Cassiae*)

### 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.
- Bản mỏng silica gel F<sub>254</sub> 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 bát vị được trình bày trong bảng 1.

**Bảng 1.** Thành phần công thức bào chế viên nang bát vị hoàn

Thành phần (1 viên, mg)	Công thức 1	Công thức 2	Công thức 3
Cao khô thực địa	96	96	96
Cao khô sơn thù	48	48	48
Cao Trạch tả	36	36	36
Cao phụ tử	12	12	12
Bột hoài sơn	48	48	48
Bột mẫu đơn bì	36	36	36
Bột phục linh	36	36	36
Bột quế	12	12	12
Tinh bột	50	60	70
Avicel	110	100	90
Talc	20	20	20

### 2.2.2. Chế biến nguyên liệu

**Xay bột:** Hoài sơn: 50g; Phục linh: 35g; Mẫu đơn bì: 80g; Quế: 80g

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

- Trộn đều 4 dược liệu.

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

### Nấu cao

Các dược liệu: thực địa, sơn thù, trạch tả, hoài sơn, mẫu đơn bì, phục linh, phụ tử và quế 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 bát vị, 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 3 công thức qua các chỉ tiêu:

**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%

**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 - 100 g

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

**2.2.4. Kiểm nghiệm viên nang bát vị hoàn**

**Độ đồng đều khối lượng.** Lấy 20 viên nang bát vị, thử độ đồng đều khối lượng của viên nang bát vị 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 bát vị, thử độ rã của viên nang bát vị 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, DDVN 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, DDVN 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 365 nm, 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, DDVN 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, đập 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 bát vị.** Thành phần công thức của viên nang bát vị 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 bát vị 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	36	36
4	Bột mẫu đơn bì	12	12
5	Cao Thạch tả	48	48
6	Bột phục linh	36	36
7	Cao phụ tử	36	36
8	Bột quế	12	12
9	Tinh bột	60	60
10	Avicel	100	100
11	Talc	20	20

**3.2. Tính chất của khối bột đóng nang**

Tính chất của khối bột đóng nang được trình bày trong bảng 3.

**Bảng 3.** Tính chất của khối bột đóng nang

Tính chất	CT1	CT2	CT3
Độ ẩm (%)	3,23 ± 4,2%	5,56 ± 2,0%	6,45 ± 4,3%
Tỷ trọng biểu kiến (g/ml)	0,47 ± 3,4%	0,82 ± 3,4%	0,58 ± 4,4%
Độ chảy (g/s)	7,55 ± 3,7%	10,22 ± 4,1%	5,21 ± 3,9%

Chọn công thức 2 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 bát vị 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:** Tỉ trọng bột  $d_b = 0,82$  g/ml

Khối lượng bột thuốc trong 1 viên là  $m = 504$ mg

Vật thể tích bột = 0,61ml

Dung tích 0,61 ml gần với dung tích nang số 0 (0,67 ml). 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 94%. 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 nâu, 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 bát vị là 506 mg  $\pm$  1,2%. 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 22,3 phút  $\pm$  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

- Hoại 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 116 mg  $\pm$  3,6% > 100 mg cao cho 1 viên nang (quy về 0% ẩm).

## IV. BÀN LUẬN

Với tám dược liệu khác nhau, công thức bào chế của viên nang bát vị có sự phối hợp giữa cao chiết và bột dược liệu nhằm tối ưu lượng dược liệu sử dụng.

## V. KẾT LUẬN

Sau thời gian thực hiện, đề tài đã thu được một số kết quả như sau:

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

## KIẾN NGHỊ

- Tối ưu hóa công thức bào chế viên nang bát vị.
- 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. **Hải Thượng Y Tông Tâm Lĩnh, Lê Hữu Trác, Hải Thượng Lãn Ông**, Nhà xuất bản Y học, 2008.
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. **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 spirost protostane-type triterpenoids from Alisma plantago-aquatica with anti-inflammatory activity in Caco-2 cells. Acta Pharmaceutica Sinica B. 9(4), 2019, 809 – 818.
6. **Tan Y, Liu X, Lu C, He X, Li J, Xiao C, Jiang M, Yang J, Zhou K, Zhang Z, Zhang W, Lu A**, Metabolic profiling reveals therapeutic biomarkers of processed Aconitum carmichaeli Debx in treating hydrocortisone induced kidney-yang deficiency syndrome rats, Journal of ethnopharmacology, 2014 Mar 28; 152(3), 585 – 93.