

đều do vật được gấp cuộn để tạo hình gậy chèn ép tắc mạch xuyên. Như vậy xét về mối liên quan giữa mục đích tạo hình và sức sống của vật làm mỏng, các biến chứng xảy ra ở vật có cuộn, gấp nếp, ở các trường hợp kết hợp các mục đích tạo hình là che phủ, dựng hình, mạch xuyên dễ bị gấp, xoắn, chèn ép cản trở hồi lưu tĩnh mạch hơn nên có thể tỷ lệ biến chứng cao hơn, các vật sử dụng với mục đích che phủ đơn thuần, tỉ lệ biến chứng thấp hơn, điều này đồng quan điểm với tác giả Gong [8].

Vật dạng chùm (Chimeric) là vật phức hợp gồm nhiều vật khác nhau, trong đó mỗi vật được cấp máu bởi một mạch xuyên khác nhau, các mạch xuyên này cùng tách ra từ động mạch mũ đùi ngoài. Vật ĐTN dưới dạng chùm là lựa chọn hợp lý để cứu chức năng cũng như chiều dài tối đa của bàn tay. Trường hợp khuyết gân, cần kèm da che phủ như khuyết các gân gấp, gân duỗi vùng bàn tay. Việc tạo hình cần một chất liệu gồm cả cân để thay thế và da để che phủ khuyết tổn. Vật chùm ĐTN dạng da cân được sử dụng, trong đó một dải cân được lấy kèm mạch xuyên nuôi cân được dùng để tạo hình đoạn gân khuyết. Da được dùng để tạo hình phủ khuyết da. Nghiên cứu của chúng tôi có 12 vật được sử dụng dưới dạng chùm, có 3 vật bị hoại tử một phần, có 4 vật được sử dụng vừa che phủ kết hợp tạo hình gân, kết quả đảm bảo cả chức năng và thẩm mỹ.

V. KẾT LUẬN

Vật đùi trước ngoài có nhiều ưu điểm, có thể lấy lượng da từ nhỏ đến lớn, có thể làm mỏng vật ngay thì đầu hay sử dụng dưới dạng vật chùm... do đó khả năng sử dụng vật linh hoạt,

có thể cải biến thành các dạng vật khác nhau cho phù hợp với các mục đích độn, phủ, dựng hình bàn tay. Qua đó ta thấy vật đùi trước ngoài là một chất liệu đáng tin cậy để tạo hình các tổn khuyết phức tạp ở bàn tay mà ít chất liệu nào khác có thể có được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Isao Koshima, Yuzaburo Nanba, Tetsuya Tsutsui, Yoshio Takahashi** (2003), "New Anterolateral Thigh Perforator Flap With a Short Pedicle for Reconstruction of Defects in the Upper Extremities", *Ann Plast Surg*, 51, pp. 30-36.
2. **Man-Yi Cui, Hui Shen** (2015), "Anterolateral thigh free flap for simultaneous reconstruction of digital extensor tendon and defect of the dorsal hand: A case report
3. **Trần Thiết Sơn** (2011), " Ứng dụng kỹ thuật vi phẫu tích trong phẫu thuật tạo hình", tạp chí Nghiên cứu Y học. 77 (6), tr 1-6.
4. **Naohiro Kimura, Kaneshige Satoh, Toshiaki Hasumi, and Takaharu Ostuka**(2001), "Clinical Application of the Free Thin Anterolateral Thigh Flap in 31 Consecutive Patients", *Plastic and Reconstructive Surgery*, 108 (5), pp. 1197-1208.
5. **Naohiro Kimura, Kaneshige Satoh, Yoshiaki Hosaka** (2003), "Microdissected Thin Perforator Flaps: 46 Cases", *Plastic and Reconstructive Surgery*, 112(7), pp.1875-1885
6. **Naohiro Kimura and al**(2009), "Concept and Anatomical Basis of Microdissected Tailoring Method for Free Flap Transfer", *Plastic and Reconstructive Surgery*, 123(1), pp.152-162.
7. **Xie S, Deng X, Chen Y, Song D, Li K, Zhou X, Li Z** (2016), "Reconstruction of foot and ankle defects with a superthin innervated anterolateral thigh perforator flap", *J Plast Surg Hand Surg*, 25, pp. 1-8.
8. **Gong et al.** (2015), "Application of thinned anterolateral thigh flap for the reconstruction of head and neck defects", *J Oral Maxillofac Surg*, 73, pp. 1410-19.

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NANG CHỨA CAO TÔ MỘC (Lignum Sappan)

Nguyễn Đăng Thoại¹, Huỳnh Tú Quyên¹, Khuru Mỹ Lệ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Bào chế và kiểm nghiệm chất lượng của viên nang cứng tô mộc từ dược liệu tô mộc (*Caesalpinia Sappan* L., Fabaceae). **Nguyên liệu và phương pháp:** Tô mộc được chiết xuất bằng phương pháp chiết nóng, cô cao đến 30% ẩm. 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 với các thiết bị tương ứng. **Kết quả:** Hàm lượng cao tô mộc trong viên nang là 160mg. Tá dược độn dùng cho viên nang là Avicel, tinh bột. Kết quả định tính cho thấy viên nang tô mộc chứa cao tô mộc có phản ứng dương tính với các thuốc thử trong phép thử định tính bằng phản ứng hóa học. Với phương pháp sắc ký lớp mỏng, trên sắc ký đồ của viên nang có các vết cùng giá trị R_f và cùng màu sắc với các vết trên sắc ký đồ của dược liệu 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 tô mộc đã được bào chế đạt yêu cầu về chất lượng của viên

¹Trường 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: 5/2/2021

Ngày duyệt bài: 3/3/2021

nang, có thể được ứng dụng để điều trị viêm, giảm đau.

Từ khóa: Tô mộc, kháng viêm, giảm đau.

SUMMARY

PREPARATION OF CAPSULE CONTAINING CAESALPINIA SAPPANEXTRACT

Objectives: To prepare and analyze the quality of hard capsules containing Lignum Sappan from *Caesalpinia Sappan* L., Fabaceae. **Materials and methods:** To moc was extracted by hot extraction method to obtain the extract with 30% moisture. The hard capsule formula is selected based on the moisture, density and flow smoothness of the powdered. **Results:** The content of to moc extract in capsules is 160 mg. Excipients for fillers are Avicel, starch. The results showed that to moc capsules containing to moc extract had a positive reaction tested by chemical reaction. With thin layer chromatography, on the chromatogram, there are traces with the same R_f value and the same color as those on the chromatogram of reference medicinal herbs. Capsules meet the requirements of mass uniformity and disintegration of capsules. **Conclusions:** To Moc extract capsules were formulated. Besides, the capsule quality was investigated. As a result, it can be used to treat inflammation and pain.

Keywords: To moc, anti-inflammatory, analgesic.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm là phản ứng bảo vệ của cơ thể khi chấn thương, nhiễm trùng hoặc do các yếu tố vật lý khác. Phản ứng viêm cần được can thiệp khi cần thiết để giảm những triệu chứng khó chịu hoặc viêm quá mức. Tuy nhiên, các thuốc điều trị viêm thường có tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa. Với xu hướng sử dụng các thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, Tô mộc đã được dùng trong dân gian để điều trị viêm. Hiện nay, tô mộc có trong danh mục vị thuốc cổ truyền thiết yếu của Bộ Y tế. Nhằm mục đích bào chế thuốc từ dược liệu có hiệu quả điều trị cũng như tạo sự tiện dụng, tiến hành nghiên cứu bào chế viên nang chứa cao tô mộc. Mục tiêu của nghiên cứu là bào chế viên nang chứa cao tô mộc, kiểm nghiệm chất lượng của viên nhằm ứng dụng trong điều trị tiêu sưng giảm đau.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Nguyên liệu

- Tô mộc: đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.
- Chế biến: Lấy phần gỗ đỏ bên trong thân cây, cưa thành đoạn dài khoảng 3cm, sau đó chẻ thành mảnh nhỏ khoảng 0,5cm, sấy khô ở 50°C.
- Bào chế: Các mảnh nhỏ sau khi sấy khô được chiết nóng bằng nước để tạo thành cao tô mộc có 30% ẩm.

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 2mm.
- Cân phân tích Shimadzu.
- Bản 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 bào chế

Tiến hành xây dựng công thức khối thuốc khoảng 500 mg. Hàm lượng cao tô mộc quy về độ ẩm 0%. Thành phần công thức, tỉ lệ của viên nang cao tô mộc được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Thành phần công thức của viên nang tô mộc

Thành phần (1 viên)	Công thức 1	Công thức 2	Công thức 3	Công thức 4
Cao Tô mộc(mg)	160	160	160	160
Tinh bột (mg)	300	0	100	200
Avicel (mg)	0	300	200	100
Talc (mg)	15	15	15	15

2.2.2. Chế biến nguyên liệu. Nguyên liệu được chế biến bằng phương pháp nấu cao. Cao chiết nóng bằng nước.

- 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 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 dược liệu, tinh bột, avicel.
- Cho nguyên liệu vào máy xay RT-70, đập kín nắp.
- Nhào trộn.
- Xát hạt qua rây 2mm.
- Sấy khô trong tủ sấy.
- Sửa hạt qua rây 1mm.
- 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 4 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 biểu kiến

- + 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)

2.2.5. Kiểm nghiệm viên nang tô mộc

Độ đồng đều khối lượng. Lấy 20 viên nang tô mộc, thử độ đồng đều khối lượng của viên nang tô mộc 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 tô mộc, thử độ rã của viên nang tô mộc 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. Viên nang tô mộc được định tính theo DDVN V, trang 1354. Dược liệu tô mộc được thay bằng viên nang tô mộc.

Yêu cầu. Định tính bằng phản ứng hóa học: Dung dịch thử cho phản ứng giống với mô tả trong chuyên luận dược liệu.

Định tính bằng sắc ký lớp mỏng

- + Bản mỏng: Silica gel F₂₅₄
- + Dung môi khai triển: Chloroform: Aceton: Acid formic (8:4:1)

+ Dung dịch thử: Lấy lượng bột thuốc tương đương với 0,5g cao dược liệu, thêm 15ml ethanol 95% (TT), siêu âm 30 phút. Lọc, lấy dịch lọc cô trên cách thủy tới cạn. + Hòa lẫn trong 2

Bảng 3. Tính chất của khối bột đóng nang

Tính chất	CT1	CT2	CT3	CT4
Độ ẩm (%)	5,22 ± 1,1%	5,13 ± 3,0%	4,35 ± 3,6%	4,95 ± 2,3%
Tỷ trọng biểu kiến (g/ml)	0,62 ± 2,9%	0,66 ± 4,5%	0,77 ± 0,6%	0,78 ± 4,8%
Độ chảy (g/s)	1,10 ± 4,0%	5,22 ± 3,4%	9,01 ± 2,7%	8,51 ± 3,7%

Kết quả cho thấy, công thức 3 và 4 có độ ẩm và độ chảy phù hợp để đóng nang. Tuy nhiên, công thức 3 có độ ẩm thấp hơn độ chảy tốt hơn nên được chọn để tiếp tục nghiên cứu.

3.3. Quy trình bào chế. Quy trình bào chế viên nang tô mộc lô 1.000 viên qua các bước sau:

- Vệ sinh dụng cụ pha chế bằng cồn 96.
- Cân cao dược liệu, tinh bột, avicel với lượng đủ 1.000 viên.

ml ethanol 95% (TT), được dung dịch thử.

+ **Dung dịch đối chiếu:** Lấy 0,5g cao Tô mộc (mẫu đối chiếu), chiết như mô tả ở phần Dung dịch thử.

+ **Cách tiến hành:** Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 µl mỗi dung dịch trên. Sau khi khai triển, để khô bản mỏng, phun dung dịch kali hydroxyd 3% trong methanol (TT) và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại bước sóng 366 nm.

Yêu cầu: Trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có các vết cùng giá trị R_f và cùng màu sắc với các vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Định lượng. Xác định hàm lượng cao tan trong cồn 70% được 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, 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 nang tô mộc. Sau quá trình nghiên cứu, đề tài đã chọn được thành phần công thức của viên nang tô mộc. Công thức cho lô 1.000 viên được trình bày trong Bảng 2. Hàm lượng cao dược liệu được quy về độ ẩm 0%.

Bảng 2. Thành phần công thức của viên nang tô mộc cho lô 1.000 viên

STT	Thành phần	Cho 1 viên (mg)	Lô 1.000 viên (g)
1	Cao Tô mộc	160	160
2	Tinh bột	100	100
3	Avicel	200	200
4	Talc	15	15

3.2. Tính chất của khối bột đóng nang

Tính chất của khối bột của viên nang tô mộc được trình bày trong bảng 3.

- Cho nguyên liệu vào máy xay RT-70, đậy kín nắp.
- Nhào trộn trong 2 phút.
- Xát hạt qua rây 2 mm.
- Sấy khô 6 giờ trong tủ sấy ở 50 °C.
- Sủi hạt qua rây 1 mm.
- Trộn hoàn tất với talc.
- Đóng nang bằng máy vô nang CN-100CL, khuôn 100 lỗ.

Chọn cỡ nang: - Tỷ trọng bột $d_b = 0,77\text{g/ml}$
 - Khối lượng bột thuốc trong 1 viên là $m = 475\text{mg}$;
 - Vây thể tích bột $= 0,62\text{ml}$;
 - Dung tích $0,62\text{ ml}$ gần với dung tích nang số 0 ($0,67\text{ ml}$). Do đó, đề tài chọn nang số 0 để đóng nang.

Đóng nang. Tiến hành đóng nang bằng máy vô nang CN-100CL, hiệu suất đóng nang là 98%. 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 tô mộc là $481,7\text{ mg} \pm 2,85\%$. 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 $20\text{ phút} \pm 4,7\%$ phút.

Tất cả 6 viên đem thử đều đạt yêu cầu về độ rã. Kết quả thử độ rã của viên nang tô mộc được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Thời gian rã của viên nang tô mộc

Viên	Thời gian rã (phút)	Viên	Thời gian rã (phút)
n_1	19	n_4	19,5
n_2	20,5	n_5	19
n_3	21	n_6	21
Thời gian rã trung bình (phút) $= 20 \pm 4,7\%$			

Định tính. Định tính bằng phản ứng hóa học
 - Với dung dịch calci hydroxyd bão hòa (TT), xuất hiện màu đỏ thẫm

- Với dung dịch natri hydroxyd 10% (TT), dung dịch acid hydrochloric 10% (TT) dưới ánh sáng tử ngoại 366 nm: có ánh vàng.

Định tính bằng sắc ký lớp mỏng

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.

Định lượng. Hàm lượng cao tan trong cồn 70° là $113,0\text{mg} \pm 5,1\% > 100\text{mg}$ cao cho 1 viên nang (quy về 0% ẩm).

IV. BÀN LUẬN

Giai đoạn trộn bột đóng vai trò quan trọng trong quá trình bào chế viên nang tô mộc vì ảnh hưởng đến chỉ tiêu độ rã và đồng đều khối lượng. Đề tài đã hoàn thành việc chọn các thông số cho quá trình trộn bột cho lô 1.000 viên, đây là điều kiện thuận lợi để tiến hành nâng cỡ lô bào chế.

Hàm lượng cao tan trong cồn quyết định lượng hoạt chất có trong cao, đảm bảo hiệu quả

điều trị của viên nang. Kết quả chất chiết được trong dược liệu lớn hơn 100 mg cho một viên nang, cho thấy quy trình chiết dược liệu phù hợp, có thể ứng dụng để chiết ở lô lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

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

- Đã điều chế cao Tô mộc 30% ẩm.
- Xây dựng công thức và bào chế viên nang tô mộc.
- Kiểm nghiệm viên nang tô mộc đạt các yêu cầu về chất lượng của viên nang.

KIẾN NGHỊ

Dựa vào những kết quả đạt được và tiềm năng sử dụng của chế phẩm, đề tài có một số kiến nghị cho các nghiên cứu tiếp theo như sau:

- Tiêu chuẩn hóa nguyên liệu và thành phẩm dựa trên các phương pháp phân tích hiện đại.
- Nghiên cứu độc tính bất thường 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. Yim Dong-Gyun, Seo Jin-Kyu, Yum Hyeon-Woong, Zahid Md Ashrafuzzaman, Park Jun-Young, Parvin Rashida, Go Jonghyun, Jin Sang-Keun, Koo Ok-Kyung, Yang Han-Sul, Effects of Caesalpinia sappan L. extract on the color stability, antioxidant and antimicrobial activity in cooked pork sausages during cold storage, LWT, Vol 112, 2019.
3. Supinya Tewtrakul, Pattreeya Tungcharoen, Teeratad Sudsai, Chatchanok Karalai, Chanita Ponglimanont, Orapun Yodsauoe, Anti-inflammatory and Wound Healing Effects of Caesalpinia sappan L., Phytotherapy Research, Vol 29, Issue 6, 2015.
4. Moon Hyung-In, Chung Ill-Min, Seo Su-Hyun, Kang Eun-Young, Protective effects of 3'-deoxy-4-O-methyl episappanol from Caesalpinia sappan against glutamate induced neurotoxicity in primary cultured rat cortical cells, Phytotherapy Research, Vol 24, Issue 3, 2009.
5. Jung Eui-Gil, Han Kook-Il, Hwang Seon Gu, Kwon Hyun-Jung, Patnaik Bharat Bhusan, Yong Hyun Kim, Han Man-Deuk, Brazilin isolated from Caesalpinia sappan L. inhibits rheumatoid arthritis activity in a type-II collagen induced arthritis mouse model, BMC Complementary Medicine and Therapies 15, 2015.
6. Jung Eui-Gil, Han Kook-Il, Kwon Hyun-Jung, Patnaik Bharat Bhusan, Kim Wan-Jong, Hur Gang Min, Nam Kung-Woo, Han Man-Deuk, Anti-inflammatory activity of sappanchalcone isolated from Caesalpinia sappan L. in a collagen-induced arthritis mouse model, Archives of Pharmacal Research 38, 2015, 973 – 983.