

BÀO CHẾ VI NANG DICLOFENAC NATRI TAN TRONG RUỘT BẰNG PHƯƠNG PHÁP SẤY PHUN

Nguyễn Thị Linh Tuyền*, Trần Thị Tuyết Phụng, Trần Thị Thuý Vy

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: ntluyen@ctump.edu.vn

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: kỹ thuật tạo vi nang không những giúp che giấu mùi vị khó chịu, tránh tương kỵ, tăng độ ổn định, độ tan của dược chất mà còn giúp kiểm soát quá trình giải phóng và hấp thu trong cơ thể, làm cho dược chất giải phóng tại vùng hấp thu tối ưu. **Mục tiêu nghiên cứu:** khảo sát các yếu tố như ảnh hưởng của dung môi, nồng độ của polymer, điều kiện phun sấy tạo vi nang đến quá trình bào chế vi nang. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** đối tượng nghiên cứu là vi nang diclofenac natri với polymer Eudragit® L100. Khảo sát ảnh hưởng của 3 loại dung môi (ethanol, acetone, isopropyl alcohol), ảnh hưởng của nồng độ polymer (1%, 3%, 5%, 7%, 9%) so với dược chất (kl/kl) và điều kiện phun sấy tạo vi nang (nhiệt độ khí vào, tốc độ dòng, tốc độ quạt) đến quá trình tạo vi nang nhằm tạo vi nang có hiệu suất phun sấy là cao nhất và độ ẩm vi nang là thấp nhất. **Kết quả:** đã xác định được dung môi, nồng độ của polymer và điều kiện phun sấy vi nang diclofenac: dung môi ethanol, nồng độ polymer Eudragit L100 với nồng độ 3%, điều kiện phun sấy vi nang với nhiệt độ khí vào 85°C, tốc độ dòng 3 vòng/phút, tốc độ quạt 15 m³/h. **Kết luận:** đã bào chế vi nang diclofenac tan trong ruột bằng phương pháp sấy phun với hiệu suất phun sấy tối đa (49,89%) và độ ẩm của vi nang (2,72% < 4%).

Từ khoá: vi nang, diclofenac natri, sấy phun.

ABSTRACT

FORMULATION OF SPRAY-DRIED SODIUM DICLOFENAC ENTERIC-COATED MICROCAPSULES

Nguyen Thi Linh Tuyen, Tran Thi Tuyen Phung, Tran Thi Thuy Vy

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: microcapsulation technique not only helps to hide unpleasant taste, avoid incompatibility, increase stability and solubility of the pharmaceutical substance but also helps control the release and absorption process in the body, making the active ingredient launch at the optimal absorption. **Objectives:** Survey a number of factors affecting the microcapsulation process such as the effect of solvents, the concentration of the polymer, spray drying conditions to create microcapsules. **Materials and methods:** the materials were diclofenac sodium microcapsules with Eudragit® L100. Survey the effect of 3 solvents (ethanol, acetone, isopropyl alcohol), the effect of the polymer concentration (1%, 3%, 5%, 7%, 9%) compared with the active ingredients (w/w) and spray drying parameters (inlet drying air temperature 80°C, 85°C, 90°C, 95°C; pump speed input 1, 3, 5 cycles per minute; fan speed 15, 30 m³/h) to the microcapsulation process to create microcapsules with the highest spray drying efficiency and the lowest microcapsules moisture. **Results:** determined ethanol solvent, Eudragit L100 polymer concentration with 3% and spray drying parameters with inlet drying air temperature 85°C; pump speed input 3 cycles per minute; fan speed 15 m³/h. **Conclusion:** sodium diclofenac enteric-coated microcapsules by spray drying method with maximum spray drying efficiency (49.89%) and microcapsules moisture (2.72% < 4%).

Keywords: microcapsules, sodium diclofenac, spray-dried.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Diclofenac là một trong những thuốc NSAIDs được dùng phổ biến điều trị hiệu quả giảm đau, chống viêm như đau nửa đầu, đau bụng kinh nguyệt, đau do viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, viêm cột sống dính khớp... hoặc đau sau phẫu thuật, đau sau

chấn thương do viêm. Bên cạnh tác dụng giảm đau, chống viêm rất tốt, diclofenac có một số tác dụng không mong muốn, đặc biệt là gây tổn hại niêm mạc dạ dày- tá tràng và gây xuất huyết tiêu hóa [1].

Các tác dụng không mong muốn này có thể được khắc phục bằng hệ phân phối thuốc có kiểm soát giúp hoạt chất phóng thích tại ruột. Hiện nay trên thị trường, các biệt dược có chứa diclofenac nổi tiếng như Voltaren[®], Arthrotec[®], Zorvolex[®]... chủ yếu đều được bào chế dưới dạng viên tan trong ruột. Các nghiên cứu gần đây hướng tới phát triển dạng thuốc tan trong ruột thông qua các hệ phóng thích có kiểm soát như vi nang, hạt nano và liposom... nhằm giúp cải thiện sinh khả dụng cũng như bảo vệ hoạt chất không bị phân hủy trong môi trường acid, làm giảm tác dụng không mong muốn [3,5]. Chính vì lý do trên “Bào chế vi nang diclofenac natri tan trong ruột bằng phương pháp sấy phun” nhằm tăng độ ổn định, độ tan của dược chất, che giấu mùi vị khó chịu, tránh tương kỵ mà còn giúp dược chất giải phóng tại vùng hấp thu tối ưu, với tốc độ và mức độ mong muốn, với mục tiêu là khảo sát ảnh hưởng của dung môi, nồng độ của polymer, điều kiện phun sấy tạo vi nang đến quá trình bào chế vi nang.

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 diclofenac sodium đạt tiêu chuẩn USP43 và các tá dược như Eudragit[®] L100, PEG 6000, talc, Starch 1500 đều đạt tiêu chuẩn của nhà sản xuất.

Chuẩn đối chiếu

Diclofenac sodium hàm lượng 99,8% $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ do Viện kiểm nghiệm TPHCM cung cấp, số lô QT005 121116.

Thiết bị nghiên cứu

Máy sấy phun (Labplant Spray SD-06AG), máy quang phổ tử ngoại khả kiến (Hitachi), cân hồng ngoại (MX-50), máy đo tốc độ chảy (Erweka GTL), máy đo độ hòa tan (Pharmatest), máy đo pH (Dynamica), máy khuấy từ (C-MAG HS10), máy đo tỷ trọng biểu kiến (Pharmatest).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Quy trình bào chế

Cân các nguyên liệu gồm diclofenac natri, Eudragit[®] L100, PEG 6000, talc, Starch 1500. Cân dung môi (ethanol/acetone/isopropyl alcohol) vào becher đặt trên máy khuấy từ, khuấy 200 vòng/phút. Hòa tan lần lượt Eudragit[®] L100 và PEG 6000 vào dung môi. Sau khi Eudragit[®] L100 và PEG 6000 tan hoàn toàn, phân tán lần lượt diclofenac sodium, Starch 1500, talc vào dung dịch, khuấy trong 15 phút. Hỗn dịch này đem tạo vi nang bằng máy phun sấy.

Khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến quá trình bào chế vi nang như sau:

Khảo sát ảnh hưởng của dung môi (ethanol, acetone, isopropyl alcohol).

Khảo sát nồng độ polymer (1%, 3%, 5%, 7%, 9%).

Khảo sát điều kiện phun sấy (nhiệt độ khí vào, tốc độ dòng, tốc độ quạt).

Khảo sát ảnh hưởng của dung môi

Dung môi sử dụng có ảnh hưởng đến hiệu suất phun sấy và hình dạng vi nang do khả năng tan của polymer trong từng loại dung môi là khác nhau với cùng điều kiện phun

sấy (nhiệt độ 85°C, tốc độ dòng 3 vòng/phút, tốc độ quạt 30 m³/h và áp suất 2,5 bar). Công thức được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Thành phần công thức khảo sát dung môi

Công thức	CT1	CT2	CT3
Diclofenac natri (g)	40	40	40
Eudragit® L100 (g)	1,2	1,2	1,2
PEG 6000 (g)	0,12	0,12	0,12
Starch 1500 (g)	2,68	2,68	2,68
Talc (g)	0,4	0,4	0,4
Ethanol (g)	400	-	-
Aceton (g)	-	400	-
Isopropyl alcohol (g)	-	-	400
Tổng (g)	444,4	444,4	444,4

Yêu cầu: vi nang thu được có hiệu suất phun sấy (Y₁) là cao nhất và độ ẩm của vi nang (Y₂) là thấp nhất (≤ 4%). Đồng thời đánh giá sự ảnh hưởng của dung môi lên hình dạng và bề mặt vi nang.

Hiệu suất phun sấy (Y₁) được tính bằng công thức: $\%Y_1 = \frac{M_s}{M_d} \times 100$

M_s: lượng vi nang thu được sau khi phun sấy

M_d: tổng lượng chất rắn có trong dịch đem phun sấy ban đầu

Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ polymer

Tiến hành khảo sát 5 nồng độ polymer (1%, 3%, 5%, 7%, 9%) so với dược chất (kl/kl) tương ứng lần lượt với CT4, CT5, CT6, CT7, CT8 trong cùng điều kiện phun sấy như nhiệt độ 85°C, tốc độ dòng 3 vòng/phút, tốc độ quạt 30 m³/h và áp suất 2,5 bar. Các công thức được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Thành phần công thức khảo sát tỷ lệ giữa polyme và dược chất

Công thức	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8
Diclofenac natri (g)	20	20	20	20	20
Eudragit L100 (g)	0,2	0,6	1	1,4	1,8
PEG 6000 (g)	0,02	0,06	0,1	0,14	0,18
Talc (g)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Starch 1500 (g)	1,78	1,34	0,9	0,46	0,02
Dung môi (g)	200	200	200	200	200
Tổng (g)	222,2	222,2	222,2	222,2	222,2

Yêu cầu: thử độ hòa tan, vi nang có đặc tính tan trong ruột. Đạt khi hàm lượng phóng thích dược chất ≤ 10% trong giai đoạn môi trường acid, ≥ 80% trong cả 2 giai đoạn môi trường acid và đệm pH 6,8. Đồng thời đánh giá sự ảnh hưởng của nồng độ polymer lên kích thước, hình dạng và bề mặt vi nang.

Khảo sát điều kiện phun sấy vi nang

Nhiệt độ khí vào, tốc độ dòng và tốc độ quạt là thông số quy trình có ảnh hưởng lớn đến quá trình bào chế vi nang bằng phương pháp phun sấy, trong đó áp suất khí nén được chọn cố định là 2,5 bar và các biến thông số phun sấy khác như sau:

Nhiệt độ khí vào (°C): 80, 85, 90, 95

Tốc độ dòng (vòng/phút): 1, 3, 5

Tốc độ quạt (m³/h): 15, 30

Bảng 3. Các điều kiện phun sấy được khảo sát

Điều kiện phun sấy	CT9	CT10	CT11	CT12	CT13	CT14	CT15
X ₁	80	85	90	95	X _{1T}	X _{1T}	X _{1T}
X ₂	3	3	3	3	5	1	X _{2T}
X ₃	30	30	30	30	30	30	15

Với X₁: nhiệt độ khí vào (°C), X₂: tốc độ dòng (vòng/phút), X₃: tốc độ quạt (m³/h)

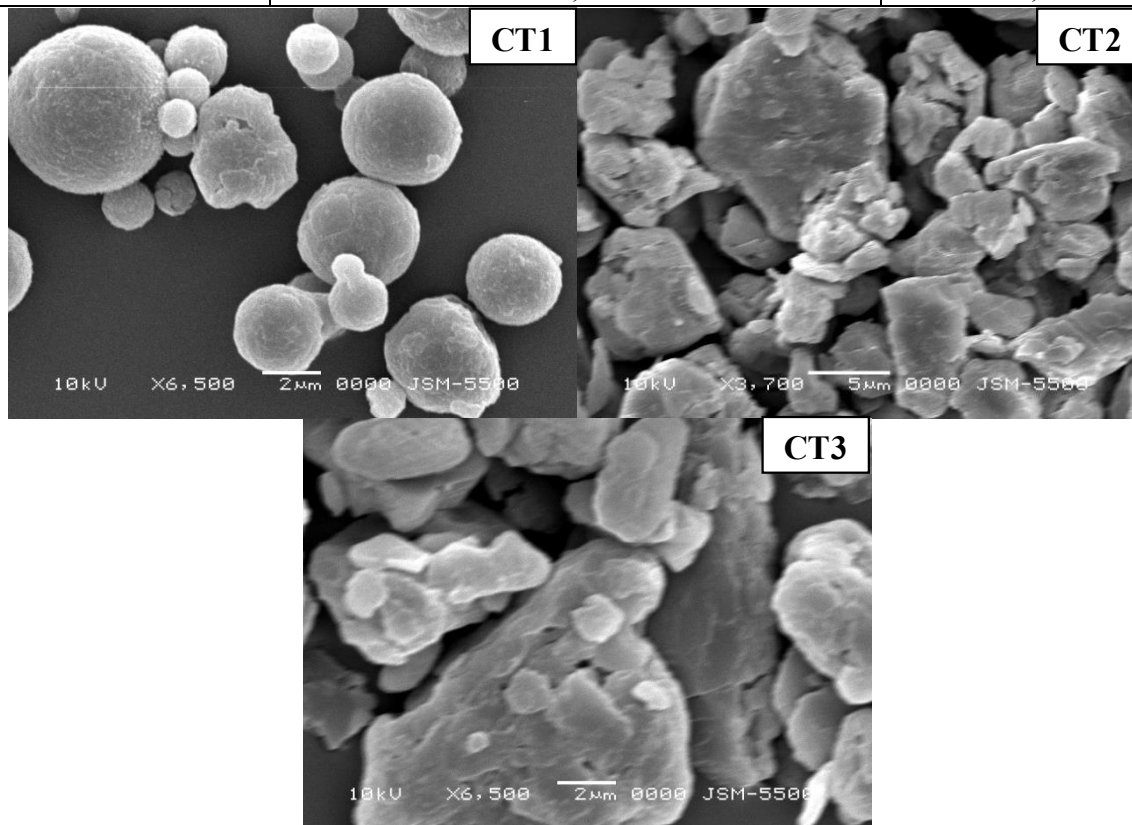
Yêu cầu: vi nang thu được có hiệu suất phun sấy (Y₁) là cao nhất và độ ẩm của vi nang (Y₂) là thấp nhất (≤ 4%).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Khảo sát ảnh hưởng của dung môi

Bảng 4. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của dung môi

Công thức	Hiệu suất phun sấy (%)	Độ ẩm (%)
CT1	41,11	2,63
CT2	38,34	3,14
CT3	34,53	2,54



Hình 1. Hình ảnh chụp SEM của vi nang diclofenac natri ở CT1, CT2, CT3

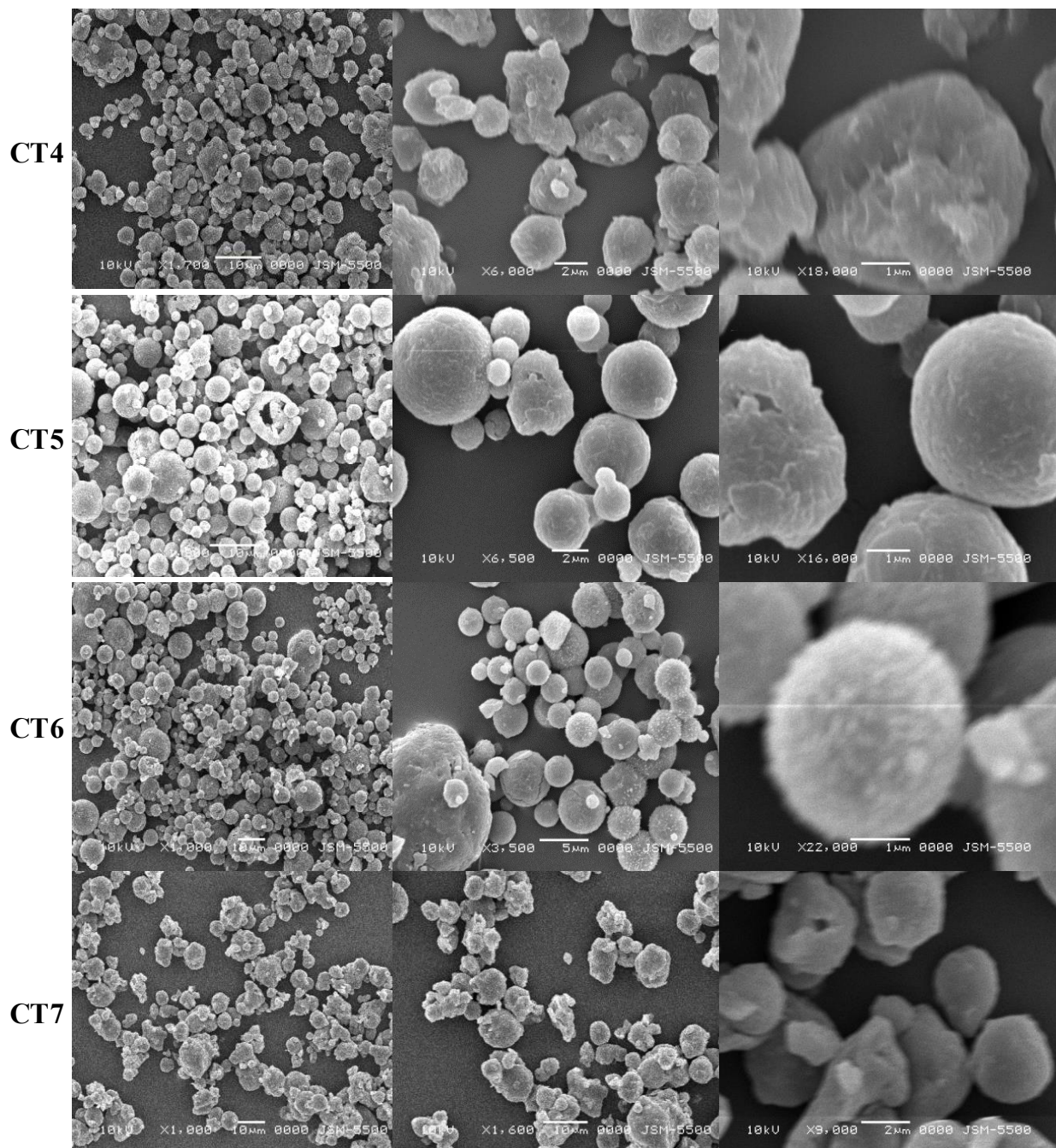
Nhận xét: kết quả cho thấy CT1 và CT3 có độ ẩm lần lượt là 2,63% và 2,54% là thấp nhất. Tuy nhiên, CT1 có hiệu suất phun sấy là cao nhất 41,11% và vi nang có dạng hình cầu. Do đó, CT1 có dung môi là ethanol được chọn để khảo sát tiếp theo.

Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ polymer

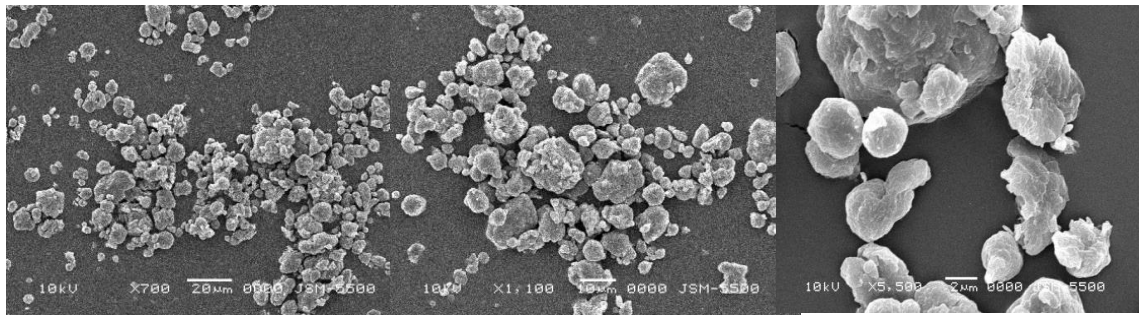
Kết quả giải phóng hoạt chất của các công thức có nồng độ polymer khác nhau được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5. Kết quả độ hòa tan của CT4, CT5, CT6, CT7, CT8

GPHC (%)		CT4	CT5	CT6	CT7	CT8
Acid pH 1,2		1,19	0,41	0,23	0,47	0
Phosphat pH 6,8	15 phút	59,47	53,32	60,17	22,26	20,34
	60 phút	83,89	86,08	83,06	68,27	58,68



CT8



Hình 2. Hình SEM CT4, CT5, CT6, CT7, CT8 với độ phóng đại khác nhau

Nhận xét: cả 5 CT đều giải phóng $\leq 10\%$ trong môi trường acid, tuy nhiên chỉ CT4, CT5, CT6 có độ giải phóng hoạt chất $\geq 80\%$ trong cả 2 môi trường (đạt tính tan trong ruột) với CT5 có độ giải phóng hoạt chất là cao nhất (86,08%). Đồng thời CT5 các hạt vi nang có kích thước tương đối đồng đều hơn, hình dạng vi nang có dạng hình cầu rõ rệt, bề mặt hạt láng mượt hơn so với các công thức khác. Do đó, CT5 với nồng độ polymer là 3% được chọn để thực hiện khảo sát tiếp theo.

Khảo sát điều kiện phun sấy vi nang

Kết quả khảo sát điều kiện phun sấy vi nang được trình bày trong bảng 6.

Bảng 6. Kết quả khảo sát điều kiện phun sấy vi nang diclofenac natri

Điều kiện phun sấy	CT9	CT10	CT11	CT12	CT13	CT14	CT15
X ₁	80	85	90	95	85	85	85
X ₂	3	3	3	3	5	1	3
X ₃	30	30	30	30	30	30	15
Y ₁	41,75	45,22	48,19	52,06	37,39	45,31	49,89
Y ₂	5,51	2,35	4,11	7,09	5,27	4,33	2,72

Với X₁: nhiệt độ khí vào (°C), X₂: tốc độ dòng (vòng/phút), X₃: tốc độ quạt (m³/h), Y₁: hiệu suất phun sấy (%), Y₂: độ ẩm (%).

Nhận xét: từ kết quả trên cho thấy CT15 là điều kiện phun sấy vi nang cho hiệu suất phun sấy tối đa (49,89%) và độ ẩm vi nang (2,72% < 4%). Do vậy, điều kiện phun sấy ở CT15 được chọn để bào chế vi nang diclofenac sodium.

IV. BÀN LUẬN

Dung môi là thành phần quan trọng trong quá trình tạo vi nang. Việc lựa chọn dung môi căn cứ vào một số yếu tố như:

Hòa tan được polymer và ở nồng độ polymer nhỏ (2-10%) không được cho dung dịch có độ nhớt quá lớn.

Dễ dàng phân tán được các thành phần khác trong hệ dung môi.

Có thể làm khô nhanh và không gây ô nhiễm môi trường.

Các dung môi thường dùng như là nước, ethanol, aceton, isopropyl alcohol... Nước thường được lựa chọn đầu tiên vì rẻ, không bắt cháy, không gây ô nhiễm nhưng polymer Eudragit® L 100 không có khả năng hòa tan hoặc phân tán vào nước do vậy cần dùng dung môi hữu cơ. Ngoài ra, dung môi hữu cơ còn được lựa chọn do khả năng bốc hơi nhanh hơn nước, cần một năng lượng hóa hơi thấp hơn nhiều so với nước. Nghiên cứu lựa chọn 3 loại dung môi ethanol, aceton, isopropyl alcohol đều là những dung môi ít độc, ít nguy cơ ảnh hưởng đến con người nằm trong hướng dẫn dung môi tồn dư của USP43.

Thực nghiệm còn cho thấy việc lựa chọn dung môi để bào chế vi nang còn có thể ảnh hưởng đến hình dạng và bề mặt vi nang. Ngoài ra, dung môi hòa tan tốt polymer sẽ

cho vi nang có dạng hình cầu và ngược lại. Khi dung môi bắt đầu bốc hơi từ bề mặt của giọt lỏng được phun ra thì một lớp rắn polymer được hình thành. Lúc này, có 2 trường hợp xảy ra:

Đối với dung môi hòa tan tốt polymer, lực tương tác giữa polymer – dung môi lớn hơn, quá trình bay hơi diễn ra chậm hơn, polymer có đủ thời gian khuếch tán ra bề mặt và hình thành lớp vỏ xốp một cách từ từ, giúp cho dung môi bên trong hạt tiếp tục có thể thoát ra. Điều này cho phép sự bay hơi hoàn toàn của dung môi, hình thành hạt có dạng cầu và đồng nhất (trường hợp ethanol).

Ngược lại, đối với dung môi hòa tan polymer kém hơn, sự kết tụ nhanh giữa polymer – polymer làm sự hóa rắn hình thành lớp vỏ trong quá trình sấy diễn ra nhanh chóng. Điều này khiến cho dung môi bên trong hạt thoát ra khó khăn hơn, đồng thời không đủ thời gian để polymer tái sắp xếp trên bề mặt hạt, dẫn đến tạo nên hạt gồ ghề, có những lỗ vỡ to trên bề mặt hạt hoặc tạo hạt có vỏ bị gấp, nhăn lại do áp lực từ quá trình bay hơi dung môi và hình thành vỏ [2]

Nồng độ polymer của dịch phun không chỉ ảnh hưởng đến độ giải phóng hoạt chất mà còn ảnh hưởng đến hình thái vi nang. Nồng độ polymer cao giúp hoạt chất được vi nang hóa tốt hơn được giải thích theo 2 cách sau:

Khi nồng độ polymer cao, polymer kết tụ nhanh hơn trên bề mặt của pha phân tán và ngăn cản sự khuếch tán của hoạt chất qua ranh giới của 2 pha.

Nồng độ polymer cao làm tăng độ nhớt của dung dịch và cản trở sự khuếch tán hoạt chất bên trong long giọt phun.

Tuy nhiên, khi nồng độ polymer tiếp tục tăng ở CT7, CT8 độ nhớt dịch phun tăng, tương tác polymer-polymer tăng dẫn đến kết tụ hình thành vỏ nhanh hơn, làm cản trở sự bay hơi của dung môi, hạt tạo ra không những to hơn, cấu trúc đặc hơn, vỏ dày hơn mà còn có bề mặt hạt gồ ghề, nứt nẻ hoặc có lỗ vỡ do áp lực từ quá trình bay hơi dung môi và hình thành vỏ. Điều này dẫn tới độ hòa tan thấp.

Thêm vào đó, các thông số của quá trình phun sấy có ảnh hưởng đến vi nang thu được như nhiệt độ sấy cao làm cho bề mặt giọt kết tụ nhanh nên độ ẩm vi nang thường thấp. Tăng tốc độ dòng có thể làm tăng đường kính hạt, tốc độ dòng nhỏ có thể cho hiệu suất phun sấy cao hơn.

V. KẾT LUẬN

Đã bào chế vi nang diclofenac natri tan trong ruột đạt yêu cầu với các thông số như dung môi là ethanol, nồng độ polymer là 3% và điều kiện phun sấy vi nang là nhiệt độ khí vào 85°C, tốc độ vòng 3 vòng/phút, tốc độ quạt 15 m³/h cho hiệu suất phun sấy tối đa (49.89%) và độ ẩm của vi nang (2.72% < 4%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2009), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, NXB Y học, tr.1084-1093.
2. Khalida Rizvi, Rebecca J. Green, Michael Donaldson, Adrian C. Williams (2011), “Production of pH-Responsive Microparticles by Spray Drying: Investigation of Experimental Parameter Effects on Morphological and Release Properties”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol.100, pp. 566–579.
3. N. Venkata Naga Jyothi, P. Muthu Prasanna, Suhas Narayan Sakarkar, K. Surya Prabha, P. Seetha Ramaiah and G. Y Srawan (2010), “Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency”, *Journal of Microencapsulation*, 27(3), pp. 187-197.

- 9Patricia McGettigan, David Henry (2013), “Use of Non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: An examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries”, *PLOS medicine*, 10(2), pp. 1-6.
4. Srikanth A, Nagaveni P, SaravanaKumar K, Prasanna Raju Y (2013), “Fabrication and characterization of diclofenac sodium loaded microcapsules”, *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, Vol.4(3), pp. 1132-1137.
5. USP43-NF38 (2019), The United States Pharmacopiedial Convention.

(Ngày nhận bài: 19/09/2020 - Ngày duyệt đăng: 14/12/2020)

CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA NGƯỜI BỆNH SAU ĐIỀU TRỊ NHỒI MÁU CƠ TIM

Nguyễn Văn Trung^{1*}, Nguyễn Thị Hồng Tuyền¹,
Đặng Thị Thùy Mỹ¹, Vũ Trí Thanh²

1. Trường Đại học Trà Vinh

2. Bệnh viện Trường Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

*Email: trungnguyen@tvu.edu.vn

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chất lượng cuộc sống (CLCS) được dùng trong đánh giá tình trạng sức khỏe của người có bệnh mạch vành sau điều trị nội khoa và ngoại khoa. **Mục tiêu nghiên cứu:** đánh giá chất lượng cuộc sống và một số yếu tố liên quan của người bệnh sau điều trị nhồi máu cơ tim tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Thiết kế nghiên cứu cắt ngang trên 146 người bệnh đã được chẩn đoán và điều trị nhồi máu cơ tim (NMCT) cấp tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh từ 1/4/2017 đến 30/6/2017. **Kết quả nghiên cứu:** điểm số vai trò thể chất và sức khỏe tổng quát là $34,8 \pm 22,7$ và $33,2 \pm 18,5$, phản ánh sự đánh giá của người bệnh về sức khỏe của bản thân rất kém. **Kết luận:** người bệnh sau điều trị NMCT cấp cảm nhận sức khỏe thể chất bị giới hạn nhiều các chức năng. Phục hồi chức năng tim mạch cần được quan tâm để cải thiện CLCS của người bệnh.

Từ khóa: chất lượng cuộc sống, nhồi máu cơ tim, SF-36

ABSTRACT

QUALITY OF LIFE AMONG POST-MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

Nguyen Van Trung^{1*}, Nguyen Thi Hong Tuyen¹,
Dang Thi Thuy My¹, Vu Tri Thanh²

1. Tra Vinh University

2. University Medical Center, Ho Chi Minh City

Background: Quality of life (QoL) has been popularly used in assessment of health state among coronary artery disease patients undergone both medical and surgical therapies. **Objectives:** to evaluate QoL and associated factors among post-MI patients following up at University Medical Center, Ho Chi Minh City. **Materials and methods:** the cross-sectional study was conducted on 146 participants diagnosed and treated with acute MI and continued following up at Examination Ward in University Medical Center, Ho Chi Minh City from April 1st 2017 to June 30th 2017. **Results:** the low domains of role limitation due to physical functioning and general health (RP: 34.8 ± 22.7 and GH: 33.2 ± 18.5) showed patient' self-assessment about