

- quân dân y tỉnh Đồng Tháp. Luận văn chuyên khoa cấp II. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ; 2021.
4. **de Vries E. F., Los J., de Wit G. A., Hakkaart-van Roijen L.** Patient, family and productivity costs of end-stage renal disease in the Netherlands; exposing non-healthcare related costs. BMC nephrology. 2021. 22(1), 1-9.
 5. **Lee C. C., Hsu C. C., Lin M. H., Sunq J. M., Kuo T. H.** Healthcare utilization and expenditure among individuals with end-stage kidney disease in Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association. 2022. 121. 47-55.
 6. **Nguyen T. H. Y., Le P. T. N., Tri P. N., Truong V. D., Le T. T. T. et al.** The Economic Burden of Chronic Kidney Disease in Vietnam. Health Services Insights. 2021. 14. 1-6.
 7. **USRDS.** Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities End Stage Renal Disease: Chapter 1. 2023.
 8. **Zhang H., Zhang C., Zhu S., Ye H., Zhang D.** Direct medical costs of end-stage kidney disease and renal replacement therapy: a cohort study in Guangzhou City, southern China. BMC health services research. 2020. 20. 1-14.

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NANG POMEPOSE TỪ QUẢ BƯỞI NON

Nguyễn Hoàng Chung¹, Trương Minh Nhật¹, Nguyễn Thanh Hà²,
Trương Văn Đạt¹, Nguyễn Hữu Lạc Thủy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng quy trình bào chế viên nang từ quả Bưởi non. **Đối tượng và phương pháp:** Cao chiết bưởi non được đánh giá tính tương thích với một số tá dược thông dụng và được khảo sát lựa chọn công thức và quy trình bào chế viên nang PomePose. **Kết quả:** Cao chiết bưởi non tương thích với các tá dược CSD tỷ trọng thấp, MgCO₃, Florite R, MC-102, aerosil, magnesi stearat, natri croscarmellose và với hỗn hợp các tá dược. Viên nang BN được bào chế theo phương pháp xát hạt ướt với các thành phần: 250 mg cao BN; 160 mg CSD; 22 mg avicel 102; 9 mg natri croscarmellose; 4,5 mg magnesi stearat; 4,5 mg colloidal silicon dioxid. Viên nang đạt yêu cầu về độ rã, độ đồng đều khối lượng và ổn định sau 14 ngày bảo quản ở điều kiện khắc nghiệt (nhiệt độ 60 °C, độ ẩm 75 %). Hàm lượng naringin trong viên nang bưởi non là 53,89 mg/viên. **Kết luận:** Nghiên cứu đã xây dựng thành công công thức và quy trình bào chế viên nang BN quy mô 1.000 viên/mé. Quy trình bào chế ổn định và có thể áp dụng trên quy mô sản xuất lớn hơn.

Từ khóa: Bưởi non, viên nang PomePose, quy trình bào chế.

SUMMARY

FORMULATION OF POMEPOSE HARD CAPSULE FROM IMMATURE POMELO

Objectives: To formulate the hard capsule from immature pomelo. **Subjects and Methods:** Immature pomelo extract was evaluated for compatibility with several common excipients then investigated the formula and preparation process for PomePose capsules. **Results:** Immature pomelo extract was compatible with low density CSD, MgCO₃,

Florite R, avicel-102, aerosil, magnesium stearate, sodium croscarmellose. PomePose capsules were prepared by wet granulation technique with the following ingredients: 250 mg of immature pomelo extract; 160 mg of CSD; 22 mg of avicel 102; 9 mg of sodium croscarmellose; 4.5 mg of magnesium stearate; and 4.5 mg of aerosil. The capsules met the requirements for disintegration, mass uniformity and stability after 14 days of storage at extreme conditions (temperature 60 °C, relative humidity 75 %). The content of naringin in PomePose capsules was 53.89 mg. **Conclusion:** The research has successfully developed the formula and process of preparing PomPose capsules with a scale of 1,000 tablets/batch. The preparation process is stable and can be applied on a larger scale of production.

Keywords: Immature pomelo, PomePose capsule, preparation process.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tình trạng thừa cân, béo phì ở người trưởng thành đang ngày càng trở nên phổ biến và là một vấn nạn lớn của Việt Nam nói riêng và của thế giới nói chung bởi trong giai đoạn từ năm 1975 đến năm 2016, tỷ lệ béo phì trên toàn thế giới tăng gần gấp 3 lần [8]. Năm 2019, ước tính có khoảng 38,2 triệu trẻ em dưới 5 tuổi bị thừa cân, béo phì, trong đó 50 % sống ở châu Á. Ở Việt Nam, tỷ lệ người bị thừa cân, béo phì tăng nhanh từ 12,0% (năm 2010) lên 17,5% (năm 2015), đặc biệt là ở đối tượng từ 25 – 64 tuổi [2].

Béo phì là yếu tố nguy cơ của các bệnh lý như tăng huyết áp, đái tháo đường type 2, gout, thoái hóa khớp, đột quỵ và ung thư. Với xu hướng sử dụng các thuốc có nguồn gốc thiên nhiên trong hỗ trợ giảm cân, hạ mỡ, bưởi non (BN) đang là một dược liệu tiềm năng bởi đây là nguồn nguyên liệu dư phẩm trong quá trình nuôi trồng và chăm sóc cây bưởi.

Quả BN là quả non, chưa trưởng thành của

¹Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

²Viện Kiểm Nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Lạc Thủy

Email: nguyenuuulacthuy@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 11.8.2023

Ngày duyệt bài: 25.8.2023

cây bưởi (*Citrus grandis* L. Osbeck, Rutaceae). Cây bưởi được trồng phổ biến ở Việt Nam, một số tỉnh thành có sản lượng lớn như Vĩnh Long, Bến Tre, Đồng Nai, Phú Thọ,... Một số thành phần hóa học trong vỏ quả bưởi, hoa và lá bưởi như tinh dầu, flavonoid, coumarin, limonoid,... [3,6] thể hiện nhiều tác dụng sinh học hữu ích như chống oxy hóa, kháng viêm, hạ lipid máu,... [4,5,7].

Bưởi non là một loại dược liệu có nhiều tác dụng dược lý tiềm năng. Tuy nhiên, khoảng 30 % loại dược liệu này bị loại bỏ trong quá trình chăm sóc vườn bưởi để cây tập trung dinh dưỡng cho những quả còn lại được phát triển tốt. Chính vì thế, tận dụng nguồn BN để phát triển một sản phẩm bảo vệ sức khỏe cho người tiêu dùng sẽ giúp giải quyết các vấn đề lãng phí và ô nhiễm môi trường. Hiện nay, chưa có chế phẩm bảo vệ từ quả BN trên thị trường, do đó chúng tôi tiến hành đề tài "*Nghiên cứu bào chế viên nang PomePose từ quả Bưởi non*".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nguyên liệu: Bưởi non được thu hái ở tỉnh Bến Tre vào tháng 06/2021. Dược liệu sau khi

thu hái được rửa sạch, cắt lát, phơi khô (độ ẩm < 10 %) và xay qua rây 180/125 thành bột mịn.

Đối tượng nghiên cứu: Cao BN được chiết xuất bằng dung môi ethanol được dụng, đạt chất lượng theo tiêu chuẩn cơ sở.

Dung môi, hóa chất: Colloidal silicon dioxide (CSD) tỷ trọng thấp, magnesi carbonat, florite R, avicel-102, magnesi stearat, aerosil, natri croscarmellose, acetonitril, methanol (J.T.Baker); acid acetic, acid formic (Supleco, Sigma Aldrich), chuẩn naringin (98,6%, LC61115) được cung cấp bởi AK Scientific.

Trang thiết bị: máy trộn siêu tốc, máy xát hạt trục đứng, máy sấy tầng sôi, tủ sấy, máy trộn hoàn tất, máy đóng nang, máy thử độ rã,...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Đánh giá tính tương thích của cao BN và tá dược

Tiến hành trộn cao BN với một số tá dược theo Bảng 1. Hỗn hợp sau khi trộn được sấy ở 50°C đến độ ẩm dưới 5% (nếu cần thiết), đóng vào các lọ thủy tinh và bảo quản ở điều kiện khắc nghiệt (nhiệt độ 60°C, độ ẩm tương đối 75%) trong 1 tháng. Đánh giá cảm quan của các mẫu lưu sau 1 tháng bảo quản.

Bảng 1. Bảng chuẩn bị mẫu đánh giá tính tương thích của cao BN với tá dược

| Hỗn hợp | Tỷ lệ | | | | | | | |
|---------|--------|-----|-------------------|-----------|------------|---------|-----------------|-------|
| | Cao BN | CSD | MgCO ₃ | Florite R | avicel-102 | Aerosil | Magnesi stearat | NaCCM |
| 1 | 1 | 2 | - | - | - | - | - | - |
| 2 | 1 | - | 2 | - | - | - | - | - |
| 3 | 1 | - | - | 2 | - | - | - | - |
| 4 | 1 | - | - | - | 2 | - | - | - |
| 5 | 1 | - | - | - | - | 2 | - | - |
| 6 | 1 | - | - | - | - | - | 2 | - |
| 7 | 1 | - | - | - | - | - | - | 2 |

Chú thích: CSD (colloidal silicon dioxide), NaCCM: natri croscarmellose

2.2.2. Khảo sát loại và tỷ lệ tá dược hút.

Tiến hành cân lượng cao tương ứng với 10 g cao BN (quy về khan), thêm tá dược hút và trộn đều đến khi thu được cốm có thể chất tươi xốp, khô ráo và có hạt đều, ghi nhận lượng tá dược hút sử dụng. Khi tìm được lượng tá dược hút phù hợp, tiến hành trên 3 công thức khác nhau với lượng cao BN quy về khan là 25 g, bằng cách tăng giảm lượng tá dược hút khoảng 2 g so với lượng tìm được.

Trộn một lượng cao BN nguyên liệu có độ ẩm thích hợp tương đương với 25,00 g cao khan với tá dược trong thời gian 30 giây, đánh giá về cảm quan về tính chất, màu sắc. Sấy cốm đến độ ẩm < 5%, lấy 2g cốm trải ra giấy, theo dõi ở điều kiện thường trong 1 tuần và đánh giá cảm quan.

Khảo sát loại và tỷ lệ tá dược hút theo Bảng 2.

Bảng 2. Các công thức khảo sát loại và tỷ lệ tá dược hút

| Công thức | Cao BN quy về khan | CSD | Florite R | MgCO ₃ nặng |
|-----------|--------------------|--------|-----------|------------------------|
| 1a | 25,00 g | m - 2g | - | - |
| 1b | 25,00 g | m g | - | - |
| 1c | 25,00 g | m + 2g | - | - |
| 2a | 25,00 g | - | m - 2g | - |
| 2b | 25,00 g | - | m g | - |
| 2c | 25,00 g | - | m + 2g | - |
| 3a | 25,00 g | - | - | m - 2g |
| 3b | 25,00 g | - | - | m g |
| 3c | 25,00 g | - | - | m + 2g |

Với m là lượng tá dược hút vừa đủ để tạo khối cốm tươi xốp quy về 25 g cao khan BN. Lựa chọn các công thức cho cốm sau khi trộn tươi xốp, có kích thước đồng nhất và cốm sau khi sấy

không có dấu hiệu hút ẩm.

2.3. Khảo sát tá dược độn. Sau khi lựa chọn được loại và lượng tá dược hút đạt yêu cầu, tiến hành khảo sát lượng tá dược độn trong công thức bào chế viên nang BN. Tá dược độn được lựa chọn cho công thức là avicel-102.

Tiến hành trộn ướt cao BN và tá dược hút (khảo sát ở mục 2.2), sấy ở 50 – 60 (°C), sửa hạt qua rây 0,5 mm và tiếp tục sấy đến khi độ ẩm < 3%. Trộn hoàn tất cốm khô lần lượt với natri croscarmellose, avicel-102, magnesi stearat và aerosil. Đóng nang bằng tay trên khuôn nhựa..

Yêu cầu: cốm bán thành phẩm có lưu tính tính đạt yêu cầu cho quá trình đóng nang, viên nang có khối lượng đóng nang mục tiêu và khối lượng đóng nang thực tế không có sự khác biệt đáng kể và có dung sai phù hợp cho quá trình sản xuất, độ rã viên nang đạt tốt nhất.

2.4. Khảo sát tá dược trơn và tá dược rã. Nghiên cứu trên tá dược trơn là magnesi stearat với hàm lượng sử dụng là 0 mg, 4,5 mg và 9,0 mg/viên. tá dược rã là natri croscarmellose với hàm lượng sử dụng là 0 mg, 4,5 mg và 9,0 mg và 13,5 mg/viên Thiết kế công thức cố định lượng tá dược hút, tá dược độn, tá dược chống ẩm, thay đổi lượng tá dược trơn và tá dược rã.

Bảng 3. Thiết kế công thức khảo sát tá dược trơn và tá dược rã

| Thành phần | Khối lượng (mg) | |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | Khảo sát tá dược trơn | Khảo sát tá dược rã |
| Cao BN, tá dược hút, tá dược độn | Khối lượng cho 1 viên nang | Khối lượng cho 1 viên nang |
| Natri croscarmellose | 9,0 | 0; 4,5; 9,0; 13,5 |
| Magnesi stearat | 0; 4,5; 9,0 | 4,5 |
| Aerosil | 4,5 | 4,5 |

Tiến hành theo quy trình ở mục 2.3 và chọn công thức có lưu tính tốt nhất và viên nang có thời gian rã tối ưu nhất.

2.5. Bào chế viên nang BN. Sau khi lựa chọn được loại và lượng tá dược đạt yêu cầu, tiến hành bào chế viên nang BN chứa 250 mg cao BN, cỡ mề 1.000 viên theo phương pháp xát hạt ướt. Cốm bán thành phẩm được đánh giá về lưu tính. Viên nang được đánh giá về các chỉ tiêu: cảm quan, khối lượng viên, độ đồng đều khối lượng viên, định lượng và độ rã ở điều kiện nhiệt độ 60 ± 2°C, độ ẩm tương đối 75 ± 5% trong 14 ngày.

- Lưu tính và chỉ số nén: theo hướng dẫn của USP 44.

- Thời gian rã: theo hướng dẫn của Phụ lục

11.6, Dược điển Việt Nam V [1].

- Độ đồng đều khối lượng viên: theo hướng dẫn của Phụ lục 11.3, Dược điển Việt Nam V [1].

- Định lượng:

+ Dung dịch thử: cân 20 viên nang cứng, xác định khối lượng trung bình bột trong nang, nghiền mịn và trộn đều. Cân chính xác một lượng bột tương ứng với khối lượng 1 viên cho vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 30 ml methanol 70%, lắc siêu âm khoảng 15 phút, để nguội, định mức đến vạch với cùng dung môi, lắc đều. Ly tâm 6000 vòng/phút trong 5 phút, lấy dịch trong. Lấy chính xác 5 ml dịch trong vào bình định mức 50ml, bổ sung vừa đủ đến vạch bằng methanol 70%, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45µm.

+ Dung dịch chuẩn: naringin pha trong dung môi methanol 70%, nồng độ 100 µg/ml.

+ Điều kiện sắc ký:

Cột C₁₈ (250 mm × 4,6 mm; 5 µm)

Tốc độ dòng: 1,0ml/phút

Detector PDA: 235 nm

Nhiệt độ: 35°C

Pha động: acetonitril-acid acetic 0,1%(20 : 80)

Thể tích tiêm: 10µl

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả tương thích giữa cao BN và tá dược. Sau khi lưu 1 tháng ở điều kiện khắc nghiệt (nhiệt độ 60 °C, độ ẩm 75 %), các mẫu thử nghiệm cao BN với từng các tá dược CSD tỷ trọng thấp, MgCO₃, Florite R, MC-102, aerosil, magnesi stearat và natri croscarmellose có trạng thái cảm quan đồng nhất, không xuất hiện màu lạ và không kết dính. Như vậy, cao BN không thể hiện dấu hiệu tương kỵ với các tá dược khảo sát.

3.2. Loại và tỷ lệ tá dược hút. Khối lượng tá dược hút vừa đủ để hút 10 g cao BN tạo thể chất khô ráo, tơ xốp là 6,4 g CSD, 3,2 g Florite R và 15,2 g magnesi carbonat. Từ lượng tá dược tìm được, tiến hành khảo sát trên các công thức ở Bảng 4.

Bảng 4. Kết quả khảo sát tá dược hút

| Công thức | Cao BN quy về khan | CSD | Florite R | MgCO ₃ |
|-----------|--------------------|------|-----------|-------------------|
| 1a | 25 g | 14 g | - | - |
| 1b | 25 g | 16 g | - | - |
| 1c | 25 g | 18 g | - | - |
| 2a | 25 g | - | 6 g | - |
| 2b | 25 g | - | 8 g | - |
| 2c | 25 g | - | 10 g | - |
| 3a | 25 g | - | - | 36 g |
| 3b | 25 g | - | - | 38 g |
| 3c | 25 g | - | - | 40 g |

Cốm thu được ở các công thức 1a, 2a và 3a sau khi trộn khá ướt, màu nâu sẫm, dính nhiều vào thành cối, kích thước hạt khá to và không đều. Cốm sau khi sấy đến độ ẩm dưới 5 % và quan sát trong 1 tuần có màu nâu, hút ẩm mạnh và dính trên giấy quan sát.

Ở các công thức 1c, 2c và 3c, sau khi trộn thu được cốm màu vàng nhạt, tơi xốp, không dính thành cối nhưng còn nhiều bột mịn của tá dược hút, hạt cốm không đồng đều về kích thước. Cốm sau khi sấy và quan sát trong 1 tuần vẫn giữ được màu vàng nhạt, tơi xốp, không có dấu hiệu hút ẩm và không dính trên giấy quan sát.

Đối với các công thức 1b, 2b và 3b, cốm trước khi sấy có màu nâu nhạt, tơi xốp, hạt cốm rời, kích thước hạt cốm vừa phải, đồng đều và không còn nhiều bột mịn. Sau khi sấy và quan sát, cốm vẫn giữ được màu nâu nhạt, tơi xốp, không có dấu hiệu hút ẩm và không dính trên giấy quan sát.

Vì vậy, lựa chọn các công thức 1b, 2b và 3b

Bảng 6. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn đến quá trình đóng nang

| Công thức | Độ ẩm cốm hoàn tất | Góc nghi | Tỷ trọng thô | Tỷ trọng gỗ | Chỉ số nén | KL đóng nang lý thuyết | KL đóng nang thực tế tối đa |
|-----------|--------------------|----------|--------------|-------------|------------|------------------------|-----------------------------|
| 4a | 2,46% | 32° | 0,58 | 0,72 | 19,4% | 438,8 mg | 485,6 mg |
| 4b | 2,35% | 31° | 0,59 | 0,73 | 19,2% | 460,8 mg | 491,8 mg |
| 4c | 2,29% | 31° | 0,63 | 0,78 | 19,2% | 511,7 mg | 519,3 mg |
| 4d | 2,25% | 30° | 0,64 | 0,79 | 19,0% | 562,7 mg | 525,1 mg |
| 5a | 2,31% | 40° | 0,42 | 0,59 | 28,8% | 378,9 mg | 401,5 mg |
| 5b | 2,70% | 37° | 0,45 | 0,61 | 26,2% | 411,1 mg | 410,4 mg |
| 5c | 2,68% | 35° | 0,49 | 0,64 | 23,4% | 462,4 mg | 432,1 mg |
| 5d | 2,65% | 31° | 0,56 | 0,70 | 20,0% | 513,6 mg | 471,8 mg |
| 6a | 2,97% | 31° | 0,74 | 0,91 | 18,7% | 667,8 mg | 608,7 mg |
| 6b | 2,80% | 31° | 0,74 | 0,90 | 17,8% | 718,1 mg | 598,3 mg |
| 6c | 2,86% | 30° | 0,74 | 0,89 | 16,9% | 770,0 mg | 593,4 mg |

(*) trung bình 20 nang

Các công thức khảo sát đều có cảm quan tốt, cốm thu được tơi xốp, màu vàng nâu nhạt xen lẫn các hạt màu trắng, các hạt cốm rời, kích thước vừa phải, không còn bột mịn nhiều. Tuy nhiên, công thức 4a và 5a khi đóng đúng khối lượng lý thuyết thu được viên nang có thể chất mềm, nang dễ bị móp méo do bên trong nang còn khoảng trống. Công thức 4b, 4c và 5b khi đóng nang cho thấy thể chất nang ổn định, độ cứng vừa phải, khối lượng đóng nang thực tế phù hợp với khối lượng theo lý thuyết, tuy nhiên công thức 5b có lưu tính cốm khá kém. Các công thức còn lại cho khối lượng đóng nang thực tế

Bảng 7. Công thức khảo sát tá dược trơn và kết quả

| STT | Tên nguyên liệu | Công thức 7a | Công thức 7b | Công thức 7c |
|-----|------------------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | Cao đặc BN quy về khan | 250,00 mg | 250,00 mg | 250,00 mg |
| 2 | CSD | 160,00 mg | 160,00 mg | 160,00 mg |

cho thử nghiệm khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn.

3.3. Khảo sát tá dược độn. Các thay đổi về khối lượng tá dược độn được trình bày ở Bảng 5.

Bảng 5. Các công thức khảo sát khối lượng tá dược độn

| Công thức | TD hút | Khối lượng Avicel 102 (mg) | Khối lượng viên lý thuyết (mg) |
|-----------|------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 4a | CSD | 0 | 428,00 |
| 4b | | 22,00 | 450,00 |
| 4c | | 72,00 | 500,00 |
| 4d | | 122,00 | 550,00 |
| 5a | Florite R | 22,00 | 370,00 |
| 5b | | 52,00 | 400,00 |
| 5c | | 102,00 | 450,00 |
| 5d | | 152,00 | 500,00 |
| 6a | MgCO ₃ nặng | 0,00 | 648,00 |
| 6b | | 50,00 | 698,00 |
| 6c | | 100,00 | 748,00 |

Kết quả khảo sát được trình bày ở Bảng 6.

thấp hơn khối lượng cần thiết theo lý thuyết, vì vậy hàm lượng cao BN trong 1 viên sẽ bị giảm và không đáp ứng được yêu cầu.

Từ kết quả thu được, công thức 4b, 4c cho thấy khối lượng đóng nang mục tiêu và khối lượng đóng nang thực tế gần nhau và có dung sai phù hợp với thực tế sản xuất về sau. Với kết quả tương tự nhau, công thức 4b sử dụng ít tá dược hơn so với công thức 4c, do vậy công thức 4b được chọn để phát triển tiếp tục.

3.4. Kết quả khảo sát tá dược trơn và tá dược rắn. Công thức khảo sát tá dược trơn được thể hiện trong Bảng 7.

| | | | | |
|---------------------|----------------------|-----------|--------------|--------------|
| 3 | Avicel 102 | 22,00 mg | 22,00 mg | 22,00 mg |
| 4 | Natri croscarmellose | 9,00 mg | 9,00 mg | 9,00 mg |
| 5 | Magnesi stearat | 0 mg | 4,50 mg | 9,00 mg |
| 6 | Aerosil | 4,50 mg | 4,50 mg | 4,50 mg |
| | Tổng cộng | 445,50 mg | 450,00 mg | 454,50 mg |
| Đánh giá cốm | | | | |
| 1 | Tỷ trọng thô (g/mL) | 0,59 | 0,59 | 0,59 |
| 2 | Tỷ trọng gỗ (g/mL) | 0,75 | 0,73 | 0,72 |
| 3 | Tỷ số Hausner | 1,27 | 1,24 | 1,22 |
| 4 | Chỉ số nén | 21,3% | 19,2% | 18,1% |
| 5 | Góc nghỉ | 35° | 31° | 30° |
| 6 | Lưu tính | Chảy được | Chảy khá tốt | Chảy khá tốt |

Công thức 7a không sử dụng tá dược trơn có lưu tính kém nhất. Hai công thức có sử dụng tá dược trơn cho cốm có lưu tính tốt hơn, tuy nhiên công thức 7b sử dụng ít tá dược hơn so với công thức 7c, do vậy công thức 7b được chọn để nâng cấp cỡ mè.

Bảng 8. Công thức khảo sát tá dược rã và kết quả

| STT | Tên nguyên liệu | Công thức 8a | Công thức 8b | Công thức 8c | Công thức 8d |
|-----------------------------|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | Cao đặc BN quy về khan | 250,00 mg | 250,00 mg | 250,00 mg | 250,00 mg |
| 2 | CSD | 160,00 mg | 160,00 mg | 160,00 mg | 160,00 mg |
| 3 | Avicel 102 | 22,00 mg | 22,00 mg | 22,00 mg | 22,00 mg |
| 4 | Natri croscarmellose | 0 mg | 4,50 mg | 9,00 mg | 13,50 mg |
| 5 | Magnesi stearat | 4,50 mg | 4,50 mg | 4,50 mg | 9,00 mg |
| 6 | Aerosil | 4,50 mg | 4,50 mg | 4,50 mg | 4,50 mg |
| | Tổng cộng | 441,00 mg | 445,50 mg | 450,00 mg | 454,50 mg |
| Đánh giá viên nang | | | | | |
| Thời gian rã hết cốm (phút) | Viên 1 | 9,5 phút | 7,5 phút | 3,0 phút | 2,5 phút |
| | Viên 2 | 8,5 phút | 7,0 phút | 3,0 phút | 2,5 phút |
| | Viên 3 | 9,0 phút | 7,5 phút | 3,5 phút | 3,0 phút |
| | Viên 4 | 8,0 phút | 6,0 phút | 3,5 phút | 3,5 phút |
| | Viên 5 | 9,0 phút | 5,5 phút | 2,5 phút | 3,0 phút |
| | Viên 6 | 8,5 phút | 6,5 phút | 3,0 phút | 3,5 phút |

Các công thức đều cho thời gian rã hết cốm đạt yêu cầu, tuy nhiên công thức 8a không sử dụng tá dược rã có thời gian tan rã khá lớn, mặc dù vẫn còn trong giới hạn cho phép là dưới 30 phút, tuy nhiên trong quá trình bảo quản sẽ tiềm ẩn nguy cơ cốm bị tăng độ ẩm, kết dính và giảm khả năng tan rã. Việc sử dụng tá dược rã là natri croscarmellose với cơ chế mao quản giúp chất lỏng thấm vào trong cấu trúc viên và làm mềm từ bên trong, cải thiện hiệu quả xâm nhập của chất lỏng. Các công thức có sử dụng tá dược rã cho khả năng tan rã của viên tốt hơn, tuy nhiên

với công thức 8b, thời gian tan rã vẫn còn khá cao, công thức 8c với việc tăng tá dược rã lên thêm 1% khối lượng viên cho thấy thời gian tan rã giảm rõ rệt, công thức 8d cũng cho kết quả tương tự. Tuy nhiên công thức 8c sử dụng ít tá dược hơn so với công thức 8d, do vậy công thức 8c được chọn để nâng cấp cỡ mè.

3.5. Kết quả bào chế viên nang BN. Từ các tá dược hút và tá dược độn khảo sát, công thức và quy trình bào chế viên nang BN quy mô 1.000 viên/mẻ được trình bày ở Bảng 9.

Bảng 9. Công thức bào chế viên nang BN quy mô 1000 viên/lô

| STT | Tên nguyên liệu | Công thức 1 viên | Công thức 1000 viên | Tỷ lệ (%) |
|-----|--|------------------|---------------------|-----------|
| 1 | Cao BN quy về khan | 250,00 mg | 250,0 g | 55,56 |
| 2 | Colloidal silicon dioxid tỷ trọng thấp (CSD) | 160,00 mg | 160,0 g | 35,55 |
| 3 | Cellulose vi tinh thể (MC-102) | 22,00 mg | 22,0 g | 4,89 |
| 4 | Natri Croscarmelose | 9,00 mg | 9,0 g | 2,00 |
| 5 | Magnesi stearat | 4,50 mg | 4,5 g | 1,00 |
| 6 | Colloidal silicon dioxid (CAB-O-SIL M-5P) | 4,50 mg | 4,5 g | 1,00 |
| 7 | Nước tinh khiết (*) | 10 µl | 10 ml | - |
| | Tổng cộng | 450,00 mg | 450,0 g | 100 |

(*) Bù hao hụt trong quá trình pha chế; (**) Bị loại bỏ trong quá trình pha chế

Tóm tắt quy trình sản xuất

- Đun cách thủy 250 g cao BN ở 70 °C đến thể chất lỏng, khuấy cho đồng nhất.
- Rây CSD tỷ trọng thấp qua rây 0,5 mm. Cân 160 g bột CSD tỷ trọng thấp sau rây và trộn đều với cao BN trong 1 – 2 phút.
- Rây hỗn hợp bột ướt qua rây 0,8 mm và sấy bằng tủ sấy ở 70 °C trong 45 phút.
- Sửa hạt cốm qua rây 0,5 mm và sấy tiếp 2

giờ trong tủ sấy ở 70 °C.

- Trộn cốm đã sấy với 22 g cellulose vi tinh thể (MC-102) và 9 g natri croscarmellose trong 3 phút.
 - Trộn hoàn tất trong 3 phút với 4,5 g magnesi stearat và 4,5 g aerosil.
 - Đóng vào nang số 0, khối lượng 450 mg.
- Kết quả đánh giá cốm bán thành phẩm và viên nang của quy trình bào chế quy mô 1.000 viên/nang được trình bày ở Bảng 10 và Bảng 11.

Bảng 10. Kết quả đánh giá cốm và viên nang ở quy trình sản xuất quy mô 1.000 viên

| Chỉ tiêu đánh giá | Mẻ 1 | Mẻ 2 | Mẻ 3 |
|---------------------|--------------|--------------|--------------|
| Độ ẩm cốm | 2,94% | 2,76% | 2,82% |
| Tỷ trọng thô (g/mL) | 0,59 | 0,59 | 0,59 |
| Tỷ trọng gỗ (g/mL) | 0,73 | 0,72 | 0,72 |
| Tỷ số Hausner | 1,24 | 1,22 | 1,22 |
| Chỉ số nén | 19,2% | 18,1% | 18,1% |
| Lưu tính | Chảy khá tốt | Chảy khá tốt | Chảy khá tốt |

Bảng 11. Kết quả đánh giá viên nang BN ở 3 lô quy mô mẻ 1000 viên

| Chỉ tiêu | Mức chất lượng | Ngày 0 | Ngày 3 | Ngày 7 | Ngày 14 |
|-------------------|------------------------|---|---|---|---|
| Lô 1 | | | | | |
| Cảm quan | Viên nang cứng, số 0 | Đạt | Đạt | Đạt | Đạt |
| ĐDDKL | ± 7,5 % KLTB bột thuốc | Đạt 420,9-489,1 (mg) m _{TB} = 455 mg | Đạt 423,7-492,4 (mg) m _{TB} = 458 mg | Đạt 430,1-499,9 (mg) m _{TB} = 465 mg | Đạt 439,4-510,6 (mg) m _{TB} = 475 mg |
| Độ rã | Không quá 30 phút | Đạt (1-3 phút) | Đạt (4-8 phút) | Đạt (10-13 phút) | Đạt (15-18 phút) |
| Định lượng | ≥ 50,0 mg naringin | Đạt (50,3 mg) | Đạt (50,5 mg) | Đạt (50,6 mg) | Đạt (50,6 mg) |
| Lô 2 | | | | | |
| Cảm quan | Viên nang cứng, số 0 | Đạt | Đạt | Đạt | Đạt |
| ĐDDKL | ± 7,5 % KLTB bột thuốc | Đạt 416,3-483,8 (mg) m _{TB} = 450 mg | Đạt 421,8-490,2 (mg) m _{TB} = 456 mg | Đạt 432,9-503,1 (mg) m _{TB} = 468 mg | Đạt 444,0-516,0 (mg) m _{TB} = 480 mg |
| Độ rã | Không quá 30 phút | Đạt (1-3 phút) | Đạt (3-7 phút) | Đạt (9-12 phút) | Đạt (17-19 phút) |
| Định lượng | ≥ 50,0 mg naringin | Đạt (50,2 mg) | Đạt (50,4 mg) | Đạt (50,5 mg) | Đạt (50,6 mg) |
| Lô 3 | | | | | |
| Cảm quan | Viên nang cứng, số 0 | Đạt | Đạt | Đạt | Đạt |
| ĐDDKL | ± 7,5 % KLTB bột thuốc | Đạt 426,4-495,6 (mg) m _{TB} = 461 mg | Đạt 430,1-499,9 (mg) m _{TB} = 465 mg | Đạt 436,6-507,4 (mg) m _{TB} = 472 mg | Đạt 448,6-512,4 (mg) m _{TB} = 485 mg |
| Độ rã | Không quá 30 phút | Đạt (2-3 phút) | Đạt (4-7 phút) | Đạt (10-13 phút) | Đạt (15-19 phút) |
| Định lượng | ≥ 50,0 mg naringin | Đạt (50,1 mg) | Đạt (50,1 mg) | Đạt (50,4 mg) | Đạt (50,5 mg) |

Từ kết quả có thể thấy khối bột thuốc đóng nang và viên nang có chất lượng ổn định.

IV. BÀN LUẬN

Cao BN sau quá trình điều chế có độ ẩm khá lớn (> 40 %), vì thế cần có tá dược hút trong công thức bào chế viên nang BN. Bên cạnh tá

dược hút, tá dược độn có vai trò khá quan trọng. Đây là thành phần có thể hỗ trợ cho tá dược hút trong việc cải thiện độ trơn chảy toàn khối, đồng thời góp phần quan trọng vào việc tăng tỷ trọng, tăng khả năng chịu nén và đảm bảo đóng đủ khối lượng bột vào nang dự kiến.

Cả 3 tá dược hút được lựa chọn khảo sát (CSD tỷ trọng thấp, $MgCO_3$ và florite R) đều cho thành phẩm cốm đạt các yêu cầu về cảm quan và ổn định trong điều kiện khắc nghiệt khi được phối hợp ở một tỷ lệ thích hợp. Tuy nhiên, các kết quả khảo sát tiếp theo đã lựa chọn tá dược hút cho công thức bào chế viên nang BN là CSD tỷ trọng thấp.

Các công thức đều sử dụng tá dược độn là avicel-102, với khối lượng của từng công thức là khác nhau. Từ kết quả đánh giá tỷ trọng gô ở quy mô phòng thí nghiệm cho thấy khối lượng riêng của MC-102 có phần hơi thấp hơn so với khối lượng riêng của cốm, việc tăng lượng tá dược độn trong công thức sẽ làm giảm phần nào tỷ trọng của cốm hoàn tất, có thể ảnh hưởng đến khối lượng đóng nang. Thực tế quá trình đóng nang diễn ra thuận lợi, ít bị móp nang, tét nang, xì nang. Tuy nhiên, trên quy mô sản xuất thực tế, khi sử dụng các thiết bị đóng nang có khả năng nén ép khối bột thuốc trước khi đóng, cần kiểm soát độ đồng đều khối lượng trong quá trình đóng nang.

Tá dược rã sử dụng trong công thức là natri croscarmellose, đã được sử dụng rộng rãi trong công thức thuốc dạng rắn do đảm bảo bảo được thời gian rã quy định của viên trong suốt thời gian lưu hành. Với cơ chế rã chính là hấp thu nước và trương nở nên natri croscarmellose sẽ phá vỡ cấu trúc hạt cốm khi tiếp xúc với nước và giúp giải phóng hoạt chất dễ dàng và nhanh chóng. Hơn nữa, hiệu quả của tá dược rã natri croscarmellose tương đối ổn định trong sử dụng.

Tá dược trơn sử dụng là magnesi stearat, đã được sử dụng phổ biến từ rất lâu trong ngành dược. Magnesi stearat thực chất là hỗn hợp của magnesi stearat và muối magnesi với các acid hữu cơ như acid palmitic và acid oleic. Đây là chất bột trắng, mịn, được kết tủa hay xay với tỉ trọng khối thấp, mùi nhẹ của acid stearic và vị đặc biệt. Magnesi stearat được dùng rộng rãi trong các công thức dược phẩm, thực phẩm và mỹ phẩm, không độc và không gây kích ứng khi uống. Ở liều lượng thích hợp, tá dược này cho phép quá trình đóng nang trở nên thuận lợi hơn.

Ngoài ra, cao BN có thể chất lỏng sánh, màu nâu đen, mùi thơm đặc trưng, bám dính tốt trên các bề mặt, nhận thấy cao có thể đảm nhận vai trò là tá dược dính trong công thức. Do đó, phương pháp điều chế định hướng là phương pháp xát hạt ướt. Dưới sự có mặt của tá dược dính là bản thân cao BN, phương pháp cho phép tạo các hạt có kích thước to và đồng nhất về mặt

thành phần, tránh hiện tượng phân lớp, tăng khả năng trơn chảy, đảm bảo độ đồng đều phân liều cho viên nang.

Thời gian trộn từ 1 – 3 phút, do đặc điểm của cao dược liệu thường có sự khác nhau giữa các lô về thể chất và thành phần, do đó thời gian để cao và tá dược hút trộn lẫn và phân tán với nhau cũng sẽ có sự chênh lệch nhất định, vì vậy không cố định thời gian trộn mà sẽ trộn đến khi nào thể chất cốm đạt được độ tơi xốp, ẩm nhất định.

Cốm sau khi trộn sẽ được sửa hạt bằng máy xát hạt trục đứng, qua lưới 3 mm, để tạo hạt đồng đều. Cốm sau xát hạt được sấy tầng sôi đến độ ẩm 5 – 15 (%), thời gian sấy khoảng 45 phút, sau đó được sử dụng hạt sơ bộ qua rây 0,5 mm và tiếp tục sấy đến khi độ ẩm < 5% (thời gian sấy khoảng 2 giờ).

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng thành công công thức và quy trình bào chế viên nang BN quy mô 1.000 viên/mẻ. Quy trình bào chế ổn định và có thể áp dụng trên quy mô sản xuất lớn hơn.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Sở Khoa học và Công nghệ TP. Hồ Chí Minh cho PGS. TS. Lê Minh Trí, theo Quyết định số 1055/QĐ-SKHCHN và Hợp đồng số 52/2021/HĐ-QKHCHN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế.** Dược điển Việt Nam V. Nhà Xuất Bản Y học; 2018.
- Bộ Y tế.** National Survey on the Risk Factors of non-Communicable Diseases (STEPS) Viet Nam 2015. 2016:61.
- Anmol RJ, Marium S, Hiew FT, et al.** Phytochemical and Therapeutic Potential of Citrus grandis (L.) Osbeck: A Review. J Evid Based Integr Med. 2021:12-15.
- Chen L, Lai Y, Dong L, Kang S, Chen X.** Polysaccharides from Citrus grandis (L.) Osbeck suppress inflammation and relieve chronic pharyngitis. Microbial pathogenesis. 2017;113:365-371.
- Mäkynen K, Jitsaardkul S, Tachasamran P, et al.** Cultivar variations in antioxidant and antihyperlipidemic properties of pomelo pulp (Citrus grandis (L.) Osbeck) in Thailand. Food Chem. 2013;139(1-4):735-743.
- Xi W, Fang B, Zhao Q, et al.** Flavonoid composition and antioxidant activities of Chinese local pummelo (Citrus grandis Osbeck.) varieties. Food Chem. 2014;161:230-238.
- Yuting C, Rongliang Z, Zhongjian J, et al.** Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants. Free Radical Biology and Medicine. 1990;9(1):19-21.
- "<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>".**