RESEARCH ON THE PREPARATION OF HARD CAPSULES TO SUPPORT LIVER PROTECTION FROM MEDICINAL HERBS OF THE HEAT CLEARING AND DETOXIFICATION REMEDIES

Pham Thanh Loan[1*], Ha Thi Tam Tien[1], Pham Quoc Tuan[2]
[1]*Institute of Applied Research and Development - Hung Vuong University*
[2]*Centre for Drug Research and Technology Transfer*

ARTICLE INFO

Received: 18/7/2024
Revised: 17/10/2024
Published: 18/10/2024

KEYWORDS

Supports liver protection
Spray drying
Silymarin
Excipients
Hard capsules

ABSTRACT

Hard capsules to support liver protection are formulated from remedies in the group of heat purification, detoxification, that the Ministry of Health of Vietnam has recognized. This remedy includes six types of medicinal herbs: *Adenosma caeruleum*, *Lactuca indica*, *Cynara scolymus*, *Lonicera japonica*, *Chrysanthemum indicum*, *Glycyrrhiza* sp. and added medicinal herbs *Silybum marianum* seeds to enhance the effect of the remedy. The research aims to develop a formula for preparing dried medicinal herbs by spray drying method and simultaneously, develop a formula for hard capsules to support liver protection. *S. marianum* seeds are extracted by static immersion using ethanol solvent. Six other medicinal herbs are extracted with an aqueous solvent using the hot extraction method. The extract is concentrated in a liquid extracts with a solid content of 15%. The ratio of excipients (maltodextrin/aerosil)/solids for spray drying to create a high drying of suitable medicinal herbs is 45%; dry high has looseness, smoothness, and moisture content of 4.1%; the spray drying efficiency reached 80.41%. Hard capsules are prepared according to the formula: dried extract from medicinal herbs 450 mg, lactose 30 mg, talc 5 mg, magnesium stearate 15 mg and polyvinylpyrrolidone just enough. The capsules are prepared to meet the quality requirements of the Vietnam Pharmacopoeia V. The silymarin content in the capsules reaches 36.6 mg/g. This is the basis for preparing hard capsules to support liver protection from the seven medicinal herbs mentioned above and applied in production practice.

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NANG CỨNG HỖ TRỢ BẢO VỆ GAN TỪ DƯỢC LIỆU THUỘC NHÓM THUỐC THANH NHIỆT, GIẢI ĐỘC

Phạm Thanh Loan[1*], Hà Thị Tâm Tiến[1], Phạm Quốc Tuấn[2]
[1]*Viện Nghiên cứu Ứng dụng và Phát triển - Trường Đại học Hùng Vương*
[2]*Trung tâm Nghiên cứu và Chuyển giao công nghệ Dược*

THÔNG TIN BÀI BÁO

Ngày nhận bài: 18/7/2024
Ngày hoàn thiện: 17/10/2024
Ngày đăng: 18/10/2024

TỪ KHÓA

Hỗ trợ bảo vệ gan
Phun sấy
Silymarin
Tá dược
Viên nang cứng

TÓM TẮT

Viên nang cứng hỗ trợ bảo vệ gan được bào chế từ bài thuốc thuộc nhóm thanh nhiệt, giải độc đã được Bộ Y tế công nhận gồm 6 loại dược liệu Nhân trần, Bồ công anh, Actiso, Kim ngân hoa, Cúc hoa, Cam thảo và gia thêm dược liệu hạt Cúc gai nhằm nâng cao tác dụng của bài thuốc. Nghiên cứu nhằm xây dựng công thức bào chế cao khô dược liệu bằng phương pháp phun sấy và xây dựng công thức viên nang cứng hỗ trợ bảo vệ gan. Hạt Cúc gai được chiết xuất bằng phương pháp ngâm tĩnh sử dụng dung môi ethanol, các dược liệu còn lại được chiết xuất bằng phương pháp chiết nóng với dung môi nước. Dịch chiết được cô đặc về dạng cao lỏng đạt hàm lượng rắn là 15%. Tỷ lệ tá dược (maltodextrin/aerosil)/chất rắn để phun sấy tạo cao khô dược liệu thích hợp là 45%; cao khô tơi, mịn, độ ẩm 4,1%; hiệu suất phun sấy đạt 80,41%. Viên nang cứng được bào chế theo công thức: cao khô dược liệu 450 mg, lactose 30 mg, talc 5 mg, magnesi stearate 15 mg, polyvinylpyrrolidone vừa đủ. Viên nang bào chế đạt yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V. Hàm lượng silymarin trong viên nang đạt 36,6 mg/g. Đây là cơ sở để lựa chọn phương pháp bào chế sản phẩm viên nang cứng hỗ trợ bảo vệ gan từ 7 loại dược liệu nêu trên ứng dụng trong thực tiễn sản xuất.

DOI: https://doi.org/10.34238/tnu-jst.10785

[*] Corresponding author. *Email: Loandhhv@gmail.com*

1. Giới thiệu

Hiện nay bệnh gan là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 11 trên thế giới, đứng thứ 10 ở Châu Phi, đứng thứ 9 ở Đông Nam Á và Châu Âu và đứng thứ 5 ở Địa Trung Hải. Hàng năm, trên thế giới có khoảng 2 triệu ca tử vong do bệnh gan gây ra, chiếm 4% tổng số ca tử vong trên toàn thế giới, trong đó có khoảng 2/3 số ca tử vong liên quan đến bệnh gan xảy ra ở nam giới. Nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh gan là do viêm gan siêu vi, bệnh gan liên quan đến rượu và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu [1]. Theo Stein và cộng sự (2016), một nửa số ca tử vong do xơ gan trên toàn thế giới gây ra do rượu, trong đó tỷ lệ tử vong ở Bắc Mỹ và Châu Âu lên đến 60% [2]. Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu đang có xu hướng ngày càng tăng lên, tỷ lệ nhiễm bệnh trên toàn thế giới trung bình là 32,4% [3]. Một trong những giải pháp hàng đầu hiện nay để bảo vệ gan là sử dụng các loại dược liệu và thuốc có nguồn gốc từ dược liệu. Xu hướng sử dụng thuốc có nguồn gốc từ dược liệu đang ngày càng gia tăng trên toàn thế giới nhờ những ưu điểm vượt trội về tính an toàn, hiệu quả điều trị toàn diện và khả năng phòng bệnh. Bài thuốc cổ truyền gồm 6 loại dược liệu: Nhân trần, Bồ công anh, Actiso, Kim ngân hoa, Cúc hoa và Cam thảo đã được Bộ Y tế công nhận là thuốc từ dược liệu dùng để chữa bệnh thuộc nhóm thuốc thanh nhiệt, giải độc, tiêu ban, lợi thủy [4]. Bài thuốc đã được một số công ty dược phẩm nghiên cứu bào chế thành nhiều dạng khác nhau như viên nang, dạng cốm, dạng cao lỏng,... với công dụng bổ gan, thanh nhiệt, giải độc. Để nâng cao hiệu quả tác dụng bảo vệ gan của bài thuốc, chúng tôi nghiên cứu gia thêm dược liệu hạt Cúc gai có hoạt chất chính là silymarin. Hoạt chất silymarin đã được sử dụng trong nhiều thế kỷ để điều trị các bệnh về gan. Silymarin hoạt động như một chất loại bỏ gốc tự do và điều chỉnh các enzym liên quan đến sự phát triển của tổn thương tế bào, xơ hóa và xơ gan [5]. Các loại dược liệu: hạt Cúc gai, Nhân trần, Bồ công anh, Actiso, Kim ngân hoa, Cúc hoa và Cam thảo lựa chọn đưa vào nghiên cứu được đảm bảo yêu cầu đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (2017) [6]. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu bào chế cao khô dược liệu bằng công nghệ phun sấy sử dụng tá dược maltodextrin, aerosil,... của tác giả Vũ Bình Dương và Nguyễn Trọng Điệp (2014) trong điều chế bột cao khô tỏi đen [7], của Bùi Thái Thảo Ly và cộng sự (2022) trong điều chế cao phun sấy bưởi non [8],... đã cho thấy việc bổ sung tá dược để phun sấy giúp khối bột tạo thành khô, tơi, ít vón cục, ít dính vào buồng phun, hiệu suất phun sấy đạt cao hơn. Bài thuốc gia thêm dược liệu hạt Cúc gai được bào chế dưới dạng viên nang cứng góp phần tạo thêm sản phẩm hỗ trợ bảo vệ gan mới và tạo sự tiện lợi cho người sử dụng.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Vật liệu, thiết bị nghiên cứu

** Vật liệu nghiên cứu:*

Các loại dược liệu: Hạt Cúc gai, Nhân trần, Bồ công anh, Actiso, Kim ngân hoa, Cúc hoa và Cam thảo đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (DĐVN) [6].

Tá dược: Maltodextrin (MD), Aerosil (AE), Lactose, Talc, Magnesium stearate, Polyvinylpyrrolidone (PVP K30) đạt tiêu chuẩn USP 42-NF 37.

Vật tư: Vỏ nang gelatin số 0 (Việt Nam).

** Thiết bị, hóa chất sử dụng:*

Thiết bị sấy phun (Trung Quốc), sàng rây bột D200MM - lỗ 0,7 mm (Trung Quốc), máy trộn lập phương (Việt Nam), máy đóng nang tự động NJP1200D (Trung Quốc), máy đo độ trơn chảy của bột thuốc XF-02 (Trung Quốc), hệ thống sắc ký lỏng cao áp Ultimate 3000 - Dionex (Mỹ), cân điện tử Ohaus (Mỹ), cân đồng hồ Nhơn Hòa (Việt Nam).

Hóa chất: Silybin (ChemFaces - Trung Quốc) có độ tinh khiết 99,0%, nước đạt tiêu chuẩn QCVN 01-1:2018/BYT, ethanol đạt tiêu chuẩn QCVN 6-3:2010/BYT.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 6/2023 đến tháng 12/2023.

- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Nghiên cứu và Chuyển giao công nghệ Dược; Công ty cổ phần dược liệu Việt Nam; Trung tâm kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm Vĩnh Phúc.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Xây dựng công thức cao khô dược liệu

Cao khô dược liệu được sản xuất bằng công nghệ phun sấy từ cao lỏng dược liệu. Cao lỏng hỗn hợp dược liệu gồm 7 loại dược liệu với hàm lượng: hạt Cúc gai 2000 mg, Nhân trần 1000 mg, Bồ công anh 670 mg, Actiso 670 mg, Kim ngân hoa 340 mg, Cúc hoa 340 mg và Cam thảo 125 mg. Cao lỏng có hàm lượng rắn 15%, bổ sung hỗn hợp tá dược MD/AE = 40/60 (MD: maltodextrin, AE: aerosil) theo các tỷ lệ khảo sát tá dược/chất rắn (TD/CR): 50%, 45%, 40%, 35% và 30%.

- *Chỉ tiêu đánh giá:* Cảm quan, độ ẩm (%), hiệu suất phun sấy (%).

+ Cảm quan về trạng thái, màu sắc, mùi, vị được đánh giá thông qua thị giác, vị giác (dạng bột, độ tơi bột, màu bột, mùi bột, vị bột).

+ Độ ẩm (%): Xác định độ ẩm bằng phương pháp mất khối lượng do làm khô theo Phụ lục 9.6, DĐVN V [6].

+ Hiệu suất phun sấy (%): Tính bằng % hàm lượng chất khô của cao khô sau khi sấy so với hàm lượng chất khô của cao lỏng và tá dược trước khi sấy.

2.3.2. Xây dựng công thức bột đóng nang

Quy trình bào chế viên nang cứng chứa cao khô dược liệu thực hiện theo các bước sau:

- Bước 1: Trộn phân tán PVP K30 trong ethanol 96% đến khi tạo dung dịch trong suốt nồng độ 7,5% PVP.

- Bước 2: Cao khô dược liệu trộn đều với tá dược Lactose, sau đó bổ sung dung dịch PVP nồng độ 7,5% rồi trộn đều cho tới khi khối bột tạo thành hạt cốm.

- Bước 3: Sấy se hạt cốm bằng tủ sấy, sau đó xát hạt qua rây 2,5 mm. Tiếp tục sấy khô cốm đến khi đạt tiêu chuẩn độ ẩm ≤ 3,5%, dừng sấy, sửa hạt qua rây 0,7 mm.

- Bước 4: Trộn đồng nhất Magnesium stearate, bột Talc với cốm trong máy trộn lập phương.

- Bước 5: Chọn vỏ nang gelatin cỡ số 0 và tiến hành đóng nang trên máy đóng nang tự động.

- *Chỉ tiêu đánh giá bột nạp nang:* Độ ẩm (%), tỷ trọng biểu kiến (g/mL), độ chảy (g/s).

+ Tỷ trọng biểu kiến: Cân 10 g bột cho vào ống đong sạch 100 mL, gõ nhẹ đến khối lượng không đổi, đọc thể tích (V) của khối bột. Tỷ trọng biểu kiến (g/mL) được tính theo công thức: d = m/V (d: tỷ trọng biểu kiến, m: khối lượng khối bột, V: thể tích khối bột).

+ Độ chảy: Thực hiện bằng máy đo độ trơn chảy, tốc độ chảy = Khối lượng bột (g)/thời gian chảy hết khối hạt (s).

- *Chỉ tiêu đánh giá viên nang:* Độ đồng đều khối lượng, độ rã.

+ Độ đồng đều khối lượng: Lấy 20 viên nang hỗ trợ bảo vệ gan, thử độ đồng đều khối lượng theo phương pháp thử độ đồng đều khối lượng của thuốc nang, phụ lục 11.3, DĐVN V [6]. Yêu cầu: Không được đơn vị nào có khối lượng nằm ngoài khoảng giới hạn là 500 mg ± 7,5%.

+ Độ rã: Lấy 6 viên nang hỗ trợ bảo vệ gan, thử độ rã của viên nang theo phương pháp thử độ rã thuốc nang, phụ lục 11.6, DĐVN V [6]. Yêu cầu: Cả 6 viên thử đều rã hoàn toàn.

Thành phần công thức bột nang được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. *Thành phần công thức của viên nang cứng hỗ trợ bảo vệ gan từ dược liệu*

Thành phần (mg)	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5
Cao khô dược liệu	450	450	450	450	450
Lactose	30	30	30	30	30
Talc	20	15	10	5	0
Magnesi stearate	0	5	10	15	20
Dung dịch PVP K30	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Tổng (mg)	*500*	*500*	*500*	*500*	*500*

2.3.3. Kiểm nghiệm viên nang

Tiến hành sản xuất viên nang cứng hỗ trợ bảo vệ gan theo công thức bột nang lựa chọn được, quy mô sản xuất 5000 viên/mẻ. Kiểm nghiệm chất lượng viên nang theo các chỉ tiêu: Cảm quan, độ ẩm (%), tỷ trọng biểu kiến (g/mL) bột đóng nang, độ đồng đều khối lượng, độ rã của viên nang; định tính 7 dược liệu gồm: hạt Cúc gai, Nhân trần, Cúc hoa, Actiso, Kim ngân hoa, Cam thảo, Bồ công anh; định lượng silymarin; đánh giá chỉ tiêu vi sinh vật, hàm lượng kim loại nặng.

- Định tính các dược liệu bằng sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4, DĐVN V [6]), bột dược liệu thay bằng bột đóng nang.

- Định lượng silymarin theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC): Cột sắc ký Agilent C18 (250 x 4,6 mm; 5 µm). Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 288 nm.

Pha động: Dung môi A: Nước - methanol - acid phosphoric (80:20:0,5), dung môi B: Nước - methanol - acid phosphoric (20:80:0,5), thể tích tiêm: 10 µl, nhiệt độ lò cột: nhiệt độ phòng, tốc độ dòng: 1 mL/phút.

Dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg chuẩn silybin vào bình định mức 5 mL, thêm khoảng 4 mL methanol, siêu âm 15 phút, thêm methanol vừa đủ 5 mL. Từ dung dịch này pha loãng thành dung dịch chuẩn có nồng độ 500 µg/mL.

Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 200 mg bột nang vào bình định mức 50 mL, thêm khoảng 30 mL methanol, siêu âm 60 phút, thêm methanol vừa đủ 35 mL. Lọc dịch qua màng lọc có kích thước lỗ lọc 0,2 µm.

Mẫu trắng: methanol.

- Giới hạn vi sinh vật: Xác định theo phụ lục 13.6, DĐVN V [6].

- Giới hạn về kim loại nặng: Xác định theo phụ lục 9.4.8, DĐVN V [6].

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả bào chế cao khô dược liệu

Cao lỏng dược liệu có hàm lượng rắn 15%, bổ sung tá dược MD/AE với tỷ lệ 40/60, tỷ lệ tá dược bổ sung TD/CR theo các công thức thí nghiệm 50%, 45%, 40%, 35% và 30%, tốc độ bơm dịch 60 kg/giờ, nhiệt độ đầu vào 160^{o}C. Kết quả khảo sát thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2. *Ảnh hưởng của tỷ lệ TD/CR tới cao khô dược liệu phun sấy (n=3)*

Tỷ lệ TD/CR (%)	Cảm quan	Độ ẩm (%)	Hiệu suất phun sấy (%)
50	Dạng bột, tơi mịn, màu nâu đậm, mùi thơm đặc trưng, vị hơi đắng	3,83 ± 0,2	82,41 ± 1,8
45	Dạng bột, tơi mịn, màu nâu đậm, mùi thơm đặc trưng, vị hơi đắng	4,10 ± 0,23	80,41 ± 2,81
40	Dạng bột, hơi dính, màu nâu đậm, mùi thơm đặc trưng, vị hơi đắng	4,62 ± 0,27	77,72 ± 2,78
35	Dạng bột, hơi dính, màu nâu đậm, mùi thơm đặc trưng, vị hơi đắng	4,83 ± 0,18	72,84 ± 2,24
30	Dạng bột, hơi dính, màu nâu đậm, mùi thơm đặc trưng, vị hơi đắng	5,12 ± 0,23	69,61 ± 2,79

Kết quả trình bày trong bảng 2 cho thấy, tỷ lệ TD/CR ảnh hưởng tới độ ẩm và hiệu suất phun sấy, ít ảnh hưởng đến tỷ trọng của cao khô. Khi giảm dần tỷ lệ TD/CR thì hàm ẩm tăng dần, hiệu suất phun sấy giảm dần. Khi tỷ lệ TD/CR= 30% thì do lượng tá dược ít nên hiệu suất không cao, độ ẩm bột phun sấy cao 5,12% không đạt so với yêu cầu; thực tế khi không cho tá dược phun sấy thì cao phun sấy bị dính vào thành bình. Khi tỷ lệ TD/CR từ 35% đến 40%, cao khô thu được hơi dính, độ ẩm tương ứng là 4,83% và 4,62%. Hiệu suất phun sấy là 72,84% và 77,72%. Khi tỷ lệ TD/CR từ 45% đến 50%, cao khô thu được dạng bột tơi mịn, màu nâu đậm, mùi thơm đặc trưng, vị hơi đắng, độ ẩm từ 4,10% đến 3,83%; hiệu suất phun sấy từ 80,41% đến 82,41%. Với mong

muốn lượng tá dược phun sấy được thêm vào công thức ở mức thấp nhất mà vẫn đảm bảo được bột phun sấy tơi mịn nên tỷ lệ TD/CR = 45% được lựa chọn.

Kết quả bào chế cao khô dược liệu bằng công nghệ phun sấy sử dụng tá dược gồm MD và AE phù hợp với kết quả một số nghiên cứu của tác giả Vũ Bình Dương và Nguyễn Trọng Điệp (2014) trong điều chế bột cao khô tỏi đen [7], nghiên cứu của Bùi Thái Thảo Ly và cộng sự (2022) trong điều chế cao phun sấy bưởi non [8]. Bổ sung tá dược MD để phun sấy giúp khối bột tạo thành khô, tơi, ít vón cục, ít dính vào buồng phun, khi phối hợp thêm với tá dược AE giúp bột cao khô được tơi và trơn chảy tốt hơn, hiệu suất phun sấy đạt cao hơn. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt về tỷ lệ của hai loại tá dược và tỷ lệ tá dược bổ sung vào cao lỏng để phun sấy, cao khô dược liệu giải độc gan bổ sung tá dược MD/AE: 40/60, tỷ lệ bổ sung TD/CR: 45%, trong khi đó bột khô tỏi đen bổ sung tá dược MD/AE: 90/10 và tỷ lệ bổ sung TD/CR: 50% [7], cao khô bưởi non bổ sung tá dược MD/AE: 2/1 và tỷ lệ bổ sung TD/CR: 70% [8].

3.2. Xây dựng công thức của viên nang cứng hỗ trợ bảo vệ gan từ dược liệu

Cao khô dược liệu được trộn với các tá dược theo 5 công thức thí nghiệm (Bảng 1), kết quả đánh giá chất lượng bột đóng nang được tổng hợp trong bảng 3.

Bảng 3. *Một số chỉ tiêu lý hóa của bột đóng nang (n=3)*

CT	Độ ẩm (%)	Tỷ trọng biểu kiến (g/mL)	Độ chảy (g/s)
CT1	4,11 ± 0,13	0,79 ± 0,02	11,25 ± 0,59
CT2	4,23 ± 0,12	0,80 ± 0,02	11,34 ± 0,58
CT3	4,18 ± 0,17	0,81 ± 0,02	12,09 ± 0,32
CT4	4,05 ± 0,12	0,80 ± 0,03	13,30 ± 0,46
CT5	4,22 ± 0,16	0,81 ± 0,01	12,26 ± 0,34

Số liệu tại bảng 3 cho thấy: Độ ẩm của khối hỗn hợp đóng nang trong các công thức thí nghiệm đều đạt yêu cầu (≤ 5,0%), độ ẩm dao động từ 4,05% đến 4,23%, trong đó độ ẩm thấp nhất (4,05%) ở công thức 4 bổ sung 5 mg Talc và 15 mg Magnesi stearat/viên nang. Tỷ trọng biểu kiến giữa các công thức thí nghiệm dao động từ 0,79% đến 0,81%. Về độ chảy cả 4 công thức thí nghiệm khối bột đóng nang đều có độ chảy tương đối tốt, độ chảy dao động từ 11,25 g/s đến 13,30 g/s; trong đó hỗn hợp bột của công thức 4 có độ chảy tốt nhất đạt 13,30 g/s, tiếp đến là hỗn hợp khối bột của công thức 5 độ chảy là 12,26 g/s, tiếp theo là hỗn hợp khối bột của công thức 3 độ chảy là 12,09 g/s. Hai hỗn hợp bột có độ chảy kém nhất là hỗn hợp bột của công thức 2 và công thức 1, độ chảy tương ứng là 11,34 g/s và 11,25 g/s.

Bột đóng nang sau khi phối trộn được đóng nang trong vỏ nang số 0, khối lượng trung bình: 500 mg/viên ± 7,5% (không kể khối lượng vỏ nang). Kết quả kiểm tra độ đồng đều khối lượng và độ rã của viên nang được trình bày trong bảng 4 và bảng 5.

Số liệu tại bảng 4 cho thấy, trong cả 5 công thức thí nghiệm, trong quá trình đóng nang khối lượng giữa các viên nang tương đối đồng đều. Do vậy quá trình đóng nang có độ ổn định về khối lượng. Khối lượng các viên nang chênh lệch so với khối lượng tiêu chuẩn từ 0,04% đến 4,92% (≤ 7,5%). Vì vậy tất cả các công thức thí nghiệm, về độ chênh lệch khối lượng viên nang đều đạt (500 mg ± 7,5%).

Bảng 4. *Độ đồng đều khối lượng viên nang trong các công thức thí nghiệm*

STT viên nang	Độ chênh lệch khối lượng (%)				
	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5
1	0,74	1,08	0,68	4,25	0,04
2	2,47	2,74	0,53	0,45	0,67
3	0,47	1,56	2,62	1,11	0,91
4	2,47	0,20	3,16	0,40	0,60
5	4,33	0,26	1,60	3,50	2,98
6	0,27	0,62	3,20	4,78	2,18
7	2,46	1,40	0,18	3,09	2,50

STT viên nang	Độ chênh lệch khối lượng (%)				
	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5
8	4,21	2,05	1,35	2,55	1,83
9	0,49	0,42	3,06	0,76	0,44
10	1,43	3,15	1,00	1,14	2,97
11	2,55	4,92	0,75	4,38	3,77
12	2,48	0,56	3,91	1,91	0,24
13	1,46	2,23	0,72	0,61	1,34
14	0,71	1,74	2,80	2,82	3,59
15	0,49	2,86	4,34	1,40	2,97
16	2,52	3,89	1,85	0,85	1,17
17	3,41	0,55	1,27	2,32	1,82
18	1,29	3,01	1,01	3,17	0,80
19	2,54	3,28	2,08	0,69	2,78
20	2,71	3,66	4,37	2,77	1,16

Bảng 5. *Thời gian rã của viên nang trong các công thức thí nghiệm*

STT viên nang	CT1 (phút)	CT2 (phút)	CT3 (phút)	CT4 (phút)	CT5 (phút)
1	8,65	8,65	7,67	8,42	8,67
2	8,73	8,23	9,05	8,57	8,12
3	7,88	7,85	8,95	7,43	7,68
4	8,55	9,05	7,87	9,23	9,12
5	9,07	8,53	8,12	8,45	8,55
6	7,88	8,75	8,43	7,85	8,78
Trung bình	*8,46 ± 0,48*	*8,51 ± 0,42*	*8,35 ± 0,57*	*8,33 ± 0,62*	*8,49 ± 0,51*

Số liệu ở bảng 5 cho thấy, tỷ lệ tá dược trơn chảy không ảnh hưởng đến thời gian rã của viên nang. Thời gian rã của viên nang trong các công thức thí nghiệm dao động trong khoảng 7,43 phút đến 9,23 phút.

Như vậy, dựa trên các chỉ tiêu đánh giá chất lượng bột đóng nang và độ đồng đều khối lượng, độ rã của viên nang, chúng tôi lựa chọn công thức thí nghiệm 4 (trong 500 mg bột nang gồm 450 mg cao khô dược liệu, 30 mg lactose, 5 mg talc, 15 mg magnesi stearate, PVP K30 vừa đủ) là công thức bào chế thích hợp cho viên nang cứng hỗ trợ bảo vệ gan từ dược liệu.

Trong bào chế viên nang cứng từ cao khô dược liệu, cao phun sấy thường tơi, mịn, xốp nên có tỷ trọng biểu kiến thấp; nhằm tăng tỷ trọng của bột đóng nang, đảm bảo đủ khối lượng bột đóng trong viên nang, nhà sản xuất thường dùng dung dịch tá dược PVP trong cồn để tạo hạt cốm, sau đó hạt cốm mới được nghiền thành bột để bổ sung các tá dược tiếp theo. Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi đã sử dụng tá dược PVP K30 tương tự như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Lan Hương và cộng sự (2019) trong bào chế viên nang chứa chất chiết từ chè xanh và Nghệ vàng [9], nghiên cứu của Nguyễn Thu Quỳnh và cộng sự (2022) trong bào chế viên nang chứa dược liệu Kinh giới [10]. Bên cạnh đó, chúng tôi sử dụng tá dược độn là lactose và tá dược trơn chảy là talc và magnesi stearate để tạo ra khối bột nang dễ dàng đóng nang nhất tương tự như một số nghiên cứu bào chế viên nang cứng đã sử dụng tá dược lactose, talc và magnesi stearate để tạo khối bột đóng nang của tác giả Đặng Quỳnh Trân và cộng sự (2023) khi bào chế viên nang cứng chứa cao chuẩn hóa từ lá Sen hồng [11], nghiên cứu của Shrikrushna và cộng sự (2023) trong xây dựng công thức bào chế viên nang cứng từ lá chùm ngây chống viêm loét dạy dày, tá tràng [12], nghiên cứu của Huỳnh Thị Mỹ Duyên và cộng sự (2023) trong nghiên cứu bào chế viên nang chứa cao chiết Nghệ vàng, Tiêu đen và Gừng có tác dụng kháng viêm [13].

3.3. Kết quả kiểm nghiệm viên nang

Cảm quan: Viên nang cứng số 0, vỏ nang chọn màu xanh lục, bột trong nang có màu nâu đậm, mùi thơm đặc trưng, vị hơi đắng.

Độ đồng đều khối lượng: Khối lượng trung bình của viên nang hỗ trợ bảo vệ gan là 500,39 mg ± 2,5%. Tất cả 20 viên nang thử nghiệm đều có chênh lệch khối lượng so với khối lượng trung bình dưới 5,0%.

Độ rã: Tất cả 6 viên đem thử đều đạt yêu cầu về độ rã, thời gian rã trung bình là 7,0 phút.

Định tính: Định tính bằng sắc ký lớp mỏng cho thấy, bột đóng nang đều thể hiện dương tính với các dược liệu hạt Cúc gai, Nhân trần, Bồ công anh, Cúc hoa, Actiso, Kim ngân hoa và Cam thảo. 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 silymarin: Định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Kết quả cho thấy hàm lượng silymarin trong bột đóng nang đạt 36,6 mg/g, tương đương 18,3 mg/viên nang.

Chỉ tiêu vi sinh vật: Kết quả đánh giá chỉ tiêu vi sinh vật trình bày trong bảng 6 cho thấy các chỉ tiêu vi sinh vật như: Tổng số vi sinh vật hiếu khí, tổng số bào tử nấm men, nấm mốc, *Salmonella, Escherichia coli, Staphylococcus aureus* có trong mẫu viên nang đều đạt theo yêu cầu của DĐVN V [6].

Bảng 6. *Kết quả thử giới giạn nhiễm vi sinh vật mẫu viên nang cứng*

Chỉ tiêu	Kết quả kiểm nghiệm	Yêu cầu DĐVN V	Kết luận
Tổng số vi sinh vật hiếu khí	21 CFU/g	≤ 10.000 CFU/g	Đạt
Tổng số bào tử nấm men, nấm mốc	27 CFU/g	≤ 100 CFU/g	Đạt
Salmonella	KPH	Không được có trong 10 g	Đạt
Escherichia coli	KPH	Không được có trong 1,0 g	Đạt
Staphylococcus aureus	KPH	Không được có trong 1,0 g	Đạt

Ghi chú: KPH (Không phát hiện)

Giới hạn kim loại nặng: Kết quả phân tích mẫu bột đóng nang có hàm lượng kim loại nặng chì là 1,73 ppm, cadimi 0,4 ppm và thủy ngân 0,08 ppm đều đạt yêu cầu DĐVN V [6] về giới hạn kim loại nặng của thuốc nang.

4. Kết luận

Viên nang cứng hỗ trợ bảo vệ gan được bào chế từ 7 loại dược liệu Nhân trần, Bồ công anh, Actiso, Kim ngân hoa, Cúc hoa và Cam thảo, hạt Cúc gai với các thông số được lựa chọn phù hợp như sau: cao khô dược liệu được bào chế bằng phương pháp phun sấy với tỷ lệ hỗn hợp tá dược (maltodextrin/aerosil) so với hàm lượng chất rắn trong cao lỏng dược liệu là 45%. Viên nang cứng được bào chế với thành phần gồm 450 mg cao khô dược liệu, 30 mg lactose, 5 mg talc, 15 mg magnesi stearate, PVP K30 vừa đủ. Viên nang có màu xanh lục, bột trong nang màu nâu đậm, mùi thơm đặc trưng, vị hơi đắng, khối lượng trung bình của viên nang là 500,39 mg ± 2,5%, độ rã 7,0 phút, hàm lượng silymarin là 36,6 mg/g, kết quả kiểm nghiệm vi sinh vật và hàm lượng kim loại nặng đạt yêu cầu. Đây là cơ sở để lựa chọn phương pháp bào chế sản phẩm viên nang cứng hỗ trợ bảo vệ gan từ 7 loại dược liệu nêu trên ứng dụng trong thực tiễn sản xuất.

Lời cám ơn

Công trình được tài trợ kinh phí từ đề tài khoa học công nghệ cấp tỉnh Phú Thọ, mã số 04/ĐT-KHCN.PT/2023.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

[1] H. Devarbhavi, S. K. Asrani, J. P. Arab, Y. A. Nartey, E. Pose, and P. S. Kamath, "Global burden of liver disease," *Journal of Hepatology*, vol. 79, pp. 516-537, 2023.

[2] E. Stein, M. C. Lemini, J. Altamirano, N. Dugga, D. Couper, J. G. Abraldes, and R. Bataller, "Heavy daily alcohol intake at the population level predicts the weight of alcohol in cirrhosis burden worldwide," *Journal of Hepatology*, vol. 65, no. 5, pp. 998-1005, 2016.

[3] K. Riazi, H. Azhari, J. H. Charette, A. James, F. E. Underwood, J. A. King, E. E. Afshar, M. G. Swain, S. E. Congly, G. G. Kaplan, and A. A. Shaheen, "The prevalence and incidence of NAFLD

worldwide: a systematic review and meta-analysis," *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, vol. 7, no. 9, pp. 851-861, 2022.

[4] Ministry of Health, "Circular No. 13/VBHN-BYT dated October 15, 2021, List of drugs from medicinal herbs and traditional medicine ingredients covered by the Vietnam Health Insurance Fund," 2021.

[5] A. Gillessen and H. Schmidt, "Silymarin as supportive treatment in liver diseases: A narrative review," *Advances in Therapy*, vol. 37, pp. 1279-1301, 2020.

[6] Ministry of Health, *Vietnam Pharmacopoeia V*. Medical Publishing House, Hanoi, 2017.

[7] B. D. Vu and T. D. Nguyen, "Research on preparation of black garlic powder by spray drying method," *Military Medicine and Pharmacy Journal*, no. 5, pp. 13-18, 2014.

[8] T. T. L. Bui, M. N. Truong, V. D. Truong, M. T. Le, and H. L. T. Nguyen, "Optimizing the process of preparing powder extract by spray drying young grapefruit," *Vietnam Medical Journal*, vol. 520, no. 2, pp. 74-79, 2022.

[9] T. L. H. Nguyen, D. M. Tran, T. Q. Nguyen, K. T. Nguyen, V. T. Tran, and D. T. Nguyen, "Research on the formulation of capsules containing extracts from green tea and turmeric," *TNU Journal of Science and Technology*, vol. 225, no. 1, pp. 29-34, 2019.

[10] T. Q. Nguyen, D. T. Nguyen, K. T. Nguyen, and T. L. Bui, "Research on preparation of capsules containing *Elsholtzia ciliata* medicinal herb," *Vietnam Medical Journal*, vol. 511, no. 1, pp. 149-154, 2022.

[11] Q. T. Dang, T. S. Nguyen, H. A. T. Huynh, and C. M. V. T. Do, "Study on preparation of hard capsules containing standardized extract from leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn.," *Vietnam Medical Journal*, vol. 524, no. 1A, pp. 298-303, 2023.

[12] J. S. Shrikrushna, R. P. Sanjay, and M. S. Avinash, "Formulation and development of a capsule of *Moringa oleifera* as an anti-ulcer drug," *International Research Journal of Modernization in Engineering, Technology and Science*, vol. 05, no. 05, pp. 333-347, 2023.

[13] T. M. D. Huynh, T. L. Pham, T. T. L. Phan, H. M. Nguyen, H. K. N. Le, and T. K. N. Bang, "Research on preparation of capsules containing extracts from turmeric, black pepper, and ginger with anti-inflammatory effects," *Can Tho Journal of Medicine and Pharmacy*, no. 69, pp. 215-222, 2023.