

STUDY TO DEVELOP FORMULA AND PREPARATION PROCESS OF GRANULES FROM THE TRADITIONAL REMEDY “KHA TU CAM CAT THANG”

Doan Thi Tra My¹, Nguyen Tan Khanh², Dang Thi Yen Nhi¹, Tran Thi Thuy Linh^{1*}

¹University of Medicine and Pharmacy - Hue University, ²Dong A University

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 01/10/2021	The remedy “Kha tu cam cat thang” consists of 3 medicinal plants: Chinese licorice, Balloon flower root and Chebulic myrobalan fruit, which support lung qi to descend, suppress cough, nourish the throat area, tonify the yin, hence it can treat cough due to cold, hoarseness and loss of voice. Conduct surveys on temperature, time and excipients factors to develop formula and preparation process of granules. Wet granule sieving method has been used. Prepare a concentrated extract of the medicinal herbs for the traditional remedy “Kha tu cam cat thang” by hot water extraction method, at a 1:8 (g/ml) plants : solvent ratio, extracted once in 2 hours at 100°C. Take 15 g of the concentrated extract to incorporate with excipients including lactose (80.3 g), aspartame (0.4 g) and vanillin (0.3 g), thus form a dual powder. Followed by adding PVP binder 10% and blending well to create a damp mass, then proceed to sift granules through a sieve to obtain final products. The study has developed the formula and the preparation process for granular preparation of the remedy “Kha tu cam cat thang” in the treatment of cough.
Revised: 25/10/2021	
Published: 26/10/2021	
KEYWORDS	
Kha tu cam cat thang	
Cough	
Granules	
Granular preparation	
Formula	

XÂY DỰNG CÔNG THỨC BÀO CHẾ CỐM HÒA TAN TRỊ HO TỪ BÀI THUỐC KHA TỬ CAM CÁT THANG

Đoàn Thị Trà My¹, Nguyễn Tấn Khanh², Đặng Thị Yến Nhi¹, Trần Thị Thùy Linh^{1*}

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Huế, ²Trường Đại học Đông Á

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 01/10/2021	Bài thuốc “Kha tử cam cát thang” gồm 3 vị dược liệu: Cam thảo, Cát cánh và Kha tử, có tác dụng tuyên phế, chỉ khái, lợi hầu, khai âm, trị ho do cảm, khan tiếng, mất tiếng. Tiến hành khảo sát các yếu tố nhiệt độ, thời gian, tá dược để xây dựng công thức và quy trình bào chế cốm hòa tan bằng phương pháp xát hạt ướt. Cao đặc từ bài thuốc Kha tử cam cát thang được điều chế bằng pháp chiết nóng với nước, tỷ lệ dược liệu : dung môi là 1:8 (g/ml), chiết 1 lần trong 2 giờ ở 100°C. Lấy 15 g cao đặc phối trộn với các tá dược lactose (80,3 g), aspartame (0,4 g) và vanilin (0,3 g) để tạo thành hỗn hợp bột kép. Sau đó phối hợp với tá dược dính là PVP/nước 10% rồi trộn đều để tạo khối ẩm và tiến hành sát hạt qua rây để thu được sản phẩm cốm. Nghiên cứu đã xây dựng được công thức và quy trình cho chế phẩm cốm hòa tan trị ho từ bài thuốc Kha tử cam cát thang.
Ngày hoàn thiện: 25/10/2021	
Ngày đăng: 26/10/2021	
TỪ KHÓA	
Kha tử cam cát thang	
Ho	
Cốm	
Bào chế cốm	
Công thức bào chế	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.5103>

* Corresponding author. Email: ttlinh@huemed-univ.edu.vn

1. Giới thiệu

Ho là phản xạ phòng vệ quan trọng giúp khai thông đường thở. Cùng với hệ thống chất nhầy, ho giúp làm sạch đường hô hấp, loại bỏ đờm ngăn tác nhân gây bệnh nhiễm trùng, cụ thể là các vi khuẩn hay virus, đi vào phổi và ống phế quản [1]. Phản xạ ho là triệu chứng thường gặp của nhiều bệnh, chủ yếu là bệnh về hệ hô hấp [2], [3]. Tuy nhiên, ho bệnh lý ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Hiện nay, bên cạnh thuốc tây y, nhiều sản phẩm có nguồn gốc dược liệu hay bài thuốc Y học cổ truyền được sử dụng rộng rãi để điều trị ho bởi ưu điểm ít tác dụng phụ [4]-[6].

Kha tử cam cát thang (KTCCT) là bài thuốc được tác giả Từ Xuân Phủ lập phương và ghi lại trong cuốn Cổ Kim Y Thống, Q.46. Ngoài ra, bài thuốc còn có tên gọi khác như Kha tử thang (Tuyên Minh Luận) hay Kha tử thanh âm thang (Cổ Kim Y Giám) [7]. Thành phần của bài thuốc gồm các vị dược liệu với khối lượng như sau: Cam thảo (6 g), Cát cánh (30 g) và Kha tử (4 quả). Các vị dược liệu được phối hợp với khối lượng theo công thức bài thuốc rồi đem tán bột, mỗi lần dùng 6 g. Tiến hành sắc với 150 ml đồng tiện, 150 ml nước, chia làm 3 lần uống trong ngày và uống nóng. Bài thuốc được dùng với công năng chính là tuyên phế, chỉ khái, lợi hầu, khai âm (thanh), chủ trị ho do cảm, khan tiếng và mất tiếng [7]. Bên cạnh đó, Cát cánh, Kha tử và Cam thảo cũng được sử dụng trong Y học cổ truyền khá thông dụng cho tác dụng trị ho và long đờm [8]-[10]. Ngoài ra, 3 vị dược liệu trong phương KTCCT đã được nghiên cứu về thành phần hóa học cũng như hoạt tính sinh học. Các hoạt chất chính trong dược liệu như saponin, tannin hay carbohydrate đã được chứng minh là có tác dụng giảm ho, long đờm [11]-[13] và kháng khuẩn, kháng virus [14]-[16]. Điều này giúp củng cố thêm cho công dụng của bài thuốc KTCCT. Tuy nhiên, hiện nay, bài thuốc vẫn chỉ được sử dụng ở dạng thuốc thang, việc sắc thuốc tốn nhiều thời gian và gây khó khăn cho người dùng. Vì vậy, việc nghiên cứu bào chế thành một dạng thuốc có thể khắc phục được nhược điểm này, tạo sự tiện lợi cho người sử dụng là vô cùng cần thiết. Trong đó, cốm là một dạng bào chế đơn giản, thỏa mãn được những yêu cầu trên. Bài báo bước đầu nghiên cứu với mục tiêu: Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế cốm hòa tan trị ho từ bài thuốc Kha tử cam cát thang dựa trên một số chỉ tiêu chất lượng của sản phẩm cốm hòa tan.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là bài thuốc Kha tử cam cát thang (KTCCT) gồm các vị dược liệu Cam thảo, Cát cánh và Kha tử do Công ty Cổ phần Dược liệu INDOCHINA cung cấp (phường Thạch Bàn, quận Long Biên, Hà Nội).

Vị thuốc Cam thảo (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*) là rễ và thân rễ còn vỏ của loài Cam thảo (*Glycyrrhiza glabra* L.). Vị thuốc Cát cánh (*Radix Platycodi grandiflori*) là rễ đã cạo vỏ ngoài của cây Cát cánh (*Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC.). Vị thuốc Kha tử (*Fructus Terminaliae chebulae*) là quả chín phơi của cây Chiêu liêu (*Terminalia chebula* Retz.).

Quá trình chiết xuất được thực hiện trên máy sắc thuốc Kyungseo KSP 240L, Hàn Quốc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Khảo sát phương pháp điều chế cao đặc

Cao đặc bài thuốc KTCCT được điều chế như sau: Dược liệu được chia nhỏ thích hợp, phối hợp theo đúng tỷ lệ công thức bài thuốc. Mỗi mẻ sử dụng lượng dược liệu khoảng 270 g (tương ứng với 5 công thức). Phương pháp chiết xuất nóng với dung môi nước. Dịch chiết thu được tiến hành bốc hơi dung môi đến khi thu được cao đặc. Thí nghiệm để lựa chọn thông số cho quy trình chiết tiến hành như sau:

Lựa chọn thời gian chiết xuất: Tiến hành chiết xuất mẫu ở nhiệt độ 100°C trong cùng điều kiện, nhưng khác nhau yếu tố thời gian. Với mỗi thời gian khác nhau, tiến hành chiết với 3 mẫu. So sánh lượng saponin thu được trong các mẫu và rút ra kết luận.

Lựa chọn nhiệt độ chiết xuất: Sau khi lựa chọn được thời gian chiết, tiến hành khảo sát nhiệt độ chiết xuất. Mỗi lần chiết có cùng thời gian, cùng điều kiện chiết, nhưng khác nhau về yếu tố nhiệt độ. Với mỗi nhiệt độ khác nhau, tiến hành chiết với 3 mẫu. So sánh lượng saponin thu được trong các mẫu và rút ra kết luận.

Lựa chọn số lần chiết xuất: Sau khi lựa chọn được thời gian và nhiệt độ chiết, tiến hành khảo sát số lần chiết xuất. Các lần chiết khác nhau được tiến hành trong cùng thời gian, nhiệt độ và điều kiện chiết. So sánh lượng saponin thu được trong các mẫu và rút ra kết luận.

Phương pháp xác định hàm lượng saponin cho mỗi mẫu được thực hiện theo Dược điển Việt Nam V [17]. Hàm ẩm của cao đặc không quá 20%.

2.2.2. Nghiên cứu xây dựng công thức và quy trình bào chế cốm hòa tan

- Thành phần chính: Cao đặc KTCCT.
- Tá dược dính: Khảo sát với siro, NaCMC, dung dịch PVP/nước.
- Tá dược độn: Khảo sát với lactose, saccharose.
- Tá dược điều hương, điều vị: Vanilin, aspartame.

Khảo sát các công thức với các tỷ lệ tá dược khác nhau để tìm ra tỷ lệ thích hợp của từng loại tá dược. Các mẫu quan sát được thực hiện trong cùng một điều kiện, đánh giá lựa chọn công thức theo các tiêu chí như sau: Dễ trộn đều, dễ sát hạt. Yêu cầu hình thức cảm quan: Cốm đẹp, tơi xốp, mùi vị dễ chịu.

Dựa theo Dược điển Việt Nam V (ĐDVN V) [17] với các tiêu chuẩn về thuốc cốm (Phụ lục 1.8) và giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6), tiến hành đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của sản phẩm cốm hòa tan trị ho từ bài thuốc KTCCT bao gồm các chỉ tiêu lý hóa và vi sinh.

2.2.3. Xử lý số liệu

Sử dụng phân tích phương sai một yếu tố (One way Anova) trên công cụ SPSS để phân tích dữ liệu, so sánh giá trị trung bình giữa các nhóm. Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ và ngược lại.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến quy trình điều chế cao đặc từ bài thuốc

3.1.1. Khảo sát thời gian chiết xuất

Khảo sát thời gian chiết xuất với các điều kiện cụ thể như sau: Các yếu tố cố định: Nhiệt độ chiết xuất: 100°C, số lần chiết xuất: 1 lần, tỷ lệ dược liệu : dung môi là 1:8 (g/ml). Yếu tố thay đổi để khảo sát: Thời gian chiết xuất: 1 giờ, 1 giờ 30 phút, 2 giờ, 2 giờ 30 phút và 3 giờ. Hàm lượng saponin trong các mẫu dịch chiết thu được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Hàm lượng saponin (mg/ml) trong các mẫu dịch chiết Kha tử cam cát thang theo thời gian chiết xuất

Thời gian	1 giờ (1)	1 giờ 30 phút (2)	2 giờ (3)	2 giờ 30 phút (4)	3 giờ (5)
Mẫu	1	8,2	10,3	13,3	12,9
	2	7,6	10,7	13,5	12,7
	3	7,9	11,1	14,0	13,2
Trung bình	7,9	10,7	13,6	13,6	12,9
p	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{2-1} < 0,05$	$p_{3-1} < 0,05$	$p_{4-1} < 0,05$	$p_{5-1} < 0,05$
	$p_{1-3} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{3-2} < 0,05$	$p_{4-2} < 0,05$	$p_{5-2} < 0,05$
	$p_{1-4} < 0,05$	$p_{2-4} < 0,05$	$p_{3-4} > 0,05$	$p_{4-3} > 0,05$	$p_{5-3} < 0,05$
	$p_{1-5} < 0,05$	$p_{2-5} < 0,05$	$p_{3-5} < 0,05$	$p_{4-5} < 0,05$	$p_{5-4} < 0,05$

Trong đó: $p < 0,05$: khác nhau có ý nghĩa thống kê và ngược lại.

Hàm lượng saponin trong dịch chiết của mẫu chiết tại 100°C, trong thời gian 2 giờ là cao nhất và khác biệt có ý nghĩa với các mẫu chiết trong các khoảng thời gian 1 giờ, 1 giờ 30 phút và 3

giờ, nhưng khác nhau không có ý nghĩa thống kê với mẫu dịch chiết trong 2 giờ 30 phút. Vì vậy, để tiết kiệm thời gian, cũng như năng lượng cho quá trình chiết xuất, lựa chọn thời gian chiết xuất là 2 giờ.

3.1.2. Khảo sát nhiệt độ chiết xuất

Khảo sát nhiệt độ chiết xuất với các điều kiện cụ thể như sau: Các yếu tố cố định: Thời gian chiết xuất: 2 giờ, số lần chiết xuất: 1 lần, tỷ lệ dược liệu : dung môi là 1:8 (g/ml). Yếu tố thay đổi để khảo sát: Nhiệt độ chiết xuất: 80°C, 90°C và 100°C. Hàm lượng saponin trong các mẫu dịch chiết thu được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Hàm lượng saponin (mg/ml) trong các mẫu dịch chiết Kha tử cam cát thang theo nhiệt độ chiết xuất

Nhiệt độ		80 °C (1)	90 °C (2)	100 °C (3)
Mẫu	1	6,7	11,3	13,9
	2	7,4	11,9	13,5
	3	7,7	11,4	13,4
Trung bình		7,3	11,5	13,6
P		$p_{1-2} < 0,05$	$p_{2-1} < 0,05$	$p_{3-1} < 0,05$
		$p_{1-3} < 0,05$	$p_{2-3} < 0,05$	$p_{3-2} < 0,05$

Trong đó: $p < 0,05$: khác nhau có ý nghĩa thống kê và ngược lại.

Kết quả thu được cho thấy hàm lượng saponin trong dịch chiết của mẫu chiết tại 100°C là cao nhất và khác biệt có ý nghĩa với các mẫu chiết tại nhiệt độ 80°C và 90°C. Do vậy, lựa chọn nhiệt độ chiết xuất là 100°C.

3.1.3. Khảo sát số lần chiết

Khảo sát số lần chiết xuất được tiến hành với các điều kiện cụ thể như sau: Các yếu tố cố định: Thời gian chiết xuất: 2 giờ, nhiệt độ chiết xuất: 100°C, tỷ lệ dược liệu : dung môi là 1:8 (g/ml). Yếu tố thay đổi để khảo sát: Số lần chiết xuất: tiến hành trên 3 mẫu, mỗi mẫu chiết xuất 3 lần theo điều kiện bên dưới. Hàm lượng saponin trong các mẫu dịch chiết thu được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Hàm lượng saponin (mg/ml) trong các mẫu dịch chiết Kha tử cam cát thang theo lần chiết xuất

Lần chiết		Chiết lần 1	Chiết lần 2	Chiết lần 3
Mẫu	1	13,9	0,6	0,1
	2	13,4	0,5	0,1
	3	13,6	0,6	0,1
Trung bình		13,6	0,6	0,1

Hàm lượng saponin trong các mẫu dịch chiết lần 2 và lần 3 rất thấp (0,6 và 0,1 mg/ml). Trong khi đó, hàm lượng saponin trong mẫu dịch chiết lần 1 cao hơn rất nhiều (13,4 mg/ml). Do vậy, nhằm tiết kiệm thời gian và năng lượng trong quá trình chiết và cô cao, lựa chọn số lần chiết xuất là 1 lần.

Tóm lại, quy trình điều chế cao đặc Kha tử cam cát thang như sau: Lấy 5 công thức bài thuốc Kha tử cam cát thang (tương ứng 270 g dược liệu), sử dụng phương pháp chiết nóng với dung môi nước, tỉ lệ dược liệu : dung môi là 1:8 (g/ml), chiết 1 lần trong 2 giờ, tại nhiệt độ 100°C. Dịch chiết Kha tử cam cát thang được tiếp tục loại dung môi bằng bếp cách thủy, thu được 82,167 g cao đặc. Cao đặc KTCCT có hàm ẩm là 18,7%.

Nghiên cứu khảo sát lần lượt sự ảnh hưởng của các yếu tố độc lập đến hàm lượng saponin của dịch chiết KTCCT. Các yếu tố được khảo sát là thời gian, nhiệt độ và số lần chiết xuất là những yếu tố có ảnh hưởng lớn đến quá trình chiết xuất. Sau mỗi bước thí nghiệm, giá trị thích hợp của biến yếu tố được chọn dựa vào hàm lượng saponin cao nhất trong dịch chiết. Mục đích của nghiên cứu là tìm ra điều kiện chiết xuất thích hợp để thu được một lượng lớn hoạt chất chính saponin trong dược liệu Cam thảo và Cát cánh, là hai vị dược liệu đóng vai trò quan trọng và

chiếm khối lượng lớn trong bài thuốc. Đồng thời, saponin đã được chứng minh là nhóm hoạt chất có tác dụng giảm ho, long đờm, liên quan đến công dụng của bài thuốc KTCCT.

3.2. Xây dựng công thức và quy trình bào chế cốm hòa tan từ bài thuốc Kha tử cam cát thang

Thành phần chính: Cao đặc KTCCT: 15%

3.2.1. Khảo sát tá dược dính

Sử dụng phương pháp xát hạt qua rây để bào chế thuốc cốm, tá dược dính lỏng tạo được độ kết dính tốt hơn do phân tử chất dính dễ xâm nhập vào các khoảng xốp của khối bột, tạo lớp đệm liên kết các thành phần và trạng thái lỏng thường có lực hút mao dẫn mạnh hơn [18]. Do đó, tiến hành khảo sát với 3 loại tá dược dính là siro, NaCMC, PVP với các nồng độ thường được sử dụng trong bào chế. Cao đặc KTCCT có vị chất đặc trưng của Kha tử, do đó, siro được lựa chọn để khảo sát đầu tiên với mục đích vừa làm tá dược dính, vừa tạo vị ngọt cho chế phẩm. Kết quả khảo sát các tỷ lệ khác nhau của siro được trình bày tại bảng 4.

Bảng 4. Kết quả khảo sát các tỷ lệ khác nhau của siro

Thành phần	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5
Cao đặc	15%	15%	15%	15%	15%
Siro	1%	2%	3%	4%	5%
Lactose	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%
Nhận xét	Các tiểu phân không liên kết, không thể xát hạt. Vị chất.	Các tiểu phân không liên kết, không thể xát hạt. Vị chất.	Các tiểu phân liên kết kém, có thể xát hạt nhưng hạt rất dễ vỡ. Vị chất.	Các tiểu phân liên kết kém, khó xát hạt, hạt dễ vỡ. Vị chất.	Các tiểu phân có sự liên kết nhưng rất khó xát hạt. Vị chất.

Khi sử dụng tỷ lệ siro từ 1 đến 3% (CT1 - CT3), các tiểu phân không hoặc kém liên kết nên không thể xát hạt. Ở tỷ lệ 4% (CT4), các tiểu phân liên kết kém nhưng lại khó xát hạt, hạt tạo ra dễ vỡ nhưng có xu hướng dính lại với nhau. Ở tỷ lệ 5% (CT5), các tiểu phân có sự liên kết nhưng khó xát hạt, hạt tạo ra dài và dính vào nhau. Do vậy, không chọn siro làm tá dược dính.

Kết quả khảo sát tá dược dính NaCMC 2% được trình bày tại bảng 5. Khi sử dụng 1% NaCMC 2% (CT6), các tiểu phân không liên kết, không thể xát hạt. Ở tỷ lệ 2% (CT7), các tiểu phân liên kết kém, có thể xát hạt nhưng hạt rất dễ vỡ. Ở tỷ lệ 3% (CT8), xát hạt được nhưng hạt dễ vỡ, hình thức không đẹp. Ở tỷ lệ 4% (CT9), xát hạt dễ, cốm đẹp, tơi xốp nhưng dễ vụn nát khi sửa. Ở tỷ lệ 5% (CT10), độ ẩm khá cao, khó xát hạt, sợi cốm dài. Do vậy, không chọn NaCMC làm tá dược dính.

Bảng 5. Kết quả khảo sát các tỷ lệ khác nhau của NaCMC 2%

Thành phần	CT6	CT7	CT8	CT9	CT10
Cao đặc	15%	15%	15%	15%	15%
NaCMC 2%	1%	2%	3%	4%	5%
Lactose	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%
Nhận xét	Các tiểu phân không liên kết, không thể xát hạt. Vị chất.	Các tiểu phân liên kết kém, có thể xát hạt nhưng hạt rất dễ vỡ. Vị chất.	Xát hạt được nhưng hạt dễ vỡ, hình thức không đẹp. Vị chất.	Xát hạt dễ, cốm đẹp, tơi xốp nhưng dễ vụn nát khi sửa. Vị chất.	Độ ẩm khá cao, khó xát hạt. Vị chất.

Khảo sát các tỷ lệ khác nhau của PVP 10% được trình bày tại bảng 6. Khi sử dụng 1 - 2% PVP 10% (CT11, CT12), các tiểu phân không liên kết, không thể xát hạt. Ở tỷ lệ 3% (CT13), các tiểu phân liên kết kém, có thể xát hạt nhưng hạt rất dễ vỡ. Ở tỷ lệ 4% (CT14), xát hạt dễ, cốm đẹp, tơi xốp. Ở tỷ lệ 5% (CT15), độ ẩm khá cao, khó xát hạt, sợi cốm dài. Do đó, chọn dung dịch PVP 10% với tỷ lệ 4% làm tá dược dính cho công thức cốm.

Bảng 6. Kết quả khảo sát các tỷ lệ khác nhau của PVP 10 %

Thành phần	CT11	CT12	CT13	CT14	CT15
Cao đặc	15%	15%	15%	15%	15%
PVP 10%	1%	2%	3%	4%	5%
Lactose	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%
Nhận xét	Các tiểu phân không liên kết, không thể xát hạt. Vị chất.	Các tiểu phân không liên kết, không thể xát hạt. Vị chất.	Các tiểu phân liên kết kém, có thể xát hạt, nhưng hạt dễ vỡ. Vị chất.	Xát hạt dễ, cốm đẹp, tơi xốp. Vị chất.	Độ ẩm khá cao, khó xát hạt. Vị chất.

3.2.2. Khảo sát tá dược độn

Sử dụng lactose, saccharose để khảo sát tá dược độn cho công thức cốm hòa tan từ bài thuốc KTCCT. Lactose là một tá dược độn dễ tan trong nước, trung tính, có thể phối hợp được với nhiều loại dược chất, thuận tiện trong bào chế cốm hòa tan bằng phương pháp xát hạt qua rây. Khi xát hạt ướt, lactose dễ tạo hạt, hạt dễ sấy khô, ít hút ẩm [19] nhưng độ ngọt của lactose chỉ bằng 1/6 saccharose nên không tạo được vị ngọt cần thiết cho chế phẩm cốm nghiên cứu. Saccharose là tá dược rẻ tiền, dễ kiếm nên thường được sử dụng phổ biến. Saccharose dễ tan và ngọt hơn lactose, khi dùng làm tá dược độn dễ dàng tạo hạt với hỗn hợp nước - ethanol. Tuy nhiên, saccharose lại có tính háo ẩm nên chế phẩm có sử dụng saccharose làm tá dược độn cần phải được đóng gói và bảo quản thích hợp để chế phẩm không bị hút ẩm, biến chất [19].

Bảng 7. Kết quả khảo sát các tỷ lệ khác nhau của saccharose

Thành phần	CT17	CT18	CT19
Cao đặc	15%	15%	15%
PVP 10%	4%	4%	3%
Saccharose	10%	20%	20%
Lactose	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%
Nhận xét	Độ ẩm vừa đủ nhưng lại khó xát hạt, hạt tạo ra dài. Còn vị chất.	Độ ẩm vừa đủ nhưng lại khó xát hạt. Còn vị chất nhẹ.	Các tiểu phân liên kết kém, khó xát hạt. Còn vị chất nhẹ.

Mục đích của việc sử dụng saccharose làm tá dược độn nhằm thay thế một phần lactose, đồng thời cải thiện vị chất cho chế phẩm. Tuy nhiên, khi sử dụng saccharose với tỷ lệ 10 - 20% (CT16, CT17), các tiểu phân mặc dù có sự liên kết nhưng khối ẩm rất khó xát hạt, các hạt có xu hướng dính lại với nhau. Khi sử dụng 20% saccharose và giảm lượng tá dược dính PVP xuống còn 3% (CT18) nhằm kiểm tra xem lượng tá dược dính đã chọn có phù hợp hay không, kết quả cho thấy các tiểu phân kém liên kết và khó xát hạt, chứng tỏ lượng tá dược dính đã chọn là phù hợp, khối ẩm khó xát hạt là do sự có mặt của saccharose. Điều này có thể do thể chất của cao đặc quá dẻo dính nên khi kết hợp với saccharose (có tính chất dễ gây dính) làm cho các tiểu phân dính chặt với nhau dẫn đến khó xát hạt. Do đó, không sử dụng saccharose làm tá dược độn, chỉ sử dụng lactose nên cốm còn vị chất, cần sử dụng một tá dược để tạo vị ngọt cho cốm. Kết quả khảo sát tá dược độn saccharose được trình bày tại bảng 7.

3.2.3. Khảo sát tá dược điều hương, điều vị

Lựa chọn tá dược điều hương: Sử dụng vanilin tỷ lệ 0,3% tạo được mùi thơm dịu nhẹ cho sản phẩm. Kết quả khảo sát tá dược aspartame được trình bày tại bảng 8 đã cho thấy, với tỷ lệ 0,2 - 0,3% (CT20, CT21), vị ngọt của cốm có tăng lên nhưng vị chất vẫn còn. Với tỷ lệ 0,5% (CT23), cốm có vị ngọt và không còn vị chất. Còn ở tỷ lệ 0,4% (CT22), cốm tạo ra đã có vị ngọt vừa phải và dễ uống. Bên cạnh đó, tỷ lệ 0,4% aspartame trong cốm sẽ tương đương với liều dùng là 0,048 g aspartame/ngày, phù hợp với khuyến cáo của FDA. Vì vậy, lựa chọn tỷ lệ aspartame là 0,4% để điều vị cho chế phẩm.

Bảng 8. Kết quả khảo sát các tỷ lệ khác nhau của aspartame

Thành phần	CT20	CT21	CT22	CT23
Cao đặc	15%	15%	15%	15%
PVP 10%	4%	4%	4%	4%
Vanilin	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Aspartame	0,2%	0,3%	0,4%	0,5%
Lactose	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%	vđ 100%
Nhận xét	Xát hạt dễ, cốm đẹp, tới xốp. Còn vị chất.	Xát hạt dễ, cốm đẹp, tới xốp. Còn vị chất.	Xát hạt dễ, cốm đẹp, tới xốp. Vị ngọt vừa phải.	Xát hạt dễ, cốm đẹp, tới xốp. Vị ngọt.

Như vậy, công thức số 22 (CT22) là công thức tối ưu được dùng để bào chế cốm hòa tan từ bài thuốc KTCCT, các hạt cốm được mô tả ở hình 1. Thành phần cho 100 g cốm bao gồm:

Cao đặc KTCCT.....15 g
PVP 10%4 g
Aspartame..... 0,4 g
Vanilin..... 0,3 g
Lactose.....vđ 100 g

**Hình 1.** Cốm hòa tan từ bài thuốc Kha tử cam cát thang nghiên cứu

Quy trình bào chế cốm hòa tan từ bài thuốc Kha tử cam cát thang được thực hiện như sau: Dịch chiết sau khi chiết được cô thành cao đặc. Lấy 15 g cao đặc KTCCT phối trộn với các tá dược lactose (80,3 g), aspartame (0,4 g) và vanilin (0,3 g) để tạo thành hỗn hợp bột kếp. Sau đó phối hợp với tá dược dính là PVP/nước 10% rồi trộn đều để tạo khối ẩm. Để khối ẩm ổn định trong 10 - 20 phút rồi tiến hành xát hạt qua rây. Sử dụng cỡ rây xát $\Phi = 1$ mm. Hạt sau khi xát xong được trải ra khay rồi sấy ở nhiệt độ 60°C trong vòng 30 phút. Tiến hành sửa hạt với mục đích loại bỏ những hạt cốm không đạt yêu cầu như: các hạt vụn, các hạt bị vón cục, làm cho kích thước hạt đồng đều hơn. Sau khi sửa hạt thì tiếp tục sấy ở 60°C trong vòng 2 giờ.

Dựa theo DDVN V [17] với các tiêu chuẩn về thuốc cốm (Phụ lục 1.8) và giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục 13.6), tiến hành đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng của sản phẩm cốm hòa tan trị ho từ bài thuốc KTCCT bao gồm các chỉ tiêu lý hóa và vi sinh. Mẫu cốm KTCCT đạt các yêu cầu về chỉ tiêu vi sinh vật dưới sự đánh giá của Trung tâm Kiểm nghiệm Thuốc - Mỹ phẩm - Thực phẩm Thừa Thiên Huế, đồng thời các chỉ tiêu lý hóa được thực hiện tại Khoa Dược - Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế cũng đạt yêu cầu. Như vậy, bước đầu cho thấy sự lựa chọn công thức đúng. Quy trình bào chế đơn giản và đảm bảo chế phẩm cốm hòa tan trị ho từ bài thuốc KTCCT đạt tất cả các tiêu chí kiểm nghiệm từ cảm quan, tính chất lý hóa cho đến độ nhiễm khuẩn. Điều này cũng chứng tỏ rằng, hệ tá dược sử dụng là phù hợp, không tương kỵ với các hoạt chất trong cao đặc KTCCT cũng như với kỹ thuật bào chế.

Chế phẩm cốm hòa tan KTCCT có hình thức đẹp, hạt cốm đồng đều, xốp rời, màu vàng nâu và có mùi thơm vanillin. Như vậy, dạng bào chế cốm KTCCT ngoài công dụng giảm ho, long đờm như dạng thuốc sắc, nó còn có những ưu điểm riêng của dạng thuốc cốm, đảm bảo sự thuận tiện cho người sử dụng. Cốm hòa tan KTCCT được phân liều đóng gói sẵn, có thể sử dụng ngay với nước ấm hay nước sôi để nguội. Sản phẩm được đóng trong túi nhựa PE không thấm nước và dễ bảo quản. Sản phẩm được sử dụng dễ dàng, thuận tiện và tiết kiệm được thời gian, đảm bảo tính tiện lợi cho người sử dụng.

4. Kết luận

Điều chế dịch chiết từ bài thuốc Kha tử cam cát thang bằng phương pháp chiết nóng với dung môi nước, tỷ lệ dược liệu : dung môi 1:8 (g/ml), chiết 1 lần trong 2 giờ ở 100°C. Dịch chiết sau

khi chiết được cô thành cao đặc. Công thức cốm hòa tan trị ho Kha tử cam cát thang xây dựng gồm cao đặc KTCCT 15 g/100 g cốm đảm bảo liều dùng 0,6 g cao đặc cho 1 lần uống (gói 4 g) và liều dùng 1,8 g cao đặc cho 1 ngày (3 gói/ngày). Sự phối hợp giữa tá dược độn lactose (80,3 g), tá dược dính PVP 10% (4 g), tá dược điều vị aspartame (0,4 g) và tá dược điều hương vanilin (0,3 g) đã tạo ra chế phẩm cốm hòa tan Kha tử cam cát thang có hình thức đẹp, hạt cốm đồng đều, xốp rời, màu vàng nâu và có mùi thơm vanillin.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Quỹ nghiên cứu khoa học của Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế đã hỗ trợ kinh phí thực hiện công trình này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] A. B. Goldsobel and B. E. Chipps, "Cough in the pediatric population," *Journal of Pediatrics*, vol. 156, no. 3, pp. 352-358, 2010.
- [2] K. F. Chung and J. G. Widdicombe, "Pharmacology and therapeutics of cough. Preface," *Handbook of Experimental Pharmacology*, no. 187, pp. v-vi, 2009.
- [3] S. M. Schappert and C. W. Burt, "Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001-02," *Vital and health statistics. Series 13*, no. 159, pp. 1-66, 2006.
- [4] Z. Hai-long, C. Shimin, and L. Yalan, "Some Chinese folk prescriptions for wind-cold type common cold," *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, vol. 5, no. 3, pp. 135-137, 2015.
- [5] S. Sultana, A. Khan, M. Safhi, and H. Alhazmi, "Cough Suppressant Herbal Drugs: A Review," *International Journal of Pharmaceutical Science Invention*, vol. 5, no. 5, pp. 15-28, 2016.
- [6] L. Wagner *et al.*, "Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis," *Forschende Komplementarmedizin (2006)*, vol. 22, no. 6, pp. 359-368, 2015.
- [7] H. D. Tan and T. V. Nhu, *Dictionary of traditional medicine*. Dong Nai Publishing House (in Vietnamese), 2011.
- [8] Ministry of health, *Pharmacognosy (part I)*. Hanoi: Medical Publishing House (in Vietnamese), 2011.
- [9] P. X. Sinh, *Traditional Medicine*. Hanoi: Medical Publishing House (in Vietnamese), 2018.
- [10] National Institute of Medicinal Materials, *Plants and animals in traditional medicine in Vietnam (part I)*. Hanoi: Science and technics publishing house (in Vietnamese), 2006.
- [11] M.-Y. Ji *et al.*, "The Pharmacological Effects and Health Benefits of *Platycodon grandiflorus*-A Medicine Food Homology Species," *Foods*, vol. 9, p. 142, 2020.
- [12] L. Zhang *et al.*, "*Platycodon grandiflorus* - an ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review," *Journal of ethnopharmacology*, vol. 164, pp. 147-161, 2015.
- [13] G. Nosalova, L. Jurecek, U. R. Chatterjee, S. K. Majee, S. Nosal, and B. Ray, "Antitussive Activity of the Water-Extracted Carbohydrate Polymer from *Terminalia chebula* on Citric Acid-Induced Cough," *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, vol. 2013, pp. 650134-650134, 2013.
- [14] V. Badmaev and M. Nowakowski, "Protection of epithelial cells against influenza A virus by a plant derived biological response modifier Ledretan-96," *Phytotherapy Research*, vol. 14, no. 4, pp. 245-249, 2000.
- [15] K. Rai Aneja and R. Joshi, "Evaluation of antimicrobial properties of fruit extracts of *Terminalia chebula* against dental caries pathogens," *Jundishapur Journal of Microbiology*, vol. 2, no. 3, pp. 105-111, 2009.
- [16] A. Bag, S. K. Bhattacharyya, and R. R. Chattopadhyay, "The development of *Terminalia chebula* Retz. (Combretaceae) in clinical research," *Asian Pac J Trop Biomed*, vol. 3, no. 3, pp. 244-252, 2013.
- [17] Ministry of health, *Vietnamese pharmacopoeia V*. Hanoi: Medical Publishing House (in Vietnamese), 2018.
- [18] Ministry of health, *Pharmaceutics and biopharmacology (part II)*. Hanoi: Vietnam education publishing house (in Vietnamese), 2010.
- [19] Ministry of health, *Preparation techniques and biopharmacology (part II)*. Hanoi: Medical Publishing House (in Vietnamese), 2014.