



Tối ưu hóa công thức bào chế viên nén sủi bọt từ bài thuốc cổ truyền Tứ quân tử Thang

OPTIMIZING THE FORMULA FOR PREPARING EFFERVESCENT TABLETS FROM THE TRADITIONAL MEDICINE OF SI JUN ZI TANG

Nguyễn Hữu Thìn, Hồ Lê Nhất, Nguyễn Thị Bích Hồng, Nguyễn Việt Cường
Đoàn Văn Viên, Võ Văn Lệnh
Trường Đại học Lạc Hồng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Hiện đại hóa bài thuốc cổ truyền Tứ quân tử thang dưới dạng bào chế viên nén sủi bọt.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Bào chế viên nén sủi bọt từ bài thuốc cổ truyền Tứ quân tử thang bằng phương pháp xát hạt ướt kết hợp tối ưu hóa công thức bằng phương pháp Bề mặt đáp ứng thông qua sử dụng phần mềm Design-Expert.

Kết quả: Viên nén sủi bọt Tứ quân tử thang 3,5 g với thành phần công thức tối ưu gồm: Cao khô Tứ quân tử thang (28,57%), acid citric (21,82%), natri bicarbonate (21,82%), natri carbonate (5%), PEG 6000 (6,72%), Aerosil (0,77%), natri benzoate (0,5%), saccharin (0,5%), lactose (14,3%).

Kết luận: Bào chế thành công viên nén sủi bọt Tứ quân tử thang khắc phục được nhược điểm của dạng thuốc sắc (thời gian sắc lâu, khó bảo quản, chất lượng không đồng nhất); đảm bảo chất lượng, an toàn, hiệu quả (chia liều một lần tương đối chính xác, thể tích gọn nhẹ, dễ vận chuyển và bảo quản, thành phần ổn định, hạn dùng dài); tăng khả năng tiếp cận, sử dụng đối với người khó nuốt, trẻ em, người lớn tuổi.

Từ khóa: Viên nén sủi bọt, Tứ quân tử thang, Bề mặt đáp ứng, tối ưu hóa.

SUMMARY

Objectives: To modernize the traditional medicine of Si Jun Zi Tang in the form of effervescent tablets.

Subjects and methods: Preparation of effervescent tablets from the traditional medicine Si Jun Zi Tang by wet granulation method combined with formula optimization by Response Surface method through the use of Design-Expert software.

Results: TQT effervescent tablets 3.5 g with optimal formula ingredients including: TQT dry extract (28.57%), citric acid (21.82%), sodium bicarbonate (21.82%), sodium carbonate (5%), PEG 6000 (6.72%), Aerosil (0.77%), sodium benzoate (0.5%), saccharin (0.5%), lactose (14.3%).

Conclusion: Successfully preparing TQT effervescent tablets overcomes the disadvantages of decoction (long decoction time, difficult to preserve, inconsistent quality); ensure quality, safety, effectiveness (relatively accurate single dose, compact volume, easy to transport and preserve, stable ingredients, long shelf life); increase accessibility, use for people with difficulty swallowing, children, the elderly.

Keywords: Effervescent tablets, Si Jun Zi Tang, Response surface, optimization.

Tác giả liên hệ: Võ Văn Lệnh
Số điện thoại: 0348355425
Email: vanlenh@lhu.edu.vn
Mã DOI: <https://doi.org/10.60117/vjmap.v58iĐặc biệt 01.339>

Ngày nhận bài: 06/09/2024
Ngày phản biện: 01/10/2024
Ngày chấp nhận đăng: 07/01/2025



ĐẶT VẤN ĐỀ

Tứ quân tử thang (TQT) là bài thuốc nổi tiếng trong y học cổ truyền, được ghi chép trong quyển Thái Bình Huệ Dân Hòa tể cục phương (Taiping Huimin Hejiju Fang). Bài thuốc gồm bốn vị thuốc quý là Đảng sâm (hoặc Nhân sâm), Phục linh, Bạch truật và Cam thảo với tác dụng kiện tỳ, ích khí chủ yếu dùng để chữa tỳ vị hư nhược, tay chân yếu mỏi, mạch tế nhược...[1],[2]. Từ lâu, bài thuốc được sử dụng dưới dạng thuốc sắc với một số ưu điểm như: Hiệu quả, hấp thu nhanh và hoàn toàn, sinh khả dụng cao. Tuy nhiên, thuốc thang cần thời gian sắc lâu, không thuận tiện mang theo, khó vận chuyển và bảo quản, chưa được chia liều chính xác [3]. Điều này gây ảnh hưởng đến sự tiếp cận và sử dụng của người bệnh đối với bài thuốc, đặc biệt là người trẻ tuổi.

Nhằm mục đích khắc phục nhược điểm của

dạng thuốc sắc; tăng độ ổn định, tuổi thọ và đảm bảo chất lượng (chất lượng, an toàn, hiệu quả), dạng bào chế viên nén được lựa chọn để hiện đại hóa bài thuốc Tứ quân tử thang. Tuy nhiên, dạng viên nén thông thường không thích hợp dùng cho các đối tượng bị khó nuốt, người già và trẻ nhỏ. Do đó, để khắc phục hạn chế này, viên nén sủi bọt với ưu điểm khi sử dụng: Được hòa tan vào một lượng lớn nước tạo thành dung dịch, giúp dễ uống, rút ngắn thời gian đến dạ dày và hấp thu vào máu, tạo tác dụng nhanh chóng [4], là một giải pháp tiềm năng. Dạng bào chế này không chỉ khắc phục được các nhược điểm trước đó mà còn đáp ứng nhu cầu thị hiếu của khách hàng và ngày càng phổ biến trên thị trường. Chính vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: Hiện đại hóa bài thuốc cổ truyền Tứ quân tử thang dưới dạng bào chế viên nén sủi bọt.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nguyên vật liệu:

Thành phần cao khô TQT

Thành phần	Tên khoa học	Hàm lượng (mg)	Cao khô hỗn hợp (mg)	Tiêu chuẩn
Đảng sâm Việt Nam	<i>Radix Codonopsis javanicae</i>	863,31	600	Vị thuốc đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam xuất bản lần thứ 5; Cao khô đạt tiêu chuẩn cơ sở
Bạch truật	<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>	863,31		
Phục linh	<i>Poria</i>	863,31		
Cam thảo	<i>Radix et Rhizoma Glycyrrhizae</i>	287,77		
Lactose		320		
Aerosil		80		



Chất lượng của cao khô từ bài thuốc TQT

Chỉ tiêu	Thuộc tính chất lượng thiết yếu	Đánh giá
Cảm quan	Cao khô, màu nâu đồng nhất, tươi, mùi thơm đặc trưng, vị ngọt	Đúng
Độ ẩm	$\leq 5\%$	Đạt (3,06 %)
Phân bố kích thước hạt	1 đỉnh hình chuông hẹp, 90 % trên rây 125	Đạt
Tỷ số Hausner	$< 1,34$	Đạt (1,28)
Chỉ số Carr	< 25	Đạt (22,7)
Góc nghỉ	$\leq 35^\circ$	Đạt (31°)
Định lượng	Saponin toàn phần $\geq 2,7\%$ (quy về chuẩn Rb1)	Đạt (2,95%)
Định tính (SKLM)	Mẫu thử có vết cùng R_f và màu sắc tương ứng với vết mẫu được liệu chuẩn trên sắc ký đồ	Đúng

- *Cao khô TQT*: Được chuyển giao từ Bộ môn Bào chế & Công nghiệp dược, Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng đạt chất lượng theo tiêu chuẩn nội bộ.

- *Chất chuẩn*: Ginsenoside Rb1 hàm lượng 88,59% có SKS 0117 C001.01 cung cấp bởi Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương.

Dụng môi, hóa chất, tá dược:

- *Dụng môi, hóa chất*: Ethyl acetate, chloroform, methanol, acid formic (AR grade, Đức); n-hexane, petroleum ether (30 – 60), n-butanol, ethanol 96% (AR grade, Trung Quốc).

- *Tá dược*: Lactose DC (Đức); Aerosil, acid citric monohydrate, natri carbonate, PEG 6000, natri benzoate, saccharin (Trung Quốc); natri bicarbonate (Ý).

Trang thiết bị, dụng cụ

- *Trang thiết bị, dụng cụ nghiên cứu*: Cân phân tích Sartorius 4 số lẻ (PRACTUM 224-1S, Đức),

cân sấy ẩm Ohaus (MB-27, Mỹ), máy đo độ cứng Pharma Test (PT B311-E, Đức), máy trộn hoàn tất LHU-Pharma Lab (Việt Nam), máy trộn đa năng LHU-TYPE 1 (Việt Nam), máy xát hạt đũa PHARMATEST (UAM, Đức), máy dập viên xoay tròn 6 chày Shree Bhagwati (SBTP – 05D, Ấn Độ), đồng hồ điện tử đo nhiệt độ và độ ẩm không khí EXTECH (445703, Trung Quốc).

- *Phần mềm nghiên cứu*: Design Expert version 13.0.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Bộ môn Bào chế & Công nghiệp Dược, Khoa Dược, Đại học Lạc Hồng.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 01/2023 đến tháng 06/2023.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thực nghiệm.

- Xây dựng công thức cơ bản, quy trình bào chế và các biến thực nghiệm tối ưu hóa.
- Điều chế viên nén sủi bọt TQT bằng phương pháp xát hạt ướt theo các công thức thực nghiệm.
- Thu thập dữ liệu từ các công thức thực nghiệm và nhập vào phần mềm Design-Expert để tiến hành phân tích kết quả.
- Kiểm chứng công thức tối ưu hoàn chỉnh (3 lô) dựa trên kết quả phần mềm để xuất giá trị các biến độc lập khảo sát và dự đoán giá trị đạt được của các biến phụ thuộc.
- Đánh giá các chỉ tiêu chất lượng thành phẩm trên 3 lô kiểm chứng.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Cỡ mẫu: 3,5 g/viên, 100 viên/lô.

Phương pháp chọn mẫu: Phù hợp với thiết bị quy mô phòng thí nghiệm.

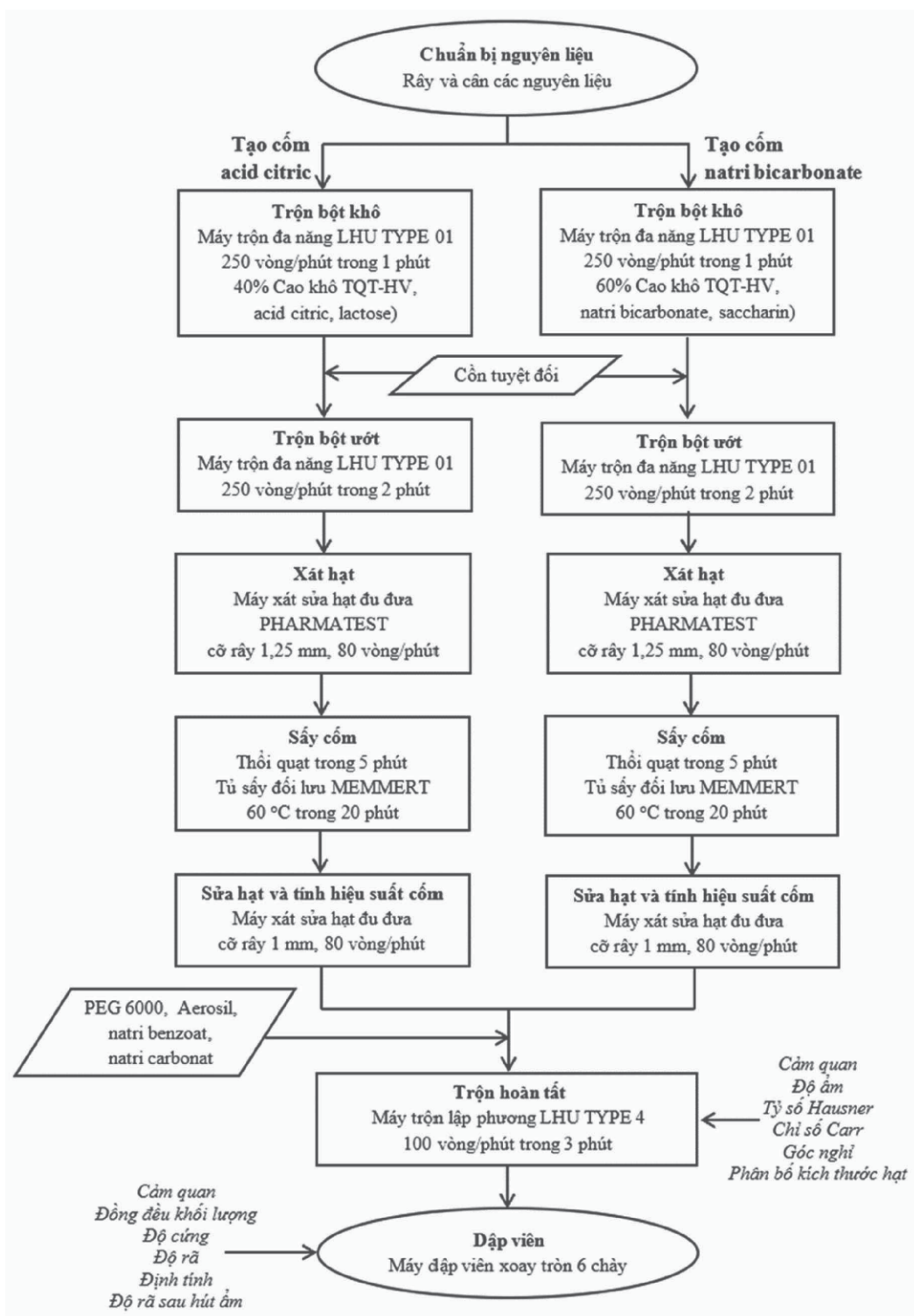
Tối ưu hóa công thức bào chế viên nén sủi bọt TQT:

Đề xuất công thức cơ bản, quy trình bào chế và các biến thực nghiệm tối ưu hóa dựa trên khái niệm (ĐĐVN V), bản chất và tham khảo các sản phẩm viên sủi trên thị trường, thành phần công thức cơ bản viên sủi TQT và quy trình bào chế viên nén sủi bọt TQT được trình bày theo bảng, sơ đồ bên dưới. Trong đó, cãp tá dươc sủi bọt acid citric – natri bicarbonat (phản ứng tạo CO₂); tá dươc trôn thân nước PEG 6000 và tá dươc trôn sơ nước Aerosil đươc lựa chọn để khảo sát sự ảnh hưởng đến góc nghỉ và độ rã viên với các mức thăm dò.

Đề xuất công thức cơ bản viên nén sủi bọt chứa cao khô TQT

Thành phần	Hàm lượng (mg/viên)	Tỷ lệ (%)	Khối lượng lô 100 viên (g)
Cao khô TQT-HV (1)	1000	28,57	100
Acid citric (3)	Thăm dò	-	-
Natri bicarbonat (3)	(Tỉ lệ 1:1)	-	-
Natri carbonat	175	5	17,5
PEG 6000 (3)	Thăm dò	-	-
Aerosil (3)	Thăm dò	-	-
Natri benzoat	17,5	0,5	1,75
Saccharin	17,5	0,5	1,75
Lactose (2)	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Cồn tuyệt đối (*)	Vừa đủ	Vừa đủ	Vừa đủ
Tổng	3500	100	350

((1) Bù hàm lượng đến 100%, hàm lượng nước đến 0%; (2) Bù để khối lượng viên không đổi; (3) Tá dươc cần thăm dò)



Sơ đồ các giai đoạn bào chế viên nén sủi bọt chứa cao bài thuốc TQT

Ký hiệu	Biến độc lập (X) %	Mức thăm dò					Biến phụ thuộc (Y)	Mục tiêu đối với biến phụ thuộc
		- α	-1	0	1	+ α		
X ₁	Acid citric Natri bicarbonat	11,59	15	20	25	28,41	Góc nghi (Y ₁) Độ rã (Y ₂)	< 30 độ < 300 giây
X ₂	PEG 6000	2,64	4	6	8	9,36		
X ₃	Aerosil	0,16	0,5	1	1,5	1,84		

Phần mềm Design-Expert 13.0 được dùng để thiết kế thực nghiệm bằng phương pháp Response Surface (Đáp Ứng Bề Mặt) với mô hình thiết kế là Central Composite Design (CCD) gồm mỗi thừa số được thiết lập theo 5 mức: Cộng trừ alpha (điểm trục), cộng trừ 1 (điểm thừa) và 0 (điểm trung tâm). Sau khi nhập dữ liệu đầu vào, phần mềm đã đưa ra 20 công thức cần khảo sát để thu thập dữ liệu và phân tích tìm ra công thức bào chế tối ưu, đạt theo mức chất lượng đã đề ra.

Phương pháp đánh giá các chỉ tiêu chất lượng thành phẩm:

Cảm quan: Màu sắc, mùi vị, tính chất.

Đồng đều khối lượng: DĐVNV – PL 11.3 [5].

Độ cứng: Lấy 10 viên bất kì trong lô thuốc. Thử độ cứng bằng máy đo độ cứng PHARMATEST TYPE PTB 331E; *Độ rã:* DĐVN V – PL 1.20. – Viên sủi bọt [5].

Định tính: Sắc ký lớp mỏng với dược liệu chuẩn (Đảng sâm Việt Nam, Phục linh, Bạch truật, Cam thảo bắc) – chuyên luận DĐVNV [5].

Định lượng: Saponin toàn phần bằng phương pháp quang phổ UV-Vis (quy về chuẩn đối chiếu ginsenoside Rb1). Thẩm định quy trình theo hướng dẫn AOAC [6] (tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ chính xác, độ đúng).

Chuẩn bị mẫu:

+ *Mẫu chuẩn:* Cân chính xác 3 mg Rb1 chuẩn vào bình định mức 10 ml. Thêm khoảng 5 ml methanol, siêu âm 10 phút, để nguội, thêm methanol đến vạch, lắc đều.

+ *Mẫu thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của một viên, nghiền trộn đều thành bột mịn. Cân chính xác khoảng một lượng bột thuốc bằng khối lượng trung bình viên cho vào bình định mức 100 ml, thêm 50 ml methanol, siêu âm 10 phút, để nguội, thêm methanol tới vạch, lắc đều, lọc qua giấy lọc, bỏ khoảng 5 – 10 ml dịch lọc đầu.

Tiến hành: Sử dụng micropipet lấy chính xác 0,25 ml mẫu; 0,25 ml vanilin/ethanol 8% và 2,5 ml acid sulfuric 72% vào ống nghiệm có nắp, ủ trong bể nước ở 60 °C, thời gian 15 phút. Làm nguội ống nghiệm đến nhiệt độ phòng trong thau đá. Đo cường độ màu (tím hoa cà) của sản phẩm tạo thành sau phản ứng ở bước sóng cực đại (550 nm) [7].

Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý thống kê, tính toán với độ tin cậy 95 % bằng phần mềm Microsoft Excel 2021.

Đạo đức trong nghiên cứu

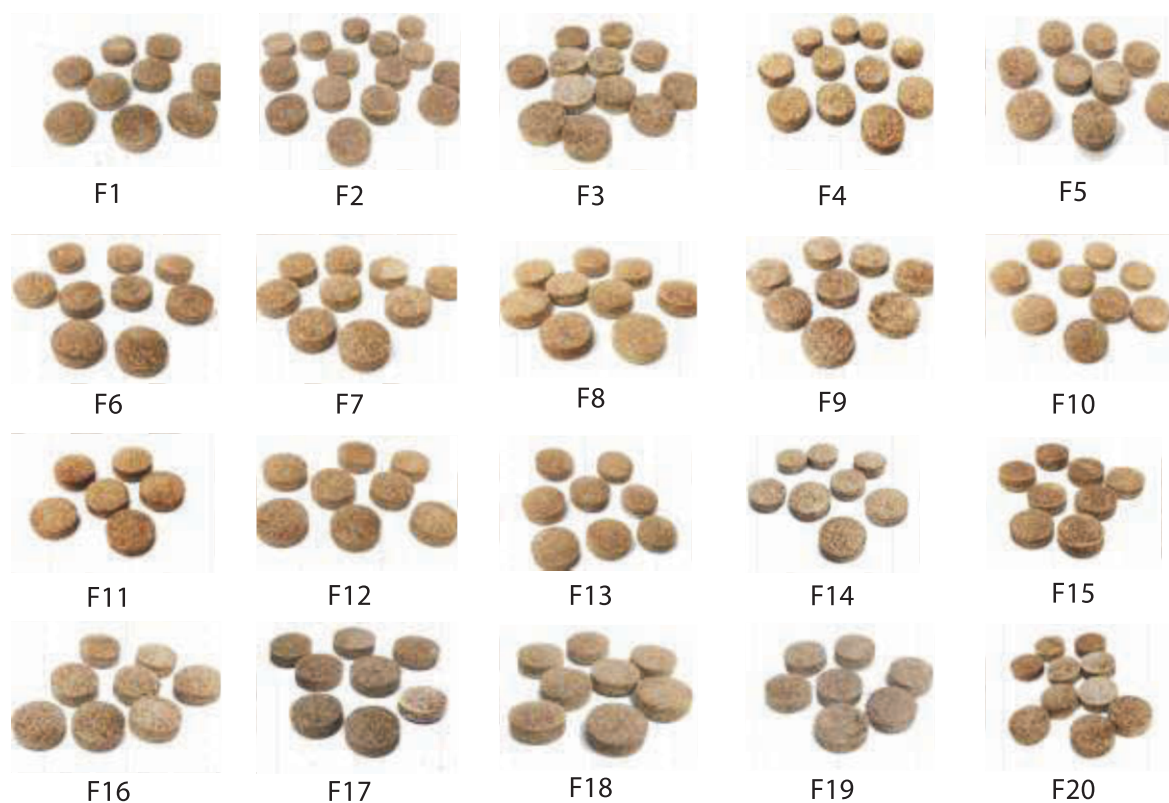
Tuân thủ theo các tiêu chuẩn đạo đức trong nghiên cứu khoa học.



KẾT QUẢ

Bảng 1. Kết quả thực nghiệm thăm dò các biến độc lập từ 20 công thức khảo sát

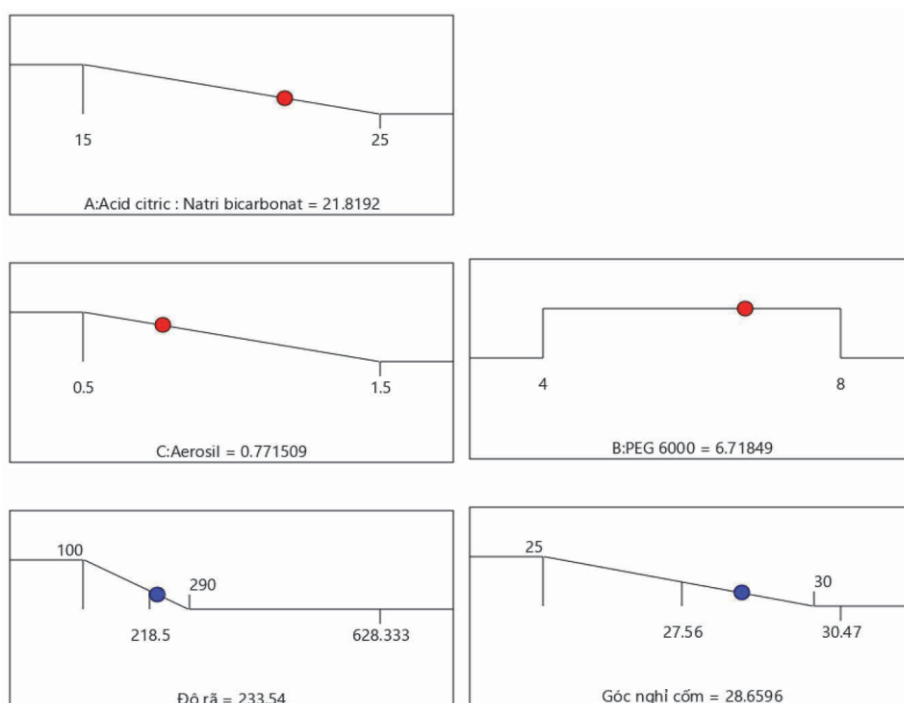
Công thức	Thành phần				Góc nghỉ (độ)	Độ rã (giây)
	Acid citric	Natri bicarbonat	PEG 6000	Aerosil		
F1	15	15	4	0,5	29,94	542,5
F2	25	25	4	0,5	29,05	300,5
F3	15	15	8	0,5	29,72	520,2
F4	25	25	8	0,5	28,79	262,2
F5	15	15	4	1,5	28,19	585,8
F6	25	25	4	1,5	27,83	319,8
F7	15	15	8	1,5	27,93	563,5
F8	25	25	8	1,5	27,56	283,2
F9	11,59	11,59	6	1	29,47	628,3
F10	28,41	28,41	6	1	27,77	248,8
F11	20	20	2,64	1	28,89	471,8
F12	20	20	9,36	1	28,07	322,4
F13	20	20	6	0,16	30,47	302,4
F14	20	20	6	1,8	27,85	388,8
F15	20	20	6	1	28,65	337,3
F16	20	20	6	1	28,6	224,5
F17	20	20	6	1	28,39	329,3
F18	20	20	6	1	28,52	229,2
F19	20	20	6	1	28,39	218,5
F20	20	20	6	1	28,43	325,4



Hình 1. Kết quả 20 công thức thực nghiệm

Các viên nén sủi bọt TQT từ 20 công thức thực nghiệm có sự khác biệt rõ rệt về cảm quan như màu sắc, độ đồng đều và mức độ đậm nhạt. Những khác biệt này chủ yếu bắt nguồn từ sự thay đổi tỷ lệ các tá dược trong công thức, ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng chảy của

cốm trong quá trình dập viên gây ra sự biến thiên trong khối lượng nén và hình dạng viên. Đồng thời, độ ẩm và khả năng kết dính giữa các công thức cũng bị ảnh hưởng dẫn đến thay đổi sự đồng nhất cấu trúc và màu sắc của viên sau khi nén.



Desirability = 0.368

Solution 1 out of 1

Hình 2. Tỷ lệ % tối ưu biến độc lập trong công thức và kết quả dự đoán các biến phụ thuộc từ phần mềm Design-Expert

Kết quả mô phỏng từ phần mềm tối ưu hóa công thức cho thấy tỷ lệ tá dược tối ưu trong viên nén sủi bọt TQT gồm acid citric 21,82%, natri

bicarbonat 21,82%, Aerosil 0,77% và PEG 6000 6,72%. Với công thức này, thời gian rã dự đoán là 233,54 giây và góc nghỉ của cốm là 28,66°.

Bảng 2. Thành phần và khối lượng công thức tối ưu lô 100 viên

Thành phần	Hàm lượng (mg/viên)	Tỷ lệ (%)	Khối lượng lô 100 viên (g)
Cao khô TQT-HV (1)	1000	28,57	100
Acid citric	763,67	21,82	76,37
Natri bicarbonat	763,67	21,82	76,37
Natri carbonat	175	5	17,5
PEG 6000	235,147	6,72	23,51
Aerosil	27,003	0,77	2,7
Natri benzoat	17,5	0,5	1,75
Saccharin	17,5	0,5	1,75
Lactose (2)	500,506	14,3	50,05
Tổng	3500	100	350

((1) Bù hàm lượng đến 100%, hàm lượng nước đến 0%; (2) Bù để khối lượng viên không đổi)



Công thức viên nén sủi bọt tối ưu được thể hiện trong bảng 2, với các tỷ lệ cặp tá dược sủi bọt là acid citric và natri bicarbonat tỷ lệ 1:1 và đều dưới 25 %, đảm bảo quá trình bào chế dễ thực hiện, hạn chế sự sủi bọt ngay trong lúc

bào chế và thời gian rã dự kiến không quá 4 phút. Cặp tá dược trơn bóng thân nước là PEG 6000 và aerosil với tỷ lệ tối ưu hạn chế sự hút ẩm của cốm và đảm bảo độ đồng đều khối lượng viên.

Bảng 3. Đánh giá kết quả tối ưu hóa công thức và lặp lại 2 lô

Tiêu chuẩn chất lượng	Yêu cầu	Lô tối ưu	Lô lặp lại 1	Lô lặp lại 2
Cảm quan	Viên màu nâu, tròn, hai mặt lõm, nhẵn, bóng, cạnh và thành viên lành lặn	Đúng	Đúng	Đúng
	Dung dịch tạo thành có màu nâu, trong, ít cặn, có vị ngọt, chua nhẹ, có mùi thơm của dược liệu, dễ uống	Đúng	Đúng	Đúng
Đồng đều khối lượng	$\pm 5\%$ so với khối lượng trung bình	Đạt (-3,15%; +3,68%)	Đạt (-3,15%; +3,68%)	Đạt (-3,15%; +3,68%)
Độ rã	≤ 5 phút (≤ 300 giây)	Đạt (230-245 giây)	Đạt (228-256 giây)	Đạt (232-254 giây)
Độ cứng	≥ 100 N	Đạt (125,5-131,2 N)	Đạt (121,8-129,5 N)	Đạt (118,9-124,5 N)
Định lượng	Hàm lượng saponin toàn phần $\geq 0,75\%$ quy về chất đối chiếu ginsenoside Rb1	0,80	0,82	0,81
Định tính	Các vết của mẫu thử trên sắc ký lớp mỏng có cùng màu sắc, R_f so với dược liệu đối chiếu	Đúng	Đúng	Đúng

Kết quả đánh giá chất lượng thành phẩm từ công thức tối ưu cho thấy các lô kiểm chứng đạt độ đồng nhất về chất lượng trong từng lô và giữa các lô, đồng thời đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn chất lượng đã đề ra.

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy các công thức có tỷ lệ acid citric và natri bicarbonat cao hơn

(F2, F4, F6, F8, F10) nhìn chung cho thời gian rã ngắn hơn. Điều này cho thấy sự phản ứng acid–base mạnh mẽ giúp giải phóng nhanh khí CO₂ đã thúc đẩy sự phá vỡ cấu trúc nén và phân rã viên sủi nhanh hơn. Việc tăng tỷ lệ PEG 6000 từ 4% lên 8% cũng có xu hướng cải thiện thời gian rã nhưng cần kèm theo thay đổi tỷ lệ tá dược rã và tá dược trơn bóng. PEG 6000 với tính chất hút ẩm và khả năng làm mềm giúp viên sủi



dễ rã khi tiếp xúc nước, tuy nhiên ở nồng độ cao quá mức có thể làm viên kém rã do tính chất trương nở làm tạo lớp màng ngăn cách sự tiếp xúc viên với môi trường. Thành phần Aerosil đóng vai trò đáng kể trong việc cải thiện khả năng trơn chảy của cốm trước khi dập viên. So sánh F1 (0,5%) với F5 (1,5%) hay F13 (0,16%) với F14 (1,8%) cho thấy tăng Aerosil giúp giảm góc nghỉ, góp phần nâng cao sự đồng đều khối lượng và hình dạng viên. Tuy nhiên, Aerosil là một tá dược sơ nước, nên khi sử dụng ở tỷ lệ cao trong công thức có thể làm giảm khả năng thấm ướt và tiếp xúc của viên với môi trường hòa tan, từ đó làm chậm quá trình rã và có thể gây hiện tượng đục trong dung dịch sau khi hòa tan. Dựa trên dữ liệu thu thập, phần mềm thiết kế thí nghiệm đã phân tích ảnh hưởng riêng lẻ cũng như tương tác giữa các tá dược lên các biến đầu ra để tìm công thức tối ưu. Kết quả cho thấy công thức tối ưu được đề xuất có sự cải thiện rõ rệt về độ rã và khả năng chảy của cốm so với 20 công thức đầu, đồng thời duy trì sự cân bằng hợp lý giữa ba thành phần tá dược được khảo sát. Sự phối hợp tối ưu này giúp đảm bảo đồng thời độ bền cơ học của viên và khả năng phân rã nhanh – hai yếu tố then chốt trong việc phát triển viên nén sủi bọt đạt chất lượng. So với các nghiên cứu của Đặng Thị Ngân và cộng sự [8] và Nguyễn Thị Lệ Phương và cộng sự [9], công thức viên sủi TQT sử dụng tỷ lệ tá dược sủi cao hơn đáng kể. Nguyên nhân chủ yếu xuất phát từ đặc điểm thành phần dược liệu trong bài Tứ quân tử thang, vốn chứa hàm lượng đường tự nhiên tương đối cao, đặc biệt từ các vị như Đảng sâm và Cam thảo. Lượng đường này làm tăng tính kết dính của khối ẩm trong quá trình xát hạt ướt, dẫn đến sự liên kết chặt giữa các thành phần, từ đó cản trở quá trình phân rã của viên sủi. Do đó, cần tăng tỷ lệ tá dược sủi (acid citric – natri bicarbonat) nhằm thúc đẩy phản ứng giải phóng khí CO₂, hỗ trợ làm phá vỡ cấu trúc viên và đảm bảo thời gian rã đáp ứng yêu cầu. Ngược lại, ở các nghiên cứu Đặng Thị Ngân và cộng sự [8] và Nguyễn Thị Lệ

Phương và cộng sự [9], các dược liệu như Trà xanh và Rau tần có hàm lượng đường thấp hơn, nên ít ảnh hưởng đến khả năng phân rã và cho phép sử dụng lượng tá dược sủi thấp hơn mà vẫn đạt hiệu quả giải phóng.

Nhận thấy tiềm năng của dạng bào chế viên nén sủi bọt trên các đối tượng đặc biệt như người già, trẻ nhỏ, người khó nuốt... ngày càng có nhiều sản phẩm lưu hành trên thị trường chứa cao chiết từ dược liệu, bài thuốc cổ truyền: Viên sủi Actisô, viên sủi thanh nhiệt Livecool, viên sủi Fofluu, viên sủi sâm Ngọc Linh Quasapharco... Một số công trình nghiên cứu tại Việt Nam: Preparation of green tea effervescent tablets (đặc biệt là công trình nghiên cứu viên sủi Scurma Fizzy Nano Curcumin của nhóm các nhà khoa học đến từ Viện Hàn Lâm khoa học và công nghệ Việt Nam, khoa Y dược (Đại học Quốc gia Hà Nội), trung tâm nano và năng lượng (Đại học Quốc gia Hà Nội) và Đại học Dược Hà Nội... Hiện nay, nhiều doanh nghiệp dược phẩm tại Việt Nam đã đầu tư vào dây chuyền sản xuất viên sủi đạt chuẩn GMP. Tuy nhiên, viên nén sủi bọt là dạng bào chế đặc biệt nhạy cảm với độ ẩm môi trường do thành phần tá dược sủi (thường là acid hữu cơ như acid citric kết hợp với muối kiềm như natri bicarbonat) có xu hướng hút ẩm mạnh. Khi hấp thụ hơi nước từ môi trường, phản ứng sủi xảy ra sớm ngay từ giai đoạn phối trộn hoặc dập viên, gây ra hiện tượng cốm bị ướt, kết dính, dẫn đến tắc chày và biến dạng viên trong quá trình sản xuất. Trạng thái hút ẩm không chỉ ảnh hưởng đến quy trình sản xuất mà còn làm giảm chất lượng thành phẩm. Trong quá trình bảo quản, viên nén sủi rất dễ hút ẩm, làm thay đổi các chỉ tiêu cảm quan (như màu sắc, cấu trúc viên), giảm khả năng sủi (độ rã), thúc đẩy quá trình phân hủy hoạt chất hoặc tá dược, hình thành tạp chất, ảnh hưởng nghiêm trọng đến độ ổn định và an toàn của thuốc. Nhóm nghiên cứu đã ghi nhận một số rủi ro kể trên trong quá trình thực nghiệm, từ đó đưa ra các giải pháp kiểm soát cụ thể dựa trên các tài liệu tham khảo: Để



đảm bảo độ ổn định của viên sủi, quy trình bào chế cần được thực hiện trong môi trường kiểm soát nghiêm ngặt: Độ ẩm tương đối nên duy trì là khoảng 25%, nhiệt độ không quá 25°C. Ngoài ra, viên cần được đóng gói bằng bao bì kín ẩm như giấy nhôm (Alu-Alu), đặt trong ống nhựa kín, kèm gói hoặc nắp hút ẩm silica gel để hạn chế tối đa ảnh hưởng của độ ẩm trong suốt thời gian bảo quản [10].

KẾT LUẬN

Hiện đại hóa thành công bài thuốc cổ truyền Tứ quân tử thang dưới dạng bào chế viên nén sủi bọt bằng phần mềm tối ưu hóa Design-Expert version 13.0 thông qua phương pháp Bề mặt đáp ứng với mô hình thiết kế CCD. Công thức tối ưu được đề xuất từ phần mềm sau khi thu thập, phân tích dữ liệu và tiến hành thực nghiệm đánh giá độ chính xác của dự đoán gồm: Cao khô TQT (28,57%), acid citric (21,82%), natri bicarbonate (21,82%), natri carbonate (5%), PEG 6000 (6,72%), Aerosil (0,77%), natri benzoate (0,5%), saccharin (0,5%), lactose (14,3%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Văn Kỳ.** 250 Bài Thuốc Đông y cổ truyền chọn lọc, Nhà xuất bản Hồng Đức, 2016.
2. **Hải Thượng Lãn ông Lê Hữu Trác.** Hải Thượng y tông tâm lĩnh, Nhà xuất bản Y học, 2005.
3. **Erxin Shang, Zhenhua Zhu, Li Liu, Yuping Tang, Jin-ao Duan.** UPLC-QTOF-MS with chemical profiling approach for rapidly evaluating chemical consistency between traditional and dispensing granule decoctions of Tao-Hong-Si-Wu decoction. *Chemistry Central Journal*, 2012, 6(143), pp.1-9.
4. **Ashika Advankar, Rahul Maheshwari, Vishakha Tambe, Pooja Todke, Nidhi Raval, Devesh Kapoor, Rakesh K. Tekade.** Chapter 13 - Specialized tablets: Ancient history to modern developments, *Drug Delivery Systems, Academic Press*, 2019, pp.615-664.
5. **Bộ Y Tế.** Dược điển Việt Nam V, tập 2, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 2017.
6. **Horwitz William.** Guidelines for Collaborative Study Procedures to Validate Characteristics of a Method of Analysis, Appendix D. *AOAC Official Methods of Analysis*, 2012.
7. **Anh V. Le, Sophie E. Parks, Minh H. Nguyen, Paul D. Roach.** Improving the vanillin-sulphuric acid method for quantifying total saponins. *Technologies*, 2018, 6(3), pp.84.
8. **Dang Thi Ngan, Bui Mai Ngoc, Ha Thi Thanh Huong, Nguyen Thi Hai Yen.** Preparation of green tea effervescent tablets, *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*, 2020, 36(3), pp. 10-16.
9. **Nguyễn Thị Lệ Phương, Lê Thị Phơ, Nguyễn Thị Nguyên Thảo, Đỗ Thị Thanh Thủy, Đỗ Trọng Sơn.** Nghiên cứu bào chế viên nén sủi rau tần, *Tạp chí Khoa học Đại học Công Thương*, 2024, 24(1), tr. 74-81.
10. **Mohrle R.** Effervescent tablets, *Pharmaceutical dosage form: Tablets*, 1989, 1, pp.285-328.