



Nghiên cứu bào chế viên hoàn cứng Cốt thống hoàn

STUDY ON THE PREPARATION OF COT THONG HOAN HARD PILLS

Nguyễn Sỹ Việt¹, Đào Văn Lưu¹, Đỗ Thu Huệ²

¹Học viện Y - Dược học cổ truyền Việt Nam

²Công ty TNHH dược thảo Hoàng Thành

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng công thức, quy trình bào chế và khảo sát một số chỉ tiêu chất lượng của viên hoàn cứng Cốt thống hoàn.

Đối tượng và phương pháp: Đối tượng nghiên cứu là các dược liệu có trong bài thuốc gồm thiên niên kiện, cốt toái bồ, bạch chỉ được cung cấp bởi Viện Dược liệu đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V được chiết xuất, cô đặc dịch chiết và bào chế thành viên hoàn cứng bằng phương pháp chia viên theo hướng dẫn của Dược điển Việt Nam V. Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 4/2024 - 12/2024 tại Bộ môn Bào chế - Công nghiệp dược, Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam.

Kết quả: Xây dựng được quy trình chiết xuất cao lỏng cốt toái bồ bằng phương pháp ngâm kiệt với ethanol 40%, phương pháp bào chế viên hoàn bằng chia viên. Khảo sát một số chỉ tiêu chất lượng của viên hoàn cứng.

Kết luận: Đã xây dựng được công thức, quy trình bào chế và khảo sát một số chỉ tiêu chất lượng của viên hoàn cứng Cốt thống hoàn.

Từ khóa: Bào chế, chỉ tiêu chất lượng, Cốt thống hoàn.

ABSTRACT

Objective: To develop the formula, preparation process and survey some quality indicators of Cot Thong hoan hard pills.

Subjects and methods: The research subjects are the medicinal herbs in the remedy including Thien Nien Kien, Cot Toai Bo, and Bach Chi provided by the Institute of Medicinal Materials meeting the standards of Vietnamese Pharmacopoeia V, extracted, concentrated and prepared into hard pills by dividing pills according to the instructions of the standards of Vietnamese Pharmacopoeia. Time and location: the research was conducted from April 2024 to the end of December 2024 at the Department of Pharmaceutical Preparation and Industry, Vietnam University of Traditional Medicine.

Results: Successfully developed a process for extracting liquid extract of Cot Toai Bo by the method of 40% ethanol infiltration, the method of preparing pills by dividing pills. Survey some quality indicators of the hard pills.

Conclusion: The process of preparing pills by dividing pills were successfully built and some quality indicators were surveyed.

Keywords: Preparation, quality indicators, Cot thong pills.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc sử dụng các bài thuốc Y học cổ truyền (YHCT) thay cho các thuốc điều trị y học hiện đại (YHHĐ) đang là xu hướng hiện nay và có thể phát triển xa hơn ở tương lai. Từ xa xưa đã có rất nhiều phương pháp điều trị bệnh xương khớp bằng các phương pháp YHCT như xoa bóp bấm huyệt, châm cứu, sử dụng các bài thuốc YHCT [1],[2].

Với các bệnh về xương khớp YHCT cho rằng do chính khí của cơ thể không đầy đủ, nhân lúc tấu lý sơ hở tà khí (phong, hàn, thấp, nhiệt) trong đó phong là chính xâm phạm vào phần biểu (cân cơ, kinh lạc, xương khớp) làm cho kinh mạch trở trệ, khí huyết không thông gây ra các bệnh về xương khớp. YHCT chú trọng quan tâm vào “khử phong thấp” và “bổ khí huyết” để điều trị các chứng bệnh xương khớp. Đã có rất nhiều bài thuốc dân gian trong việc

điều trị xương khớp trong đó có bài thuốc dân gian từ thiên niên kiện, cốt toái bồ, bạch chỉ theo kinh nghiệm của người dân thường sử dụng sắc uống hằng ngày. Với mong muốn tạo ra sản phẩm dạng bào chế có tính ổn định về mặt hóa học, thuận tiện trong việc sử dụng và bảo quản nhằm giúp cho các thầy thuốc và người bệnh có thêm nhiều lựa chọn khi hỗ trợ điều trị các bệnh về xương khớp, tham khảo bài thuốc gồm thiên niên kiện, cốt toái bồ, bạch chỉ từ sách Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam và bào chế dạng viên hoàn cứng (trên thị trường chỉ có dạng viên nang là viên xương khớp SuTong), nhóm nghiên cứu đã tiến hành đề tài nghiên cứu này với các mục tiêu như sau: Xây dựng công thức, quy trình bào chế và bước đầu khảo sát một số chỉ tiêu chất lượng của viên hoàn cứng Cốt thống hoàn.



ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các dược liệu có trong bài thuốc gồm thiên niên kiện, cốt toái bổ, bạch chỉ được cung cấp bởi Viện Dược liệu đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V (ĐĐVNV).

Sau khi thu hái, tiến hành sơ chế, rửa sạch, để ráo nước, sấy dược liệu ở nhiệt độ 50 – 60°C đến khi khô (Độ ẩm không quá 15%), đóng túi PE chuẩn bị tiến hành nghiên cứu.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 4 năm 2024 đến tháng 12 năm 2024 tại Bộ môn Bào chế - Công nghiệp dược, Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam.

Trang thiết bị nghiên cứu

Cân phân tích (Model PX225D- Trung Quốc), Tủ sấy (Model MB AP120- Pháp), Bình ngâm nhỏ giọt (Việt Nam), Nồi cách thủy (HH- 4S- Trung Quốc), Cân đo độ ẩm (MB90, Mỹ), Bàn chia viên (Trung Quốc), Máy sát dược liệu (DMF-20).

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp chiết xuất (ngấm kiệt với ethanol 40%) [3],[4],[5],[6],[7],[8]:

Để tài tiến hành phương pháp ngấm kiệt với cồn 40% để chiết xuất được tối đa hoạt chất (flavonoid, saponin) trong cốt toái bổ. Thiên niên kiện có tinh dầu khi chiết xuất bay hơi nên dùng dạng bột, bạch chỉ có nhiều tinh bột tan trong nước, dùng Ethanol 40% không phù hợp.

Dược liệu đã chia nhỏ được trộn với ethanol 40% vừa đủ ẩm (Khoảng 100ml dung môi/100g dược liệu). Đặt nắp kín để yên 2-4 giờ ở nhiệt độ phòng. Cho dược liệu đã làm ẩm vào bình ngâm nhỏ giọt đến khoảng 3/4 thể tích bình, đặt trên mặt dược liệu những vật liệu thích hợp để tránh xáo trộn khi đổ dung môi vào. Mở khóa bình, đổ từ từ ethanol lên khối dược liệu cho đến khi có vài giọt dịch chiết chảy ra, đóng khóa bình lại và tiếp tục thêm ethanol cho đến khi ngập hoàn toàn khối dược liệu. Để ngâm trong 5 ngày sau đó rút dịch chiết với tốc độ khoảng 1-3ml trong 1 phút. Thêm ethanol vào và tiếp tục rút dịch chiết đến khi thu được dung dịch chiết quy định (tỉ lệ dược liệu/ dịch chiết là 1/5, khoảng 500ml dịch chiết trong 100g dược liệu). Trộn đều và để yên trong 2 ngày, gạn lọc lấy dịch trong.

Phương pháp cô đặc dịch chiết (cô ở áp suất giảm) [6]:

Dịch chiết được cô đặc đến tỉ lệ 1 ml cao lỏng tương ứng với 1 gam dược liệu.

Để riêng phần dịch chiết đầu đậm đặc bằng 4/5 lượng dược liệu đem chiết. Sau đó cô các phần dịch chiết tiếp theo trên cách thủy hoặc cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 50-60°C cho đến khi loại hết dung môi. Hòa tan cạn thu được vào trong dịch chiết đầu đậm đặc và nếu cần, thêm dung môi vào để thu được cao lỏng đạt tỷ lệ quy định.

Xây dựng công thức viên hoàn cứng Cốt thống hoàn [9]:

Công thức bào chế viên hoàn cứng Cốt thống hoàn trong khảo sát thành phần tá dược dính

STT	Thành phần	Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3	Mẫu 4	Mẫu 5	Mẫu 6
1	Thiên niên kiện (<i>Rhizoma Homalomenae aromatica</i>) (thân rễ) (g)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
2	Bạch chỉ (<i>Radix Angelicae dahuricae</i>) (rễ) (g)	1	1	1	1	1	1
3	Cao lỏng cốt toái bổ (g)	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
4	Siro đơn (ml) (165g đường saccharose + 100 ml nước cất)	2,5			1,67	-	-
5	PVP 1% (ml)	-	2,5	-	-	1,67	-
6	PVP 5% (ml)	-	-	2,5	-	-	1,67

Khảo sát thành phần tá dược dính. Giữ nguyên tỷ lệ các thành phần khác trong công thức

Công thức bào chế viên hoàn cứng Cốt thống hoàn trong khảo sát thành phần tá dược đệm, rã

Thành phần	Mẫu 7	Mẫu 8
Thiên niên kiện (<i>Rhizoma Homalomenae aromatica</i>) (thân rễ) (g)	1,5	1,5
Bạch chỉ (<i>Radix Angelicae dahuricae</i>) (rễ) (g)	1	1
Cao lỏng cốt toái bổ (g)	1,25	1,25
Tá dược dính (ml)	X	X
Bột đường (g)	0,5	-
Tinh bột mỳ (g)	-	0,5



Sau khi khảo sát tá dược dính, lựa chọn được tá dược dính khảo sát thành phần tá dược đơn. Giữ nguyên tỉ lệ thành phần trong công thức.

Phương pháp kiểm tra chất lượng sản phẩm: Theo ĐBVN [10].

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu được lặp lại 3 lần, dùng phần mềm Excel 2016 để xử lý và phân tích số liệu. Sử dụng thống kê mô tả với các giá trị kết quả định lượng, tính tỷ lệ %.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu y dược học, các số liệu thực nghiệm hoàn toàn khách quan, không sao chép từ bất kỳ tài liệu nào khác.

KẾT QUẢ

Xây dựng công thức và quy trình bào chế viên hoàn cứng

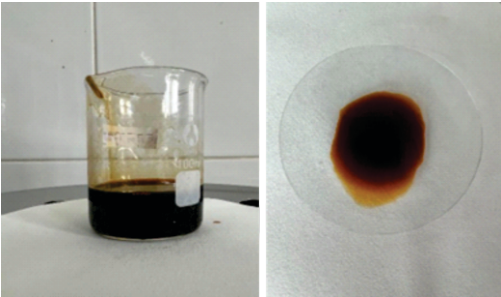
Kết quả chiết xuất dược liệu và cô thành cao lỏng (1:1). Nguyên liệu: Bột cốt toái bồ đã được sấy khô; Dung môi chiết: Ethanol 40%.

Quy trình chiết xuất và cô cao lỏng cốt toái bồ được tiến hành như sau: Làm ẩm bột cốt toái bồ bằng ethanol 40%, để yên trong 2-4 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó cho bột đã được làm ẩm vào bình ngâm kiệt, thêm ethanol 40% cho đến khi ngập hoàn toàn khối dược liệu và ngâm trong thời gian 5 ngày. Hết thời gian ngâm, tiến hành rút dịch chiết theo tỉ lệ dược liệu/ dịch chiết là 1/5. Để yên

trong 2 ngày, gạn lọc lấy dịch trong. Cô cách thủy ở nhiệt độ 60°C đến khi thu được cao lỏng cốt toái bồ 1:1.

Kết quả chiết xuất dược liệu:

Các mẫu được kiểm nghiệm theo các chỉ tiêu sau: Tính chất (cảm quan, mùi vị, độ đồng nhất).



Hình 1. Cao lỏng cốt toái bồ 1:1

Cao lỏng sánh, màu nâu đen, mùi thơm của cốt toái bồ, vị đắng

Kết quả xây dựng công thức bào chế viên hoàn cứng Cốt thống hoàn:

Khảo sát tá dược dính trong công thức:

Thay đổi thành phần tá dược dính (PVP 1%, PVP 5%, siro đơn) và tỉ lệ hàm lượng tá dược dính với bột dược liệu (1:1 và 2:3), giữ nguyên tỉ lệ các thành phần khác trong công thức.

Bảng 1. Các công thức thăm dò tá dược dính

STT	Thành phần	Mẫu 1	Mẫu 2	Mẫu 3	Mẫu 4	Mẫu 5	Mẫu 6
1	Thiên niên kiện (<i>Rhizoma Homalomenae aromatica</i>) (thân rễ) (g)	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
2	Bạch chỉ (<i>Radix Angelicae dahuricae</i>) (rễ) (g)	1	1	1	1	1	1
3	Cao lỏng cốt toái bồ (g)	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
4	Siro đơn (ml) (165g đường saccharose + 100 ml nước cất)	2,5			1,67	-	-
5	PVP 1% (ml)	-	2,5	-	-	1,67	-
6	PVP 5% (ml)	-	-	2,5	-	-	1,67

Mẫu 1, 4 dùng tá dược dính là Siro đơn; mẫu 2, 5 dùng PVP 1%; mẫu 3, 6 dùng PVP 5%

Bảng 2. Kết quả khảo sát tá dược dính

Mẫu	Cảm quan	Độ ẩm (%) (n=3)	Hình ảnh
1	Viên tròn, dược liệu bám chắc vào nhân, viên sấy khó khô.	2,46 ± 0,06	



2	Dược liệu không bám được vào nhân, không tạo được thành viên.	
3	Dược liệu bị ẩm, không bám được vào nhân, không tạo được viên, dược liệu bám thành mảng	
4	Lượng tá dược dính không đủ gây ra hiện tượng vỡ viên, bột dược liệu không được phân tán đều trong viên	2,21 ± 0,08 
5	Không tạo được thành viên, dược liệu không bám được vào nhân	
6	Không tạo được viên, dược liệu không bám được vào nhân, dược liệu bị ướt	

Cảm quan: Có mẫu 1 và mẫu 4 tạo được viên có cảm quan phù hợp với ĐĐVN V về tiêu chuẩn thuốc viên tròn. Các mẫu 2, 3, 5 và 6, tá dược không được kết dính cao nên không tạo được viên, dược liệu không bám dính được. Mẫu 4 viên dễ bị vỡ, vụn nát, không được kết dính tốt. Độ

ẩm: Mẫu 1 và 4 có độ ẩm đều nằm trong khoảng cho phép dưới 10%.

Khảo sát tá dược độn trong công thức:

Thay đổi thành phần tá dược độn (Bột đường, tinh bột mỳ), giữ nguyên tỷ lệ các thành phần khác trong công thức.



Bảng 3. Thay đổi thành phần tá dược độn

STT	Thành phần	Mẫu 7	Mẫu 8	Mẫu 9
1	Thiên niên kiện (<i>Rhizoma Homalomenae aromatica</i>) (thân rễ) (g)	1,5	1,5	1,5
2	Bạch chỉ (<i>Radix Angelicae dahuricae</i>) (rễ) (g)	1	1	1
3	Cao lỏng cốt toái bổ (g)	1,25	1,25	1,25
4	Siro đơn (ml) (165g đường saccharose + 100 ml nước cất)	2,5	2,5	2,5
5	Bột đường (g)	0,5	-	-
6	Tinh bột mỳ (g)	-	0,5	-

Mẫu 7 dùng tá dược độn là bột đường; mẫu 8 dùng tinh bột mỳ, mẫu 9 không dùng.

Bảng 4. Các mẫu thăm dò công thức tá dược độn

Mẫu	Cảm quan	Độ ẩm (%) (n=3)	Độ rã (phút) (n=3)	Hình ảnh
7	Viên tròn đều, độ kết dính cao, viên chắc, vị ngọt, màu nâu đen	2,46± 0,05	25 ± 2,0	
8	Viên tròn đều, dễ nứt vỡ sau khi sấy, màu nâu	1,03± 0,02	28± 2,5	
9	Viên tròn, dược liệu bám chắc vào nhân, viên sấy khó khô	1,39± 0,03	33 ± 3,1	

Về cảm quan, cả 3 mẫu đều cho ra viên tròn, chắc, mẫu 7 tá dược dính bám tốt hơn. Độ ẩm của cả 3 mẫu đều đạt trong khoảng giới hạn cho phép dưới 10%. Độ rã ở

mẫu 7 và 8 tốt hơn mẫu 3. Độ đồng nhất, mặt cắt viên mẫu 1 có màu nâu đen đồng đều, mẫu 8 và 9 viên không được đồng nhất.



Bảng 5. Công thức viên hoàn cứng

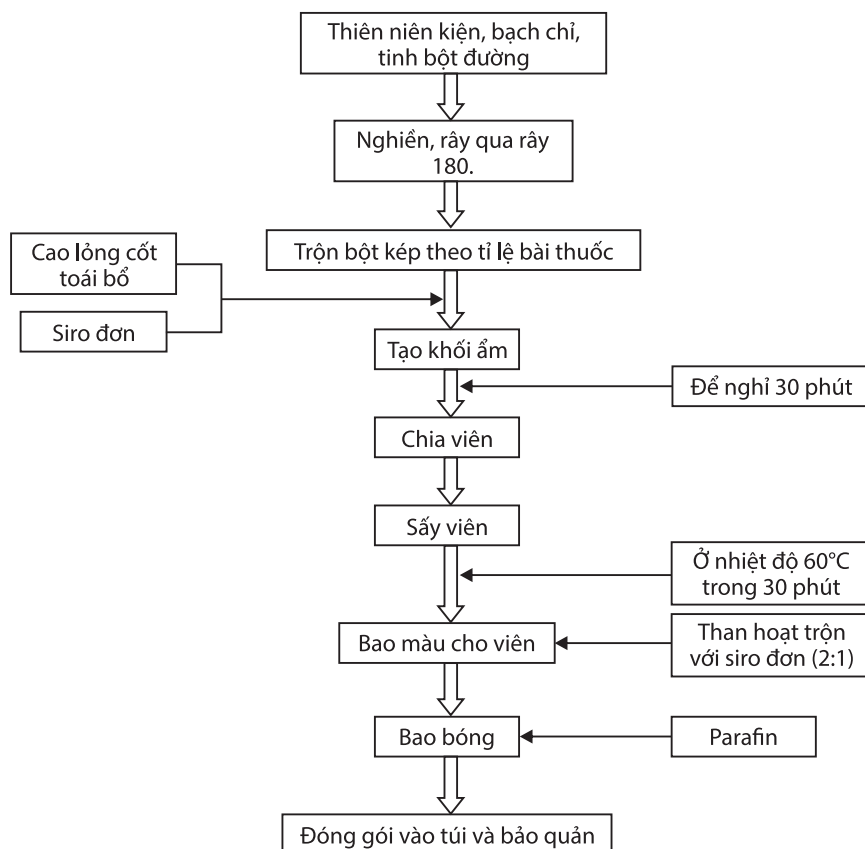
STT	Thành phần	Vai trò	Khối lượng trong 1 gói (5g)
1	Thiên niên kiện	Dược chất	1,5g
2	Bạch chỉ	Dược chất	1g
3	Cao lỏng cốt toái bồ (g)	Dược chất	1,25 g
4	Siro đơn (165g đường saccharose + 100 ml nước cất)	Tá dược dính	2,5 ml
5	Bột đường	Tá dược độn	0,5 g
6	Natri benzoat	Chất bảo quản	0,005g
7	Than hoạt	Tá dược màu	Vừa đủ
8	Parafin	Tá dược bao bóng	Vừa đủ

Công thức trên thêm tá dược màu, bao bóng với mục đích tạo màu sắc, bảo quản viên.

Quy trình bào chế viên hoàn cứng

Chuẩn bị nguyên liệu, thiết bị theo công thức. Rây, trộn các thành phần gồm thiên niên kiện, bạch chỉ, tinh bột đường, bột đường, natri benzoat thành hỗn hợp bột đồng nhất. Thêm cao lỏng Cốt toái bồ và siro đơn từ tạo thành khối ẩm. Để nghỉ 30 phút để đảm bảo tá dược dính phân bố đồng đều bề mặt viên. Tạo đũa viên có đường kính cỡ 0,5cm. Sau đó chia viên bằng bàn chia viên. Đem sấy viên

ở nhiệt độ 60°C trong 30 phút. Sau đó đem viên vào nồi bao viên để bao màu bao bóng viên. Để tốc độ quay 40 lần/phút trộn than hoạt cùng siro đơn tỉ lệ 2:1 dưới lên viên, tưới cho tới khi các viên có màu đen đồng đều thì thổi khí nóng vào nồi bao sấy khô. Sau khi viên khô tiếp tục bao bóng với parafin tiến hành tương tự như bao màu. Sau khi sấy khô viên để nguội trong nồi bao đem ra bàn chia viên loại bỏ các viên không tròn.

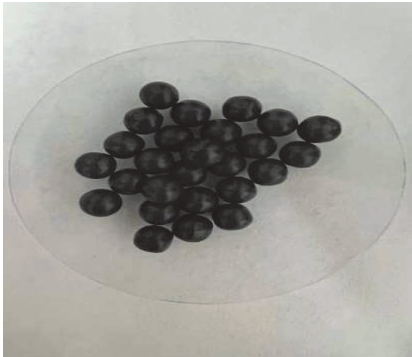


Hình 2. Sơ đồ tóm tắt quy trình bào chế viên hoàn cứng



Khảo sát một số chỉ tiêu chất lượng của viên hoàn cứng Cốt thống hoàn

Cảm quan:



Hình 3. Viên hoàn cứng Cốt thống hoàn

Các viên tròn đều, màu đen bóng, mùi dược liệu, có vị ngọt đắng nhẹ, viên không có hiện tượng nứt, vỡ

viên. Các viên đồng đều về kích thước, không bị mềm hay hút ẩm.

Độ đồng nhất:



Hình 4. Mặt cắt viên hoàn cứng Cốt thống hoàn

Mặt cắt của viên có màu nâu đen đồng đều, không lõi đốm.

Độ ẩm:

Bảng 6. Kết quả kiểm nghiệm độ ẩm của viên hoàn cứng

STT	Mô tả	Gói 1	Gói 2	Gói 3
1	Độ ẩm (%) (n=3)	2,38 ± 0,03	2,52± 0,06	2,40± 0,05
2	Trung bình (%) (n=3)	2,43± 0,08		
3	Kết quả	Đạt		

Qua khảo sát qua độ ẩm của chế phẩm <3% đạt yêu cầu ĐĐVN V (6-10%).

Độ rã:

Bảng 7. Kết quả kiểm nghiệm độ rã của viên hoàn cứng

Viên	1	2	3	4	5	6
Thời gian rã (phút) (n=3)	22,14 ± 1,5	22,35 ± 1,7	21,56±1,8	22,02±1,6	22,58±1,2	21,43±1,6
Trung bình (phút) (n=3)	22,01± 1,8					
Kết quả	Đạt					

Thời gian rã trung bình khoảng 22 phút đạt yêu cầu đối với độ rã viên hoàn cứng theo ĐĐVN V (<60 phút).

Độ đồng đều khối lượng:

Lấy 10 đơn vị đóng gói, cân riêng biệt từng đơn vị đóng

gói. Sai số giữa khối lượng cân được và khối lượng ghi trên nhãn phải trong giới hạn 5%. Không được có quá 2 đơn vị đóng gói vượt quá giới hạn sai số cho phép và không có đơn vị đóng gói vượt gấp đôi giới hạn sai số cho phép.

Bảng 8. Kết quả kiểm nghiệm độ đồng đều khối lượng viên theo công thức

Khối lượng (g)	Khối lượng trung bình	Chênh lệch khối lượng trung bình (%)	Kết quả
5,05	5,06	1	Đạt
5,15		3	
5,08		1,6	
5,10		2	
4,95		-1	
5,00		0	



5,15	3
4,89	-2,2
5,20	4
5,00	0

Khối lượng trung bình của gói là 5,06g. Chênh lệch khối lượng mỗi đơn vị đóng gói so với khối lượng ghi trên nhãn không vượt quá 6%.

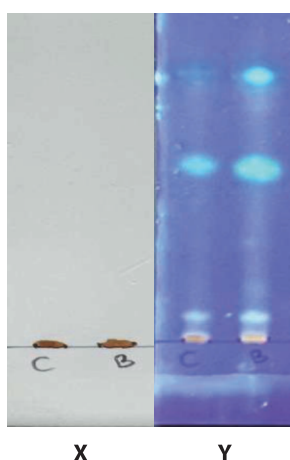
Định tính cao lỏng cốt toái bồ bằng SKLM theo Dược điển ĐĐVN V:

- + Dung môi khai triển: Cyclohexan – ethyl acetat – acid formic (8,5 : 1,5 : 0,5).
- + Dung dịch thử: Lấy 0,5ml cao lỏng, thêm 20 ml methanol (TT), siêu âm 3 lần, mỗi lần 15 min ở 40°C. Lọc, bốc hơi dịch lọc trên cách thủy tới khô, hòa tan cần trong 1 ml methanol (TT), được dung dịch thử.

+ Dung dịch đối chiếu: Lấy 0,5 g bột cốt toái bồ (mẫu chuẩn), chiết như mô tả ở phần dung dịch thử.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 4 μ l mỗi dung dịch trên. Triển khai sắc ký xong, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng. Phun dung dịch vanilin 2% trong acid sulfuric (TT). Quan sát bản mỏng dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366 nm sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết phát quang cùng màu và cùng giá trị R_f với vết phát quang trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

Kết quả định tính cao lỏng cốt toái bồ theo phương pháp sắc ký lớp mỏng:



Hình 5. Kết quả sắc ký đồ cao lỏng cốt toái bồ

(X: Bản mỏng nhìn bằng mắt thường; Y: Bản mỏng soi ở bước sóng 365nm; C: Cao lỏng cốt toái bồ (mẫu thử); B: Dịch chiết dược liệu cốt toái bồ (mẫu đối chiếu))

Từ sắc ký đồ thấy vết cao có màu sắc và R_f tương đương với vết của dịch chiết dược liệu đối chiếu.

Vậy cao lỏng cốt toái bồ vẫn giữ được thành phần hoạt chất so với dịch chiết dược liệu cốt toái bồ ban đầu.

Bảng 9. Một số chỉ tiêu chất lượng viên hoàn cứng

Chỉ tiêu	Phương pháp thử và yêu cầu	Kết quả
Cảm quan	ĐĐVN V Viên tròn đều, đồng nhất về hình dáng và màu sắc	Viên tròn, màu đen bóng, không bị nứt vỡ, mùi thơm dược liệu, vị đắng ngọt
Độ đồng đều khối lượng	ĐĐVN V $\pm$ 6%	Đạt
Độ ẩm (%)	ĐĐVN V < 6%-12%	2,43
Độ rã (phút)	ĐĐVN V < 60p	21 phút 13 giây
Định tính	Phương pháp sắc ký lớp mỏng	Đạt



BÀN LUẬN

Xây dựng công thức và quy trình bào chế viên hoàn cứng

Về nghiên cứu chiết xuất:

Nghiên cứu nhận thấy việc bào chế cao lỏng sẽ rút ngắn thời gian cất thu hồi dung môi. Bào chế thành cao lỏng cũng phù hợp để có thể sử dụng làm tá dược dính cho dạng bào chế viên hoàn cứng.

Về xây dựng công thức bào chế viên hoàn cứng, lựa chọn đơn vị đóng gói, liều dùng bài thuốc:

Nghiên cứu chọn cách sử dụng hàm lượng dược liệu mỗi ngày là 11,25g, phân bố thành 3 lần sử dụng. Điều này đảm bảo rằng hàm lượng các dược liệu trong viên hoàn phù hợp với các mức sử dụng khuyến nghị trong ĐĐVN V [10]. Tỷ lệ dược liệu trong viên hoàn cũng tương ứng với tỷ lệ trong bài thuốc gốc, đảm bảo tính chất của bài thuốc.

Khảo sát ảnh hưởng tá dược dính:

Tá dược siro đơn là loại tá dược dính phổ biến do có những ưu điểm như rẻ tiền, dễ kiểm, độ kết dính tốt, giúp tạo hình viên tốt. Ngoài ra còn có thể là chất điều vị cho viên, giúp bao nhả viên. Bên cạnh đó siro đơn có nhược điểm là làm viên lâu khô.

Tá dược PVP là tá dược dính tổng hợp, ở các tỷ lệ đều không tạo được viên, độ kết dính không được cao bằng siro đơn. Đối với siro đơn ở tỷ lệ 1/2 lượng siro so với bột dược liệu lượng tá dược dính chưa đủ để tạo hình cho viên, gây vỡ vụn không kết dính dược liệu. Duy nhất mẫu 1 với hàm lượng siro đơn sử dụng là 5ml tạo hình được cho viên. Viên tròn đều, độ ẩm của viên cũng đạt tiêu chuẩn theo ĐĐVN V chuyên luận về viên tròn. Vì vậy, nghiên cứu lựa chọn tá dược dính là siro đơn với hàm lượng tỷ lệ 1/1 với bột dược liệu.

Khảo sát tá dược đệm:

Từ kết quả khảo sát được nghiên cứu lựa chọn bột đường làm tá dược cho công thức bào chế viên hoàn. Đây cũng là loại tá dược đệm rẻ tiền, dễ kiểm, có khả năng điều vị.

Về quy trình bào chế viên hoàn cứng Cốt thống hoàn:

Nghiên cứu quyết định áp dụng phương pháp chia viên trong quá trình bào chế viên hoàn cứng. Phương pháp này được ưu tiên bởi sự đơn giản và khả năng kiểm soát từng bước công việc trong phòng thí nghiệm.

Về khảo sát một số chỉ tiêu chất lượng cho chế phẩm viên hoàn cứng Cốt thống hoàn

Để tài tiến hành khảo sát một số chỉ tiêu chất lượng cho chế phẩm viên hoàn cứng với các chỉ tiêu sau: Cảm quan, độ ẩm, độ rã, độ đồng đều khối lượng, định tính.

Độ ẩm trung bình của chế phẩm là 2,43% thấp hơn quy định của ĐĐVN V (15%) [10]. Tuy nhiên, trong quá trình bảo quản có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến độ ẩm của mẫu. Do đó, chỉ tiêu về độ ẩm của viên hoàn cứng nên cao

hơn so với giá trị đã xác định. Để giữ được độ ẩm này, chế phẩm cần bảo quản trong túi nhôm kín và để nơi khô mát.

Để tài đã lựa chọn tá dược đệm bột đường với đặc tính dễ tan trong nước, làm tăng độ rã của viên (bột đường vẫn đảm bảo độ rã viên). Do đó, độ rã trung bình của chế phẩm là 21 phút 13 giây, thấp hơn so với quy định của ĐĐVN V [10] (1 giờ). Việc chế phẩm rã nhanh, giúp cho người dùng hấp thu nhanh được chất và thuận tiện hơn khi sử dụng.

Theo hướng dẫn của ĐĐVN V và hướng dẫn của WHO về kiểm nghiệm các chế phẩm có nguồn gốc dược liệu thì phép thử định tính bằng sắc ký lớp mỏng đóng vai trò như "finger-print" cho dược liệu. Để tài đã thành công thực hiện phép thử định tính bằng sắc ký lớp mỏng. Qua phép thử định tính, thấy rằng trong quá trình bào chế viên hoàn cứng vẫn giữ được thành phần hoạt chất so với dược liệu ban đầu.

Trong công thức viên hoàn cứng Cốt thống hoàn có cho thành phần natri benzoate với hàm lượng 0,05%. Tuy nhiên, do hạn chế về thời gian cũng như trang thiết bị nên chưa đánh giá được về khả năng bảo quản của chế phẩm. Vì vậy để tài đề xuất nên đánh giá thêm chỉ tiêu về độ nhiễm khuẩn của chế phẩm sau một thời gian bảo quản.

Ngoài ra, để tài cũng chưa thực hiện được một số chỉ tiêu định lượng, giới hạn kim loại nặng,... Đây là những chỉ tiêu có ý nghĩa quan trọng trong việc kiểm soát, theo dõi chất lượng chế phẩm trong thời gian bảo quản và đặc biệt là bảo vệ an toàn cho người sử dụng. Vì vậy, muốn phát triển sản phẩm viên hoàn cứng Cốt thống hoàn với quy mô công nghiệp và đưa ra thị trường cần thực hiện bổ sung các chỉ tiêu kiểm nghiệm và theo dõi độ ổn định trong thời gian quy định ở phương pháp thường và phương pháp lão hóa cấp tốc. Đây cũng là những hạn chế của để tài khi chưa thực hiện được và cần bổ sung để hoàn thiện hơn.

Về tính mới của để tài

Hiện nay, chưa có nghiên cứu nào thực hiện xây dựng công thức, quy trình bào chế cũng như kiểm soát chất lượng, khảo sát một số chỉ tiêu chất lượng của chế phẩm viên hoàn cứng bào chế từ bài thuốc dân gian từ thiên nhiên kiện, bạch chỉ và cốt toái bổ.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu hoàn thành thu được kết quả sau:

- Xây dựng được quy trình chiết xuất cao lỏng cốt toái bổ 1:1. Kết quả đã bào chế được cao lỏng cốt toái bổ 1:1 sánh, màu nâu đen, mùi thơm của cốt toái bổ, vị đắng.
- Xây dựng được công thức và quy trình bào chế viên hoàn cứng Cốt thống hoàn. Kết quả viên tròn đều, màu đen bóng, mùi dược liệu, có vị ngọt đắng nhẹ, đạt các yêu cầu về chất lượng phù hợp với ĐĐVN V.
- Xây dựng được một số chỉ tiêu chất lượng của viên hoàn cứng Cốt thống hoàn theo ĐĐVN V.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Tất Lợi.** *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2006.
2. **Viện Dược liệu.** *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam tập 2*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật.
3. **Bộ Y tế.** *Kỹ thuật sản xuất dược phẩm, Tập 3: Công nghệ sản xuất các dạng thuốc*, Nhà xuất bản Y học, 2009.
4. **Bộ Y tế.** *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 1*, Nhà xuất bản Y học, 2016.
5. **Bộ Y tế.** *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 2*, Nhà xuất bản Y học, 2016.
6. **Bộ Y tế.** *Kỹ thuật chiết xuất dược liệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2017.
7. **Wang, Xin-Luan, Gao, Hao.** Effects of Eleven Flavonoids from the Osteoprotective Fraction of *Drynaria fortunei* (KUNZE) J. SM. on Osteoblastic Proliferation Using an Osteoblast-Like Cell Line. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2008, 56(1), pp.46-51.
8. **Wang, X, Zhen, L, Zhang, G, et al.** Osteogenic effects of flavonoid aglycones from an osteoprotective fraction of *Drynaria fortunei* – an in vitro efficacy study. *Phytomedicine*, 2011, pp.868-872.
9. **Cao Thùy Hân, Phạm Thị Ánh Nguyệt, Vi Ngọc Mai, Hà Thị Tươi, Hà Thị Tường.** *Nghiên cứu bào chế thực phẩm chức năng Brighteyes dạng viên hoàn cứng*, Hội nghị Khoa học công nghệ tuổi trẻ các trường đại học cao đẳng, 2014.
10. **Bộ Y tế.** *Dược điển Việt Nam V, tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2017.