

SẢN XUẤT THỬ NGHIỆM “VIÊN HOÀN NHỎ GIỌT TỪ CHIẾT XUẤT XUYỀN TÂM LIÊN”

DS. PHAN VĂN NGỌC

Công ty Cổ phần Dược phẩm Quảng Bình

1. Mở đầu

Cây Xuyên tâm liên có tên khoa học là *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees, thuộc họ Ô rô (Acanthaceae). Thành phần chính có trong cây Xuyên tâm liên là andrographolid với nhiều tác dụng sinh học đã được chứng minh như kháng khuẩn, kháng virus, chống viêm, bảo vệ gan, điều hòa miễn dịch, chống ung thư. Tuy nhiên, andrographolid gần như không tan trong nước, dẫn đến độ hòa tan trong đường tiêu hóa thấp. Hơn nữa, hoạt chất này kém bền trong đường tiêu hóa, bị chuyển hóa nhanh, thời gian bán thải ngắn, dẫn đến sinh khả dụng đường uống của andrographolid thấp, làm hạn chế tác dụng của hoạt chất.

Trong những năm gần đây, dạng bào chế viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất và hoạt chất từ dược liệu được ứng dụng khá phổ biến ở Trung Quốc. Viên hoàn nhỏ giọt được tạo thành bằng cách đun chảy hỗn hợp chứa hoạt chất và các tá dược (ví dụ: polymer), sau đó nhỏ xuống môi trường dịch làm lạnh dưới ảnh hưởng của trọng lực để đông rắn tạo thành các giọt rắn hình cầu. Viên hoàn nhỏ giọt có thể được đặt dưới lưỡi, trong khoang miệng hoặc nuốt. Ngoài ra, phương pháp này có ưu điểm là dễ thực hiện, độ ổn định cao và độ đồng đều hàm lượng cao.

Trên cơ sở đó, sau khi tham khảo chuyên luận “Andrographolide Dripping Pills” trong Dược điển Trung Quốc 2015 (CP 2015) và một số bằng sáng chế trên thế giới, Công ty Cổ phần Dược phẩm Quảng Bình đã tiến hành dự án sản xuất thử nghiệm “Viên hoàn nhỏ giọt từ chiết

xuất Xuyên tâm liên (*Andrographis paniculata*) và andrographolid”.

Mục tiêu nghiên cứu của dự án là sản xuất được 3 lô thử nghiệm viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid và 3 lô thử nghiệm viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất Xuyên tâm liên (với quy mô 1.000.000 viên/lô) và theo dõi độ ổn định sản phẩm; Đào tạo công nhân vận hành quy trình sản xuất và thiết bị phân tích; Hoàn thiện được một bộ hồ sơ đăng ký thuốc viên hoàn nhỏ giọt và nộp hồ sơ tại Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế.

2. Kết quả nghiên cứu

2.1. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở (TCCS) của viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid và viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất Xuyên tâm liên với sự tham khảo từ CP 2015 và Dược điển Việt Nam V (ĐĐVN V)

Dự án đã xây dựng được TCCS viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid nhóm R số 052-B-1603-20, với các chỉ tiêu chất lượng và phương pháp đánh giá viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid bao gồm: Chỉ tiêu chất lượng; Quy trình phân tích; So sánh TCCS của viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid và chuyên luận “Andrographolide Dripping Pills” trong CP 2015.

Xây dựng chỉ tiêu định lượng trong TCCS chiết xuất Xuyên tâm liên. Do TCCS của chiết xuất (cao khô) Xuyên tâm liên do công ty BV Pharma cung cấp chưa cung cấp được chỉ tiêu định lượng andrographolid, dự án đã xây dựng hoàn thiện thêm chỉ tiêu định lượng andrographolid trong cao khô Xuyên tâm liên, bao gồm: Định lượng; Quy trình phân tích.

Xây dựng TCCS viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất Xuyên tâm liên nhóm R số 052-B-1604-20. Do không có tiêu chuẩn chất lượng của viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất Xuyên tâm liên trong CP 2015 hay các dược điển khác, dự án đã tham khảo chuyên luận “Andrographolide Dripping Pills” trong CP 2015 và các phương pháp phân tích trong ĐĐVN V để xây dựng nên TCCS, với các tiêu chí: Chỉ tiêu chất lượng; Quy trình phân tích.

2.2. Sản xuất thử nghiệm và đánh giá viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid và viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất Xuyên tâm liên với quy mô 1.000.000 viên/lô

Dự án đã sản xuất thành công 3 lô viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid và 3 lô TCCS viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất Xuyên tâm liên với quy mô 1.000.000 viên/lô. Trên cơ sở đó, dự án đã hoàn thiện quy trình sản xuất viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid và viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất Xuyên tâm liên. Kết quả kiểm nghiệm 3 lô viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất Xuyên tâm liên đều đạt TCCS đề ra.

2.3. Theo dõi độ ổn định của viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid và viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất Xuyên tâm liên

Dự án đã theo dõi được độ ổn định của hai sản phẩm trên trong thời gian 6 tháng. Kết quả theo dõi độ ổn định của viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid ở điều kiện lão hóa cấp tốc và điều kiện dài hạn được ghi nhận.

Điều kiện lão hóa cấp tốc và điều kiện dài hạn. Chỉ tiêu bao gồm: tính chất, độ hòa tan, mất khối lượng do làm khô, định tính, định lượng, độ nhiễm khuẩn. Các lô viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid đều đạt tiêu chuẩn chất lượng đề ra.

2.4. Tập huấn, đào tạo cán bộ vận hành quy trình sản xuất và hệ thống kiểm nghiệm

Tập huấn, đào tạo cán bộ vận hành quy trình sản xuất: Dự án đã tổ chức lớp tập huấn cho 4 nhân viên tổ động được của Công ty Cổ phần Dược phẩm Quảng Bình. Tại đây, học viên được hướng dẫn về kỹ thuật tạo viên hoàn nhỏ giọt và cách thức vận hành quy trình sản xuất để sản xuất viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid và viên hoàn nhỏ giọt chứa

Bảng: Kết quả theo dõi độ ổn định của viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid và viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất Xuyên tâm liên

Tiêu chí	Yêu cầu	Lô 0120	Lô 0220	Lô 0320
Tính chất	Viên hoàn nhỏ giọt màu nâu đen, vị đắng	Đạt	Đạt	Đạt
Độ rã	Không quá 60 phút	Đạt (09 phút)	Đạt (10 phút)	Đạt (09 phút)
Độ đồng đều khối lượng	$\pm 11\%$ so với khối lượng trung bình gói	Không áp dụng	Không áp dụng	Không áp dụng
Mất khối lượng do làm khô	Không quá 9,0%	Đạt (3,20%)	Đạt (3,15%)	Đạt (2,95%)
Định tính	Phải thể hiện phép thử định tính của xuyên tâm liên	Đúng	Đúng	Đúng
Độ nhiễm khuẩn	Phải đạt theo tiêu chuẩn	Đạt	Đạt	Đạt
Định lượng	Chế phẩm phải chứa không ít hơn 1,35mg andrographolid ($C_{20}H_{30}O_5$) trong một gói	Đạt (1,90mg)	Đạt (1,89mg)	Đạt (1,90mg)



Sản phẩm viên hoàn nhỏ giọt từ chiết xuất Xuyên tâm liên (*Andrographis paniculata*) và andrographolid

chiết xuất Xuyên tâm liên. Các học viên được cung cấp các tài liệu và được giải thích về vận hành máy tạo viên hoàn giọt, máy ly tâm viên hoàn, máy sàng viên và máy gấp toa. Ngoài ra, trong quá trình sản xuất thực tế, các học viên được các thành viên dự án hướng dẫn thao tác trực tiếp trên các thiết bị máy móc và giải đáp các thắc mắc để có thể vận hành quy trình thuận lợi. Kết quả, các học viên đã nắm vững được lý thuyết và thao tác thành thực trên các thiết bị, máy móc được đào tạo để sản xuất ra 2 loại viên hoàn nhỏ giọt với chất lượng đạt yêu cầu.

Tập huấn luyện, đào tạo cán bộ vận hành hệ thống kiểm nghiệm: Dự án đã tổ chức lớp tập huấn cho 3 nhân viên bộ phận kiểm tra chất lượng của Công ty Cổ phần Dược phẩm Quảng Bình. Các học viên được cung cấp các tài liệu và được

giải thích về các phương pháp phân tích hoá lý chung (phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, phương pháp sắc ký lớp mỏng,...) và phương pháp phân tích vi sinh (đo giới hạn nhiễm khuẩn) cũng như cách áp dụng vào phân tích sản phẩm theo TCCS. Các học viên còn được lưu ý về việc lấy mẫu theo đúng thời gian quy định để kiểm tra độ ổn định sản phẩm. Kết quả, các học viên đã nắm vững được các phương pháp phân tích nói chung và các phương pháp phân tích trong TCCS nói riêng để đánh giá chất lượng và kiểm tra độ ổn định của viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid và viên hoàn nhỏ giọt chứa chiết xuất Xuyên tâm liên.

2.5. Nộp hồ sơ đăng ký thuốc viên hoàn nhỏ giọt chứa andrographolid ở Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế

Cơ quan chủ trì dự án đã nộp một bộ hồ sơ

đăng ký thuốc ở Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế và đã được chấp nhận. Tên thương mại là Xuyên tâm liên; Dạng bào chế: Viên hoàn nhỏ giọt; Hoạt chất, hàm lượng: Xuyên tâm liên (Andrographolide) 150mg; Quy cách đóng gói: Hộp 9, 18, 27 gói x 0,6g; Mã nộp hồ sơ: TN-42803; Ngày nộp online: 10/01/2020 (theo hệ thống dịch vụ công trực tuyến của Cục Quản lý Dược).

3. Đánh giá hiệu quả của dự án

3.1. Hiệu quả về mặt xã hội

Kết quả của dự án sẽ có tác động tích cực trong việc tạo ra công ăn việc làm, nâng cao thu nhập cho người dân địa phương, góp phần ổn định tình hình an ninh - quốc phòng.

Ngoài ra, bệnh viêm đường hô hấp cấp do virus SARS-CoV-2 gây ra, hay còn gọi là Covid-19, hiện vẫn còn đang là một mối đe dọa lớn với toàn nhân loại nói chung và Nhân dân Việt Nam nói riêng. Các thuốc kháng virus vẫn chưa có hiệu quả đối với bệnh này. Trước tình hình đó, Xuyên tâm liên đã được đưa vào bốn bài thuốc y học cổ truyền để phòng và hỗ trợ điều trị bệnh Covid-19, gồm Ngân kiều tán, Ngân kiều tán gia giảm, Ma hạnh thạch cam thang và Cát căn cầm liên thang, theo hướng dẫn của công văn số 1306/BYT-YDCT ngày 17 tháng 3 năm 2020 của Bộ Y tế. Nhiều công trình nghiên cứu khoa học trên thế giới cũng cho thấy chiết xuất Xuyên tâm liên và hoạt chất andrographolid có tác dụng ức chế virus SARS-CoV-2. Tuy cần thêm nhiều dữ liệu từ lâm sàng để củng cố các tác dụng này, nhưng điều này cho thấy tiềm năng to lớn của Xuyên tâm liên và andrographolid trong việc điều trị và phối hợp điều trị Covid-19.

3.2. Hiệu quả về mặt khoa học

Kết quả của dự án cho thấy tiềm năng áp dụng công nghệ mới tạo viên hoàn nhỏ giọt trong việc sản xuất các sản phẩm thuốc từ dược liệu và hoạt chất từ dược liệu.

Đây là cơ sở khoa học để cơ quan chủ trì áp

dụng để nghiên cứu, đăng ký lưu hành và sản xuất các sản phẩm viên hoàn nhỏ giọt khác như viên hoàn nhỏ giọt chứa Diên hồ sách và Bạch chỉ, viên hoàn nhỏ giọt chứa Bạch chỉ và Xuyên khung... Các loại sản phẩm này cũng có trong chuyên luận của CP 2015 nên rất thuận lợi khi đăng ký thuốc ở Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế.

3.3. Khả năng ứng dụng kết quả của dự án

Hiện nay, nhu cầu sử dụng các thuốc có nguồn gốc từ thiên nhiên ở nước ta ngày càng tăng. Đặc biệt, trong bối cảnh Việt Nam là một trong những nước có tình trạng kháng thuốc kháng sinh đáng báo động, việc sử dụng kháng sinh tự nhiên như Xuyên tâm liên và hoạt chất andrographolid để điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và lý cấp càng được quan tâm. Hơn nữa, thuốc từ Xuyên tâm liên đã có trong danh mục thuốc đông y, thuốc từ dược liệu thuộc phạm vi thanh toán của bảo hiểm y tế. Đây sẽ là một lợi thế khi phát triển thị trường của sản phẩm sau khi được Cục Quản lý Dược cấp số đăng ký thuốc.

Việc ứng dụng kết quả của dự án vào sản xuất sẽ diễn ra thuận lợi do các công nhân, kỹ thuật viên đã có kinh nghiệm trong quá trình sản xuất thuốc viên hoàn nhỏ giọt Quancardio trước đây và quá trình đào tạo lại trong khi thực hiện dự án.

Cơ quan chủ trì dự án có hệ thống phân phối rộng rãi trên toàn quốc, bao gồm ba chi nhánh tại ba thành phố lớn (Hà Nội, TP. Hồ Chí Minh và Đà Nẵng), cùng với hệ thống các nhà thuốc trực thuộc công ty rộng rãi ở trong tỉnh Quảng Bình. Đây là hệ thống phân phối sản phẩm khi triển khai sản xuất quy mô công nghiệp.

Kết quả của dự án cho thấy tiềm năng áp dụng công nghệ mới tạo viên hoàn nhỏ giọt trong việc sản xuất các sản phẩm thuốc từ dược liệu và hoạt chất từ dược liệu.

Dự án hứa hẹn tạo ra sản phẩm công nghệ có chất lượng cao, chi phí rẻ để phục vụ chăm sóc sức khỏe người dân, thay thế thuốc ngoại nhập ■