

Tối ưu hoá công thức viên nén dập thẳng chứa cao khô sấy phun Mật nhân (*Eurycoma longifolia* Jack)

Nguyễn Võ Tuyết Như, Nguyễn Thị Ái Nhi, Đỗ Quang Dương, Nguyễn Đức Hạnh*

Khoa Dược, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh, 41 Đinh Tiên Hoàng, phường Bến Nghé, Quận 1, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 11/9/2023; ngày chuyển phản biện 13/9/2023; ngày nhận phản biện 5/10/2023; ngày chấp nhận đăng 9/10/2023

Tóm tắt:

Nghiên cứu này nhằm xây dựng công thức viên nén dập thẳng chứa cao khô sấy phun Mật nhân. Lưu tính của cao khô Mật nhân và ảnh hưởng của tá dược độn lên lưu tính cao khô Mật nhân ở các tỷ lệ khác nhau đã được khảo sát và đánh giá. Mô hình thực nghiệm gồm mười công thức được thiết kế theo mô hình D-optimal. Các biến độc lập khảo sát gồm: tỷ lệ Starch 1500, A-tab và natri croscarmellose - Vivasol GF. Các biến phụ thuộc gồm độ biến thiên khối lượng viên, độ mài mòn, độ cứng, độ rã. Phần mềm BC PharSoft OPT được sử dụng để nghiên cứu liên quan nhân quả và tối ưu hoá công thức. Công thức tối ưu được kiểm chứng bằng thực nghiệm và kết quả thực nghiệm được so sánh với kết quả dự đoán sử dụng phần mềm SPSS. Kết quả cho thấy, cả ba tá dược độn Starch 1500, A-tab, Startab đều giúp cải thiện lưu tính của cao khô Mật nhân. Công thức viên nén Mật nhân được chọn bao gồm 150 mg cao khô Mật nhân (30% khối lượng viên), 20 mg Vivasol GF (4% khối lượng viên), 212,5 mg Startab (42,5% khối lượng viên), 15 mg A-tab (3% khối lượng viên), 100 mg Starch 1500 (20% khối lượng viên) và 2,5 mg magie stearat (0,5% khối lượng viên). Kết quả ba lần thực nghiệm so với kết quả dự đoán khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Đề tài đã xây dựng thành công công thức viên nén Mật nhân. Kết quả nghiên cứu có thể làm tiền đề cho việc phát triển sản phẩm viên nén Mật nhân.

Từ khóa: A-tab, Mật nhân, Starch 1500, Startab, viên nén, Vivasol GF.

Chỉ số phân loại: 3.4

Optimisation of direct compression tablet formulation containing spray-dried extract of *Eurycoma longifolia* Jack

Vo Tuyen Nhu Nguyen, Thi Ai Nhi Nguyen, Quang Duong Do, Duc Hanh Nguyen*

Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, 41 Dinh Tien Hoang Street, Ben Nghe Ward, District 1, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 11 September 2023; revised 5 October 2023; accepted 9 October 2023

Abstract:

This study aimed to develop a formula for direct compression tablets containing spray-dried extract of *Eurycoma longifolia* Jack. The flowability of *E. longifolia* extract and the effect of filler excipients on the flowability of dry extract of *E. longifolia* at different ratios was investigated and evaluated. The experimental model consists of 10 formulas designed according to the D-optimal model. The independent variables surveyed included: Starch 1500, A-tab, and croscarmellose sodium (Vivasol GF) ratios. The dependent variables included tablet weight variation, friability, hardness, and disintegration. BC PharSoft OPT software was used to study cause-and-effect relationships and optimise formulas. The optimal formula was experimentally verified and the experimental results were compared with the predicted results using SPSS software. The results showed that all three fillers Starch 1500, A-tab, and Startab could improve the flowability of *E. longifolia* extract. The optimised *E. longifolia* tablet formulation included 150 mg of *E. longifolia* dry extract (30% of tablet weight), 20 mg of Vivasol GF (4% of tablet weight), 212.5 mg of Startab (42.5% of tablet weight), 15 mg of A-tab (3% of tablet weight), 100 mg of Starch 1500 (20% of tablet weight), and 2.5 mg of magnesium stearate (0.5% of tablet weight). The differences between the three experimental results and the predicted results were not statistically significant. This study has successfully developed the *E. longifolia* tablet formula and provided important data for the development of the *E. longifolia* tablet produced by the direct compression method.

Keywords: A-tab, *Eurycoma longifolia*, Starch 1500, Startab, tablets, Vivasol GF.

Classification number: 3.4

*Tác giả liên hệ: Email: duchanh@ump.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Mật nhân (*Eurycoma longifolia* Jack, họ Simaroubaceae) là một dược liệu quý, có tác dụng điều trị rối loạn chức năng sinh dục, sốt rét, ung thư, tiểu đường, loãng xương, đau nhức, táo bón, phục hồi sức khỏe và loãng xương [1]. Năm 2020, D.H. Nguyen và cs (2020) đã nghiên cứu xây dựng quy trình điều chế [2] và tiêu chuẩn hóa cao khô sấy phun Mật nhân [3]. Vì vậy, đề tài tiếp tục nghiên cứu phát triển dạng bào chế chứa cao khô sấy phun Mật nhân.

Viên nén là dạng bào chế được sử dụng phổ biến trên thị trường nhờ vào những ưu điểm như có thể sản xuất quy mô lớn, giá thành thấp, bệnh nhân dễ dàng tự sử dụng, thuận lợi để che dấu mùi vị của thuốc, việc đóng gói và phân phối thuận lợi, độ ổn định cao [4]. Viên nén có thể được điều chế bằng phương pháp xát hạt hoặc phương pháp dập thẳng. Trong đó, phương pháp dập thẳng có nhiều ưu điểm như ít tốn thời gian, quy trình đơn giản và hạn chế gây phân huỷ hoạt chất. Tuy nhiên, việc điều chế viên nén chứa cao khô dược liệu bằng phương pháp dập thẳng có thể gặp một số khó khăn do cao khô có kích thước hạt nhỏ, lưu tính kém. Đề cải thiện các nhược điểm nói trên, nhiều tá dược dập thẳng đã được nghiên cứu đưa vào công thức viên nén như tinh bột biến tính, dicalcium phosphat khan, lactose phun sấy... Vì vậy, đề tài được thực hiện nhằm nghiên cứu cải thiện lưu tính cao khô Mật nhân và tối ưu hóa công thức viên nén dập thẳng chứa cao khô sấy phun trên cơ sở khảo sát một số tá dược sử dụng trong công thức.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Cao khô sấy phun rễ Mật nhân (NC12020) đạt tiêu chuẩn cơ sở. Natri croscarmellose (Vivasol, Vivasol GF, JRS Pharma, Đức). Tinh bột biến tính (Starch 1500 và Startab, Colorcon, Mỹ), dicalcium phosphat khan (A-tab, Innophos, Mỹ), magnesi stearat (Brenntag, Đức).

2.2. Phương pháp xác định hình dạng hạt cao khô sấy phun Mật nhân

Hình dạng hạt được xác định bằng phương pháp chụp ảnh sử dụng kính hiển vi điện tử quét (Scanning Electron Microscope - SEM, JSM - IT100, Jeol, Nhật). Mẫu bột được phân tán mỏng trên băng dính gắn trên đế mẫu, gạt bỏ các hạt dư và tiến hành phủ dẫn điện trong vòng 2 phút. Chụp hình mẫu bằng kính hiển vi điện tử quét ở độ phân giải X100 và X1000.

2.3. Phương pháp xác định tỷ số Hausner và chỉ số nén của khối bột

Cân m (g) bột và cho vào ống đong (V=25 ml), đọc thể tích khối bột trước khi gõ (V₀), tiếp tục gõ ống đong đến khi thể tích bột không đổi, đọc thể tích sau gõ (V). Mỗi công thức được khảo sát lặp lại 3 lần, tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Khối lượng riêng trước gõ (d₀), khối lượng riêng sau gõ (d), tỷ số Hausner và chỉ số nén được xác định bằng công thức:

$$d_0 = \frac{m}{V_0} \text{ (g/ml)} \quad d = \frac{m}{V} \text{ (g/ml)} \quad \text{Tỷ số Hausner} = \frac{V_0}{V}$$

$$\text{Chỉ số nén} = 100 \times \frac{V_0 - V}{V_0}$$

2.4. Phương pháp xác định tốc độ chảy và góc nghiêng

2.4.1. Tốc độ chảy

Cân m (g) bột, cho bột chảy qua phễu (đường kính 10 cm, chiều dài đuôi phễu là 8 cm). Xác định thời gian chảy t (s). Mỗi công thức được khảo sát lặp lại 3 lần, tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Tốc độ chảy V_c (g/s) được tính như sau: $V_c = \frac{m}{t}$

2.4.2. Góc nghiêng

Cân khoảng m (g) bột và cho bột chảy qua phễu. Đo chiều cao của hình chóp (h) và đường kính đáy (d) của khối bột. Mỗi công thức được khảo sát lặp lại 3 lần, tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn. Tính góc nghiêng (α) theo công thức: $\text{tga} = \frac{2h}{d}$

Lưu tính của khối bột được đánh giá dựa trên chỉ số nén, tỷ số Hausner và góc nghiêng theo bảng xếp loại của Dược điển Hoa kỳ USP [5].

2.5. Khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn lên lưu tính của cao khô Mật nhân

Cao khô Mật nhân được cải thiện lưu tính bằng phương pháp phối hợp với tá dược độn riêng lẻ (Starch 1500, A-tab, Startab) với các tỷ lệ tá dược độn khảo sát từ 0 đến 100% (kl/kl, tính trên tổng khối lượng hỗn hợp bột và cao khô sấy phun). Các mẫu bột được khảo sát các thông số chỉ số nén, tỷ số Hausner, tốc độ chảy, góc nghiêng.

2.6. Phương pháp điều chế viên nén Mật nhân

Cao khô Mật nhân được cân và trộn đều với tá dược Starch 1500. Sau đó, thêm các tá dược A-tab, Vivasol, Startab (theo các tỷ lệ trong bảng 3) tạo thành hỗn hợp bột đồng nhất. Cuối cùng trộn Mg st (tỷ lệ cố định trong các công thức là 0,5%) đến đồng nhất. Tỷ lệ Startab là phần tá dược bổ sung đủ 100% (kl/kl). Khối lượng trung bình của mỗi viên nén trong khoảng 500±20 mg. Hỗn hợp bột sau khi trộn đều được cho vào máy dập viên tám sai Riva Mini Press (Pharmatest apparatusbau GmbH, Đức) tiến hành dập thẳng, sử dụng chày có đường kính là 1,1 cm, lực dập trong khoảng 4-6 (KN). Các thông số thiết bị như vị trí chày trên, vị trí chày dưới và tốc độ máy được duy trì không đổi trong suốt quá trình thực nghiệm các công thức.

2.7. Phương pháp đánh giá tính chất viên nén Mật nhân

2.7.1. Độ đồng đều khối lượng

Cân riêng biệt 20 đơn vị lấy ngẫu nhiên, tính khối lượng trung bình. Không được có quá 2 đơn vị có khối lượng nằm ngoài giới hạn chênh lệch so với khối lượng trung bình là 5% và không được có đơn vị nào vượt gấp đôi giới hạn đó [6].

2.7.2. Độ rã

Tiến hành thử với 6 đơn vị lấy ngẫu nhiên, cho vào mỗi ống thử 1 viên. Treo giá đỡ ống thử vào cốc nước cất có nhiệt độ duy trì ở 37±2°C và vận hành thiết bị có sử dụng đĩa nhựa, xác nhận thời gian rã của từng viên. Xác định thời gian rã trung bình của 6 viên [6].

2.7.3. Độ mài mòn

Lấy ngẫu nhiên 15 viên, thổi sạch bụi trước khi cân. Ghi nhận khối lượng ban đầu của 15 viên (M₀). Cho viên vào lồng quay,

chính máy quay 100 vòng (25 vòng/phút và trong 4 phút). Sau khi máy ngừng, lấy viên ra thổi sạch bụi. Cân chính xác và ghi nhận khối lượng (M_1) và tính kết quả [7].

$$\text{Công thức xác định độ mài mòn: } M(\%) = \frac{M_0 - M_1}{M_0} \times 100$$

2.7.4. Độ cứng

Mỗi thử nghiệm lấy 10 viên, tiến hành đo độ cứng của từng viên bằng máy thử độ cứng và ghi lại kết quả. Tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

2.8. Thiết kế thí nghiệm và tối ưu hóa công thức viên nén Mật nhân

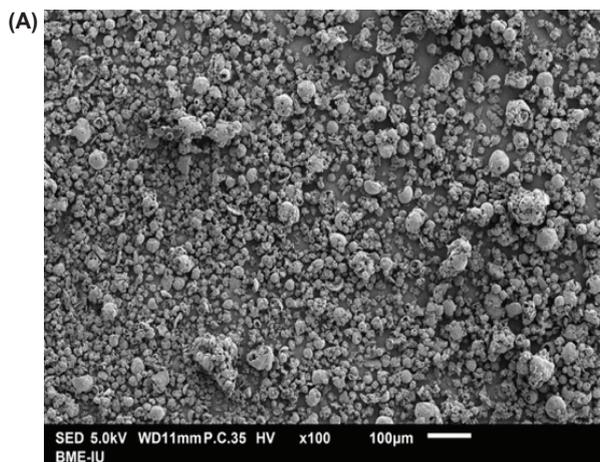
Mười thí nghiệm được thiết kế bằng phần mềm Design - Expert 6.0.6 (Stat-Ease Inc., Mỹ) theo mô hình D-optimal với 3 biến độc lập và 4 biến phụ thuộc với các mức thử nghiệm được trình bày bảng 1.

Bảng 1. Ý nghĩa và mức của các biến.

Biến độc lập	Mức 1	Mức 2	Mức 3
X_1 : % Starch 1500	20	30	-
X_2 : % A-tab	0	10	-
X_3 : % VS	1	3	5
Biến phụ thuộc	Điều kiện ràng buộc		
Y_1 : Độ biến thiên khối lượng viên (%)	Tối thiểu		
Y_2 : Độ mài mòn (%)	Tối thiểu		
Y_3 : Độ cứng (N)	Tối đa		
Y_4 : Độ rã (phút)	Tối thiểu		

Biến X_1 - X_3 là tỷ lệ % (kl/kl) của tá dược tương ứng, tính trên tổng khối lượng tá dược trong 1 viên.

Mỗi thí nghiệm được lặp lại 3 lần và lấy kết quả trung bình của 3 lần thử nghiệm. Sử dụng phần mềm BCPHARSOFT OPT để nghiên cứu mối liên quan nhân quả và tối ưu hóa công thức viên nén Mật nhân. Kết quả dự đoán tối ưu được thực nghiệm kiểm chứng lặp lại 3 lần. Áp dụng trắc nghiệm t (One-sample t test) để so sánh kết quả thực nghiệm với kết quả dự đoán (khác nhau không có ý nghĩa thống kê khi $p > 0,05$).



3. Kết quả và bàn luận

3.1. Hình dạng và kích thước hạt của cao khô Mật nhân

Các hạt cao Mật nhân có dạng hình gần cầu, bề mặt hạt tương đối nhẵn. Kích thước hạt trung bình khoảng 40 µm (hình 1). Do đó, tuy hạt cao khô Mật nhân có hình dạng gần cầu nhưng kích thước hạt cao nhỏ sẽ làm lực liên kết và lực tương tác giữa các hạt tăng.

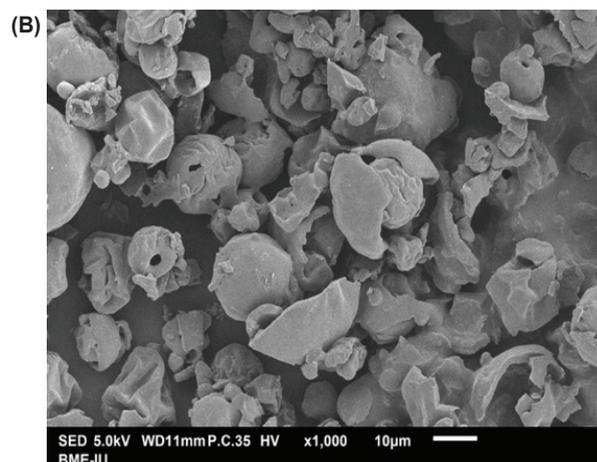
3.2. Lưu tính của cao khô Mật nhân và các tá dược độn

Cao khô Mật nhân có lưu tính rất kém với tỷ số Hausner và chỉ số nén lần lượt là $1,47 \pm 0,05$ và $32,03 \pm 2,26$. Khối lượng riêng trước gõ ($0,30 \pm 0,01$ g/ml) của cao khô Mật nhân thấp. Cao khô Mật nhân bị bám dính mạnh lên các bề mặt thiết bị và dụng cụ nên không thể chảy tự do và bị giữ lại trên phễu. Vì vậy, giá trị góc nghỉ và tốc độ chảy của cao khô Mật nhân không xác định được. Điều này có thể giải thích là do kích thước của cao khô sấy phun Mật nhân rất nhỏ (40 µm). Theo nghiên cứu của M.P. Mullarney và cs (2009) [8], các hạt nhỏ có tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích tương đối cao, khiến lực hấp dẫn, lực Van der Waals giữa các hạt chiếm ưu thế dẫn đến sự kết dính của các hạt và khiến cho lưu tính của cao sấy phun kém.

Bảng 2. Kết quả xác định lưu tính của các tá dược độn (n=3, tỷ lệ tá dược độn là 100%).

	Starch 1500	A-tab	Startab
Khối lượng riêng trước gõ (g/ml)	$0,67 \pm 0,01$	$0,75 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,00$
Khối lượng riêng sau gõ (g/ml)	$0,83 \pm 0,00$	$0,88 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,01$
Tỷ số Hausner	$1,24 \pm 0,01$	$1,18 \pm 0,01$	$1,20 \pm 0,02$
Chỉ số nén	$19,46 \pm 0,94$	$15,02 \pm 0,63$	$16,67 \pm 1,70$
Tốc độ chảy (g/s)	$13,39 \pm 0,21$	$16,31 \pm 0,31$	$14,15 \pm 0,23$
Góc nghỉ (độ)	$33,37 \pm 0,59$	$21,20 \pm 0,19$	$16,01 \pm 0,19$

Starch 1500, A-tab, Startab là những tá dược độn cho phương pháp dập thẳng, có lưu tính và góc nghỉ tốt theo thang đánh giá lưu tính của bột [5]. Giá trị tỷ số Hausner và chỉ số nén của các tá dược đều từ mức khá đến tốt (bảng 2). Vì vậy, các tá dược này được sử dụng để cải thiện lưu tính cao khô Mật nhân. A-tab là tá dược độn



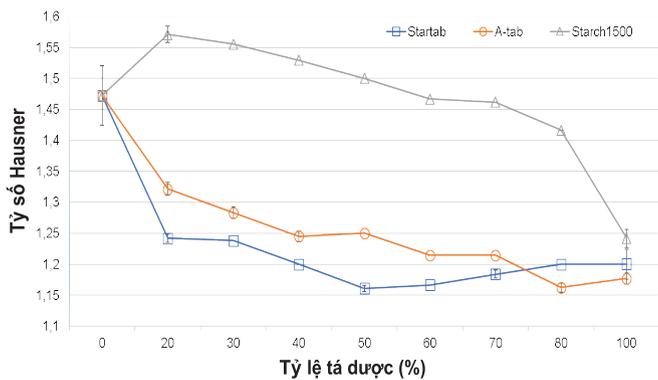
Hình 1. Hình chụp SEM của mẫu cao khô Mật nhân ở độ phóng đại X100 (A) và X1000 (B).

có khối lượng riêng trước gỗ cao nhất (0,75 g/ml) làm cho A-tab có lưu tính tốt. Tá dược Startab có góc nghi nhỏ nhất trong 3 tá dược. Starch 1500 có lưu tính khá. Tuy nhiên, lưu tính của Starch 1500 kém hơn so với tá dược A-tab và Startab.

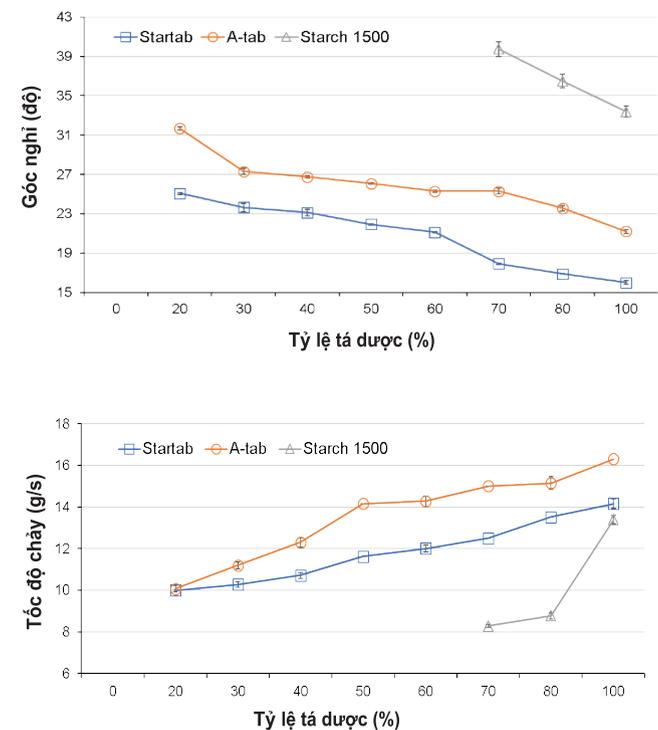
3.3. Ảnh hưởng của tá dược độn lên lưu tính cao khô Mật nhân

Hình 2 cho thấy, khi tăng tỷ lệ tá dược độn Starch 1500, A-tab hoặc Startab thì tỷ số Hausner của hỗn hợp cao khô sấy phun Mật nhân và tá dược độn giảm, lưu tính của cao khô Mật nhân thay đổi từ chảy rất kém sang chảy ở mức tốt.

Đối với tá dược Startab và A-tab, khi phối hợp tá dược ở tỷ lệ 20 đến 80% thì các hỗn hợp bột đều có góc nghi trong khoảng



Hình 2. Tương quan giữa tỷ số Hausner với tỷ lệ tá dược độn khảo sát.



Hình 3. Tương quan giữa góc nghi và tốc độ chảy với tỷ lệ tá dược độn khảo sát.

lưu tính từ tốt đến rất tốt (hình 3). Điều này là do kích thước của Startab (90 μm) và A-tab (180 μm) tương đối lớn nên khi hỗn hợp bột chảy qua phễu thì các hạt tá dược lớn đẩy các hạt cao khô Mật nhân nên cải thiện lưu tính.

Các hỗn hợp bột có tốc độ chảy tăng dần khi tăng tỷ lệ các tá dược. Trong ba loại tá dược độn thì tá dược A-tab cho hỗn hợp bột có tốc độ chảy nhanh nhất. Điều này là do A-tab có khối lượng riêng trước gỗ cao (0,75 g/ml), kích thước hạt trung bình tương đối lớn nên khi tá dược này chảy có thể kéo theo các hạt cao khô Mật nhân chảy cùng hoặc đẩy các hạt cao khô Mật nhân làm tăng tốc độ chảy qua phễu của hỗn hợp bột. Đối với Starch 1500, chỉ khi tỷ lệ tá dược là 70% hỗn hợp bột mới chảy được qua phễu. Các hạt tá dược Starch 1500 có kích thước hạt trung bình nhỏ (68,59 μm) gần với hạt cao khô Mật nhân (khoảng 40 μm) nên lực liên kết giữa các hạt lớn làm giảm tốc độ chảy của hỗn hợp bột.

Tá dược Starch 1500 có khả năng cải thiện lưu tính cao khô Mật nhân, nhưng mức cải thiện không tốt bằng 2 tá dược độn còn lại. Tuy nhiên, Starch 1500 có kích thước gần bằng hạt cao khô Mật nhân nên có thể giảm khả năng tách lớp hỗn hợp bột dập viên. Như vậy, nếu tỷ lệ Starch 1500 quá cao thì ảnh hưởng lưu tính bột dập viên, nếu quá thấp thì có thể hỗn hợp dập viên bị tách lớp. Vì vậy, Starch 1500 được chọn làm biến khảo sát cho nghiên cứu và cả 3 tá dược độn đều được sử dụng trong công thức viên nén Mật nhân.

3.4. Mô hình thực nghiệm, tương quan hồi quy của biến độc lập và biến phụ thuộc

Dữ liệu 10 thực nghiệm (bảng 3) được dùng làm dữ liệu đầu vào cho phần mềm BCPharsoft OPT để khảo sát mối liên quan nhân quả và tối ưu hóa công thức viên nén Mật nhân.

Bảng 3. Tổng hợp kết quả 10 thực nghiệm (n=3).

Công thức	Biến độc lập (%)			Biến phụ thuộc			
	X1	X2	X3	Y1 (%)	Y2 (%)	Y3 (N)	Y4 (phút)
F1	30	0	3	0,7469±0,02	0,26±0,01	67,6±1,85	12,43±0,37
F2	20	10	5	1,3026±0,26	0,31±0,05	74,5±3,59	11,40±0,03
F3	30	10	5	0,7444±0,03	0,25±0,02	68,3±1,77	11,53±0,16
F4	30	0	1	0,7890±0,01	0,31±0,04	67,2±2,35	12,53±0,35
F5	20	10	3	0,7277±0,02	0,27±0,00	75,1±1,78	13,24±0,23
F6	30	0	5	0,5094±0,00	0,21±0,01	74,6±1,37	11,81±0,01
F7	20	10	1	0,5424±0,03	0,25±0,01	77,2±1,66	15,50±0,38
F8	20	0	1	0,5124±0,01	0,19±0,01	75,0±0,20	13,59±0,41
F9	30	10	1	0,6476±0,02	0,27±0,03	71,2±2,15	13,59±0,09
F10	20	0	3	0,4204±0,01	0,20±0,01	73,1±1,80	12,12±0,44

3.5. Mô hình hóa

Điều kiện:

- Nhóm thử (Y1^(4,8), Y2^(5,10), Y3^(1,2), Y4^(3,9)).

- Thuật toán: Back Propagation Learning.

Kết quả tương quan hồi quy của phương pháp tối ưu hóa thể hiện mức độ liên quan nhân quả được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4. Tương quan hồi quy phương pháp tối ưu.

Biến phụ thuộc	R ² luyện	R ² thử
Y1	0,99	0,98
Y2	0,99	0,98
Y3	0,99	0,98
Y4	1,00	0,98

Các giá trị R² luyện và R² thử trong khoảng 0,98-1,00 nên mô hình dự đoán được xây dựng từ phần mềm BCPharSoft OPT là rất tốt. Mô hình này có thể được sử dụng làm cơ sở để khảo sát liên quan nhân quả, tối ưu hóa và dự đoán các biến phụ thuộc.

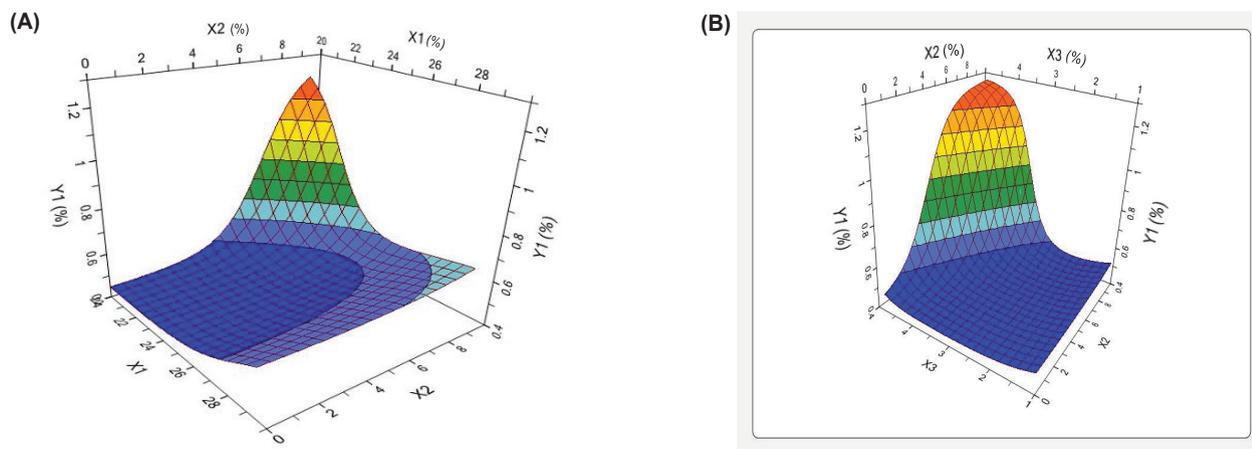
3.6. Quy luật nhân quả liên quan đến độ biến thiên khối lượng viên

Hình 4A cho thấy, khi tá dược Starch 1500 (X1) trong khoảng 20 đến 24%, tỷ lệ tá dược Starch 1500 càng tăng thì độ biến thiên khối lượng viên (Y1) càng giảm do Starch 1500 có kích thước hạt (68,59 μm) gần với kích thước hạt cao (40 μm), giúp cho hỗn hợp bột giảm sự tách lớp, bột chảy đều hơn nên độ biến thiên khối

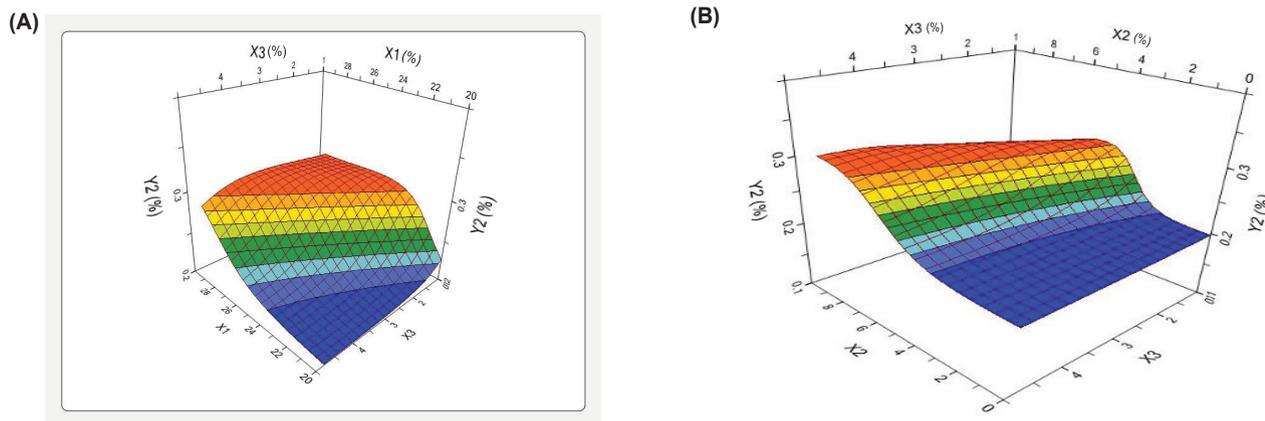
lượng viên giảm. Tuy nhiên, nếu tiếp tục tăng tỷ lệ Starch 1500 lên khoảng 24 đến 30% thì độ biến thiên khối lượng viên (Y1) tăng dần. Do lúc này hỗn hợp bột có quá nhiều hạt có kích thước nhỏ, diện tích bề mặt lớn nên độ kết dính cao [9] dẫn đến lưu tính của bột giảm làm độ biến thiên khối lượng viên tăng.

Hình 4A cho thấy, tỷ lệ A-tab (X2) nằm trong khoảng từ 0 đến 4% thì độ biến thiên khối lượng viên (Y1) hầu như không đổi. Khi tỷ lệ A-tab tăng từ 4 đến 10% độ biến thiên khối lượng viên (Y1) tăng. Vì vậy, tỷ lệ A-tab (X2) càng lớn thì độ biến thiên khối lượng viên (Y1) càng lớn. Điều này có thể giải thích là do A-tab là tá dược có kích thước lớn (180 μm) và khối lượng riêng trước gõ cao (0,75g/ml). Khi tăng tỷ lệ A-tab quá cao làm hỗn hợp bột chảy không đều, dễ tách lớp làm tăng độ biến thiên khối lượng viên (Y1).

Theo hình 4B, khi tỷ lệ VS (X3) trong khoảng từ 1 đến 3% thì độ biến thiên khối lượng viên (Y1) không đổi đáng kể khi thay đổi tỷ lệ VS và A-tab. Ở tỷ lệ VS lớn hơn 3%, khi tỷ lệ VS tăng thì độ biến thiên khối lượng (Y1) tăng. Điều này có thể giải thích bởi lý do VS có kích thước hạt nhỏ (38,81 μm) nên lưu tính kém làm giảm lưu tính khối bột dập viên, dẫn đến làm tăng độ biến thiên khối lượng viên.



Hình 4. Ảnh hưởng của (A) % Starch 1500 (X1) và % A-tab (X2); (B) % A-tab (X2) và % VS (X3) lên độ biến thiên khối lượng viên (Y1).



Hình 5. Ảnh hưởng của (A) % Starch 1500 (X1) và % VS (X3); (B) % A-tab (X2) và % VS (X3) lên độ mài mòn (Y2).

3.7. Quy luật nhân quả liên quan đến độ mài mòn

Hình 5A cho thấy, khi tỷ lệ Starch 1500 (X1) giảm thì độ mài mòn (Y2) giảm dần. Điều này có thể giải thích là do trong quá trình dập viên, tá dược Starch 1500 xảy ra những biến dạng và hình thành liên kết chậm [10], mà quá trình dập thẳng xảy ra có thể quá nhanh làm cho viên nén chứa Starch 1500 có liên kết yếu. Do đó, viên nén chứa nhiều Starch 1500 sẽ có liên kết giữa các thành phần viên lỏng lẻo và không có độ bền cao. Vì vậy, tỷ lệ Starch 1500 tăng sẽ làm tăng sự mài mòn của viên nén.

Hình 5B cho thấy, khi A-tab (X2) ở tỷ lệ trong khoảng 0 đến 3% thì độ mài mòn không đổi theo tỷ lệ VS (X3). Tuy nhiên, tiếp tục tăng tỷ lệ tá dược A-tab từ 3 đến 10% thì độ mài mòn (Y2) tăng.

3.8. Quy luật nhân quả liên quan đến độ cứng

Hình 6A cho thấy, tỷ lệ Starch 1500 (X1) càng tăng thì độ cứng (Y3) càng giảm. Điều này có thể giải thích là do Starch 1500 trải qua những biến dạng trên bề mặt nhưng những biến dạng này xảy ra

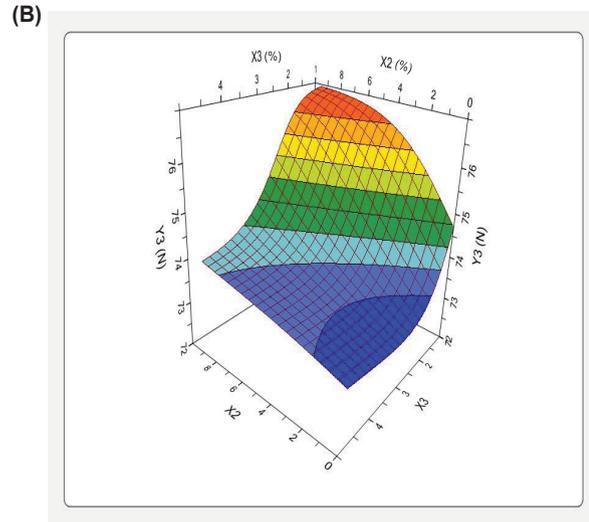
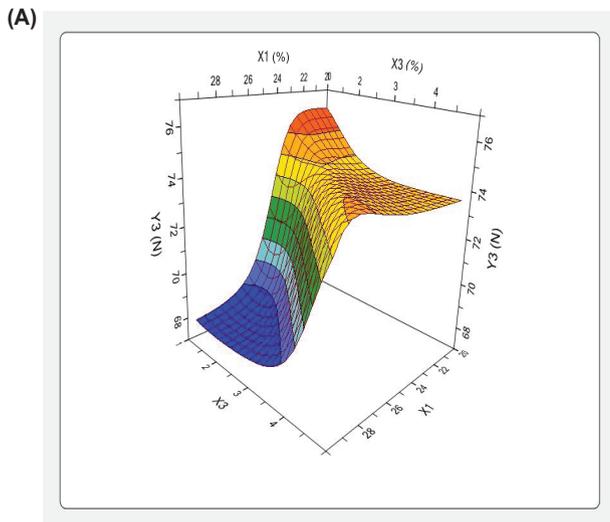
quá chậm để hình thành các liên kết trong quá trình nén nhanh [10]. Vì vậy, viên chứa tỷ lệ Starch 1500 lớn sẽ có liên kết giữa các thành phần yếu làm độ cứng viên giảm.

Hình 6B cho thấy, tỷ lệ A-tab (X2) tăng thì độ cứng (Y3) tăng do A-tab có tính chất giòn khi trải qua quá trình nén sẽ có sự phân mảnh đáng kể [11], giảm kích thước hạt trong quá trình nén và làm tăng sự sắp xếp lại của các hạt trong hỗn hợp bột. Vì vậy, viên nén chứa A-tab sẽ có độ cứng cao [12].

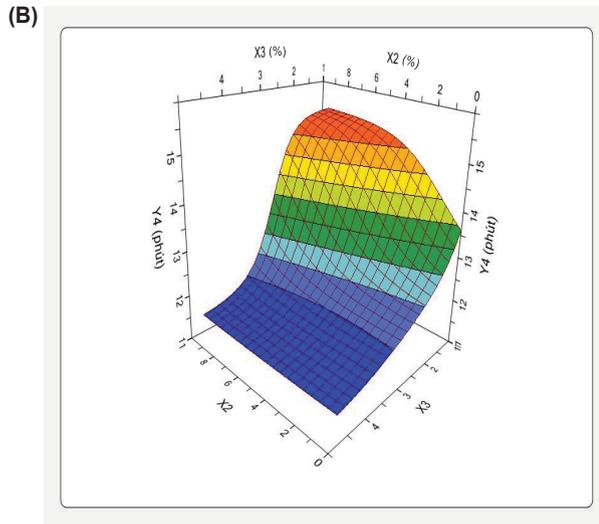
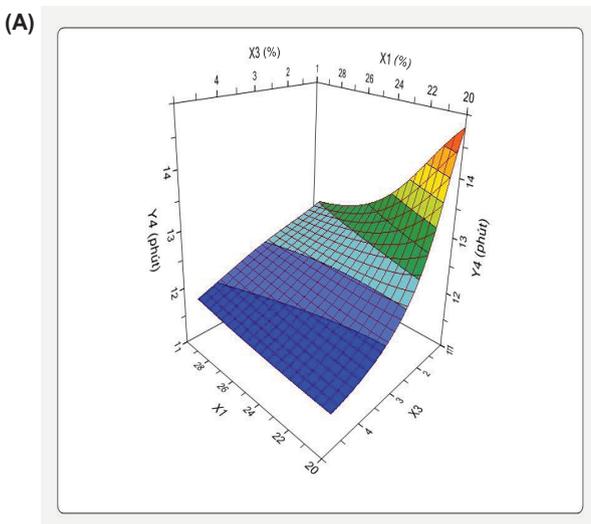
Theo hình 6B, khi tỷ lệ % VS (X3) càng cao thì độ cứng (Y3) càng giảm do VS có tính chịu nén không tốt (dễ giải nén) và các hạt VS liên kết kém [13]. Vì vậy, viên nén chứa càng nhiều VS thì độ cứng viên càng thấp [13,14].

3.9. Quy luật nhân quả liên quan đến độ rã

Hình 7A cho thấy, khi tỷ lệ VS (X3) càng tăng thì thời gian rã (Y4) càng giảm do VS là tá dược siêu rã với cơ chế hoạt động thông qua mao dẫn và độ xốp của viên nén (con đường xâm nhập



Hình 6. Ảnh hưởng của (A) % Starch 1500 (X1) và % VS (X3); (B) % A-tab (X2) và % VS (X3) lên độ cứng (Y3).



Hình 7. Ảnh hưởng của (A) % Starch 1500 (X1) và % VS (X3); (B) % A-tab (X2) và % VS (X3) lên độ rã (Y4).

của chất lỏng). VS giúp tăng cường độ xốp và thấm hút nước vào viên nên từ đó phá vỡ liên kết của các thành phần khác khiến viên bị vỡ ra, làm thúc đẩy quá trình rã của viên [14]. Độ xốp càng lớn thì nước càng dễ thấm vào viên nên thời gian rã nhanh hơn [9].

Hình 7A cho thấy, khi tỷ lệ tá dược VS (X3) trong khoảng từ 1 đến 2% và khi tá dược Starch 1500 (X1) tăng thì thời gian rã giảm mạnh. Điều này có thể giải thích là do VS là tá dược siêu rã kết hợp với Starch 1500 là tinh bột sẽ trương nở khi tiếp xúc với nước làm giảm khả năng kết dính của các thành phần khác trong viên, làm đẩy nhanh quá trình rã của viên [14].

Hình 7B cho thấy, khi tá dược VS (X3) giảm thì thời gian rã (Y4) giảm. A-tab không tan trong nước [12] và biến dạng phân mảnh tạo ra bề mặt mới làm các thành phần trong viên liên kết chặt hơn nên viên nén chứa tỷ lệ A-tab tăng làm tăng thời gian rã.

3.10. Tối ưu hóa công thức viên nén Mật nhân

Kết quả tối ưu và giá trị dự đoán các biến Y bởi phần mềm BCPharSoft OPT được trình bày ở bảng 5.

Bảng 5. Kết quả tối ưu hoá dự đoán bằng phần mềm BCPharsoft OPT.

Biến số	Kết quả tối ưu			Giá trị dự đoán			
	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁ (%)	Y ₂ (%)	Y ₃ (N)	Y ₄ (phút)
Giá trị	20	3	4	0,47	0,201	75,635	11,712

Thực hiện lặp lại 3 lần công thức và dùng phần mềm thống kê SPSS 20.0 so sánh kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán. Kết quả thống kê được trình bày ở bảng 6.

Bảng 6. So sánh kết quả dự đoán và thực nghiệm kiểm chứng (n=3).

	Y ₁ (%)	Y ₂ (%)	Y ₃ (N)	Y ₄ (phút)
Dự đoán	0,47	0,201	75,635	11,712
Thực nghiệm	0,4738±0,01	0,27±0,05	77,4±2,50	11,17±0,59
Giá trị p	0,661	0,152	0,346	0,248

Trắc nghiệm t cho thấy, kết quả dự đoán và kết quả kiểm chứng khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Như vậy, kết quả thực nghiệm kiểm chứng công thức viên nén tối ưu phù hợp với kết quả dự đoán bởi phần mềm BCPharsoft OPT.

4. Kết luận

Đề tài đã nghiên cứu liên quan nhân quả giữa các biến độc lập (tỷ lệ Starch 1500, A-tab và natri croscarmellose - Vivasol GF) và các biến phụ thuộc (độ biến thiên khối lượng viên, độ mài mòn, độ cứng, độ rã). Từ đó, công thức viên nén Mật nhân đã được nghiên cứu tối ưu hóa và đã tiến hành thực nghiệm kiểm chứng thành công. Công thức tối ưu có thể được tiếp tục nghiên cứu nâng cỡ lô sản xuất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] S.U. Rehman, K. Choe, H.H. Yoo (2016), “Review on a traditional herbal medicine, *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat Ali): Its traditional uses, chemistry, evidence-based pharmacology and toxicology”, *Molecules*, **21**(3), DOI: 10.3390/molecules21030331.

[2] D.H. Nguyen, D.P. Nguyen, N.T. Pham, et al. (2020a), “Research on cause-and-effect relationships and optimize the process of extracting the medicinal herb bile”, *Journal of Pharmacy*, **60**(529), pp.44-48 (in Vietnamese).

[3] D.H. Nguyen, T.Q.D. Huynh, N.T. Pham, et al. (2020b), “Developing and validating a process for quantifying eurycoumanon in spray-dried honey extract using the HPLC-UV method”, *Journal of Pharmacy*, **60**(528), pp.85-88 (in Vietnamese).

[4] Ministry of Health (2007), “Techniques for producing medicinal forms”, *Pharmaceutical Production Techniques - Volume 3*, Medical Publishing House, pp.72-206 (in Vietnamese).

[5] The United States Pharmacopoeia (2016a), https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-chapter/g05_pf_30_6_2004.pdf, accessed 10 June 2023.

[6] Ministry of Health (2018), *Vietnam Pharmacopoeia V*, Medical Publishing House, 2200pp (in Vietnamese).

[7] The United States Pharmacopoeia (2016b), https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/harmonization/gen-chapter/g06_pf_ira_32_2_2006.pdf, accessed 10 June 2023.

[8] M.P. Mullarney, L. Natalie (2009), “Modeling pharmaceutical powder-flow performance using particle-size distribution data”, *Pharmaceutical Technology*, **33**(3), pp.126-134.

[9] S.S.S. Mulyadi (2005), “The effect of repeated compaction on starch 1500 as a filler-binder of direct compression tablet”, *Majalah Farmasi Indonesia*, **12**(4), pp.166-171, DOI: 10.14499/INDONESIANJPHARMOISSOPPI166-171.

[10] J. Muzikova, I. Eimerova (2011), “A study of the compaction process and the properties of tablets made of a new co-processed starch excipient”, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **37**(5), pp.576-582, DOI: 10.3109/03639045.2010.530270.

[11] Y. Zhang, Y. Law, S. Chakrabarti (2003), “Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders”, *AAPS PharmSciTech*, **4**(4), pp.489-499, DOI: 10.1208/pt040462.

[12] P.J. Sheskey, R.T. Robb, R.D. Moore, et al. (1995), “Effects of lubricant level, method of mixing, and duration of mixing on a controlled-release matrix tablet containing hydroxypropyl methylcellulose”, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **21**(19), pp.2151-2165, DOI: 10.3109/03639049509065898.

[13] C. Ferrero, N. Munoz, M.V. Velasco, et al. (1997), “Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation”, *International Journal of Pharmaceutics*, **147**(1), pp.11-21, DOI: 10.1016/S0378-5173(96)04784-9.

[14] P. Mohanachandran, P. Sindhumol, T. Kiran (2011), “Superdisintegrants: An overview”, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, **6**(1), pp.105-109.