

# Nghiên cứu bào chế viên ngậm chứa cao Đảng sâm (*Codonopsis javanica* (Blume) Hook. f. & Thomson)

Phạm Thị Diệu Như, Đỗ Quang Dương, Nguyễn Đức Hạnh\*

Khoa Dược, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài 26/8/2022; ngày chuyển phản biện 29/8/2022; ngày nhận phản biện 26/9/2022; ngày chấp nhận đăng 29/9/2022

## Tóm tắt:

Đảng sâm (ĐS) - *Codonopsis javanica* (Blume) Hook. f. & Thomson là dược liệu quý, có tác dụng điều hòa hệ miễn dịch, chữa ho, tiêu đờm, chống tăng đường huyết, bảo vệ niêm mạc dạ dày... Viên ngậm cứng (lozenges) chứa cao khô ĐS được nghiên cứu bào chế hướng tới mục tiêu cải thiện tính chất của viên ngậm cứng thông thường như dễ hút ẩm, kết tinh lại trong quá trình bảo quản và hạn chế năng lượng tiêu thụ trên người sử dụng. Các công thức viên ngậm cứng với tỷ lệ tá dược khác nhau và thông số quy trình điều chế viên ngậm placebo đã được nghiên cứu và đánh giá. Các tính chất của viên ngậm như độ ẩm, nhiệt độ chuyển dịch kính (Tg) và mức độ hút ẩm của các công thức được so sánh. Sử dụng phần mềm BCPharsoft OPT, các tác giả đã xây dựng mối liên quan nhân quả giữa các thành phần công thức, thông số quy trình điều chế và tính chất của viên ngậm. Công thức viên ngậm placebo tối ưu chứa 50% isomalt (ISO) (kl/kl), 15% maltodextrin DE 12 (MAL) (kl/kl) và nhiệt độ đổ khuôn tối ưu là 155°C. Tỷ lệ cao khô ĐS tối ưu của viên ngậm cứng là 15% (kl/kl). Viên ngậm ĐS được chọn có độ ẩm dưới 0,5%, mức độ hút ẩm dưới 6% (trong điều kiện thí nghiệm ở nhiệt độ 30±2°C, độ ẩm 75±5%) và Tg là 45,8°C. Kết quả nghiên cứu cung cấp dữ liệu quan trọng cho việc nghiên cứu phát triển sản phẩm viên ngậm ĐS.

**Từ khóa:** Đảng sâm, isomalt, maltodextrin DE 12, sucrose, viên ngậm.

**Chỉ số phân loại:** 3.4

## Đặt vấn đề

ĐS là dược liệu quý, đã được chứng minh có tác dụng chống tăng đường huyết, điều hòa hệ miễn dịch, bảo vệ niêm mạc dạ dày [1]... Hiện nay, bên cạnh dạng sử dụng phổ biến là dược liệu tươi và khô, nhiều dạng bào chế tiện lợi hơn chứa cao ĐS đang được quan tâm nghiên cứu, phát triển như: viên nén, trà hòa tan, viên ngậm... Dược liệu ĐS có vị ngọt [2], vì vậy, việc nghiên cứu phát triển dạng bào chế viên ngậm cứng chứa cao ĐS dự kiến dễ được người sử dụng chấp nhận, giúp tăng cường hấp thu các hoạt chất qua niêm mạc dưới lưỡi và tăng sinh khả dụng của các hoạt chất trong cao chiết từ dược liệu ĐS.

Viên ngậm cứng chứa chiết xuất từ dược liệu là một trong những dạng bào chế mang lại nhiều ưu điểm như đơn giản, tiện lợi khi sử dụng, mùi vị dễ chịu, áp dụng được cho nhiều đối tượng, quy trình sản xuất đơn giản và chi phí sản xuất thấp [3]. Tuy nhiên, nhược điểm của viên ngậm cứng là chứa nhiều năng lượng, dễ hút ẩm, biến dạng, kết tinh lại đường, tạo cảm giác nhám, mất hương vị sau một thời gian bảo quản. Nguyên nhân của các hiện tượng trên có thể do viên ngậm cứng có Tg thấp hơn nhiệt độ bảo quản, độ ẩm và mức độ hút ẩm của viên ngậm cứng cao [4]... Để khắc phục các vấn đề này, cần có sự lựa chọn hợp lý các loại tá dược và thông số quy trình điều chế viên ngậm [4, 5]. Bên cạnh đó, việc nghiên cứu xây dựng công thức viên ngậm ít năng lượng cũng là một mục tiêu quan trọng phù hợp với xu

hướng sử dụng và đảm bảo sức khỏe người dùng. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm mục tiêu điều chế viên ngậm cứng chứa cao khô ĐS (viên ngậm ĐS) có các tính chất như Tg cao, độ ẩm và mức độ hút ẩm thấp, giúp tăng tính ổn định của viên ngậm.

## Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

### Nguyên liệu

Cao khô ĐS đạt tiêu chuẩn cơ sở (hàm lượng lobetyolin và polysaccharid lần lượt không ít hơn 0,05 và 15%) do Khoa Dược, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh cung cấp. Sucrose (SUC), maltodextrin DE 12 (MAL) và isomalt (ISO) được cung cấp bởi Công ty Roquette (Pháp).

### Phương pháp nghiên cứu

**Phương pháp điều chế viên ngậm cứng placebo:** Hòa tan tất cả các tá dược SUC, ISO và MAL (ứng với từng công thức khảo sát) với nước cất (lượng nước chiếm khoảng 30% tổng khối lượng hỗn hợp [4]). Quy mô mỗi thí nghiệm là 200 g hỗn hợp tá dược. Gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ phù hợp bằng máy khuấy từ có gia nhiệt (tùy theo từng thử nghiệm). Đổ khuôn và làm nguội ở nhiệt độ 10-25°C [6], độ ẩm tương đối trong khoảng 35-40% [7].

**Thiết kế thí nghiệm và tối ưu hóa công thức, thông số quy trình điều chế viên ngậm cứng placebo:** 10 thí nghiệm được thiết kế bằng phần mềm Design-Expert 6.0.6 (Stat-Ease Inc.,

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

## Development of lozenges containing extract of *Codonopsis javanica* (Blume) Hook. f. & Thomson

Thi Dieu Nhu Pham, Quang Duong Do,  
Duc Hanh Nguyen\*

Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

Received 26 August 2022; accepted 29 September 2022

### Abstract:

*Codonopsis javanica* (Blume) Hook. f. & Thomson, a precious medicinal herb, has demonstrated its therapeutic effects on regulating the immune system, treating cough, dissipating phlegm, lowering blood sugar and protecting the gastric mucosa... This study aimed to develop lozenges containing dry extract of *C. javanica* (Blume) Hook. f. & Thomson and overcome the disadvantages of ordinary lozenges such as moisture sensitivity, recrystallisation during storage and reducing the consumed energy of users. Several formulations with different excipient ratios and process parameters had been studied. The properties of the lozenges such as moisture content, glass transition temperature (Tg) and hygroscopicity were evaluated. The cause-effect relations between formulation ingredients, process parameters and properties of lozenges were developed, using BCPharSoft OPT software. The optimal placebo formulation consisted of 50% isomalt (w/w) and 15% maltodextrin DE 12 (w/w), and the optimal moulding temperature was 155°C. The optimum percentage of *C. javanica* (Blume) Hook. f. & Thomson dry extract in the *C. javanica* (Blume) Hook. f. & Thomson lozenges was 15% (w/w). The chosen lozenges had a moisture content of less than 0.5%, a hygroscopicity level of less than 6% (under experimental conditions at a temperature of 30±2°C, a humidity of 75±5%), and a Tg of 45.8°C. This study could provide useful data for further study on the production of lozenges containing dry extract of *C. javanica* (Blume) Hook. f. & Thomson.

**Keywords:** *Codonopsis javanica* (Blume) Hook. f. & Thomson, isomalt, lozenges, maltodextrin DE 12, sucrose.

**Classification number:** 3.4

Mỹ) theo mô hình D-optimal với 3 biến độc lập và 3 biến phụ thuộc với các mức thử nghiệm được trình bày ở bảng 1.

**Bảng 1. Ý nghĩa và các mức của biến.**

Biến độc lập	Mức 1	Mức 2	Mức 3
X <sub>1</sub> : tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược (%; kl/kl)	20	50	-
X <sub>2</sub> : tỷ lệ MAL/tổng khối lượng tá dược (%; kl/kl)	5	12	20
X <sub>3</sub> : nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc (°C)	145	155	-
Biến phụ thuộc	Điều kiện ràng buộc		
Y <sub>1</sub> : độ ẩm (%)	Tối thiểu		
Y <sub>2</sub> : mức độ hút ẩm (%)	Tối thiểu		
Y <sub>3</sub> : Tg (°C)	Tối đa		

Tổng khối lượng tá dược = khối lượng ISO + khối lượng MAL + khối lượng SUC.

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, thông số quy trình điều chế viên ngậm cứng placebo. 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).

**Xây dựng công thức viên ngậm DS:** Phối hợp cao khô DS vào công thức viên ngậm placebo tối ưu với quy trình điều chế viên ngậm placebo được chọn. Cao khô DS được phối hợp vào hỗn hợp với các tỷ lệ khảo sát khác nhau là 15 và 20% (so với tổng khối lượng tá dược). Đánh giá thể chất, khả năng đổ khuôn của các mẫu khảo sát và lựa chọn tỷ lệ cao khô DS phù hợp cho công thức viên ngậm DS.

**Đánh giá tính chất viên ngậm DS:** Viên ngậm DS được đánh giá một số tính chất như: hình thức, độ ẩm, mức độ hút ẩm và Tg.

Phương pháp xác định độ ẩm viên ngậm cứng: Độ ẩm của viên ngậm cứng được xác định theo Gaithersburg (2000) [8]. Cân chính xác khoảng 3 g mẫu viên ngậm (m) đã được nghiền nhỏ. Đặt mẫu vào tủ sấy ở nhiệt độ 105±2°C, tiến hành sấy đến khối lượng không đổi. Ghi nhận khối lượng mẫu sau khi sấy (m'). Độ ẩm (M) được tính theo công thức sau:

$$M (\%) = \frac{m'}{m} \times 100$$

Phương pháp xác định mức độ hút ẩm viên ngậm cứng: Cân chính xác khoảng 9 g mỗi mẫu viên ngậm (h). Khảo sát tính hút ẩm của mẫu ở độ ẩm 75±5%, nhiệt độ 30±2°C và ghi nhận khối lượng mẫu sau 48 giờ hút ẩm (h'). Môi trường vi khí hậu được tạo bởi dung dịch muối NaCl bão hòa trong bình kín. Độ hút ẩm (H) được tính theo công thức sau:

$$H (\%) = \frac{h' - h}{h} \times 100$$

Phương pháp xác định Tg: Tg của các mẫu được xác định bằng phương pháp phân tích nhiệt vi sai (Differential scanning calorimetry - DSC) [9]. Cân chính xác khoảng 5 mg mẫu cho vào đĩa nhôm và đặt nắp. Sau đó, đặt đĩa nhôm vào bên trong buồng đo của máy DSC 204 F1 Phoenix (Netzsch, Đức). Khoảng nhiệt độ khảo sát từ 0 đến 100°C, tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút và dòng khí nitơ vào 40-60 ml/phút. Tg được xác định từ biểu đồ nhiệt bằng phần mềm Proteus thermal analysis.

**Kết quả và bàn luận**

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

Dữ liệu 10 thực nghiệm (bảng 2) 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, thông số quy trình điều chế viên ngậm cứng.

**Bảng 2. Tổng hợp kết quả 10 thực nghiệm (n=3).**

Thí nghiệm	Biến độc lập			Biến phụ thuộc		
	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	Y <sub>1</sub> (%)	Y <sub>2</sub> (%)	Y <sub>3</sub> (°C)
1	20	12	155	0,502±0,014	7,594±0,134	44,57±0,12
2	50	20	145	0,646±0,028	6,877±0,171	39,43±0,12
3	50	20	155	0,439±0,028	6,497±0,185	46,63±0,12
4	20	5	155	0,451±0,012	7,071±0,042	41,17±0,15
5	50	12	145	0,733±0,035	6,866±0,011	37,43±0,15
6	20	20	155	0,579±0,015	6,882±0,104	45,03±0,12
7	50	5	145	1,137±0,039	7,223±0,067	35,43±0,15
8	20	5	145	0,849±0,025	7,369±0,026	36,97±0,12
9	50	5	155	0,790±0,012	6,816±0,191	35,87±0,12
10	20	12	145	0,672±0,033	8,012±0,096	38,87±0,12

**Mô hình hóa**

Điều kiện:

- Nhóm thử (Y<sub>1</sub><sup>(4,8)</sup>, Y<sub>2</sub><sup>(1,9)</sup>, Y<sub>3</sub><sup>(6,9)</sup>);

- 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 3.

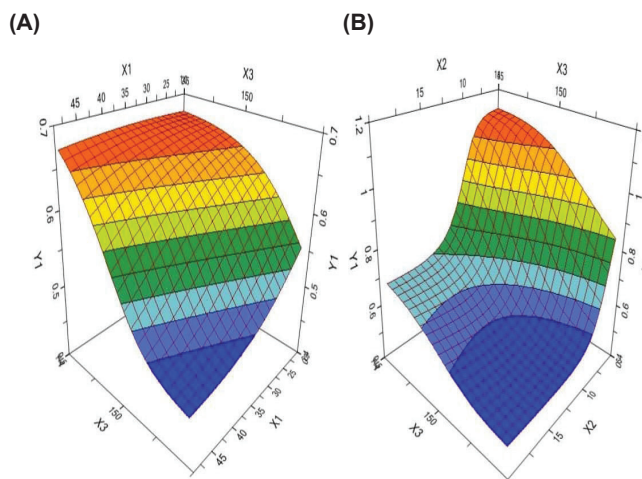
**Bảng 3. Tương quan hồi quy phương pháp tối ưu hóa.**

Biến phụ thuộc	R <sup>2</sup> thử	R <sup>2</sup> luyện
Y <sub>1</sub>	0,98	1,00
Y <sub>2</sub>	0,99	0,99
Y <sub>3</sub>	0,99	1,00

R là hệ số tương quan hồi quy.

Các giá trị R<sup>2</sup> luyện và R<sup>2</sup> thử trong khoảng 0,98-1,00 nên mô hình dự đoán được xây dựng từ phần mềm BCPharSoft OPT 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.

**Quy luật nhân quả liên quan đến độ ẩm viên ngậm cứng placebo**



**Hình 1. Ảnh hưởng của tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược (X<sub>1</sub>) và nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc (X<sub>3</sub>) khi X<sub>2</sub>=15% (A); tỷ lệ MAL/tổng khối lượng tá dược (X<sub>2</sub>) và nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc (X<sub>3</sub>) trên độ ẩm của viên ngậm (Y<sub>1</sub>) khi X<sub>1</sub>=50% (B).**

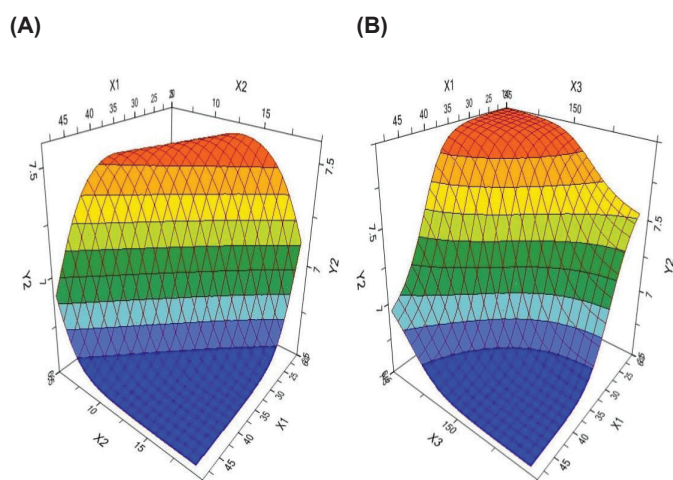
Hình 1A cho thấy, khi tăng tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược (X<sub>1</sub>) thì độ ẩm viên ngậm (Y<sub>1</sub>) giảm. Điều này có thể được lý giải là do dung dịch ISO có độ nhớt thấp [10], nên khi tăng tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược (X<sub>1</sub>) sẽ làm giảm độ nhớt của hỗn hợp. Trong giai đoạn cô đặc hỗn hợp, khi độ nhớt của hỗn hợp giảm có thể làm cho các phân tử nước linh động hơn, dễ dàng khuếch tán và bay hơi khi hỗn hợp được gia nhiệt, dẫn đến hàm lượng nước trong hỗn hợp giảm, độ ẩm của viên ngậm giảm.

Khi tăng nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc (X<sub>3</sub>) thì độ ẩm viên ngậm (Y<sub>1</sub>) giảm (hình 1A). Trong giai đoạn cô đặc, nước bốc hơi dần, dẫn đến nồng độ chất khô trong hỗn hợp tăng. Khi nồng độ chất khô càng lớn thì nhiệt độ sôi càng cao [5]. Vì vậy, khi tăng nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc (X<sub>3</sub>) sẽ làm tăng nồng độ chất khô và giảm lượng nước trong hỗn hợp, dẫn đến độ ẩm viên ngậm placebo (Y<sub>1</sub>) giảm.

Hình 1B cho thấy, khi tăng tỷ lệ MAL/tổng khối lượng tá dược (X<sub>2</sub>) thì độ ẩm viên ngậm (Y<sub>1</sub>) giảm. Nghiên cứu của H. Price và cs (2014) [11] cho thấy, hệ số khuếch tán của hỗn hợp MAL - nước lớn hơn hệ số khuếch tán của hỗn hợp SUC - nước. Do đó, khi tăng tỷ lệ MAL/tổng khối lượng tá dược, các phân tử nước trong hỗn hợp được khuếch tán và bay hơi dễ dàng khi tăng nhiệt độ trong giai đoạn cô đặc, dẫn đến độ ẩm viên ngậm (Y<sub>1</sub>) giảm.

**Quy luật nhân quả liên quan đến mức độ hút ẩm viên ngậm cứng placebo**

Khi tăng tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược ( $X_1$ ) và/hoặc tăng tỷ lệ MAL/tổng khối lượng tá dược ( $X_2$ ) thì mức độ hút ẩm của viên ngậm ( $Y_2$ ) giảm (hình 2A). Viên ngậm được điều chế từ nhiều thành phần khác nhau, nên tính hút ẩm của viên ngậm bị ảnh hưởng bởi các thành phần tạo nên viên ngậm placebo. ISO là tá dược rất ít hút ẩm [10], do đó khi tăng tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược ( $X_1$ ) thì độ hút ẩm của viên ngậm ( $Y_2$ ) giảm. Tương tự, MAL cũng được sử dụng để làm giảm tính hút ẩm của viên ngậm. Nghiên cứu của B. Santhanam và cs (2020) [12] ghi nhận các polysaccharid chuỗi dài như MAL làm giảm tính hút ẩm của viên ngậm. Vì vậy, khi tăng tỷ lệ MAL/tổng khối lượng tá dược ( $X_2$ ) thì mức độ hút ẩm của viên ngậm ( $Y_2$ ) giảm.

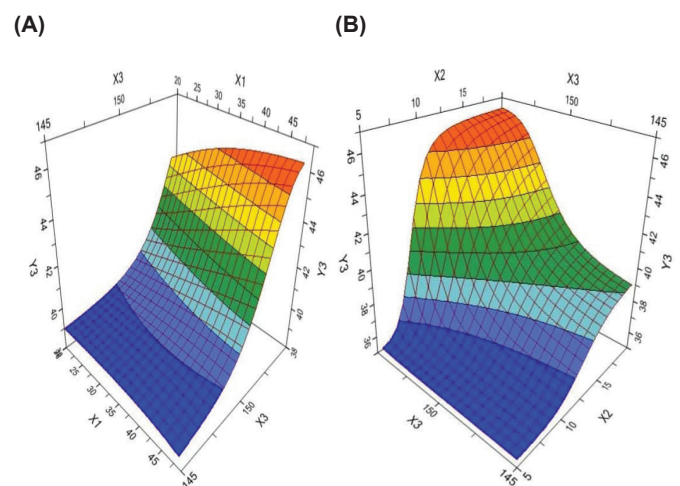


**Hình 2.** Ảnh hưởng của tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược ( $X_1$ ) và tỷ lệ MAL/tổng khối lượng tá dược ( $X_2$ ) khi  $X_3=155^\circ\text{C}$  (A); tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược ( $X_1$ ) và nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc ( $X_3$ ) trên mức độ hút ẩm của viên ngậm ( $Y_2$ ) khi  $X_2=15\%$  (B).

Khi tăng nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc ( $X_3$ ) thì độ hút ẩm viên ngậm ( $Y_2$ ) giảm (hình 2B). Điều này có thể được giải thích là do khi tăng nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc ( $X_3$ ) làm hàm lượng nước trong viên ngậm giảm, dẫn đến độ nhớt của viên ngậm tăng. Quá trình hút ẩm của viên ngậm cứng xảy ra qua hai bước. Đầu tiên các phân tử nước từ không khí hấp phụ ở bề mặt viên ngậm thông qua tương tác liên kết hydro với các phân tử đường. Một khi các phân tử nước đã được hấp phụ ở bề mặt thì sẽ từ từ khuếch tán vào các lớp bên trong do sự khác biệt lượng nước ở bề mặt và bên trong viên ngậm [4]. Tốc độ khuếch tán của nước giảm khi độ nhớt viên ngậm tăng, dẫn đến viên ngậm ít hút ẩm hơn [5]. Vì vậy, khi tăng nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc ( $X_3$ ) thì độ nhớt viên ngậm tăng làm độ hút ẩm viên ngậm ( $Y_2$ ) giảm.

**Quy luật nhân quả liên quan đến Tg viên ngậm cứng placebo**

Trường hợp nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc ( $X_3$ ) trong khoảng  $150-155^\circ\text{C}$ , khi tăng tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược ( $X_1$ ) thì Tg của viên ngậm ( $Y_3$ ) tăng (hình 3A). Giá trị Tg phụ thuộc vào thành phần của viên ngậm. Tá dược SUC và ISO có Tg lần lượt khoảng  $60$  và  $63^\circ\text{C}$  [13]. ISO có giá trị Tg cao hơn SUC nên khi tăng tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược ( $X_1$ ), Tg của viên ngậm placebo ( $Y_3$ ) tăng.



**Hình 3.** Ảnh hưởng của tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược ( $X_1$ ) và nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc ( $X_3$ ) khi  $X_2=15\%$  (A); tỷ lệ MAL/tổng khối lượng tá dược ( $X_2$ ) và nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc ( $X_3$ ) trên Tg của viên ngậm ( $Y_3$ ) khi  $X_1=50\%$  (B).

Bên cạnh đó, khi tăng nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc ( $X_3$ ) thì Tg của viên ngậm ( $Y_3$ ) tăng (hình 3A). Điều này có thể giải thích do khi tăng nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc làm giảm hàm lượng nước trong viên ngậm. Nghiên cứu của J. Raudonus và cs (2000) [14] ghi nhận khi hàm lượng nước trong viên ngậm càng thấp thì giá trị Tg của viên ngậm càng cao. Do vậy, khi tăng nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc ( $X_3$ ) sẽ làm tăng Tg của viên ngậm ( $Y_3$ ).

Khi tăng tỷ lệ MAL/tổng khối lượng tá dược ( $X_2$ ) thì Tg của viên ngậm ( $Y_3$ ) tăng (hình 3B). Tương tự như ISO, tá dược MAL có Tg khoảng  $159,60^\circ\text{C}$  [15]. Tg của tá dược MAL cao hơn Tg của SUC ( $60^\circ\text{C}$ ). Theo nghiên cứu của P. Gabarra và R. Hartel (1998) [16], các hợp chất có trọng lượng phân tử cao hơn đáng kể so với thành phần cơ bản của viên ngậm là SUC (ví dụ như MAL, tinh bột và các sản phẩm thủy phân khác) có thể được thêm vào để nâng cao Tg của viên ngậm. Do đó, khi tăng tỷ lệ MAL/tổng khối lượng tá dược ( $X_2$ ) thì Tg của hỗn hợp tăng đáng kể.

**Tối ưu hóa công thức, thông số quy trình điều chế viên ngậm cứng placebo**

Công thức và thông số quy trình điều chế viên ngậm placebo tối ưu và giá trị dự đoán các biến Y bởi phần mềm BCPharSoft OPT được trình bày ở bảng 4.

**Bảng 4. Công thức và thông số quy trình điều chế viên ngậm placebo tối ưu và giá trị dự đoán các biến Y.**

Biến số	Kết quả tối ưu			Giá trị dự đoán		
	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$Y_1(\%)$	$Y_2(\%)$	$Y_3(^{\circ}C)$
Giá trị	50	15	155	0,456	6,524	46,55

Thực hiện lặp lại 3 lần công thức và thông số quy trình điều chế viên ngậm placebo tối ưu. 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 5.

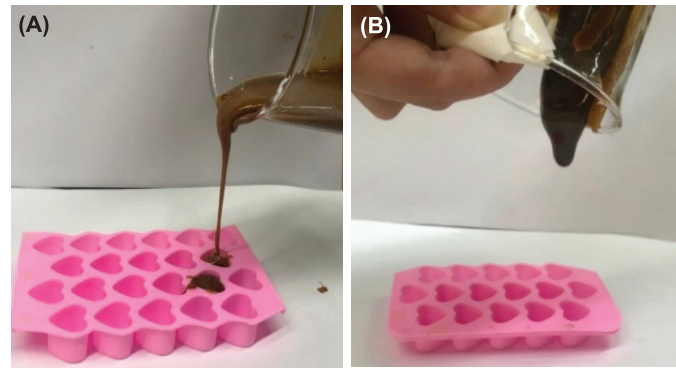
**Bảng 5. So sánh kết quả dự đoán và thực nghiệm kiểm chứng (n=3).**

	$Y_1(\%)$	$Y_2(\%)$	$Y_3(^{\circ}C)$
Dự đoán	0,456	6,524	46,55
Thực nghiệm	0,450±0,012	6,499±0,184	46,23±0,21
Giá trị p	0,48	0,84	0,12

Trắc nghiệm t trong bảng 5 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 và thông số quy trình điều chế viên ngậm tối ưu phù hợp với kết quả dự đoán bởi phần mềm BCPharsoft OPT.

**Khảo sát lựa chọn tỷ lệ cao ĐS và xây dựng công thức viên ngậm ĐS**

Hình 4B cho thấy, khi phối hợp cao ĐS với tỷ lệ 20% trong công thức viên ngậm ĐS, thể chất của hỗn hợp ở giai đoạn đổ khuôn rất nhớt, không thể đổ khuôn để tạo hình

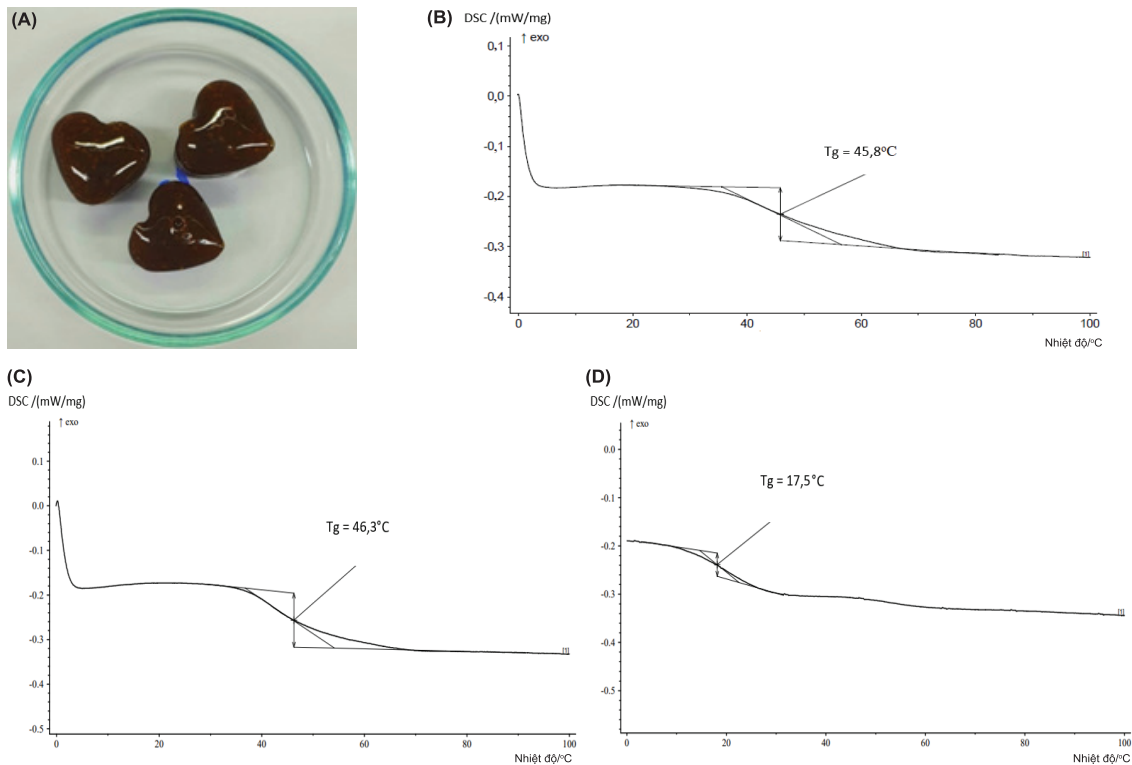


**Hình 4. Thể chất hỗn hợp đổ khuôn ở tỷ lệ cao ĐS 15% (A) và 20% (B).**

viên ngậm. Điều này có thể được giải thích là trong cao ĐS chứa nhiều polysaccharid [17] có khối lượng phân tử lớn, các polysaccharid này gây tăng độ nhớt của hỗn hợp. Khi phối hợp cao ĐS với tỷ lệ 20% trong công thức viên ngậm ĐS, hỗn hợp ở giai đoạn đổ khuôn có độ nhớt cao, không thể thực hiện đổ khuôn. Do đó, tỷ lệ cao khô ĐS trong công thức viên ngậm ĐS được chọn là 15%.

**So sánh một số tính chất viên ngậm placebo và viên ngậm ĐS**

Hình 5A cho thấy, viên ngậm ĐS có màu nâu đen, nhẵn bóng, cứng. Viên ngậm ĐS có độ ngọt vừa phải, có mùi vị đặc trưng của dược liệu ĐS. Tg của mẫu viên ngậm chứa cao ĐS là 45,8°C. Tg của viên ngậm ĐS giảm nhẹ so với Tg của



**Hình 5. Viên ngậm ĐS (A) và kết quả DSC của viên ngậm ĐS (B), viên ngậm cứng placebo (C), cao khô ĐS (D).**

viên ngậm cứng placebo (46,3°C). Điều này có thể được giải thích là do Tg của mẫu cao ĐS là 17,5°C (hình 5D) nên khi phối hợp cao ĐS vào hỗn hợp viên ngậm cứng placebo (Tg là 46,3°C) làm cho Tg của viên ngậm ĐS giảm nhẹ hoặc do sự tăng nhẹ của độ ẩm viên ngậm ĐS (bảng 6).

**Bảng 6. So sánh một số tính chất viên ngậm placebo và viên ngậm ĐS (n=3).**

Tính chất	Độ ẩm (%)	Tính hút ẩm (%)	Tg (°C)
Viên ngậm placebo	0,450±0,012	6,499±0,184	46,3±0,21
Viên ngậm ĐS	0,465±0,014	5,831±0,089	45,8±0,15

Kết quả bảng 6 cho thấy, độ ẩm của viên ngậm ĐS nhỏ hơn 0,5%. Độ ẩm của viên ngậm ĐS cao hơn viên ngậm cứng placebo (0,45%). Tuy nhiên, chênh lệch là không đáng kể.

Mức độ hút ẩm của viên ngậm ĐS của 3 lô ở nhiệt độ 30±2°C và độ ẩm 75±5% trong thời gian 48 giờ tăng dưới 6% (kl/kl). Mức độ hút ẩm này có sự giảm nhẹ so với mức độ hút ẩm của viên ngậm placebo (mức độ hút ẩm là 6,5%), có thể là do trong cao ĐS chứa nhiều thành phần có khối lượng phân tử lớn (polysaccharid), ít hút ẩm, dẫn đến giảm nhẹ mức độ hút ẩm của viên ngậm ĐS [17].

### Kết luận

Nghiên cứu đã nghiên cứu xây dựng thành công mối liên quan nhân quả giữa 3 biến độc lập (tỷ lệ ISO/tổng khối lượng tá dược, tỷ lệ MAL/tổng khối lượng tá dược và nhiệt độ kết thúc giai đoạn cô đặc) và 3 biến phụ thuộc (độ ẩm, mức độ hút ẩm và Tg) của công thức và quy trình điều chế viên ngậm cứng placebo. Công thức và quy trình điều chế viên ngậm cứng placebo đã được tối ưu hóa và được kiểm chứng thành công. Viên ngậm cứng chứa cao ĐS được chọn (chứa 15% cao khô ĐS) có độ ẩm dưới 0,5%, mức độ hút ẩm dưới 6% (trong điều kiện thí nghiệm) và Tg là 45,8°C phù hợp để tiếp tục nghiên cứu nâng cỡ lô sản xuất.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] L. Wu, M. Peng, Y. Jing, et al. (2020), "Immunomodulatory effect of polysaccharides from the extraction of *Codonopsis javanica* (Blume) Hook. f. et Thomson (*Campanulaceae*) roots in female rats", *Natural Product Research*, **35(24)**, pp.5883-5887.

[2] Đỗ Tất Lợi (2001), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, 1295tr.

[3] R. Pothu, M.R. Yamsani (2014), "Lozenges formulation and evaluation: A review", *International Journal of Advances in Pharmaceutical Research*, **5(5)**, pp.290-298.

[4] R.W. Hartel, H. Joachim, R. Hofberger (2018), "Hard candy", *Confectionery Science and Technology*, Springer, DOI: 10.1007/978-3-319-61742-8\_8.

[5] R.W. Hartel, J.H. Von Elbe, R. Hofberger (2017), "Water", *Confectionery Science and Technology*, Springer, DOI: 10.1007/978-3-319-61742-8\_3.

[6] Lê Văn Việt Mẫn, Lại Quốc Đạt, Nguyễn Thị Hiền và cs (2010), *Công nghệ chế biến thực phẩm*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh, 1019tr.

[7] D. Peters, H. Lieberman, L. Lachman, J. Schwartz (1989), "Medicated lozenges", *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, pp.419-463.

[8] Gaithersburg (2000), *Association of Official Agricultural Chemists*, 17<sup>th</sup> Edition, Official Methods of Analysis of AOAC international.

[9] F.M. Yilmaz, E. Yildirim, M. Karakuş (2019), "Production of natural colorant fortified hard candy: Effects of different carbohydrate formulations on colour, glass transition, hygroscopicity, carbohydrate composition and sensory properties", *GIDA - Journal of Food*, **44(2)**, pp.357-368.

[10] A. Sentko, I.W. Ertle (2012), "Isomalt", *Sweeteners and Sugar Alternatives in Food Technology*, **11**, pp.243-274.

[11] H. Price, B. Murray, J. Mattsson (2014), "Quantifying water diffusion in high-viscosity and glassy aqueous solutions using a Raman isotope tracer method", *Atmospheric Chemistry and Physics*, **14(8)**, pp.3817-3830.

[12] B. Santhanam, J. Hickey, B.D. Brown, M. Venkatachalam (2020), *Hard Candy Confections With Low Hygroscopicity*, US Patent 10820608B1.

[13] P.J. Sheskey, B.C. Hancock, G.P. Moss, D.J. Goldfarb (2017), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 9<sup>th</sup> Edition, Pharmaceutical Press, 1296pp.

[14] J. Raudonus, J. Bernard, H. Janßen, et al. (2000), "Effect of oligomeric or polymeric additives on glass transition, viscosity and crystallization of amorphous isomalt", *Food Research International*, **33(1)**, pp.41-51.

[15] S.E. Papadakis, C. Gardeli, C. Tzia (2006), "Spray drying of raisin juice concentrate", *Drying Technology*, **24(2)**, pp.173-180.

[16] P. Gabarra, R. Hartel (1998), "Corn syrup solids and their saccharide fractions affect crystallization of amorphous sucrose", *Journal of Food Science*, **63(3)**, pp.523-528.

[17] J.Y. He, N. Ma, S. Zhu, et al. (2015), "The genus *Codonopsis* (*Campanulaceae*): A review of phytochemistry, bioactivity and quality control", *Journal of Natural Medicines*, **69(1)**, pp.1-21.