

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG CÔNG THỨC BÀO CHẾ VIÊN NANG CHỨA CHẤT CHIẾT TỪ CHÈ XANH VÀ NGHỆ VÀNG

Nguyễn Thị Lan Hương*, Trần Đức Mạnh, Nguyễn Thu Quỳnh,
Nguyễn Khắc Tùng, Trần Văn Tuấn, Nguyễn Duy Thư
Trường Đại học Y Dược – ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Nghiên cứu được tiến hành nhằm mục đích bào chế viên nang chứa hoạt chất chiết từ chè xanh và nghệ vàng. Chè xanh được chiết xuất bằng phương pháp ngâm nóng, dung môi nước acid pH 3,0. Nghệ vàng được chiết xuất bằng phương pháp ngâm sử dụng bình ngưng kết, dung môi acetone 70%. Tỷ lệ dược liệu - dung môi là 1-10. Thời gian chiết 4 giờ, chiết 2 lần. Sau khi loại tạp và sấy khô, nghiền sản phẩm thành bột CX và NV. Bào chế viên nang qua các giai đoạn: cao dược liệu được tạo hạt với tá dược độn Avicel PH101, tá dược dính dung dịch PVP K30 10% trong ethanol 50%, sấy hạt đến độ ẩm khoảng 5%, trộn hạt với tá dược trơn magnesi stearat và talc, đóng vào nang số 0. Viên nang bào chế đạt yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn ĐBVN IV về hình thức, định tính, độ đồng đều khối lượng, độ rã, hàm ẩm.

Từ khóa: viên nang; chè xanh; nghệ vàng; xát hạt ướt.

Ngày nhận bài: 08/10/2019; Ngày hoàn thiện: 23/12/2019; Ngày đăng: 10/01/2020

FORMULATION OF CAPSULES CONTAINING ACTIVE COMPONENTS EXTRACT FROM CAMELLIA SINENSIS THEACEAE AND CURCUMA ZANTHORRHIZA ROXB

Nguyen Thi Lan Huong*, Tran Duc Manh, Nguyen Thu Quynh,
Nguyen Khac Tung, Tran Van Tuan, Nguyen Duy Thu
TNU - University of Medicine and Pharmacy

ABSTRACT

The aim of this study was to prepare capsules containing active components form *Camellia Sinensis* Theaceae and *Curcuma zanthorrhiza* Roxb. *Camellia Sinensis* Theaceae is extracted by hot dipping method, solvent is acid Ph 3.0. *Curcuma zanthorrhiza* Roxb is extracted by the immersion method, acetone 70% as a solvent. The ratio of material – solvent is 1 – 10. Extraction time is 4 hours, extract 2 times. After debirs removal and drying, grind the product into CX and NV powder. Preparation of capsules by granulation method with Avicel PH101 dilutents, solution 10% of PVP K30 mixed with 5% ethanol 50%, magnesium stearate and talc lubricants, capsules zero. Quality according to Vietnamese Pharmacopoeia IV standards in perceptible appearance, qualitative, mass uniformity, disintegration, moisture content.

Keyword: capsules, *Camellia Sinensis* Theaceae, *Curcuma zanthorrhiza* Roxb, wet granulation method

Received: 08/10/2019; Revised: 23/12/2019; Published: 10/01/2020

* Corresponding author. Email: lanhuongdhydt@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Chè xanh (*Camellia Sinensis* Theaceae.) và nghệ vàng (*Curcuma zanthorrhiza* Roxb.) là hai loại dược liệu phổ biến ở Thái Nguyên. Các nghiên cứu đã chỉ ra hợp chất polyphenol trong chè xanh và curcumin trong nghệ vàng có tác dụng tăng cường sức khỏe, chống lão hóa, tăng cường hệ miễn dịch,... Hiện nay, trên thế giới đã có một số sản phẩm chứa hai nhóm hoạt chất này như viên nang DIM EXHANCED,... Các sản phẩm này giá thành còn cao và phần đông người dân chưa đủ điều kiện kinh tế để sử dụng. Nghiên cứu thực hiện với mục tiêu xây dựng được công thức viên nang chứa chất chiết từ chè xanh và nghệ vàng, đồng thời đánh giá được một số tiêu chuẩn chất lượng của chế phẩm nhằm góp phần tạo ra sản phẩm bảo vệ sức khỏe an toàn, hiệu quả phục vụ đông đảo người dân Việt Nam.

2. Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu và thiết bị

Lá chè xanh và củ nghệ vàng được thu mua tại Thái Nguyên. Nguyên liệu đạt tiêu chuẩn ĐVN IV. Chất chuẩn acid gallic (99,8%; Merck) và curcumin (99,9%; Trung Quốc). Lactose, Avicel PH101, lactose, tinh bột, PVP K30 (đạt tiêu chuẩn USP 42; Trung Quốc), ethanol 96% và nước cất của Việt Nam đạt tiêu chuẩn ĐVN IV.

Thiết bị sử dụng trong nghiên cứu gồm cân phân tích (độ chính xác 0,0001 g) và cân kỹ thuật (độ chính xác 0,01 g) Sartorius, cân xác định độ ẩm Sartorius, tủ sấy tĩnh Memmert (Đức), máy thử độ rã Trung Quốc, máy quang phổ UV-Vis Hitachi U1900, dụng cụ đóng nang bằng tay và các dụng cụ thí nghiệm khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp chiết xuất [1]

Dược liệu lá chè xanh và củ nghệ vàng sau khi thu mua được sơ chế và chiết xuất bằng phương pháp ngâm. Tiến hành đánh giá ảnh hưởng của nhiệt độ, dung môi, thời gian đến

hiệu suất chiết (dựa trên hàm lượng polyphenol trong dịch chiết chè xanh và curcuminoid trong dịch chiết củ nghệ vàng).

Phương pháp bào chế

Nghiên cứu cao khô chè xanh và nghệ vàng và các tá dược khác, rây để đạt kích thước tiểu phân (0,25 – 0,8 mm). Trộn bột kép hai loại cao hoặc trộn riêng biệt cao với tá dược độn (lactose, Avicel PH101 hoặc tinh bột). Thêm tá dược dính (dung dịch PVP K30/ethanol) vào bột kép, nhào vừa đủ ẩm. Xát hạt qua rây 0,8 mm. Sấy hạt ở nhiệt độ 50°C đến độ ẩm đạt khoảng 5%. Sửa hạt qua rây 0,8 mm. Trộn đều với tá dược trơn (magnesi stearat hoặc talc). Đóng nang số 0 [2].

Phương pháp đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng hạt và viên nang

- Đánh giá đặc tính của hạt: Khối lượng riêng biểu kiến được đánh giá bằng phương pháp gõ đến thể tích không đổi [2]. Khối lượng riêng thô dt và khối lượng riêng biểu kiến được tính theo công thức:

$$d_{bk} = \frac{m}{V_{bk}}$$

Chỉ số Carr (C) được tính theo công thức:

$$C = \frac{(d_{bk} - d_t)}{d_{bk}} \times 100$$

Chỉ số C biểu thị khả năng trơn chảy của bột và hạt. C càng lớn, độ trơn chảy của bột (hạt) càng kém:

$C \leq 15$	Tron chảy tốt
C trong khoảng từ 16 – 20	Tron chảy tương đối tốt
C trong khoảng từ 21 – 25	Có thể tron chảy
$C \geq 26$	Tron chảy kém

- Định lượng curcumin trong cao nghệ vàng bằng quang phổ hấp thụ UV-Vis: cân chính xác khoảng 10,0 mg cao nghệ vàng, hòa tan trong 10 ml methanol, thêm dung môi pha loãng đến nồng độ 5 µg/ml. Lọc dung dịch qua màng lọc kích thước lỗ lọc 0,45 µm. Đo độ hấp thụ của mẫu chuẩn và mẫu thử tại bước sóng 427 nm. So sánh với curcumin chuẩn được tiến hành song song cùng điều kiện [3].

Hàm lượng curcumin được tính theo công thức: $d_t = \frac{m}{V_t}$

Trong đó D_t , D_c : độ hấp thụ quang của mẫu thử và mẫu chuẩn.

m_c : khối lượng curcumin chuẩn (mg)

m : khối lượng mẫu thử (mg)

- Định tính curcumin: bột chế phẩm có xuất hiện huỳnh quang màu vàng tươi khi chiếu dưới đèn tử ngoại [4].

- Độ đồng đều về khối lượng: tiến hành thử theo phụ lục 11.3 của DĐVN IV [4].

- Độ rã: tiến hành thử theo phụ lục 11.5 của DĐVN IV [4].

- Độ ẩm: Phương pháp mất khối lượng do làm khô, chuyên luận thuốc cốm của DĐVN IV [4].

- Định tính polyphenol trong chế phẩm: chế phẩm sau phản ứng với thuốc thử có màu xanh và có cực đại hấp thụ tại vùng bước sóng 755- 765 nm [5].

- Định lượng polyphenol trong cao chè xanh bằng phương pháp đo quang phổ UV-Vis tiến hành theo TCVN 9745-1-2013. Chất chuẩn sử dụng là acid gallic [5].

3. Kết quả nghiên cứu và bàn luận



Hình 1. Hình ảnh NV, CX, và CX-NV

Do bản chất curcumin rất ít tan trong nước, để cải thiện khả năng hòa tan, tính thấm và hấp thụ curcumin cần có biện pháp cải thiện độ hòa tan và tính thấm của nguyên liệu. Qua khảo sát sơ bộ, nghiên cứu lựa chọn chất diện hoạt natri laurylsulfat trong các công thức nghiên cứu với khối lượng cố định 3,8 mg.

Để khảo sát sự ảnh hưởng của tá dược, nghiên cứu cố định khối lượng CX, NV, natri laurylsulfat. Các tá dược được khảo sát bao gồm Avicel PH101, lactose, tinh bột sắn. Tá dược dính khảo sát nồng độ PVP K30 khoảng 5- 15% với nồng độ ETOH khoảng 5- 10%. Tá dược điều hòa sự chảy magnesit stearat và talc được thay đổi từ 0,5- 2%. Sự thay đổi thành phần tá dược được thiết kế như trình bày trong bảng 1.

Trong nghiên cứu này, lá chè xanh được chiết xuất bằng phương pháp ngâm nóng, dung môi nước acid pH 3,0. Củ nghệ vàng được chiết xuất bằng phương pháp ngâm, dung môi acetone 70%. Tỷ lệ dược liệu - dung môi là 1-10. Thời gian chiết 4 giờ, chiết 2 lần. Sau khi loại tạp và sấy khô, nghiền sản phẩm thành bột chè xanh (CX) và nghệ vàng (NV). Kết quả định lượng CX có chứa $41,0 \pm 3,61\%$ polyphenol (kl/kl), NV có chứa $92,1 \pm 2,03\%$ curcumin (kl/kl).

Đánh giá nguyên liệu cho thấy, bột chè xanh (CX) và nghệ vàng (NV) đều trơn chảy kém. Do vậy, cần được bào chế theo phương pháp tạo hạt để đảm bảo khối bột chảy đều vào nang, đảm bảo về khối lượng và hàm lượng hoạt chất. Ở phương pháp tạo hạt chung CX và NV cho kết quả khối ẩm dính, bột và không xát hạt được. Ở phương pháp tạo hạt riêng của CX và NV với tá dược dính, kết quả cho thấy khối ẩm NV có độ kết dính vừa đủ để xát hạt còn khối ẩm CX quá dính bột không xát hạt được. Do vậy, về phương pháp bào chế được tiến hành tạo hạt ướt NV, sấy khô hạt ở 50°C , sau đó trộn đều hạt với bột CX tạo hỗn hợp hạt- bột chè xanh nghệ vàng (CX-NV) như hình 1:

Bảng 1. Thiết kế nghiên cứu lựa chọn thành phần tá dược

TP	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	M17	M18
Lac1		108		54	54													
Avi	108			54		54												
Tinh bột			108		54	54												
PVP 5E7							vđ											
PVP 7E7	vđ	vđ	vđ	vđ	vđ	Vđ												
PVP 10E7								vđ										
PVP 15E7									vđ									
PVP 15E5													vđ					
PVP 10E5											vđ							
PVP 7E5									vđ									
PVP 5E5												vđ						
Mg														0,5	1	1	1	2
Talc														1	0,5	1	2	1

* Lac-lactose; Avi-Avicel; PVP- polyvinyl pyrrolidone; E- ethanol; Mg-magnesi stearat; T-talc

Tiến hành tạo hạt riêng NV với tá dược độn, tá dược dính, sấy ở 50°C đến khi độ ẩm < 5% sau đó trộn với CX và tá dược trơn. Đánh giá hình thức, các đặc tính của khối bột hạt, độ đồng đều khối lượng, độ rã. Kết quả thu được trình bày các bảng 2, 3.

Bảng 2. Một số chỉ tiêu chất lượng của các mẫu sử dụng tá dược độn khác nhau

Chỉ tiêu chất lượng	Công thức					
	M1	M2	M3	M4	M5	M6
Hình thức hạt	Hạt đều, chắc, tỷ lệ bột mịn 10%, dễ sấy khô	Hạt đều, chắc, tỷ lệ bột mịn 10%, dễ sấy khô	Hạt đều, hơi giòn, tỷ lệ bột mịn 10%, dễ sấy khô	Hạt đều, to, tỷ lệ bột mịn 20%, dễ sấy khô	Hạt đều, chắc, tỷ lệ bột mịn 10%, dễ sấy khô	Hạt đều, to xốp, tỷ lệ bột mịn 20%, dễ sấy khô
Khối lượng riêng biểu kiến (d _{bk})	0,565	0,552	0,493	0,508	0,527	0,463
Chỉ số Carr	25,3	29,4	31,5	27,6	25,4	25,0
Độ đồng đều khối lượng	Đạt	Không đạt	Không đạt	Không đạt	Không đạt	Đạt
Độ rã	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

Kết quả khảo sát tá dược độn cho thấy, các mẫu nghiên cứu đều đạt yêu cầu về độ rã, hình thức. Mẫu M1 (Avicel) và M6 (Avicel - tinh bột tỷ lệ 1-1) có chỉ số Carr thấp hơn so với các công thức khác, thể hiện khả năng trơn chảy của CX-NV tốt. Tuy nhiên, mẫu M1 có d_{bk} 0,565 g/ml (gần với dung tích nang 0,67 ml) và hạt chắc, tỷ lệ bột mịn thấp. Do vậy, Avicel PH101 với khối lượng 108 mg được lựa chọn làm tá dược độn.

Về ảnh hưởng tá dược dính, kết quả ở bảng 3 cho thấy tất cả các mẫu nghiên cứu đều đạt yêu cầu về độ rã. Một số mẫu không đạt yêu cầu độ đồng đều khối lượng. Trong các mẫu nghiên cứu,

mẫu M11 (dung dịch 10% PVP K30 pha trong ethanol 50%) đạt yêu cầu độ rã, độ đồng đều khối lượng và chỉ số Carr thấp nhất được lựa chọn làm tá dược dính trong nghiên cứu.

Bảng 3. Một số chỉ tiêu chất lượng của các mẫu sử dụng tá dược dính khác nhau

Chi tiêu chất lượng	Công thức						
	M7	M8	M9	M10	M11	M12	D7 M13
Hình thức hạt	Hạt to, tỷ lệ bột mịn 40%, dễ sảy	Hạt to, tỷ lệ bột mịn 40%, dễ sảy	Hạt đều, chắc, tỷ lệ bột mịn 10%, dễ sảy	Hạt đều, chắc, tỷ lệ bột mịn 10%, dễ sảy	Hạt đều, tỷ lệ bột mịn 10%, dễ sảy.	Hạt to, tỷ lệ bột mịn 40%, dễ sảy	Hạt đều, chắc, bột chiếm 10%, dễ sảy
Khối lượng riêng (d _{bk})	0,481	0,470	0,535	0,495	0,423	0,488	0,510
Chỉ số Carr	42,2	33,5	27,8	12,6	11,8	29,1	31,71
Đồng đều khối lượng	Không đạt	Không đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Không đạt
Độ rã	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

Về ảnh hưởng của tá dược trơn, tỷ lệ và lượng tá dược trơn chủ yếu ảnh hưởng đến mức độ trơn chảy của khối bột, tăng tỷ lệ talc trong thành phần công thức dẫn đến độ trơn chảy của CX-NV tốt hơn. Điều này do talc có tác dụng làm trơn và điều hòa sự chảy tốt hơn magnesi stearat, ngoài ra talc ít sơ nước nên cũng ít ảnh hưởng nhiều tới thời gian rã của viên. Trong các mẫu nghiên cứu, mẫu M17 (tỷ lệ magnesi stearat và talc tương ứng là 1% và 2% của khối lượng CX-NV) có chỉ số Carr thấp nhất, các chỉ tiêu về hình thức, đồng đều khối lượng, độ rã, độ ẩm đều đạt yêu cầu, do vậy được lựa chọn là tá dược trơn trong nghiên cứu.

Từ các kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi lựa chọn công thức bào chế viên nang với thành phần như sau:

Thành phần	Khối lượng
Cao nghệ vàng NV (mg)	130
Cao chè xanh CX (mg)	110
Avicel PH101 (mg)	108
DD PVP K30 10%/EtOH 50%	vđ
Natri laurylsulfat (mg)	3,8
Magnesi stearat (theo khối lượng CX-NV) (%)	1
Talc (theo khối lượng CX-NV) (%)	2

Từ các thành phần công thức đã lựa chọn, tiến hành bào chế 3 lô quy mô 5000 viên theo phương pháp đã lựa chọn. Đánh giá chất lượng các lô thực nghiệm, kết quả được trình bày trong bảng 4:

Bảng 4. Kết quả một số chỉ tiêu chất lượng của 3 lô nghiên cứu

Chỉ tiêu	Lô 01	Lô 02	Lô 03	Yêu cầu
Tính chất	Viên nang còn nguyên vẹn, bột trong nang khô, không vón cục.			Đạt
Định tính	Tạo dung dịch màu xanh sau phản ứng với thuốc thử Folin-Ciocalteu và dung dịch có cực đại hấp thụ là 765 nm. Bột chế phẩm phát huỳnh quang màu vàng tươi khi chiếu dưới đèn tử ngoại.			Đúng
Độ đồng đều khối lượng (%; n=20) so khối lượng trung bình	± 3,17	± 5,28	± 1,33	≤ 7,5% so khối lượng trung bình
Độ rã (phút; n= 6, TB ± SD)	19,6 ± 1,17	16,1 ± 2,32	13,8 ± 1,79	≤ 30 phút
Hàm ẩm (%; n=6; TB ± SD)	3,06 ± 0,29	2,57 ± 0,95	2,94 ± 1,04	≤ 5%

Từ bảng kết quả có thể thấy, các chỉ tiêu nghiên cứu đều đạt so với yêu cầu đã đề ra.

4. Kết luận

Viên nang chứa chất chiết chè xanh và nghệ vàng được bào chế như sau: Nào ẩm bột NV với dung dịch 10% PVP K30/ethanol 50% đến đồng nhất, xát hạt qua rây 0,8 mm, sấy se, sửa cốm và sấy cốm ở 50°C đến độ ẩm cốm nhỏ hơn 5%. Trộn đều cốm NV và bột CX, cân khối lượng hỗn hợp CX-NV. Thêm 1% magnesi stearat và 2% talc vào hỗn hợp CX-NV, trộn đều, đóng nang số 0. Chế phẩm đạt yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn ĐĐVN IV về hình thức, định tính, độ đồng đều khối lượng, độ rã, hàm ẩm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1]. Department of Preparation, *Preparation Technology and Biopharmaceuticals*, Medical Publishing House, Volume II, pp. 205 - 216, 2006.
- [2]. H. T. Nguyen, D. B. Vu, H.V. Pham, M. N. B. Ho, M. T. T. Ngo, P. H. Nguyen and T. T. Nguyen, "Completing the technological process to produce ukata hard capsules for cancer treatment", *Vietnam Journal of Science and Technology*, no. 23, pp. 55-60, 2014.
- [3]. H. A. T. Duong, *Research on manufacturing nanoparticles to increase the bioavailability of curcumin orally*, Ph.D. thesis in pharmacy, Hanoi University of Pharmacy, pp. 42-43, 2017.
- [4]. Ministry of Health, *Vietnam Pharmacopoeia IV*, Medical Publishing House, PL - 220 - 230, 2009.
- [5]. TCVN 9745-1-2013 (iso 14502-1: 2005), *Tea - identification of specific substances of green and black tea - part 1: total polyphenol content in tea - colorimetric method using folin reagent - ciocalteu*, pp. 2-7, 2005.