Nghiên cứu bào chế viên nang Pantogin

Phạm Thành Suôl*; Trịnh Văn Lẩu*; Nguyễn Văn Bắc***

TÓM TẮT

Nghiên cứu bào chế viên nang cứng pantogin với thành phần Nhân sâm, Nhung hươu, Sữa ong chúa, từ bài thuốc đông dược Tinh sâm nhung, là loại thuốc bổ có giá trị và nhu cầu sử dụng khá cao. Pantogin được coi là "loại thuốc bổ đầu tay", là sản phẩm của sự kế thừa và phát huy những kinh nghiệm dân gian bằng các dạng bào chế hiện đại mà vẫn giữ được tác dụng vốn có của bài thuốc, vừa đáp ứng được các yêu cầu chất lượng của một dạng bào chế hiện đại.

* Từ khoá: Pantogin; Viên nang; Bào chế.

Study of prepration of pantogin capsule

SUMMARY

Study of preparation of pantogin capsule, which is a mixture of ginseng, cornu cervi and royal jelly from Tinh s©m nhung traditional recipe, a pharmaceutical product with an increasing demand in the market. As one of the most tonic traditional medications, combination of ginseng and cornu cervi were studied and developed into a modern product pantogin, which can still preserve therapeutic properties as well as meet the requirements of a modern preparation.

** Key words: Pantogin; Capsule; Preparation.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tinh sâm nhung là một loại thuốc bổ toàn diện được bào chế từ thảo dược quý hiếm, là sự kế thừa những thành quả của y học cổ truyền và kinh nghiệm sử dụng dân gian đã chứng tỏ chế phẩm này có hiệu lực và được bào chế dưới dạng cồn thuốc này. Tuy nhiên, có rất nhiều bất tiện khi sử dụng dưới dạng thuốc này. Do đó, để khắc phục nhược điểm trên cần có một dạng thuốc mới, đó là viên nang cứng pantogin. Chúng tôi vận dụng những tiến bộ của khoa học hiện đại để nghiên cứu, hiện đại hoá dạng bào chế với mong muốn vừa giữ được tác dụng vốn đại, nâng cao sinh khả dụng và nâng cao chất lượng của bài thuốc [1, 2, 3].

* *Trường Đại học Y Dược Cần Thơ*
** *Viện Kiểm nghiệm Thuốc TW*
*** *Học viện Quân y*
Phản biện khoa học: PGS. Phan Trọng Khoa

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên liệu và thiết bị nghiên cứu.

** Nguyên liệu:*

- Nhân sâm, Nhung hươu, Sữa ong chúa đạt tiêu chuẩn DĐVN III.

- Tá dược: avicel PH 101, lactose, cồn 95°, ponceau 4R, magnesi stearat, eudragid L, eudragid S, vỏ nang gelatin cứng số 0 đạt tiêu chuẩn DĐVN III.

* Thi*ết bị nghiên cứu:*

Máy trộn lập phương ERWEKA (Đức), máy nhào trộn Savaria (Đức), nổi bao viên (Việt Nam). Máy đùn EXT, 65 (Ấn Độ), máy tạo cầu SPH-250 (Ấn Độ) và máy bao tầng sôi UNI-GLATT (Đức).

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Xây dựng công thức và bào chế viên nang cứng pantogin chứa pellet theo phương pháp đùn-tạo cầu.

- Đánh giá tiêu chuẩn chất lượng của pellet gồm các chỉ tiêu cảm quan, độ mài mòn, độ trơn chảy và kích thước hạt.

- Bố trí thí nghiệm: sử dụng phần mềm Design-Expert 7.1

- Tối ưu hoá bằng phần mềm inform 3.5.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Xây dựng công thức và quy trình bào chế pellet Nhân sâm.

Trong quá trình khảo sát sơ bộ, chúng tôi lựa chọn công thức cơ bản để bào chế pellet Nhân sâm, gồm các thành phần sau:

Cao Nhân sâm: 20%; avicel PH 101: tỷ lệ thay đổi theo nghiên cứu; lactose: vừa đủ: 100%; dung dịch PVP 5% trong ethanol 96%: vừa đủ; magnesi stearat: 1%.

Trong công thức này, avicel PH102 đóng vai trò tá dược tạo cầu, lactose là tá dược độn, dung dịch PVP % là tá dược dính, magnesi stearat là tá dược chống dính. Tiến hành bào chế theo phương pháp với 100 g bột kép/mẻ.

* *Nghiên cứu chọn tỷ lệ tá dược trong công thức:*

Để xác định tỷ lệ dược chất trong thành phần bột kép phù hợp với phương pháp, tiến hành các thí nghiệm với tỷ lệ cao đặc Nhân sâm: hỗn hợp bột (2:1) trong thiết bị nhào trộn, trong 15 phút thu được khối bột ẩm thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1: Khảo sát 5 công thức với tỷ lệ avicel PH102 và lactose khác nhau.

TỶ LỆ	1	2	3	4	5
Avicel (%)	100	95	90	85	80
Lactose (%)	0	5	10	15	20
PVP (ml)	v.đ	v.đ	v.đ	v.đ	v.đ

Bảng 2: Kết quả khảo sát chất lượng pellett.

CÔNG THỨC	ĐẶC ĐIỂM PELLET	HIỆU SUẤT (%)
1	Hạt gần cầu, tương đối mịn	62,5
2	Hạt cầu, bề mặt nhẵn, chắc, đều	87,5

3	Hạt gần cầu, bề mặt gồ ghề	55,3
4	Hạt gần cầu, tương đối mịn, nhẵn	72,5
5	Dùi trống, bề mặt gồ ghề	51,9

Căn cứ vào tiêu chuẩn đã đặt ra, chúng tôi chọn công thức 2 là công thức có hiệu suất cao và chất lượng tốt nhất thuận lợi cho quá trình bào chế pellet Nhân sâm.

* *Chọn điều kiện bào chế pellet Nhân sâm:*

Tối ưu hoá công thức và quy trình bào chế pellet chứa Nhân sâm với các biến độc lập và phụ thuộc như sau:

Biến số độc lập:

- x_1: Tỷ lệ avicel - lactose.
- x_2: Tốc độ đùn (vòng/phút).
- x_3: Tốc độ làm tròn hạt (vòng/phút).
- x_4: Thời gian làm tròn hạt (phút).

Biến số phụ thuộc:

- y_1: Tỷ lệ hạt có kích thước từ 0,8 - 1,2 mm (%).
- y_2: Thời gian tan rã (phút).
- y_3: Độ cứng (kp).

Tiếp theo, sử dụng phần mềm Inform 3.5 để phân tích kết quả. Kết quả luyện của chương trình cho R^2 luyện nằm trong khoảng 90 - 99. Do đó, mô hình có tương quan chặt chẽ giữa các biến độc lập và biến phụ thuộc.

- Điều kiện tối ưu:

+ Tỷ lệ hạt có kích thước 0,8 - 1,2 mm (%) > 65%: $maxy_1$ = Up.

+ Thời gian tan rã (phút): minimum y_2 = Down.

+ Độ cứng (kp) > $7y_3$ = Up.

- Kết quả tối ưu của phần mềm Inform 3.5 như sau:

Tỷ lệ avicel - lactose: x_1 = (95 : 5); tốc độ đùn: x_2 = 30 (vòng/phút); tốc độ làm tròn hạt: x_3 = 700 (vòng/phút); thời gian làm tròn hạt: x_4 = 9 (phút);

- Dự đoán tính chất của pellet: tỷ lệ hạt có kích thước 0,8 - 1,2 mm (%): y_1 = 67,73 %; thời gian tan rã (phút): y_2 = 7 phút; độ cứng: y_3 = 7,1 kp.

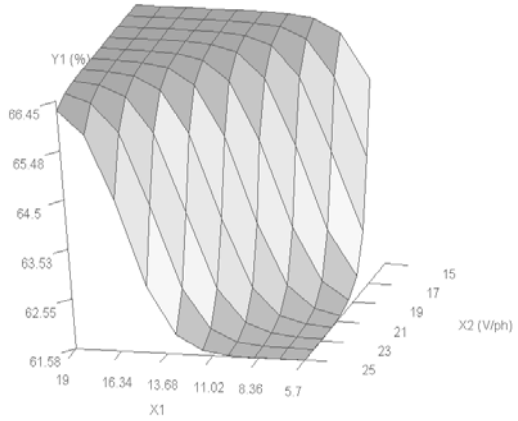
Chúng tôi tiến hành bào chế 3 mẻ pellet theo các thông số sau khi thực hiện tối ưu hoá. Mỗi mẻ lấy 3 mẫu kiểm nghiệm.

Bảng 3: Các giá trị thực nghiệm và giá trị lý thuyết của tính chất pellet.

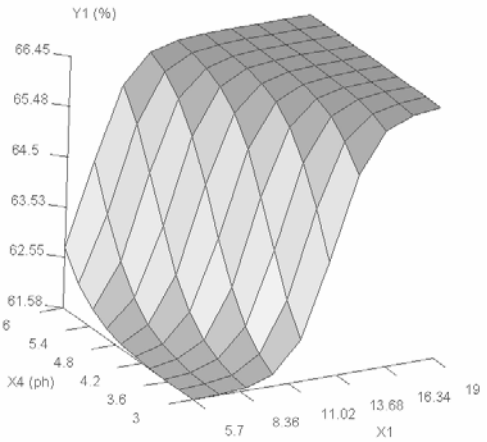
CHỈ TIÊU	3.5 INFORM	THỬ NGHIỆM			
		Lô 1	Lô 2	Lô 3	Trung bình
Y_1	67,73	67,27	68,03	65,91	67,07
Y_2	7	7	7,02	6,8	6,94

Y_3	7,1	7,8	7,7	7,9	7,8

Kết quả phân tích phương sai 2 yếu tố không lặp cho thấy: không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các giá trị dự đoán của Inform 3.5 với giá trị thực nghiệm (p > 0,05).



Hình 1: Mặt đáp Y1 theo X1&X2.



Hình 2: Mặt đáp Y1 theo X1&X4.

2. Xây dựng công thức và quy trình bào chế pellet Nhung hươu và sữa Ong chúa.

Công thức cơ bản để bào chế pellet Nhân sâm như sau:

Bột Nhung hươu: 20%; sữa Ong chúa: 40%; avicel PH 101: vừa đủ; lactose: vừa đủ 100%; dung dịch PVP 5% trong ethanol 96%: vừa đủ; magnesi stearat: 1%.

Công thức và quy trình bào chế pellet Nhung hươu và sữa Ong chúa được khảo sát và xây dựng theo phương pháp đùn-tạo cầu. Sữa Ong chúa cô quay dưới áp suất giảm ở 50^{o}C đến khối lượng không đổi. Các tá dược là avicel và lactose phối hợp với nhau theo tỷ lệ thay đổi.

Bảng 4: Khảo sát 5 công thức với tỷ lệ avicel PH102 và lactose khác nhau.

Công thức	1	2	3	4	5
Avicel (%)	100	95	90	85	80

Lactose (%)	0	5	10	15	20

Phối trộn hỗn hợp bột với sữa Ong chúa theo tỷ lệ sữa Ong chúa: hỗn hợp bột (1: 1) ở thiết bị nhào trộn trong 15 phút với các thông số bào chế như bào chế pellet Nhân sâm. Tiến hành đùn tạo cầu.

Bảng 5: Kết quả khảo sát chất lượng pellet (cảm quan).

CÔNG THỨC	ĐẶC ĐIỂM PELLET	HIỆU SUẤT (%)
1	Hạt gần cầu, tương đối mịn	72
2	Hạt cầu, bề mặt nhẵn, chắc, đều	88,6
3	Hạt gần cầu, tương đối mịn, nhẵn	82,5
4	Hạt gần cầu, bề mặt gồ ghề	68,3
5	Dùi trống, bề mặt gồ ghề	57,2

Căn cứ vào tiêu chuẩn đã đặt ra, chọn công thức 2 để bào chế pellet Nhung hươu; sữa Ong chúa.

Tối ưu hoá công thức và quy trình bào chế pellet chứa nhung hươu và sữa Ong chúa với các biến độc lập và phụ thuộc như sau:

* *Biến số độc lập:*

- x1: tỷ lệ tá dược avicel: lactose; x2: vận tốc ép đùn (vòng/phút); x3: vận tốc làm tròn hạt (vòng/phút); x 4: thời gian làm tròn hạt (phút).

* *Biến số phụ thuộc:*

- y_1: tỷ lệ hạt có kích thước từ 0,8 - 1,2 mm (%); y_2: thời gian tan rã (phút); y_3: độ cứng (kp).

* *Kết quả tối ưu của phần mềm Inform:*

x_1: tỷ lệ tá dược avicel - lactose là (95: 5); x_2: vận tốc ép đùn 30 (vòng/phút); x_3: vận tốc làm tròn hạt 750 (vòng/phút); x_4: thời gian làm tròn hạt 9 (phút).

Từ đó dự đoán tính chất sản phẩm như sau:

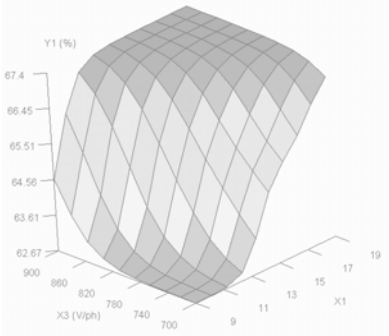
y_1: tỷ lệ hạt có kích thước từ 0,8 - 1,2 mm (%) là 67,9%; y_2: thời gian tan rã là 6,5 phút; y_3: độ cứng: 7,8 kp.

Tiến hành bào chế 3 mẻ pellet theo các thông số sau khi thực hiện tối ưu hoá. Mỗi mẻ lấy 3 mẫu kiểm nghiệm.

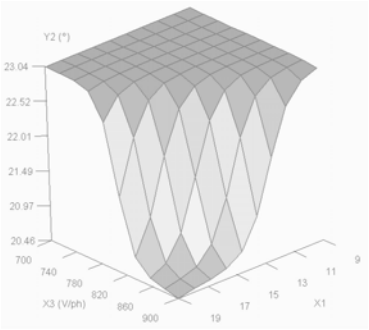
Bảng 6: Các giá trị thực nghiệm và giá trị lý thuyết của tính chất pellet.

CHỈ TIÊU	INFORM	THỬ NGHIỆM			
		Lô 1	Lô 2	Lô 3	Trung bình
Y1	67,9	67,27	68,03	65,91	67,07
Y2	6,5	6,8	7,0	6,2	6,6
Y3	7,2	7,5	7,4	7,2	7,36

Tính chất pellet theo thiết kế (tỷ lệ hạt có kích thước 0,8 - 1,2 mm, thời gian tan rã (phút), độ cứng (kp) có tính lặp lại cao qua 3 lô sản xuất (p = 0,22). Các giá trị thực nghiệm trung bình và dự đoán (inform 3.5) khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p = 0,44).



Hình 3: Mặt đáp của Y1 theo X1 & X3.



Hình 4: Mặt đáp Y2 theo X1 & X3.

3. Bao màng phim tan trong ruột của pellet Nhung hươu - sữa Ong chúa.

Thành phần dịch bao qua nghiên cứu sơ gồm: eudragit L100: 100g; PEG 6000: 25g; PG: 21g; ethanol 96% vđ1.200g.

Chúng tôi lựa chọn các biến để khảo sát gồm:

- Biến độc lập:

x_1 = lượng eudragit L100 (g); x_2 = PEG 6000 (g); x_3 = lượng dịch bao (g).

- Biến phụ thuộc:

y_1 = độ tăng khối lượng sau khi bao (%): 10 - 13%; y_2 = độ rã trong môi trường đệm pH 6,8 (phút): 16 - 18; y_3 = mức độ hút ẩm (%) trong điều kiện thực nghiệm: tối thiểu.

Sử dụng phần mềm inform 3.5 để phân tích kết quả. Kết quả luyện của chương trình cho R^2 luyện nằm trong khoảng 90 - 99. Do đó, mô hình có sự tương quan giữa các biến độc lập và biến phụ thuộc.

* *Điều kiện tối ưu hoá:* ràng buộc đối với x_i: không có; trọng số đối với y_i: mặc nhiên (w=1); hàm mục tiêu: y_1 = flat tent (mid_1 = 10, mid_1 = 13); y_2 = flat tent (mid_1 = 16, mid_1 = 18); y_3 = down.

Thành phần của công thức dịch bao tối ưu như sau (1 kg pellet nhân): eudragit L100: 98,32g; PEG 6000: 23,83g; PG: 20g; màu đỏ (ponceau 4R); ethanol tuyệt đối vđ 912,4.

Bào chế 3 mẻ pellet theo các thông số sau khi tối ưu hoá. Mỗi mẻ lấy 3 mẫu kiểm nghiệm.

Bảng 7: Các giá trị thực nghiệm và giá trị lý thuyết của pellet.

TÍNH CHẤT SẢN PHẨM	INFORM	THỰC NGHIỆM
y_1	12,36	12

y_2	17,33	18
y_3	0,02	0,02

Kết quả phân tích phương sai 2 yếu tố không lặp cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa giá trị dự đoán bởi inform 3.5 với các giá trị thực nghiệm trung bình ($p > 0,05$).

KẾT LUẬN

- Đã ứng dụng phần mềm tin học để xây dựng công thức và quy trình bào chế pellet Nhân sâm, lựa chọn được tá dược, tỷ lệ các tá dược tối ưu và điều kiện bào chế pellet Nhân sâm thích hợp.

- Đã sử dụng phần mềm tin học để xây dựng công thức và quy trình bào chế pellet Nhung hươu và sữa Ong chúa. Trên cơ sở đó, nghiên cứu màng phim tan trong ruột gồm: gudragit L100, PEG 6000, PG, ponceau 4R và ethanol tuyệt đối.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Bào chế, Trường Đại học Dược Hà Nội. Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc. NXB Y học. 2008. tr.214-238.

2. Bộ môn Bào chế, Trường Đại học Dược Hà Nội. Một số chuyên đề về bào chế hiện đại. NXB Y học. 2005, tr. 51-84, 85-113, 132-158, 229-259.

3. Ghebre-Shellassie I. Pharmaceutical pelletization technology. Marcel Dekker, Inc. New York. 1989, pp.1-38.