

HOÀN THIỆN QUY TRÌNH CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT VIÊN NANG CỨNG UKATA HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

NGUYỄN TRUNG HIỆU, VŨ BÌNH DƯƠNG, PHẠM VĂN HIỂN
HỒ BÁ NGỌC MINH, NGÔ THỊ TUYẾT MAI

Học viện Quân y

NGUYỄN HỒNG PHONG

Bệnh viện 105, Tổng cục Hậu cần, Bộ Quốc phòng

NGUYỄN THỊ THỦY

Viện Nghiên cứu Kiểm nghiệm dược và Trang thiết bị y tế, Cục Quân y, Bộ Quốc phòng

Nghiên cứu đã lựa chọn được các thông số trong quá trình chiết xuất các hoạt chất từ bèo hoa dâu, tam thất và nghệ vàng; các thông số trong quá trình phun sấy tầng sôi bào chế cao khô tạo nguyên liệu bán thành phẩm bào chế viên nang cứng Ukata hỗ trợ điều trị ung thư. Công thức bào chế được xây dựng và các thông số trong quy trình bào chế được khảo sát để tạo ra sản phẩm viên nang đảm bảo yêu cầu chất lượng. Tiêu chuẩn cơ sở của viên nang Ukata được xây dựng để kiểm soát quá trình sản xuất và đánh giá chất lượng sản phẩm. Các thông số trên được áp dụng để sản xuất viên nang Ukata ở quy mô 200.000 viên/mẻ. Quy trình sản xuất này được đánh giá trên 3 lô sản xuất liên tiếp cho thấy sự ổn định và lặp lại.

Từ khóa: viên nang Ukata, quy trình sản xuất, tiêu chuẩn cơ sở, phun sấy tầng sôi.

COMPLETING PRODUCTION TECHNOLOGY OF UKATA CAPSULES - A FUNCTIONAL FOOD FOR SUPPORTING CANCER TREATMENT

Summary

The extraction process of active components from radix of *Panax pseudoginseng*, radix of *Curcuma longa*, herb of *Azolla microphylla* and the drying spray system to make ingredients for production of Ukata capsules have been examined to choose the optimal technical factors. The formula and parameters during preparing Ukata capsules have been investigated to ensure the product quality. The in-house specifications of Ukata capsules have been established to control the manufacturing process and evaluate the finished product quality. The technical parameters in Ukata capsule manufacture have been applied at the scale of 200,000 capsules/batch and shown the stability and repetition.

Keywords: Ukata capsules, manufacturing process, in-house specifications, drying spray system.

Đặt vấn đề

Ung thư là một bệnh có nguy cơ lớn đối với nhân loại trong thế kỷ này. Theo thống kê gần đây của Tổ chức Y tế thế giới, toàn thế giới có 14 triệu người mắc mới ung thư hàng năm, con số này theo dự đoán sẽ lên 22 triệu người/năm trong vòng 2 thập kỷ tới. Số trường hợp tử vong do ung thư hiện là 8,2 triệu/năm sẽ lên tới 13 triệu/năm. Hiện có 32,6 triệu người sống chung với ung thư (đã điều trị trong vòng 5 năm) [9]. Có nhiều phương pháp điều trị ung thư, trong đó việc sử dụng các chế phẩm có nguồn gốc từ dược liệu đang ngày càng trở nên phổ biến và mang lại hiệu quả tích cực [4-8]. Tam thất (*Panax pseudoginseng*), nghệ vàng (*Curcuma longa*) và bèo hoa dâu (*Azolla microphylla*) từ lâu đã được

sử dụng trong dân gian nhằm tăng cường sức đề kháng, bảo vệ sức khỏe [1, 5, 7]. Gần đây, nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh các vị thuốc này có tác dụng ức chế sự phát triển của khối u trên *invitro* và *invivo* [5, 7]. Năm 2011, Học viện Quân y đã được Bộ Khoa học và Công nghệ cho phép triển khai dự án KC.10.DA.01/11-15 hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất viên nang hỗ trợ điều trị ung thư Ukata từ tam thất, nghệ vàng và bèo hoa dâu. Trong bài báo này, chúng tôi trình bày kết quả các nội dung nghiên cứu: chiết xuất các hoạt chất từ dược liệu, bào chế cao khô bằng phun sấy tầng sôi, khảo sát lựa chọn công thức bào chế và các thông số của quá trình bào chế. Từ đó, nâng cấp quy mô sản xuất lên 200.000 viên/mẻ.

Nguyên vật liệu và phương pháp

Nguyên vật liệu và thiết bị

Các dược liệu tam thất (*Panax pseudoginseng*), nghệ vàng (*Curcuma longa*) và bèo hoa dâu (*Azolla microphylla*) được cung cấp bởi Công ty Dược liệu Sơn Lâm, Hà Nội. Các chất chuẩn gồm curcumin I, các ginsenoside Rg1, Rb1, Rd, Re được cung cấp bởi Sigma Aldrich, Mỹ. Hóa chất, dung môi sử dụng trong phân tích HPLC đạt tiêu chuẩn tinh khiết sử dụng cho sắc ký. Các hóa chất khác đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích (PA). Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Water 2695D, 4 kênh dung môi, bơm mẫu tự động, detector PDA 966 (Water, Mỹ). Các dụng cụ khác đạt tiêu chuẩn phân tích dược học.

Phương pháp nghiên cứu

Chiết xuất hoạt chất từ dược liệu: các dược liệu tam thất, nghệ vàng và bèo hoa dâu sau khi thu mua được xử lý loại tạp cơ học, chiết xuất bằng phương pháp chiết siêu âm. Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ, thời gian chiết xuất và số lần chiết xuất tới hiệu suất chiết xuất (hàm lượng nitor toàn phần trong bèo hoa dâu; tổng các ginsenoside Rg1, Rb1, Rd, Re trong tam thất và hàm lượng curcumin I trong nghệ vàng là chỉ tiêu đánh giá hiệu quả chiết xuất).

Khảo sát lựa chọn các thông số trong bào chế cao khô các dược liệu bằng phương pháp phun sấy tầng sôi: dịch chiết xuất thu được đem phun sấy tầng sôi tạo thành bột cao khô. Trong quá trình phun sấy tầng sôi, khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng tới chất lượng cao khô: tỷ lệ dịch chiết, nhiệt độ dòng khí phun sấy, tốc độ bơm cấp dịch và tốc độ đĩa phun.

Khảo sát hoàn thiện công thức bào chế: công thức bào chế viên nang Ukata được khảo sát và lựa chọn theo các thiết kế công thức khác nhau về tỷ lệ tá dược độn, tá dược dính và tá dược trơn chảy (bảng 1).

Bảng 1: thiết kế nghiên cứu, lựa chọn thành phần tá dược các công thức bào chế viên nang Ukata

Thành phần	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8	CT9	CT10	CT11	CT12	CT13	CT14
CKBHD (mg)	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
CKNV (mg)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
CKTT (mg)	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
Lactose (mg)	260	-	-	-	130	-	-	130	130	-	-	-	-	-
Tinh bột sắn (mg)	-	260	-	-	130	130	130	-	-	-	-	160	160	160
Bột talc (mg)	-	-	260	-	-	130	-	-	130	130	130	100	100	100
Tinh bột biến tính (mg)	-	-	-	260	-	-	130	130	-	130	-	-	-	-
Avicel PH102 (mg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	130	-	-	-
Còn gelatin 2%	vd	vd	vd	vd	vd	vd	vd	vd	vd	vd	vd	vd	vd	vd
Hồ tinh bột 8%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	vd	vd	vd
Talc 1%	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mg.Stearat (1%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-
Talc: Mg.stearat (1%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5

CKBHD: cao khô bèo hoa dâu; CKNV: cao khô nghệ vàng;

CKTT: cao khô tam thất; -: Không sử dụng; Vd: vừa đủ

Xây dựng TCCS viên nang Ukata: tiêu chuẩn cơ sở (TCCS) viên nang Ukata được xây dựng dựa theo chuyên luận Thuốc nang của Dược điển Việt Nam IV (ĐDVN IV- Phụ lục 1.13) [3]. Kiểm nghiệm và đánh giá chỉ tiêu gồm: hình thức cảm quan, độ đồng đều khối lượng, độ rã; định tính; định lượng curcumin I và các ginsenoside Rg1, Rb1, Rd, Re; độ nhiễm khuẩn.

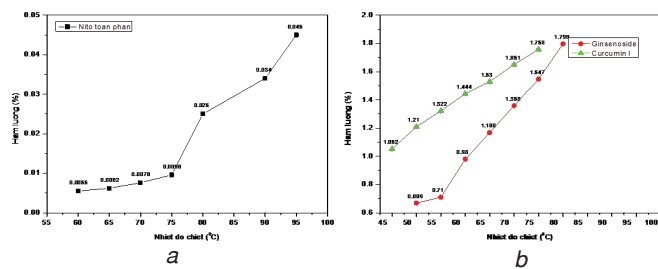
Xây dựng và hoàn thiện quy trình bào chế viên nang Ukata: từ các kết quả khảo sát quy mô nhỏ, tiến hành nâng quy mô sản xuất lên 200.000 viên/mẻ. Trong quá trình này, tiến hành khảo sát các thông số kỹ thuật ảnh hưởng tới chất lượng, độ ổn định của sản phẩm và quy trình sản xuất như: thời gian trộn khối ẩm; kích thước mắt rây tạo hạt; nhiệt độ và thời gian sấy hạt, sửa hạt. Từ các thông số khảo sát này, áp dụng trong triển khai sản xuất ở quy mô 200.000 viên/mẻ. Kết quả kiểm nghiệm chất lượng 3 lô sản xuất liên tiếp được sử dụng để đánh giá độ lặp lại và ổn định của quy trình sản xuất.

Kết quả và thảo luận

Chiết xuất dược liệu

Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ chiết: kết quả khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ chiết xuất tới hàm lượng hoạt

chất trong dịch chiết của các dược liệu được trình bày trong hình 1.

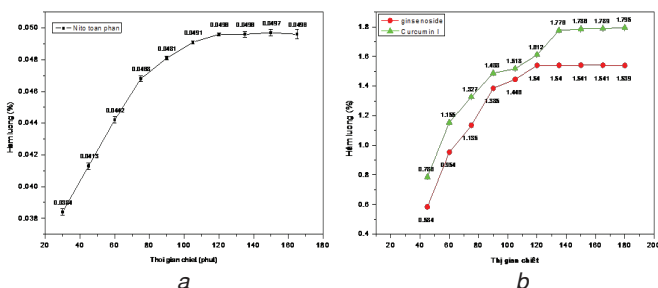


Hình 1: ảnh hưởng của nhiệt độ tới hiệu suất chiết xuất hoạt chất từ bèo hoa dâu, tam thất và nghệ vàng

a) Chiết acid amin từ bèo hoa dâu
b) Chiết xuất ginsenoside từ tam thất và curcumin I từ nghệ vàng

Kết quả hình 1 cho thấy, khi nhiệt độ càng tăng thì hiệu suất chiết xuất hoạt chất càng cao. Điều này là do khi tăng nhiệt độ, khả năng khuếch tán của hoạt chất vào dịch chiết tăng lên. Ngoài ra, khi tăng nhiệt độ, độ nhớt của dung môi giảm cũng làm tăng khả năng hòa tan hoạt chất [2]. Trong các khoảng nhiệt độ khảo sát từ 45-100°C, chiết xuất acid amin, ginsenoside và curcumin I đạt hiệu suất cao nhất lần lượt ở nhiệt độ 95°C, 85°C và 80°C.

Khảo sát lựa chọn thời gian chiết: kết quả khảo sát ảnh hưởng của thời gian chiết tới hàm lượng hoạt chất của các dịch chiết dược liệu trình bày trong hình 2.



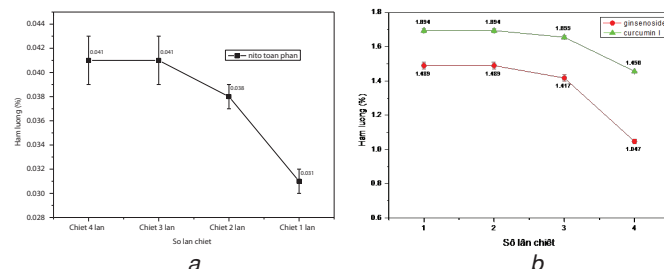
Hình 2: ảnh hưởng của thời gian chiết đến hiệu suất chiết xuất hoạt chất từ bèo hoa dâu, tam thất và nghệ vàng

a) Chiết xuất acid amin từ bèo hoa dâu
b) Chiết ginsenoside từ tam thất và curcumin I từ nghệ vàng

Kết quả hình 2 cho thấy, khi thời gian chiết xuất ngắn, hoạt chất không được chiết kiệt. Ngược lại, thời gian chiết xuất quá lâu sẽ đồng thời chiết thêm nhiều tạp và mất thời gian [2]. Thời gian chiết xuất thích hợp cho các dược liệu bèo hoa dâu, tam thất, nghệ vàng lần lượt là 120 phút, 120 phút và 140 phút thì hàm lượng hoạt chất là cao nhất.

Khảo sát lựa chọn số lần chiết: nhằm mục đích tiết kiệm thời gian, dung môi, chúng tôi tiến hành khảo sát lựa chọn số lần chiết để chiết kiệt hoạt chất trong các dược liệu bèo hoa dâu, tam thất và nghệ vàng. Kết quả của nghiên cứu chỉ ra rằng, khi chiết đến lần thứ 3 thì lượng hoạt chất còn lại trong bã dược liệu là không đáng kể. Hàm lượng hoạt

chất chiết được sau 4 lần và 3 lần gần như không khác nhau (hình 3). Như vậy, chúng tôi lựa chọn số lần chiết để chiết kiệt hoạt chất trong dược liệu tam thất, bèo hoa dâu và nghệ vàng là 3 lần.



Hình 3: ảnh hưởng của số lần chiết xuất đến hiệu suất chiết xuất hoạt chất từ bèo hoa dâu, tam thất và nghệ vàng

a) Chiết xuất acid amin từ bèo hoa dâu
b) Chiết ginsenoside từ tam thất và curcumin I từ nghệ vàng

Khảo sát lựa chọn các thông số trong bào chế cao khô dược liệu bằng phun sấy tầng sôi

Khảo sát lựa chọn tỷ lệ dịch chiết: kết quả khảo sát lựa chọn tỷ lệ dịch chiết đem phun sấy bào chế cao khô dược liệu trình bày trong bảng 2.

Bảng 2 cho thấy, với tỷ lệ dịch chiết lớn 1:1 thì độ ẩm cao
Bảng 2: ảnh hưởng của tỷ lệ dịch chiết tới thể chất và độ ẩm cao trong phun sấy tạo cốm cao khô bèo hoa dâu, tam thất và nghệ vàng

Tỷ lệ dịch chiết	Cao khô bèo hoa dâu		Cao khô tam thất		Cao khô nghệ vàng	
	Thể chất cốm	Độ ẩm cao (%)	Thể chất cốm	Độ ẩm cao (%)	Thể chất cốm	Độ ẩm cao (%)
1:4	Đồng đều, đẹp	4,4 ± 0,2	Đồng đều, đẹp	4,1 ± 0,3	Đồng đều, đẹp	3,2 ± 0,3
1:3	Đồng đều, đẹp	4,5 ± 0,3	Đồng đều, đẹp	4,5 ± 0,4	Đồng đều, đẹp	3,4 ± 0,5
1:2	Đồng đều, đẹp	4,7 ± 0,3	Đồng đều, đẹp	4,4 ± 0,3	Dịch bột	-
1:1	Không đều	6,2 ± 0,4	-	-	-	-

cao khô lớn và có hiện tượng tắc vòi bơm không phun sấy được do bột dính. Với cao khô bèo hoa dâu, các tỷ lệ dịch chiết từ 1:4 đến 1:2 cho cốm cao khô đồng đều, màu sắc đẹp, độ ẩm cao khô đều dưới 5%. Với cao khô tam thất, tỷ lệ dịch chiết 1:4 và 1:3 đảm bảo yêu cầu về độ ẩm của cốm cao khô tạo thành, thể chất cốm đồng đều và đẹp. Với cao khô nghệ vàng khó phun sấy hơn. Trong các tỷ lệ dịch chiết khảo sát, chỉ có 1:4 và 1:3 là có thể phun sấy được và cả 2 tỷ lệ này đều cho cốm cao khô đẹp, đồng đều, độ ẩm đạt yêu cầu. Do đó, để rút ngắn thời gian làm việc, tiết kiệm dung môi và năng lượng, chúng tôi lựa chọn tỷ lệ dịch chiết cho phun sấy tạo cốm cao khô bèo hoa dâu và tam thất là 1:2 và tạo cốm cao khô nghệ vàng là 1:3.

Khảo sát lựa chọn nhiệt độ dòng khí sấy: kết quả khảo sát lựa chọn nhiệt độ dòng khí phun sấy các cao dược liệu được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3: ảnh hưởng của nhiệt độ đến thể chất và độ ẩm cao khô phun sấy (n=5)

Cao khô bèo hoa dâu			Cao khô tam thất			Cao khô nghệ vàng		
Nhiệt độ (°C)	Cảm quan hạt cao	Độ ẩm cao (%)	Nhiệt độ (°C)	Cảm quan hạt cao	Độ ẩm cao (%)	Nhiệt độ (°C)	Cảm quan hạt cao	Độ ẩm cao (%)
160	0	10,2	90	x	5,8	90	x	6,5
170	0	5,8	100	x	5,4	100	x	5,4
180	0	4,5	110	0	4,6	105	0	4,5
190	0	4,5	120	0	4,2	110	0	3,4
200	0	4,5	130	0	3,7	120	0	3,2

0: Hạt đồng đều, đẹp; x: Hạt không đồng đều

Bảng 3 cho thấy, nhiệt độ dòng khí phun sấy tạo cốm cao khô ảnh hưởng đến hiệu suất làm việc và chất lượng sản phẩm tạo ra. Khi sấy ở nhiệt độ quá cao, mặc dù thời gian sấy ngắn, nhưng hoạt chất trong bột cao khô dễ bị phân hủy, đồng thời tiêu tốn nhiều năng lượng. Kết quả, đã lựa chọn được nhiệt độ dòng khí phun sấy thích hợp tạo các cao khô bèo hoa dâu, tam thất và nghệ vàng lần lượt là 180°C, 110°C, 105°C.

Tốc độ bơm cấp dịch: kết quả khảo sát lựa chọn tốc độ bơm cấp dịch trong điều chế các cao dược liệu được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4: ảnh hưởng của tốc độ cấp dịch đến thể chất và độ ẩm cao khô phun sấy (n=5)

Tốc độ bơm cấp dịch	Cao khô bèo hoa dâu		Cao khô tam thất		Cao khô nghệ vàng	
	Thể chất	Độ ẩm (%)	Thể chất	Độ ẩm (%)	Thể chất	Độ ẩm (%)
25		4,1	0	3,5	0	3,0
30	0	4,2	0	4,1	0	3,2
35	0	4,2	0	4,3	0	3,8
40	0	4,3	0	4,5	0	3,8
45	x	4,3	x	5,1	0	4,2
50	x	5,3	x	5,2	x	5,0
55	x	5,8	x	5,3	x	5,2

0: Hạt đồng đều, đẹp; x: Hạt không đồng đều

Kết quả bảng 4 cho thấy, tốc độ bơm cấp dịch quá nhanh sẽ làm cho kích thước bột tạo ra có thể chất không đồng đều, đồng thời độ ẩm cao (do dung môi không kịp bốc hơi). Từ đó, lựa chọn được tốc độ cấp dịch thích hợp cho phun sấy các cao khô bèo hoa dâu và tam thất là 40 v/ph và tạo cao khô nghệ vàng là 45 v/phút. Với điều kiện đã khảo sát, thể chất các cao dược liệu thu được khô tới, đảm bảo độ ẩm theo quy định của ĐCVN IV.

Tốc độ đĩa phun: kết quả khảo sát ảnh hưởng của tốc độ đĩa phun ảnh hưởng đến chất lượng cao khô tạo được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5: ảnh hưởng của tốc độ đĩa phun tới thể chất và độ ẩm cao khô phun sấy

Tốc độ đĩa phun (v/ph)	Cốm bèo hoa dâu		Cốm tam thất		Cốm nghệ vàng	
	Thể chất	Độ ẩm (%)	Thể chất	Độ ẩm (%)	Thể chất	Độ ẩm (%)
23.500	x	8,1	x	5,6	x	6,4
24.000	x	7,3	0	5,2	x	5,8
24.500	0	6,2	0	4,5	0	5,7
25.000	0	4,2	0	4,3	0	5,2
25.500	0	4,3	0	4,2	0	4,5
26.000	0	4,2	0	4,1	0	4,3
26.500	0	4,2	0	3,7	0	4,3

0: Hạt đồng đều, đẹp; x: Hạt không đồng đều

Kết quả bảng 5 cho thấy, trong phun sấy tạo cao khô bèo hoa dâu, tốc độ đĩa phun từ 25.000 v/ph trở lên tạo ra cao khô có thể chất đẹp, đồng đều, độ ẩm cao đảm bảo. Với tạo cao khô tam thất, tốc độ đĩa phun cần đạt từ 24.500 v/ph trở lên mới cho cao đạt yêu cầu chất lượng. Cốm cao khô nghệ vàng đạt chất lượng khi phun sấy với tốc độ đĩa phun từ 25.500 trở lên. Như vậy, chúng tôi lựa chọn tốc độ đĩa phun cho phun sấy tạo cao khô bèo hoa dâu, tam thất, nghệ vàng lần lượt là 25.000 v/ph, 24.500 v/ph và 25.500 v/ph.

Khảo sát hoàn thiện công thức bào chế

Tiến hành khảo sát lựa chọn các tá dược thích hợp cho bào chế viên nang Ukata dựa trên các thông số: thể chất hạt đóng nang, độ rã, độ đồng đều khối lượng, những thuận lợi khó khăn trong bào chế. Kết quả đánh giá lựa chọn tá dược được trình bày trong bảng 6.

Bảng 6: kết quả khảo sát lựa chọn công thức bào chế viên nang Ukata

Công thức	Thể chất hạt	Độ rã (phút)	Độ đồng đều khối lượng viên	Thuận lợi/khó khăn trong bào chế
CT1	Đồng đều	16 ± 3	±10%	Thuận lợi
CT2	Không đều, mịn	12 ± 4	±13%	Khó ẩm khó tạo thành
CT3	Không đều	30 ± 4	±14%	Khó ẩm khó tạo thành
CT4	Đồng đều	6 ± 2	±6%	Thuận lợi
CT5	Đồng đều	11 ± 4	±7%	Thuận lợi
CT6	Đồng đều, mịn	19 ± 3	±12%	Thuận lợi
CT7	Đồng đều	9 ± 3	±7%	Thuận lợi
CT8	Đồng đều, đẹp	14 ± 4	±5%	Thuận lợi
CT9	Đồng đều	11 ± 2	±8%	Thuận lợi
CT10	Đồng đều	7 ± 2	±7%	Thuận lợi
CT11	Đồng đều	7 ± 2	±10%	Thuận lợi
CT12	Đồng đều, đẹp	8 ± 3	±5%	Thuận lợi
CT13	Đồng đều, đẹp	10 ± 3	±3%	Thuận lợi
CT14	Đồng đều, đẹp	8 ± 2	±3%	Thuận lợi

Kết quả bảng 6 cho thấy, trong 14 công thức bào chế được khảo sát, từ CT4 đến CT14 quá trình bào chế thuận lợi và dễ dàng nhưng độ ẩm của nang chỉ đạt yêu cầu ở CT8, CT12-CT14. Sử dụng tá dược đệm là tinh bột biến tính và lactose và Avicel cho kết quả tốt hơn là sử dụng tinh bột. Độ

rã của các công thức khi sử dụng các loại tá dược này đều dưới 30 phút. Sử dụng tinh bột biến tính và Avicel tuy cho viên nang có độ rã nhanh (CT4, CT7, CT8, CT10) nhưng 2 loại tinh bột này có giá thành cao và dễ hút ẩm trong quá trình bảo quản. Trong khi đó, sử dụng tinh bột và bột talc vừa đảm bảo yêu cầu về độ rã mà giá thành lại rẻ. Qua quá trình khảo sát, chúng tôi cũng nhận thấy công thức với tỷ lệ tinh bột và bột talc 8:5 là thuận lợi cho quá trình bào chế, đồng thời độ rã của viên bảo đảm (CT12, 13 và 14). Quá trình bào chế sẽ gặp khó khăn khi sử dụng quá nhiều bột talc (CT3 và CT6). Sử dụng nhiều tinh bột làm giảm khả năng trơn chảy của hạt khi đóng nang (CT2).

Trong khảo sát lựa chọn tá dược dính, chúng tôi nhận thấy sử dụng hồ tinh bột cho thời gian rã ngắn hơn so với cồn gelatin (CT12, 13 và 14). Đồng thời, giá thành hồ tinh bột cũng rẻ hơn so với gelatin.

Kết quả khảo sát lựa chọn tá dược trơn cũng cho thấy, sử dụng phối hợp bột talc và magie stearate cho hiệu quả tốt hơn là sử dụng riêng lẻ từng loại (CT14).

Từ các kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi lựa chọn công thức bào chế viên nang Ukata là công thức CT14 với thành phần cụ thể như sau:

Thành phần	Khối lượng
Cao khô bèo hoa dâu	: 60 mg
Cao khô tam thất	: 80 mg
Cao khô nghệ vàng	: 100 mg
Tinh bột sắn	: 160 mg
Bột talc	: 100 mg
Hồ tinh bột 8%	: vừa đủ
Talc: Magie stearate 1%	: 5 mg

Khảo sát hoàn thiện quy trình bào chế

Khảo sát lựa chọn thời gian trộn khối ẩm: kết quả khảo sát lựa chọn thời gian trộn khối ẩm được trình bày trong bảng 7.

Bảng 7: ảnh hưởng của thời gian trộn khối ẩm đến tính chất cảm quan của cốm đóng nang Ukata

Thời gian (phút)	Thế chất khối ẩm	Kích thước hạt	Độ chắc của hạt	Sự kết dính hạt	Sự tạo thành sợi cốm
5	Không đều	Không đều	Không đều	Không đều	Có
10	Không đều	Không đều	Không đều	Không đều	Có
15	Đồng đều	Đồng đều	Đều, chắc	Kết dính tốt	Không
20	Đồng đều	Đồng đều	Đều, chắc	Kết dính tốt	Không
25	Đồng đều	Đồng đều	Đều, chắc	Kết dính tốt	Không
30	Đều, màu sậm hơn	Đồng đều	Đều, chắc	Kết dính tốt	Không

Bảng 7 cho thấy, với thời gian trộn ngắn (5 và 10 phút), thế chất khối ẩm, kích thước hạt, độ chắc và độ kết dính không đồng đều và khi xát hạt có hiện tượng tạo thành sợi. Với khoảng thời gian trộn bột ẩm từ 15-25 phút, các chỉ tiêu trên đều đạt yêu cầu. Hạt cốm tạo ra đồng đều về thế chất,

kích thước, độ chắc và độ kết dính. Thời gian trộn bột ẩm lâu làm cho cốm có màu vàng sậm. Từ kết quả đó, chúng tôi lựa chọn thời gian trộn bột ẩm là 15 phút.

Khảo sát lựa chọn kích thước mắt rây xát hạt: kết quả khảo sát lựa chọn kích thước mắt rây xát hạt được trình bày trong bảng 8.

Bảng 8: ảnh hưởng của cỡ rây xát hạt đến tỷ trọng, độ trơn chảy và độ đồng đều khối lượng nang Ukata

Cỡ rây (mm)	Tỷ trọng hạt (g/ml)	Thời gian sấy (phút)	Độ trơn chảy	Độ đồng đều khối lượng viên nang
0,5	0,9	50	Không đều	± 13%
0,8	0,7	40	Không đều	± 19%
1,0	0,60	35	Đều, chảy tốt	± 6%
1,2	0,55	30	Đều, chảy tốt	± 4%
1,4	0,44	25	Đều, chảy tốt	± 13%
1,6	0,40	20	Đều, chảy tốt	± 15%

Bảng 8 cho thấy, nếu tỷ trọng của hạt nhỏ, nang sẽ không đủ thể tích để đóng thuốc vào, còn nếu lớn quá sẽ phải bù thêm nhiều tá dược đệm. Vì vậy, tỷ trọng hạt cốm nên nằm trong khoảng 0,5-0,6. Kết quả lựa chọn kích thước mắt rây cho thấy, cỡ rây từ 0,5-1,6 có thời gian sấy nhanh và độ trơn chảy tốt. Độ đồng đều khối lượng viên chỉ đảm bảo khi xát hạt ở các cỡ rây 1,0 và 1,2. Do vậy, chúng tôi chọn cỡ rây xát hạt là 1,2 mm.

Khảo sát lựa chọn nhiệt độ sấy hạt: kết quả khảo sát lựa chọn nhiệt độ sấy hạt được trình bày trong bảng 9.

Bảng 9: ảnh hưởng của nhiệt độ sấy hạt đến thời gian sấy, tiêu thụ điện năng và chất lượng cốm đóng nang Ukata

TT	Nhiệt độ đầu vào (°C)		Nhiệt độ đầu ra (°C)		Thời gian sấy (phút)	Công suất (kW)	Màu sắc cốm	% curcumin I	
	TD	TT	TD	TT				trước sấy	sau sấy
1	50	45	50	45	60	60	Vàng nâu	0,114 ± 0,004	
2	55	50	55	50	55	58	Vàng nâu	0,116 ± 0,005	
3	60	55	60	55	48	54	Vàng nâu	0,113 ± 0,004	
4	65	60	65	60	40	52	Vàng nâu	0,115 ± 0,008	
5	65-70		65-70		32	50	Vàng nâu	0,112 ± 0,004	
6	75	70	75	70	30	49	Vàng sậm	0,118 ± 0,005	
7	80	75	80	75	25	47	Vàng sậm	0,110 ± 0,003	

TD: tối đa; TT: tối thiểu

Kết quả bảng 9 cho thấy, nhiệt độ sấy tăng lên thì bột sẽ khô nhanh hơn, công suất tiêu thụ điện giảm. Tuy nhiên, khi nhiệt độ tăng cao (>75°C) thì hạt chuyển sang màu vàng sậm. Nhiệt độ sấy <80°C không ảnh hưởng đến hàm lượng hoạt chất. Để rút ngắn thời gian sấy và tiêu thụ điện năng, chúng tôi lựa chọn nhiệt độ đầu vào và đầu ra trong khoảng 65-70°C.

Khảo sát lựa chọn thời gian sấy đến khi sửa hạt: kết quả khảo sát lựa chọn thời gian sấy đến khi sửa hạt được trình bày trong bảng 10.

Bảng 10: ảnh hưởng của thời gian sấy đến khi sửa hạt tới thể chất hạt cốm đóng nang Ukata

Thời gian (phút)	Thể chất cốm khi xát hạt	Thể chất cốm sau sấy khô
20	Ấm không xát được hạt	-
25	Ấm không xát được hạt	-
30	Ấm không xát được hạt	-
35	Xát được hạt	Hạt bị vón cục lại
40	Xát được hạt	Hạt khô, không vón cục, đồng đều
45	Xát được hạt	Hạt khô, không vón cục, đồng đều
50	Hạt khô không xát được	-
55	Hạt khô không xát được	-
60	Hạt khô không xát được	-

Bảng 10 cho thấy, khi thời gian sấy hạt ngắn (20-35 phút), độ ẩm trong cốm cao, không xát hạt được, nếu xát được hạt sẽ bị vón cục. Sấy ở thời gian quá lâu (> 45 phút), dung môi bốc hơi nhiều làm giảm độ kết dính của cốm, hạt bị khô quá, không xát hạt được. Sấy ở khoảng thời gian 40-45 phút cho cốm đồng đều, xát hạt tốt, hạt cốm khô, không vón cục. Từ kết quả này, chúng tôi lựa chọn thời gian sấy đến khi xát hạt là 40-45 phút.

Áp dụng các thông số đã lựa chọn phục vụ sản xuất viên nang Ukata quy mô 200.000 viên/mẻ

Từ các thông số đã lựa chọn được trong quá trình chiết xuất hoạt chất từ dược liệu, bào chế cao khô bằng phương pháp phun sấy tầng sôi, bào chế thành phẩm Ukata, chúng tôi nâng cấp quy mô sản xuất lên 200.000 viên/mẻ. Kết quả đánh giá chất lượng theo TCCS được trình bày trong bảng 11.

Bảng 11: kết quả đánh giá độ lặp lại lô mẻ của sản xuất viên nang Ukata trên 3 lô sản xuất liên tiếp ở quy mô 200.000 viên/mẻ

Chỉ tiêu chất lượng	TCCS	Lô 1	Lô 2	Lô 3
Tính chất	Viên nang cứng, chứa cốm màu vàng nâu, xốp, không có nấm mốc; mùi thơm của dược liệu	Đạt	Đạt	Đạt
Độ đồng đều khối lượng (% độ lệch so với $\bar{X}$)	$\pm 7,5\%$	$\pm 3,55\%$	$\pm 4,04\%$	$\pm 2,38\%$
Mất khối lượng do làm khô (%)	$\leq 9,0\%$	$6,29 \pm 0,54$	$6,43 \pm 0,58$	$6,36 \pm 0,37$
Kim loại nặng	Tổng hàm lượng các kim loại nặng Cd, Cu, Pb, As, Hg $\leq 0,001\%$	1,8 ppm	1,7 ppm	1,1 ppm
Độ rã	≤ 30 phút	$9,25 \pm 0,75$	$9,17 \pm 0,26$	$9,56 \pm 0,34$
Dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật	Hàm lượng các chất bảo vệ thực vật DDT và 666 không quá 0,3 ppm	-	-	-
Định tính	Dương tính với tam thất, nghệ và acid amin	Dương tính	Dương tính	Dương tính
Định lượng				
Curcumin I	$\geq 5,5$ mg/viên	$6,49 \pm 0,26$	$6,57 \pm 0,35$	$6,42 \pm 0,41$
Ginsenoside	$\geq 6,5$ mg/viên	$9,37 \pm 0,59$	$9,49 \pm 0,72$	$9,21 \pm 0,66$
Nito toàn phần	$\geq 1,0$ mg/viên	$1,58 \pm 0,15$	$1,65 \pm 0,21$	$1,67 \pm 0,12$
Độ nhiễm khuẩn	Đạt mức 4, ĐENV IV	Đạt	Đạt	Đạt

-: Không phát hiện được

Kết quả bảng 11 cho thấy, với các thông số đã lựa chọn, quy trình sản xuất viên nang ở quy mô 200.000 viên/mẻ khá ổn định, sản phẩm thu được đều đạt các chỉ tiêu chất lượng trong TCCS. Như vậy, có thể ứng dụng quy trình này để sản xuất viên nang Ukata ở quy mô công nghiệp.

Kết luận

Nghiên cứu đã lựa chọn được các thông số kỹ thuật trong quá trình chiết xuất các hoạt chất từ dược liệu bèo hoa dâu, tam thất và nghệ vàng; các thông số trong quá trình phun sấy tầng sôi bào chế cao khô tạo nguyên liệu bán thành phẩm bào chế viên nang cứng Ukata hỗ trợ điều trị ung thư. Công thức bào chế đã được xây dựng, đồng thời các thông số trong quy trình bào chế được khảo sát và hoàn thiện nhằm tạo ra sản phẩm viên nang đảm bảo yêu cầu chất lượng. TCCS của viên nang Ukata được xây dựng để phục vụ kiểm soát quy trình sản xuất và đánh giá chất lượng sản phẩm. Kết quả áp dụng các thông số đã khảo sát cho sản xuất ở quy mô 200.000 viên/mẻ cho thấy quy trình là ổn định và có độ lặp lại cao. Viên nang Ukata đã được Bộ Y tế cấp phép lưu hành toàn quốc dưới dạng thực phẩm chức năng dùng để hỗ trợ phòng và điều trị ung thư.

Tài liệu tham khảo

- [1] Bộ Y tế (2004), Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam, Nhà xuất bản Y học.
- [2] Bộ Y tế (2006), Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc (tập 1, 2), Nhà xuất bản Y học.
- [3] Bộ Y tế (2009), ĐENV IV - Hà Nội.
- [4] Vũ Bình Dương, Nguyễn Văn Long, Đào Văn Đôn, Hoàng Văn Lương, Trịnh Văn Lầu (2008), Nghiên cứu định lượng một số ginsenoside chính trong sinh khối sâm Ngọc Linh bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, Tạp chí Dược học số 390, tr. 41-43.
- [5] Edgar Caamal-Fuentes et al, Screening of plants used in Mayan traditional medicine to treat cancer-like symptom, Journal of Ethnopharmacology 135 (2011) 719-724.
- [6] Jian-Lan Jiang et al, Identification of antitumor constituents in curcuminoids from Curcuma longa L. based on the composition-activity relationship, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 70 (2012) 664-670.
- [7] Peiwei Wang et al, Panax notoginseng saponins (PNS) inhibits breast cancer metastasis, Journal of Ethnopharmacology 154 (2014) 663-671.
- [8] Zenghui Wang et al, Anti-epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activities of traditional Chinese medicine for cancer treatment, European Journal of Integrative Medicine 6 (2014) 565-570.
- [9] WHO (2012), World Cancer Report.