

Nghiên cứu quy trình sản xuất viên nang mềm chứa cao dược liệu Đinh lăng và Bạch quả

Nguyễn Huy Văn*, Trần Quang Lục, Lâm Thị Bích Hồng

Công ty Cổ phần Traphaco

Ngày nhận bài 14.12.2015, ngày chuyển phản biện 16.12.2015, ngày nhận phản biện 12.1.2016, ngày chấp nhận đăng 18.1.2016

Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá tác động của một số tá dược và các thông số trong quy trình sản xuất viên nang mềm (mỗi viên chứa 100 mg chiết xuất cao Bạch quả và 300 mg chiết xuất cao Đinh lăng). Kết quả thực nghiệm đã xây dựng được công thức dịch thuốc thích hợp cho sản phẩm ở quy mô 160.000 viên/mẻ với tỷ lệ dầu cọ - sáp ong trắng - dầu đậu nành (20:4:76), tỷ lệ Lecithin/tổng lượng pha dầu là 6%. Đã xây dựng công thức dịch vỏ nang với lượng Glycerin 34%, Sorbitol 24% so với Gelatin. Đồng thời, đã xác định một số thông số phù hợp cho quy trình sản xuất, đó là nhiệt độ ủ gel ở 40°C, thời gian ủ gel 24 giờ, nhiệt độ của nệm bơm dịch là 39-42°C. Các kết quả nghiên cứu đã được triển khai áp dụng vào sản xuất ở quy mô công nghiệp trên 3 lô sản phẩm. Kết quả theo dõi độ ổn định ở điều kiện thường cho thấy, viên đạt tiêu chuẩn chất lượng sau thời gian 24 tháng.

Từ khóa: Bạch quả, chiết xuất, Đinh lăng, viên nang mềm.

Chỉ số phân loại 3.4

Research into the manufacturing process of soft capsules containing Ginkgo biloba and Polyscias fructicosa extracts

Summary

The objective of this study was to assess the impact of some pharmaceutical excipients and the parameters in producing Cebraton soft capsules (1 cap. contains 100 mg Ginkgo biloba extract and 300 mg Polyscias fructicosa extract). The experimental results showed that the Cebraton suspension and gel was formulated: Palm oil/Bee wax/Soybean oil ratio was 20:4:76; Lecithin/lipophilia excipients was 5% in Cebraton suspension; Glycerin/Gelatin and Sorbitol/Gelatin were 34%; 24% in gel. Some processing parameters were determined: gel should be preserved at 40°C in 24 hours before use, and temperature of injection segment was 39-42°C. The manufacturing process for 160.000 Cebraton soft capsules was constructed; the final product conformed to the technical standard after 24 months at real condition.

Keywords: extract, Ginkgo biloba, Polyscias fructicosa, soft capsule.

Classification number 3.4

Đặt vấn đề

Hiện nay, các sản phẩm đông dược được sản xuất dưới nhiều dạng bào chế khác nhau, từ các dạng cổ truyền như hoàn cứng, hoàn mềm, trà, cốm, viên bao đường... tới những dạng hiện đại hơn như viên bao phim, viên nang cứng, viên nang mềm... Khó khăn chung khi sản xuất thuốc đông dược dưới các dạng bào chế hiện đại là liều dùng thường khá cao, gây bất tiện cho người sử dụng. Trong số những dạng bào chế đó, viên nang mềm tương đối thuận lợi cho sản xuất thuốc đông dược vì có khả năng chứa được lượng lớn cao dược liệu, ngoài ra còn có các ưu điểm khác như: che giấu được mùi vị dược liệu; thuốc được giải phóng và hấp thu tốt hơn; màng Gelatin và tá dược thân dầu giúp bảo vệ hoạt chất tránh tác động của các yếu tố ngoại môi như độ ẩm, ánh sáng, dịch vị; thể chất viên mềm, dễ uống... [1-5].

Để tạo ra một sản phẩm dạng nang mềm đông dược với hàm lượng lớn để giảm liều dùng, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu bào chế và hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất viên nang mềm Cebraton, mỗi viên chứa 100 mg cao Bạch quả và 300 mg cao Đinh lăng. Các nghiên cứu được tiến hành cả ở quy mô

*Tác giả liên hệ: Email: vannguyenhuy@traphaco.com.vn

pilot và sản xuất thử nghiệm, với mục tiêu hoàn thiện công thức bào chế và xác định các thông số phù hợp cho quy trình sản xuất.

Thực nghiệm

Thiết bị, dụng cụ, hóa chất

- Máy trộn phân tán Chang sung (Hàn Quốc).
- Dây chuyền sản xuất viên nang mềm tự động SkySofgel SS100 (Hàn Quốc).
- Các thiết bị kiểm tra chất lượng: máy đo độ bền gel Brookfield (Mỹ), máy đo độ rắn...
- Các nguyên liệu: cao khô Đinh lăng (*Polyscias fruticosa* extract), cao khô Bạch quả (*Ginkgo biloba* leaves extract) và các tá dược đạt tiêu chuẩn dược dụng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: quy trình sản xuất viên nang mềm Cebraton.

Phương pháp nghiên cứu:

- Bào chế và hoàn thiện công thức dịch thuốc đóng nang: phân tán cao dược liệu trong tá dược thân dầu bằng máy trộn phân tán và làm mịn bằng máy xay keo. Tạo nang theo phương pháp ép khuôn. Đánh giá chất lượng dịch thuốc qua các chỉ tiêu: thời gian chảy của 200 g dịch thuốc ở 30°C qua phễu thủy tinh có kích thước Φ 80 mm, dài 130 mm (trong đó cuống có đường kính 10 mm, chiều dài 70 mm); mức độ tách lớp của dịch thuốc.

Công thức dịch thuốc cho 1 viên: 100 mg cao khô Bạch quả, 255 mg cao khô Đinh lăng (~ 300 mg cao khô Đinh lăng), 15 mg aerosil và 475 mg các thành phần khác: dầu đậu nành, dầu cọ, sáp ong trắng, Palm oil, Lecithin.

- Bào chế và hoàn thiện công thức dịch vỏ nang: dịch vỏ nang gồm: Gelatin, chất hóa dẻo (Glycerin; Sorbitol), chất màu, chất bảo quản, chất làm thơm và nước. Dịch vỏ nang được pha chế trên thiết bị nấu gel công suất 40-70 kg Gelatin/mẻ.

- Đánh giá độ bền gel: theo phương pháp đo độ Bloom [1].

- Theo dõi độ ổn định: theo hướng dẫn của Asean

về theo dõi độ ổn định, dựa trên tiêu chuẩn cơ sở của sản phẩm.

Kết quả và bàn luận

Hoàn thiện công thức dịch thuốc và dịch vỏ nang Cebraton

Khảo sát tỷ lệ sáp ong trắng, dầu cọ, dầu đậu nành trong dịch thuốc:

Trong dịch thuốc Cebraton, 3 thành phần: sáp ong trắng, dầu cọ, dầu đậu nành đóng vai trò làm môi trường phân tán cao dược liệu. Khảo sát 5 công thức dịch thuốc với tỷ lệ: dầu cọ - sáp ong trắng - dầu đậu nành 8:5:87 (D1), 14:4:82 (D2), 20:4:76 (D3), 23:4:73 (D4) và 20:5:75 (D5), các thành phần khác giữ cố định, pha chế và tạo nang trong cùng điều kiện môi trường và thông số máy. Kết quả khảo sát như trong bảng 1.

Bảng 1: ảnh hưởng của tỷ lệ sáp ong trắng, dầu cọ, dầu đậu nành/dịch thuốc ($n = 3$)

Chỉ tiêu \ Công thức	D1	D2	D3	D4	D5
Độ chảy trung bình của hỗn dịch (giây)	184 ± 5	168 ± 4	137 ± 3	145 ± 3	175 ± 4
Độ đồng đều khối lượng viên (%)	-5,5 → +5,1	-2,2 → +4,5	-2,1 → +2,9	-3,8 → +5,2	-5,7 → +4,6
Dịch thuốc sau 48 h/ 40°C	+	-	+	+	-
Dịch thuốc/viên sau 6 tháng/30°C, 75%	+	-	+	+	+

Ký hiệu: -: hơi tách lớp; +: không tách lớp

Như vậy, tỷ lệ sáp ong, dầu cọ, dầu đậu nành có ảnh hưởng rõ rệt đến thể chất dịch thuốc cũng như chất lượng viên. Sáp ong giúp tạo hỗn dịch bền, tuy nhiên lượng sáp ong nhiều sẽ làm cho thể chất dịch thuốc đặc, trơn chảy kém, không thuận lợi cho quá trình pha chế, tạo nang. Kết quả khảo sát cho thấy, dịch thuốc D3 với tỷ lệ dầu cọ - sáp ong trắng - dầu đậu nành (20:4:76) đạt thể chất và độ trơn chảy tốt nhất, viên có độ đồng đều khối lượng tốt.

Khảo sát tỷ lệ Lecithin trong dịch thuốc:

Trong dịch thuốc Cebraton, Lecithin được sử dụng như một chất gây thấm (hay chất phân tán). Tiến hành khảo sát 4 công thức dịch thuốc D6, D7, D8, D9 với tỷ lệ Lecithin/tổng lượng pha dầu lần lượt là: 4,0; 5,0; 6,0 và 7,0%, các thành phần khác giữ cố định theo công thức D3, pha chế và tạo nang trong cùng điều kiện môi trường và thông số máy.

Bảng 2: ảnh hưởng của tỷ lệ Lecithin trong dịch thuốc ($n = 3$)

Chỉ tiêu \ Công thức	D6	D7	D8	D9
Độ chảy trung bình của hỗn dịch (giấy)	175 ± 4	161 ± 3	155 ± 3	147 ± 3
Độ đồng đều khối lượng viên (%)	-2,7 $\rightarrow$ +3,0	-2,0 $\rightarrow$ +2,7	-2,3 $\rightarrow$ +3,2	-3,5 $\rightarrow$ +1,9
Dịch thuốc sau 48 h/40°C	--	-	+	+
Dịch thuốc/viên sau 6 tháng/30°C, 75%	--	-	+	+

Ký hiệu: --: tách lớp, -: hơi tách lớp, +: không tách lớp

Kết quả khảo sát (bảng 2) cho thấy, dịch thuốc D8, D9 đạt thể chất đồng nhất, không có hiện tượng kết tụ hay tách lớp sau khi để ở 40°C trong 48 h. Tuy nhiên, trong thực tế dịch thuốc D9 khi tạo nang lại khó khăn hơn D8. Do vậy, lựa chọn D8 (6,0% Lecithin so với tổng lượng pha dầu) để xây dựng công thức dịch thuốc.

Khảo sát tỷ lệ chất hóa dẻo trong dịch vỏ nang:

Chất hóa dẻo ảnh hưởng đến độ mềm dẻo, độ bền và khả năng tạo viên của màng gel, từ đó quyết định đến chất lượng của viên nang mềm và hiệu suất của quá trình sản xuất. Ngoài ra, chất hóa dẻo còn có ảnh hưởng nhất định tới độ rã của viên.

Tiến hành khảo sát 4 công thức dịch vỏ nang với tỷ lệ % Glycerin và Sorbitol so với Gelatin là 25-25 (V1), 32-26 (V2), 34-24 (V3), 39-26 (V4), các thành phần khác giữ cố định, pha chế và tạo nang trong cùng điều kiện môi trường và thông số máy. Kết quả khảo sát như trong bảng 3.

Bảng 3: ảnh hưởng của chất hóa dẻo trong công thức dịch vỏ nang ($n = 3$)

Chỉ tiêu \ Công thức	V1	V2	V3	V4
Độ bền gel (gam)	480	504	525	540
Khả năng tạo viên	+	-	++	-
Tỷ lệ viên không đạt hình thức	3,5 %	3,6 %	3,4 %	4,8 %
Độ rã sau 12 tháng/ 30°C, 75%	20 - 22 phút	13 - 16 phút	10 - 12 phút	17 - 19 phút

Ký hiệu: ++: rất tốt, +: tốt, -: kém

Như vậy, với công thức V3 (lượng Glycerin 34%, Sorbitol 24% so với Gelatin) thì quá trình tạo nang thuận lợi cũng như hình thức và độ rã viên tốt nhất.

Khảo sát một số thông số trong quy trình sản xuất Cebraton

Khảo sát nhiệt độ, thời gian ủ dịch vỏ nang:

Dịch vỏ nang sau khi pha chế xong, cần ủ lại trong

1 khoảng thời gian ở nhiệt độ nhất định để ổn định cấu trúc gel trước khi tiến hành tạo nang. Nhiệt độ ủ dịch vỏ nang trước khi tạo nang được khảo sát ở các mức: 40; 50; 60°C và ở các mức thời gian là: 12 h; 24 h; 36 h, 48 h.

Bảng 4: ảnh hưởng của nhiệt độ, thời gian ủ dịch vỏ nang trước khi tạo nang ($n = 3$)

Thời gian ủ (h)		Nhiệt độ	40°C	50°C	60°C
12	Cảm quan màng gel	Có bọt nhỏ	Có bọt nhỏ	Có bọt nhỏ	Có rất ít bọt
	Khả năng tạo viên	-	-	-	-
	Độ bền gel (g)	416	365	268	
24	Cảm quan màng gel	Hết bọt khí	Hết bọt khí	Hết bọt khí	Hết bọt khí
	Khả năng tạo viên	++	+	-	-
	Độ bền gel (g)	359	278	88	
36	Cảm quan màng gel	Hết bọt khí	Hết bọt khí	Hết bọt khí	Hết bọt khí
	Khả năng tạo viên	+	-	-	-
	Độ bền gel (g)	230	182	75	
48	Cảm quan màng gel	Hết bọt khí	Hết bọt khí	Hết bọt khí	Hết bọt khí
	Khả năng tạo viên	-	-	-	-
	Độ bền gel (g)	194	126	47	

Ký hiệu: ++: rất tốt, +: tốt, -: kém

Như vậy, để gel vừa hết bọt khí, vừa đảm bảo độ bền cần thiết cho quá trình tạo nang, lựa chọn nhiệt độ ủ dịch gel trước khi tạo nang là 40°C và thời gian để ổn định dịch gel trước khi tạo nang là 24 h.

Khảo sát nhiệt độ tại nệm bơm dịch thuốc vào nang:

Nhiệt độ của nệm bơm dịch ảnh hưởng đến chất lượng mỗi hàn và hình thức của viên. Khảo sát nhiệt độ tại nệm bơm dịch ở các mức: 37-39°C, 39-42°C, 42-44°C để xác định giá trị phù hợp. Kết quả khảo sát như sau:

- Ở mức nhiệt độ 37-39°C, mỗi hàn viên kém, viên có hiện tượng thấm dầu sau khi sấy khô.

- Ở mức nhiệt độ 42-44°C: màng gel quá mềm, nhiều viên bị phồng, méo.

- Ở mức nhiệt độ 39-42°C, viên đạt chất lượng, tỷ lệ viên hỏng thấp.

Như vậy, lựa chọn nhiệt độ cài đặt cho bộ phận nệm bơm dịch thuốc là 39-42°C để viên đạt chất lượng và hiệu suất tốt nhất.

Theo dõi độ ổn định

Tiến hành sản xuất công nghiệp 3 lô với quy trình có công thức và các thông số kỹ thuật đã xác định như trên. Theo dõi độ ổn định của 3 lô sản phẩm ở điều kiện thường (nhiệt độ $30 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm $75 \pm 5\%$) theo tiêu chuẩn cơ sở của sản phẩm.

Kết quả: sau 24 tháng, sản phẩm đạt tiêu chuẩn chất lượng đã quy định.

Kết luận

Từ kết quả nghiên cứu, khảo sát các thành phần tá dược, đã xây dựng công thức dịch thuốc thích hợp cho sản phẩm ở quy mô 160.000 viên/mẻ với tỷ lệ dầu cọ - sáp ong trắng - dầu đậu nành (20:4:76); tỷ lệ Lecithin/ tổng lượng pha dầu là 6%. Đã xây dựng công thức dịch vỏ nang với lượng Glycerin 34%, Sorbitol 24% so với Gelatin. Đồng thời, đã xác định một số thông số phù hợp cho quy trình sản xuất, đó là nhiệt độ ủ gel ở 40°C, thời gian ủ gel 24 h, nhiệt độ của nệm bơm dịch là 39-42°C.

Các kết quả nghiên cứu trên đã được triển khai áp dụng vào sản xuất ở quy mô công nghiệp trên 3 lô sản

phẩm. Kết quả theo dõi độ ổn định ở điều kiện thường cho thấy, viên đạt tiêu chuẩn chất lượng sau thời gian 24 tháng.

Tài liệu tham khảo

- [1] Bộ Y tế (2009), *Dược điển Việt Nam IV*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
- [2] *Modern pharmaceuticals*, 4th edition, Chapter 11: Hard and soft shell capsules.
- [3] *Pharmaceutical capsule*, 2nd edition, Chapter 10: Technology to manufacture soft capsules.
- [4] *Pharmaceutical capsules*, 2nd edition, Chapter 11: Formulation and physical properties of soft capsules.
- [5] *Pharmaceutics - The Science of dosage form design*, 2nd edition, Chapter 30: Soft Gelatin capsules.