



Bào chế và kiểm nghiệm viên nang cứng chứa cao đặc lá Muồng trâu (*Senna alata*)

Formulation and evaluation of hard capsules containing *Senna alata* leaf extract

Huỳnh Lôi^{a*}, Đoàn Thị Tuyết Ngân^b, Nguyễn Văn Hà^c, Trần Thị Huyền^b
Huỳnh Lôi^{a*}, Đoàn Thị Tuyết Ngân^b, Nguyễn Văn Hà^c, Trần Thị Huyền^b

^a*Viện Đào tạo và Nghiên cứu Dược học, Trường Đại học Bình Dương, 504 Đại lộ Bình Dương, phường Hiệp Thành, thành phố Thủ Dầu Một, tỉnh Bình Dương, Việt Nam*

^a*Institute of Pharmaceutical Education and Research, Binh Duong University, 504 Binh Duong Avenue, Hiep Thanh ward, Thu Dau Mot district, Binh Duong province, Vietnam*

^b*Khoa Dược, Đại học Khoa học Sức khỏe, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Đường Hải Thượng Lãn Ông, Khu đô thị Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, phường Đông Hòa, Dĩ An, Bình Dương, Việt Nam*

^b*Department of Pharmacy, University of Health Sciences, Viet Nam National University, Ho Chi Minh City Hai Thuong Lan Ong str., Viet Nam National University at Ho Chi Minh City campus, Dong Hoa ward, Di An district, Binh Duong province, Vietnam*

^c*Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, 41 Đinh Tiên Hoàng, phường Bến Nghé, Quận 1, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

^c*Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city, 41 Dinh Tien Hoang str., Ben Nghe ward, Distr. 1, Ho Chi Minh city, Vietnam*

(Ngày nhận bài: 04/12/2024, ngày phản biện xong: 07/05/2025, ngày chấp nhận đăng: 07/06/2025)

Tóm tắt

Muồng trâu (*Senna alata*) là dược liệu có nhiều tác dụng dược lý khác nhau, nổi bật với tác dụng nhuận tràng gây ra bởi anthranoid. Mục tiêu của nghiên cứu này là xây dựng công thức viên nang chứa cao chiết lá Muồng trâu. Cao Muồng trâu được chiết xuất dựa vào khảo sát các dung môi khác nhau bằng phương pháp ngâm lạnh kết hợp siêu âm lần chiết đầu. Nghiên cứu công thức viên nang với các tá dược đệm (calci carbonat, Avicel PH 102), tá dược rã (natri starch glycolat), tá dược trợ tan (natri lauryl sulfat) và tá dược trơn chảy (magnesi stearat) bằng phương pháp sát hạt ướt. Cao đặc điều chế từ dung môi ethanol 96% có hàm lượng dẫn chất anthranoid trung bình ($1,87 \pm 0,08\%$), độ ẩm (13,7%). Công thức viên nang Muồng trâu với tỷ lệ các thành phần: cao Muồng trâu (48%), calci carbonat (17%), Avicel PH 102 (28%), natri starch glycolat (SSG) (4%), natri lauryl sulfat (SLS) (2%), và magnesi stearat (1%). Độ đồng đều khối lượng và độ rã của viên nang đạt theo tiêu chuẩn chung của viên nang theo Dược điển Việt Nam V. Độ hòa tan anthranoid đạt từ 77,4% đến 80,1% trong vòng 2 giờ. Công thức của viên nang từ cao chiết Muồng trâu được nghiên cứu và xây dựng thành công với các thông số kiểm nghiệm được xác lập.

Từ khóa: Muồng trâu; viên nang; *Senna alata*.

*Tác giả liên hệ: Huỳnh Lôi
Email: huynhloi@bdu.edu.vn

Abstract

Senna alata contains a lot of chemical components having pharmacological activities, including with laxative effect caused by anthranoids. This study is to formulate the hard gelatin capsule form containing *S. alata* leaf extract. *Senna alata* leaf extract was firstly prepared by using various methods of extraction with different solvents. This study investigated capsule with diluent excipients (calcium carbonate and Avicel PH 102), disintegrating excipient (sodium starch glycolate), solubilizing excipient (sodium lauryl sulfate), lubricating excipient (magnesium stearate) by wet granulation method. The 96% ethanolic extract with the average anthranoid derivatives content ($1.87 \pm 0.08\%$) and moisture of extract (13.7%) were evaluated. Each hard capsule contained *Senna* extract (48%) as active ingredient, calcium carbonate (17%), Avicel PH 102 (28%), sodium starch glycolate (4%), sodium lauryl sulfate (2%), and magnesium stearate (1%) as excipients. The weight variation, disintegration time of capsules have passed the tests and met the general specifications of hard capsules according to Vietnamese Pharmacopeia V. The dissolution of capsules ranged from 77.4% to 80.1% within 2 hours. Based on the findings from this study, the formulation of hard gelatin capsules containing *S. alata* extract was successfully developed with several quality control parameters evaluated.

Keywords: Candle bush; capsule; *Senna alata*.

1. Đặt vấn đề

Muồng trâu, *Senna alata* (L.) Roxb. có các thành phần hóa học và tác dụng dược lý đã được nghiên cứu. Công dụng của Muồng trâu bao gồm trị táo bón, viêm gan, da vàng, chữa hắc lào, viêm da thần kinh, ngứa lở,... Tác dụng trị táo bón được chứng minh là do thành phần anthraquinon dạng glycosid, được xếp vào nhóm nhuận tràng kích thích [1]. Tuy vậy, hiện vẫn không có nhiều tài liệu nghiên cứu về cây thuốc này. Năm 2019, Gritsanapan và cộng sự đã trình bày quá trình chiết xuất và chuẩn hóa cao chiết từ lá Muồng trâu thu hái từ các vùng khác nhau ở Thái Lan [2]. Trong một công bố mới nhất vào năm 2021, nhóm tác giả Việt Nam đã nghiên cứu khả năng kháng oxy hóa và kháng khuẩn của cao chiết ethanol từ lá Muồng trâu thu hái tại Kiên Giang [3]. Theo các nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn Rome III, tỷ lệ táo bón trên thế giới được báo cáo là 8,20 - 32,9% [4-6]. Theo Dược điển Việt Nam V (ĐDVN V), liều dùng của Muồng trâu từ 4 g đến 5 g (nhuận tràng), dạng thuốc sắc [7]. Trên thị trường dược phẩm hiện nay, các sản phẩm từ *S. alata* vẫn còn rất hạn chế, đặc biệt ở dạng bào chế hiện đại. Mục tiêu của nghiên cứu bao gồm việc khảo sát dung môi chiết xuất để thu được cao đặc có hàm lượng hoạt chất anthraglycosid cao và xây dựng công thức bào chế viên nang từ cao Muồng trâu điều chế được.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu, dung môi, hóa chất

2.1.1. Nguyên liệu

Lá Muồng trâu được định danh bởi Tiến sĩ Võ Văn Lẹo, Khoa Dược, Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và so sánh hình thái học của mẫu thu thập với hình thái học mô tả trong tài liệu [4]. Mẫu được lưu tại Khoa Y Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh với ký hiệu 01-DI/2020. Lá được thu hái tại Bình Quới, Thành phố Hồ Chí Minh vào tháng 10 năm 2020. Mẫu lá sau khi thu hái được loại bỏ các lá sâu, lá bị hư. Sau đó, rửa với nước, phơi khô và xay thành dạng bột thô. Bột dược liệu có độ ẩm ($9,83 \pm 0,27\%$) và hàm lượng dẫn chất anthranoid là ($0,26 \pm 0,01\%$) đạt theo tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V (ĐDVN V).

2.1.2. Dung môi, hóa chất

Hóa chất, dung môi và thuốc thử bao gồm nước cất hai lần cung cấp tại chỗ của phòng thí nghiệm; ethanol 96%, acid acetic băng, diethyl ether, natri hydroxid, amoniac, acid hydroclorid, kali dihydrophosphat, calci carbonat, Avicel PH 102, natri lauryl sulfat, natri starch glycolat, magnesi stearat cung cấp bởi ChemSol (Việt Nam) hay Trung Quốc; cobalt clorid cung cấp bởi Merck (Germany); vỏ nang gelatin số 0 cung cấp bởi Ấn Độ.

2.2. Trang thiết bị

Bếp cách thủy (HH-4, Trung Quốc), cân phân tích (ABS 220-4N, Philippin), bể siêu âm (XUB10, Anh), máy cô quay chân không (RV 10D, Đức), tủ sấy (UNB 200, Trung Quốc), máy đo quang phổ UV - VIS (UV-1800, Nhật Bản), máy đóng nang thủ công (Trung Quốc), máy đo độ ẩm (DBS 60 - 3, Philippin), máy thử độ hòa tan (DT 820, Đức), máy thử độ rã (MR06L11, Đức).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Xác định antraglycosid toàn phần trong lá Muồng trâu theo ĐĐVN V

Cân chính xác khoảng 0,5 g bột dược liệu (qua rây số 355) hoặc khoảng 200 mg cao cho vào bình nón 100 mL. Thêm 5 mL acid acetic băng. Đun hỗn hợp trong 20 min dưới ống sinh hàn ngược trong cách thủy sôi. Để nguội, thêm vào bình nón 40 mL ether ethylic và đun hồi lưu trên cách thủy 15 min. Để nguội, lọc qua bông vào một bình gạn 250 mL, rửa bông bằng 10 mL ether ethylic. Cho bông trở lại vào bình nón, lặp lại cách chiết như trên 2 lần, mỗi lần dùng 10 mL ether ethylic và đun hồi lưu cách thủy có sinh hàn ngược được làm lạnh bằng nước đá trong 10 min. Để nguội, lọc qua bông. Tráng bình nón bằng 10 mL ether ethylic, lọc qua bông trên. Tập trung các dịch lọc ether ethylic vào bình gạn trên.

Thêm cẩn thận 50 mL dung dịch kiềm - amoniac (xem ghi chú) vào dịch chiết ether ethylic đựng trong bình gạn, lắc trong 5 min. Sau khi hỗn hợp đã phân lớp hoàn toàn, gạn lớp nước màu đỏ trong suốt vào bình định mức 250 mL. Tiếp tục chiết lớp ether 3 lần, mỗi lần với 40 mL dung dịch kiềm - amoniac. Tập trung các dịch chiết kiềm vào bình định mức và thêm dung dịch kiềm - amoniac tới vạch.

Hút 25 mL dung dịch thu được cho vào một bình nón và đun nóng 15 min trong cách thủy với ống sinh hàn ngược. Để nguội, đo mật độ quang

ở bước sóng 520 nm, so sánh với mẫu trắng là dung dịch kiềm - amoniac.

Nồng độ anthranoid trong dung dịch cần đo được biểu thị bằng 1,8-dihydro anthraquinon và xác định bằng đường cong chuẩn.

Xây dựng đường cong chuẩn: Pha một dãy dung dịch cobalt clorid ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) có nồng độ từ 0,2% đến 5% và đo mật độ quang các dung dịch này ở bước sóng 520 nm. Trên trục tung ghi mật độ quang đo được. Trên trục hoành ghi nồng độ dẫn chất anthranoid tương ứng với nồng độ cobalt clorid, tính ra mg trong 100 mL.

Theo quy ước, mật độ quang của dung dịch cobalt clorid 1% bằng mật độ quang của 0,36 mg 1,8-dihydro anthraquinon trong 100 mL dung dịch kiềm - amoniac.

Hàm lượng phần trăm dẫn chất anthranoid trong dược liệu tính theo công thức:

$$X\% = [250 \cdot c] / [10 \cdot a(100 - h)]$$
 Trong đó: c là nồng độ dẫn chất anthranoid bằng mg/100 mL tính theo đường cong chuẩn; a là khối lượng dược liệu (g); h là độ ẩm dược liệu (%) [7].

(Ghi chú. Dung dịch kiềm - amoniac: Lấy 5 g natri hydroxyd thêm 2 mL amoniac, thêm nước vừa đủ 100 mL).

2.3.2. Khảo sát dung môi chiết

Dung môi được khảo sát sao cho cao đặc có hàm lượng anthraglycosid cao nhất.

Phương pháp: ngâm lạnh kết hợp siêu âm lần chiết đầu.

Xác định hàm lượng dẫn chất anthranoid trong cao và trong dược liệu bằng phương pháp đo mật độ quang UV - VIS theo chuyên luận Muồng trâu (lá), ĐĐVN V. Phương pháp định lượng dược mô tả như phần 2.3.1.

Quy trình chiết xuất:

Hỗn hợp dược liệu và dung môi khảo sát (S) được siêu âm và ngâm trong các thời gian cố định. Gộp các dịch chiết thu được, lọc để loại bỏ

tạp. Tiến hành cô để loại dung môi và sấy cao tới độ ẩm không lớn hơn 20%.

Các điều kiện cố định:

- Khối lượng dược liệu thử nghiệm/lần: 40g.
- Số lần chiết: 3.
- Thể tích dung môi: lần 1 - 240 mL, lần 2 - 120 mL, lần 3 - 120 mL.
- Thời gian ngâm: 2,5 giờ/lần.
- Thời gian siêu âm: 30 phút/lần đầu.
- Tần số siêu âm: 32 - 38 KHz.
- Công suất siêu âm: 100 W.

Nhiệt độ:

- Siêu âm 30°C.
- Ngâm: nhiệt độ phòng.
- Cô quay: 45°C.
- Cô cách thủy 80°C.

Biến độc lập: S là các tỷ lệ ethanol 96%/ethanol 50%/nước.

Hàm lượng dẫn chất anthranoid được tính theo công thức theo chuyên luận lá Muồng Trâu theo ĐĐVN V [7]:

$$\text{Anthranoid (\%)} = \frac{250 \cdot c}{10 \cdot a \cdot (100 - h)}$$

Trong đó:

- c là nồng độ dẫn chất anthranoid bằng mg/100 mL tính theo đường cong chuẩn, a là khối lượng cao (g), h là độ ẩm cao (%).

Hiệu suất chiết (H) được tính theo công thức:

$$H(\%) = \frac{X}{Y} \cdot 100\%$$

Trong đó:

- X là hàm lượng dẫn chất anthranoid chiết được (%), Y là hàm lượng dẫn chất anthranoid dược liệu (%).

2.3.3. Xây dựng công thức

- Liều dùng

Dựa vào tài liệu của Đỗ Huy Bích và ĐĐVN V, liều dùng đường uống cho tác dụng nhuận tràng là 4 - 5 g lá [4, 7], kết hợp với kết quả trong phần khảo sát dung môi để lựa chọn liều dùng.

- Khảo sát tá dược

Dựa vào đặc tính cao dược liệu, các tá dược có khả năng hút được sử dụng để chuyển từ dạng cao đặc sang dạng bột cốm, khắc phục hiện tượng hút ẩm của cao. Bên cạnh đó, với mục đích đơn giản hóa công thức nhưng vẫn đảm bảo cốm đạt độ ẩm, độ trơn chảy. Các tá dược lựa chọn trong khảo sát: calci carbonat, Avicel PH 102 (tá dược độn), natri starch glycolat (tá dược rã), natri lauryl sulfat (tá dược trợ tan), magnesi stearat (tá dược trơn chảy).

Từ các tá dược đã được chọn, tiến hành xây dựng và bào chế một số công thức viên nang cứng từ cao đã chiết xuất.

- Quy trình bào chế

Thêm một lượng ethanol 96% vừa đủ vào cao và khuấy trên bếp cách thủy đến khi tạo hỗn hợp đồng nhất (nếu công thức có SLS thì SLS được hòa tan trong một lượng nước tối thiểu và cho vào hỗn hợp cao - ethanol 96%), sau đó xát hạt ướt hỗn hợp tá dược độn và tá dược rã (đã được trộn đồng lượng) với dịch cao thu được trong vòng 30 phút, khối ẩm được xát qua rây 1 mm và sấy ở 50°C. Tiến hành sửa hạt qua rây 0,63 mm và tiếp tục sấy đến khi cốm đạt độ ẩm yêu cầu. Tiến hành trộn hoàn tất với tá dược trơn chảy trước khi tiến hành đóng nang. Viên được đóng với khối lượng dao động từ 400 - 500 mg (phụ thuộc vào tỷ lệ các thành phần trong công thức), cỡ nang số 0, màu xanh lá.

Hàm lượng hoạt chất trong viên được xác định bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV-VIS, bước sóng 520 nm, mẫu trắng kiềm - amoniac [7]. Phương pháp đo mật độ quang UV - VIS như sau:

Tiến hành: lấy ngẫu nhiên 20 viên, nghiền và cân chính xác 0,2 g cốm cho vào bình nón 100 mL có nút mài. Thêm V' mL acid acetic băng. Đun hỗn hợp trong 20 phút dưới ống sinh hàn ngược trên bếp cách thủy sôi. Để nguội, lọc qua bông vào một bình gạn 250 mL, rửa bông bằng

10 mL ether ethylic. Cho bông trở lại vào bình nón, lặp lại cách chiết như trên 2 lần, mỗi lần dùng 10 mL ether ethylic và đun hồi lưu cách thủy có sinh hàn ngược được làm lạnh bằng nước đá trong 10 phút. Để nguội, lọc qua bông. Tráng bình nón bằng 10 mL ether ethylic, lọc qua bông trên. Tập trung các dịch lọc ether ethylic vào bình gạn trên. Thêm cẩn thận 50 mL dung dịch kiềm - amoniac vào dịch chiết ether ethylic đựng

trong bình gạn, lắc trong 5 phút. Sau khi hỗn hợp đã phân lớp hoàn toàn, gạn lớp nước màu đỏ trong suốt vào bình định mức 250 mL. Tiếp tục chiết lớp ether 3 lần, mỗi lần với 40 mL dung dịch kiềm - amoniac. Tập trung các dịch chiết kiềm vào bình định mức và thêm dung dịch kiềm - amoniac tới vạch. Hút 25 mL dung dịch thu được cho vào một bình nón và đun nóng 15 phút trong cách thủy với ống sinh hàn ngược.

Thể tích acid acetic bằng dùng trong định lượng viên nang được tính theo công thức:

$$V'(\text{mL}) = \frac{\text{KL cao ước lượng trong 0,2 g cốm. } V}{\text{KL cao chiết được từ 1 g bột dược liệu}}$$

Đo mật độ quang ở bước sóng 520 nm, mẫu trắng là dung dịch kiềm - amoniac.

Tính hàm lượng cao trong viên nang dựa vào đường cong chuẩn cobalt clorid được xây dựng ở phần 2.3.1 để xác định nồng độ dẫn chất

anthranoid, kết hợp số liệu trong phần định lượng dẫn chất anthranoid trong cao và dùng quy tắc tam suất để suy ra khối lượng cao có trong viên nang. Phần trăm hoạt chất trong viên nang được tính theo công thức:

$$\text{Phần trăm hàm lượng hoạt chất (\%)} = \frac{\text{KL cao tính được}}{\text{Liều dùng lựa chọn}} \times 100$$

Yêu cầu: hàm lượng hoạt chất phải nằm trong khoảng 95-105% hàm lượng lựa chọn.

Đánh giá các chỉ tiêu: hình thức, độ ẩm, độ rã, đồng đều khối lượng. Các công thức đạt yêu cầu và có độ ẩm đạt sau 2 tháng đóng nang sẽ tiến hành định lượng để xác định hàm lượng phần trăm dẫn chất anthranoid có trong viên và khảo sát độ hòa tan hoạt chất ở các môi trường pH 7,4 và 8,0 trong 2 giờ, lựa chọn điều kiện thử

độ hòa tan, giúp đơn giản hóa và tiết kiệm thời gian việc khảo sát độ hòa tan hoạt chất.

Tiêu chí lựa chọn công thức: viên phải có độ ẩm không lớn hơn 5% được đo bằng cân sấy ẩm hồng ngoại, độ rã không quá 30 phút ở điều kiện môi trường nước, nhiệt độ $(37 \pm 2)^\circ\text{C}$, độ hòa tan không thấp hơn 70% (Q) ở điều kiện thiết bị giỏ quay, nhiệt độ $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, tốc độ khuấy 50 vòng/phút, thời gian thử 2 giờ.

3. Kết quả và bàn luận

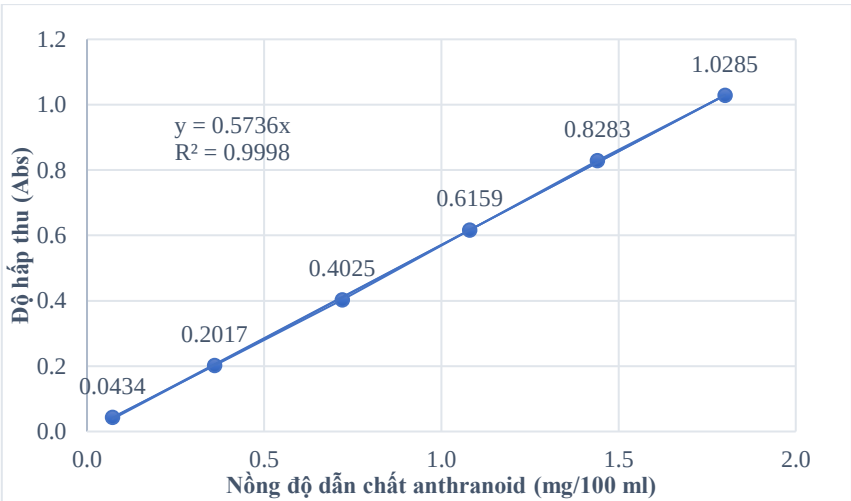
3.1. Kết quả

3.1.1. Kết quả xây dựng đường cong chuẩn

Bảng 1. Độ hấp thu dung dịch cobalt theo nồng độ và C_{AD} tương ứng

Nồng độ cobalt clorid (%)	Độ hấp thu	C_{AD} (mg/100 mL)
0,2	0,0434	0,0720
1,0	0,2017	0,3600
2,0	0,4025	0,7200
3,0	0,6159	1,0800
4,0	0,8283	1,4400
5,0	1,0285	1,8000

(C_{AD} : nồng độ dẫn chất anthranoid)



Hình 1. Tương quan giữa độ hấp thu và nồng độ dẫn chất anthranoid

Từ mối tương quan giữa độ hấp thu dung dịch cobalt clorid với nồng độ dẫn chất anthranoid là tuyến tính, xây dựng được phương trình hồi quy tuyến tính: $y = 0,5736x$ với $r^2 = 0,9998$ trong đó

y là độ hấp thu và x là nồng độ dẫn chất anthranoid.

Kết quả định lượng theo DĐVN V được ghi nhận ở

Bảng 2. Kết quả hàm lượng dẫn chất anthranoid mẫu lá Muồng trâu

Lần	KL cân (g)	Độ hấp thu	CAD (mg/100mL)	ADC (%)
1	0,4998	0,2703	0,4712	0,26
2	0,5051	0,2841	0,4953	0,27
3	0,5037	0,2539	0,4521	0,25
Trung bình ± SD				0,26 ± 0,01

(Với C_{AD} : nồng độ dẫn chất anthranoid, ADC: hàm lượng dẫn chất anthranoid, KL: khối lượng, SD: độ lệch chuẩn).

Nhận xét: theo kết quả thực nghiệm, dược liệu đã thu hái đạt tiêu chuẩn về hàm lượng dẫn chất anthranoid theo DĐVN V (không ít hơn 0,2%, tính theo dược liệu khô kiệt). Vì vậy có thể sử dụng nguyên liệu này trong đề tài nghiên cứu.

Trong lần thứ 2 lắc với kiềm - amoniac lớp kiềm đã mất màu hồng, dựa vào yếu tố này để ước lượng thể tích acid acetic bằng sử dụng trong các phân định lượng sau. Nhiệt độ đun cách thủy khi chiết với ether là 85°C và tăng cường làm lạnh ống sinh hàn bằng nước đá để giảm thiểu sự bay hơi của ether.

3.1.2. Điều chế cao đặc

+ Khảo sát dung môi

Bảng 3. So sánh hiệu suất dẫn chất anthranoid chiết được từ các dung môi khác nhau

Dung môi	KL cao (g)	Tỷ lệ % cao/DL	Độ ẩm (%)	ADC cao (%)	ADC chiết (%)	Hiệu suất (%)
Nước	3,54±0,12	8,9	12,14±1,60	0,38±0,03	0,0325±0,00	12,5±0,56
EtOH 96%	2,51±0,18	6,3	13,43±1,61	2,03±0,04	0,1210±0,00	46,5±0,76
EtOH 50%	4,62±0,11	11,6	14,96±2,44	0,76±0,03	0,0825±0,00	31,7±0,81

(Ghi chú: KL: khối lượng, ADC: hàm lượng dẫn chất anthranoid)

Nhận xét: dung môi ethanol 96% cho khối lượng cao nhỏ với ADC cao nhất. Ethanol 96% được lựa chọn làm dung môi chiết xuất. Hơn nữa, dung môi ethanol 96% có khả năng bảo quản được cao chiết, ngăn cản vi khuẩn, nấm mốc phát triển trong quá trình chiết xuất và bảo quản. Thời gian loại bỏ dung môi ngắn, giảm thiểu ảnh hưởng nhiệt độ lên hoạt chất, dung môi thu hồi có thể tái sử dụng.

+ *Khảo sát tá dược đơn*

Bảng 4. Các công thức khảo sát các tá dược đơn

Công thức	CT1 (%)	CT2 (%)	CT3 (%)	CT4 (%)	CT5 (%)	CT6 (%)	CT7 (%)	CT8 (%)	CT9 (%)
Cao đặc Muồng trâu	40	40	40	40	50	50	50	50	50
Calci carbonat	40	19	30	29	40	9	30	19	25
Avicel PH 102	19	40	29	30	9	40	19	30	24
Magnesium stearat	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ethanol 96%	vđ	vđ	vđ	vđ	vđ	vđ	vđ	vđ	vđ

(Ghi chú vđ: Vừa đủ, CT: Công thức).

Nhận xét: trong giai đoạn sát hạt ướt, cốm sát qua rây dễ dàng, cốm tạo thành có nhiều hạt, kích thước khá đều, chảy tốt khi được quan sát bằng cảm quan. Sấy cốm ở 50°C, sửa hạt, sấy đến khi cốm đạt ẩm và ghi nhận kết quả ở bảng 3. Tiến hành trộn cốm đã sửa với tá dược trơn chảy. Cốm hoàn tất được đóng nang và được đánh giá các chỉ tiêu về độ ẩm, đồng đều khối lượng và độ rã. Sau thời gian 2 tháng, công thức

3.1.3. Xây dựng công thức

- Lựa chọn liều dùng: Theo ĐĐVN V, liều dùng lá Muồng trâu là 4-5 g/ ngày, với hiệu suất chiết cao EtOH 96% là 6,3% thì lượng cao dự kiến là 0,25 g/viên (tương ứng 0,11 g ADC) và sẽ dùng 8-10 viên/ngày và chọn nang số 0 cho dễ sử dụng.

- Cỡ lô khảo sát: 100 viên nang.

- Khảo sát thành phần công thức

có độ ẩm đạt sẽ tiếp tục thực hiện chỉ tiêu định lượng và độ hòa tan hoạt chất. Các công thức có độ ẩm đạt sau 2 tháng bao gồm các công thức (CT): **CT1, CT3, CT5, CT8 và CT9**. Độ hòa tan hoạt chất được khảo sát ở các môi trường có pH khác nhau, ghi nhận kết quả các công thức có độ hòa tan hoạt chất cao nhất ở môi trường đệm pH 8,0 trong 2 giờ.

Bảng 5. Kết quả các chỉ tiêu thử nghiệm các công thức trong khảo sát tá dược đơn

Công thức	CT1	CT3	CT5	CT8	CT9
Độ rã (phút)	2 – 4				
Khối lượng trung bình (mg)	574	566	452	431	435
Khối lượng nhỏ nhất (mg)	551	526	419	402	400
Khối lượng lớn nhất (mg)	598	581	488	468	461
RSD (%)	2,9%	4,0%	5,4%	5,4%	11,5%
Độ ẩm (%)	2,71	2,81	3,24	3,49	3,21
Độ ẩm sau 2 tháng (%)	4,73	4,92	4,85	5,00	4,82
Độ hòa tan anthranoid ở môi trường pH 1,2 (%)	9,41	11,2	11,5	15,5	11,4
Độ hòa tan anthranoid ở môi trường đệm pH 6,8 (%)	17,6	20,6	18,3	29,7	20,2
Độ hòa tan anthranoid ở môi trường đệm pH 7,4 (%)	22,9	25,1	19,8	33,8	27,9
Độ hòa tan anthranoid ở môi trường đệm pH 8,0 (%)	24,3	27,8	22,3	38,6	30,2

Hầu hết các anthraquinone glycosid là các phenol nên có tính acid yếu. Ở môi trường ruột non có tính hơi kiềm nên độ hòa tan của hợp chất này tăng, vì vậy nghiên cứu tiến hành ở pH ruột non [8].

Nhận xét: theo kết quả ghi nhận ở Bảng 5, các viên nang bào chế từ các công thức có độ rã là 2-4 phút và đạt yêu cầu (≤ 30 phút), độ đồng đều khối lượng đạt khoảng $\pm 7,5\%$ (trừ CT9), độ ẩm

trước và sau thời gian 2 tháng đều đạt ($\leq 5\%$). Công thức 8 (**CT8**) có độ hòa tan hoạt chất cao hơn các công thức còn lại ở các môi trường thử nghiệm. Ở môi trường đệm pH 8,0, công thức 8 (**CT8**) có độ hòa tan cao nhất (38,6%), tuy nhiên độ hòa tan này chưa đạt yêu cầu (vì $< 70\%(Q)$), nguyên nhân có thể do hạt cốm không rã tốt và hoạt chất có độ tan thấp trong môi trường đệm. Công thức 8 (**CT8**) được dùng để khảo sát tá dược rã và tá dược trợ tan.

+ Khảo sát tá dược rã

Bảng 6. Các công thức khảo sát tá dược rã

Công thức	CT10 (%)	CT11 (%)	CT12 (%)
Cao đặc Muồng trâu	49,4	48,7	47,4
Calci carbonat	18,3	17,7	16,4
Avicel PH 102	29,3	28,6	27,2
Natri starch glycolat	2	4	8
Magnesi stearat	1	1	1
Ethanol 96%	vđ	vđ	vđ

Bảng 7. Kết quả các chỉ tiêu thử nghiệm các công thức trong khảo sát tá dược rã

Công thức	CT10 (%)	CT11 (%)	CT12 (%)
Độ rã (phút)	2 – 3,5		
Độ ẩm (%)	2,81	3,15	3,24
Khối lượng trung bình (mg)	435	435	437
Khối lượng nhỏ nhất (mg)	413	410	417
Khối lượng lớn nhất (mg)	461	457	449
RSD (%)	4,0%	4,1%	3,5%
Độ hòa tan (%)	48,9	59,9	61,2

Nhận xét: theo kết quả ghi nhận ở Bảng 7, các viên nang bào chế từ các công thức có độ rã là 2-3,5 phút và đạt yêu cầu (≤ 30 phút), độ đồng đều khối lượng đạt (dao động khối lượng nằm trong khoảng $\pm 7,5\%$), độ ẩm đạt ($\leq 5\%$). Khi tỷ lệ SSG tăng lên trong công thức (2 - 8%), độ hòa tan của hoạt chất cũng tăng theo, tuy nhiên với nồng độ

4% và 8%, độ hòa tan tăng không tăng đáng kể (chênh lệch 1,28%), vì vậy lựa chọn SSG 4% trong công thức 11 (**CT11**) có độ hòa tan chưa đạt theo yêu cầu Phụ lục 11.4, DDVN V nên dùng thêm chất trợ tan và khảo sát tỷ lệ sử dụng trong công thức nhằm tăng độ hòa tan hoạt chất.

+ Khảo sát tá dược trợ tan

Bảng 8. Các công thức khảo sát tá dược trợ tan

Công thức	CT13 (%)	CT14 (%)
Cao đặc	48,4	48
Calci carbonat	17,3	17
Avicel PH 102	28,3	28
Natri starch glycolat	4	4
Natri lauryl sulfat	1	2
Magnesi stearat	1	1
Ethanol 96%	vđ	vđ

Bảng 9. Kết quả các chỉ tiêu thử nghiệm các công thức trong khảo sát tá dược trợ tan

Công thức	CT13	CT14
Độ rã (phút)	2 – 3,2	
Độ ẩm (%)	4,04	4,26
Khối lượng trung bình (mg)	442	440
Khối lượng nhỏ nhất (mg)	421	416
Khối lượng lớn nhất (mg)	460	461
RSD (%)	3,3%	3,8%
Độ hòa tan (%)	68,5	78,7

Nhận xét: theo kết quả ghi nhận ở Bảng 9, các viên nang bào chế từ các công thức có độ rã đạt (≤ 30 phút), độ đồng đều khối lượng đạt (dao động khối lượng nằm trong khoảng $\pm 7,5\%$), độ ẩm đạt ($\leq 5\%$). Độ hòa tan hoạt chất của công thức có tá dược SLS tăng đáng kể (từ 61,2% lên 78,7% đối với tỷ lệ SLS 2%), vì vậy tiến hành thực hiện với cỡ lô 1000 viên nang dựa trên công thức 14 (**CT14**) và ghi nhận các thông số khác

của cốm như đo góc nghi bằng phễu thủy tinh và tỷ trọng gỗ bằng ống đong [9].

Cốm hoàn tất có tỷ trọng biểu kiến và tỷ trọng gỗ lần lượt là 0,60 và 0,68. Góc nghi $\alpha = 26^\circ$, khối bột có khả năng chảy tốt, hạn chế khả năng dính thiết bị đóng nang, đảm bảo độ đồng khối lượng khi đóng nang. Các chỉ tiêu và công thức cuối cùng đã được xây dựng thể hiện ở Bảng 10 và Bảng 11.

Bảng 10. Các chỉ tiêu của công thức viên nang chứa cao chiết Muồng trâu đã xây dựng

Chỉ tiêu	Thông số
Độ rã (phút)	3,2
Độ ẩm (%)	4,26
Khối lượng trung bình (mg)	440
Khối lượng nhỏ nhất (mg)	416
Khối lượng lớn nhất (mg)	461
RSD (%)	3,8%
Độ hòa tan (%)	78,7
Tỷ trọng biểu kiến	0,60
Tỷ trọng gỗ	0,68
Góc nghi	26

Bảng 11. Thành phần viên nang chứa cao chiết Muồng trâu đã xây dựng

Thành phần	Khối lượng (mg)	Hàm lượng (%)	Hàm lượng ADC (mg)	% ADC/viên
Cao đặc	211,2	48	98,2	22,3
Calci carbonat	74,8	17		
Avicel PH 102	123,2	28		
Natri starch glycolat	17,6	4		
Natri lauryl sulfat	8,8	2		
Magnesi stearat	4,4	1		
Ethanol 96%	vừa đủ	vừa đủ		

3.2. Bàn luận

Ở Việt Nam, Muồng trâu mọc hoang và được trồng nhiều nơi, vì vậy đây là nguồn nguyên liệu rất dễ kiếm, rẻ tiền. Muồng trâu là dược liệu có nhiều tác dụng sinh học có giá trị, đã được biết đến và sử dụng trong dân gian từ rất lâu, dùng chữa các bệnh ngoài da, tiêu hóa, thần kinh,... [4]. Tuy nhiên, với cách dùng trong truyền thống sẽ mang lại nhiều nhược điểm như phải dùng với liều lượng quá lớn, mất thời gian để chuẩn bị bài thuốc cho mỗi lần sử dụng, mùi vị khó chịu, không sẵn sàng để dùng. Hơn nữa, cho đến ngày nay, việc sử dụng nguồn nguyên liệu này trong các dạng bào chế dược phẩm hiện đại vẫn chưa được chú ý nhiều mặc dù đã có rất nhiều công trình nghiên cứu chứng minh các tác dụng dược lý mà dược liệu này mang lại. Việc xây dựng công thức có chứa Muồng trâu dưới dạng bào chế hiện đại là dạng viên nang cứng nhằm ứng dụng được những lợi ích vốn có của dược liệu Muồng trâu.

Mục đích phối hợp các thành phần trong công thức nhằm mục đích hạn chế sự hút ẩm của cao, giảm thời gian rã của cốm và độ hòa tan hoạt chất để cho tác dụng trị liệu. Với xu hướng tối giản các thành phần trong công thức bào chế, việc sử dụng tá dược đa năng và chỉ cần sử dụng với tỷ lệ nhỏ để đưa được toàn bộ lượng hoạt chất trong một viên, hạn chế việc dùng quá nhiều viên trong một lần mà công thức vẫn đáp ứng được các tiêu chuẩn trong quá trình sản xuất và kiểm nghiệm. Hơn nữa, việc sử dụng quá nhiều

tá dược trong một công thức, gây ra nhiều bất lợi trong quá trình sản xuất như tốn nhiều chi phí, phức tạp hóa quy trình sản xuất, nghiên cứu độ ổn định, tương tác khó khăn,... Đây là một yếu tố được chú trọng trong quá trình xây dựng công thức. Dựa vào đặc tính cao dược liệu có tính dính nên không sử dụng tá dược dính mà sử dụng ethanol 96% để hòa tan cao đặc, đây là dung môi đã dùng để chiết cao đặc Muồng trâu, vì vậy cao sẽ được hòa tan một cách dễ dàng và dễ bay hơi trong quá trình sấy cốm giúp tiết kiệm thời gian sấy.

Mặc dù dạng bào chế hiện đại đã khắc phục được nhược điểm của dạng bào chế cổ điển, tuy nhiên, một nhược điểm là khối lượng cao sử dụng lớn hơn rất nhiều khi được so sánh với hoạt chất hóa dược, do đó, tỷ lệ phần trăm cao trong một công thức thường rất lớn. Calci carbonat là tá dược độn có khả năng giúp hạn chế nhược điểm hút ẩm của cao đặc dược liệu. Tuy nhiên khi sử dụng với tỷ lệ lớn sẽ gây ra khối cốm quá cứng, khó xát hạt, cao khó phân tán đồng đều, giảm độ hòa tan, v.v... Vì vậy sử dụng tá dược calci carbonat cùng với tá dược Avicel PH 102 để khắc phục nhược điểm này. Ngoài ra, dùng thêm natri starch glycolat và natri lauryl sulfat giúp tăng khả năng rã và độ hòa tan của hoạt chất để cho tác dụng trị liệu. Sử dụng thêm magnesi stearat làm tăng tính trơn chảy khi đóng thuốc vào nang, giảm hiện tượng dính trong quá trình đóng nang, đảm bảo độ đồng đều khối lượng. Ngoài ra, magnesi stearat còn có khả năng tạo

lớp màng ngoài sơ nước quanh các hạt cốt sau khi sữa hạt sẽ giúp hạn chế sự hút ẩm làm tăng ổn định viên nang.

Với liều 0,25 g cao/lần sử dụng, chỉ sử dụng 1 viên/1 lần/1 ngày, hạn chế được việc sử dụng quá nhiều viên cùng một lúc, làm tăng sự tuân thủ điều trị.

4. Kết luận

Dung môi ethanol 96% được lựa chọn để điều chế cao đặc Muồng trâu với hàm lượng anthranoid cao nhất, bằng phương pháp ngâm lạnh kết hợp siêu âm lần chiết đầu. Công thức và quy trình bào chế viên nang Muồng trâu ở quy mô phòng thí nghiệm đã được xây dựng. Công thức viên nang với các thành phần bao gồm cao đặc (48%), tá dược calci carbonat (17%), Avicel PH 102 (28%), natri starch glycolat (4%), natri lauryl sulfat (2%) và magnesi stearat (1%). Các chỉ tiêu như độ đồng đều khối lượng, độ rã đạt theo tiêu chuẩn chất lượng chung của viên nang cứng, ĐĐVN V và độ hòa tan anthranoid đạt trung bình 78,7% (từ 77,4% đến 80,1%) trong vòng 2 giờ.

Tài liệu tham khảo

- [1] Alhossan A., et al. (2020). "Satisfaction Levels concerning Current Chronic Constipation Treatment Options in Saudi Arabia". *Gastroenterology research and practice* (2), 1-6.
- [2] Gritsanapan W., et al. (2009). "Standardized Senna alata leaf extract". *Journal of Health Research*, 23(2), 59-64.
- [3] Yến HK., et al. (2021). "Khảo sát khả năng kháng oxy hóa và kháng khuẩn của cây muồng trâu và mai dương tại Kiên giang". *TNU Journal of Science and Technology* 226(07), 166-74.
- [4] Bích, Đ. H, Tập, N. Hiền, P. V., và cộng sự. (2017). *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam* (tập II). Hà Nội: Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, tr. 319-322.
- [5] Maruyama, M., Kamimura, K., Sugita, M., Nakajima, N., Takahashi, Y., Isokawa, O., & Terai, S. (2019). *The Management of Constipation: Current Status and Future Prospects*. IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.83467 .
- [6] Tamura A., et al. (2016), "Prevalence and self-recognition of chronic constipation: results of an internet survey". *Journal of neurogastroenterology and motility* 22(4), 677-687.
- [7] Hội đồng Dược điển - Bộ Y tế. (2018). *Dược điển Việt Nam V*. Tập 2. Hà Nội: NXB Y Học.
- [8] Wang, D., Wang, X. H., Yu, X., Cao, F., Cai, X., Chen, P., ... & Wang, X. (2021). "Pharmacokinetics of anthraquinones from medicinal plants". *Frontiers in pharmacology*. 12, 638993.
- [9] Nghiệm, L. Q., Hóa, H. V. (2008). *Bào chế và sinh dược học* (tập II). Hà Nội: Nhà xuất bản Giáo dục; tr. 233-238.