

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ BỘT CAO KHÔ GIẢI THỬ KHANG TỪ BÀI THUỐC BẠCH HỔ NHÂN SÂM THANG

*Ngô Thị Tuyết Mai¹; Hồ Bá Ngọc Minh¹; Nguyễn Quỳnh Hoa²
Đặng Trường Giang²; Vũ Bình Dương¹*

TÓM TẮT

Mục tiêu: nghiên cứu xây dựng quy trình bào chế và đánh giá tiêu chuẩn chất lượng bột cao khô Giải thử khang bằng phương pháp phun sấy. *Đối tượng và phương pháp:* bào chế cao khô giải thử khang từ bài thuốc Bạch hổ nhân sâm thang gia vị bằng phương pháp phun sấy ly tâm tốc độ cao, đánh giá tiêu chuẩn chất lượng bột cao khô qua các thông số: hình thái, tỷ trọng biểu kiến, chỉ số nén CI, độ ẩm của bột. *Kết quả:* đã khảo sát được các điều kiện thích hợp cho phun sấy cao khô Giải thử khang gồm: tá dược hỗ trợ phun sấy maltodextrin:aerosil (2:8) ở tỷ lệ 0,2:1, tỷ lệ chất rắn trong dịch phun 13,7% ± 2%, nhiệt độ phun sấy 140°C, tốc độ cấp dịch 30 ml/phút; áp suất bơm nén 0,2 Mpa. Các điều kiện đã khảo sát cho thấy bột cao khô Giải thử khang thu được khô tơi, trơn chảy tốt, hiệu suất thu hồi hoạt chất và hiệu suất phun sấy lần lượt là: 96,64% và 89,12%. *Kết luận:* đã khảo sát xây dựng được quy trình phun sấy và đánh giá được tiêu chuẩn chất lượng bột cao khô. Kết quả này là cơ sở khoa học cho việc bào chế thành các dạng sản phẩm từ bột cao khô Giải thử khang.

* Từ khóa: Cao khô Giải thử khang; Bạch hổ nhân sâm thang; Phun sấy ly tâm.

Study on Preparing Gai Thu Khang Dried Extract Powder by Spray Drying from Bach Ho Nhan Sam Remedy

Summary

Objectives: To study preparing and rating quality Gai thu khang dry spraying extract. *Materials:* Extended Bach ho nhan sam remedy. *Method:* Preparing Gai thu khang dried extract powder use spray-drying method, which is rated quality by: formality, density, compression index, humidity. *Results:* The optimal condition in-process including: The mixture supported excipients was maltodextrin/aerosil (20/80, w/w) at ratio of excipient/solid of liquid extract as 0.2/1; the inlet temperature was 140°C; speed of feed was 30 mL/minute. Applying this condition to manufacture Gai thu khang dried spraying extract, the yield of recovery substance and spray drying procedure was 96.64% and 89.21%, respectively. *Conclusion:* This procedure will be a scientific reference to prepare many products from Gai thu khang dried extract powder.

* *Keywords:* Gai thu khang dried; Bach ho nhan sam remedy; Spray-drying.

1. Học viện Quân y

2. Trung Tâm Mua sắm tập trung Thuốc Quốc gia/ Bộ Y tế

Người phản hồi (Corresponding): Vũ Bình Dương (vbduong2978@gmail.com)

Ngày nhận bài: 20/12/2018; Ngày phản biện đánh giá bài báo: 14/01/2019

Ngày bài báo được đăng: 16/01/2019

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bài thuốc Bạch hổ Nhân sâm thang nguyên mẫu gồm các vị thuốc Thạch cao (*Gypsum*), Cam thảo (*Radix glycyrrhizae*), Tri mẫu (*Rhizoma Anemarrhenae*), Nhân sâm (*Radix Ginseng*), Ngạnh mễ (*Semen Oryzae Sativae*), là bài thuốc cổ phương có tác dụng thanh nhiệt giải thử, trấn kinh, sinh tân, chỉ khát. Tuy nhiên, để tăng thêm tác dụng tăng sức bền cơ tim cũng như khả năng chịu đựng gánh nặng nhiệt bởi nắng nóng do biến đổi khí hậu đã gia thêm vị Đan sâm (*Radix Salviace lactiflorae*). Bài thuốc đã được nghiên cứu tác dụng dược lý trên động vật thực nghiệm và thử lâm sàng cho thấy có kết quả khả quan trong điều trị say nắng say nóng [3, 4]. Nghiên cứu cũng chỉ ra các thành phần có tác dụng hạ nhiệt chủ yếu như mangiferin, sarsapogenin trong Tri mẫu, ion canxi trong Thạch cao [5]. Tuy nhiên, bài thuốc này cơ bản đang sử dụng dưới dạng thuốc sắc, có nhiều nhược điểm: thể tích cồng kềnh, khó vận chuyển, bảo quản, sử dụng, độ ổn định không cao và khó xây dựng tiêu chuẩn chất lượng... Để khắc phục các nhược điểm này, nghiên cứu bào chế thành bột cao khô là giải pháp làm tiền đề để phát triển các dạng bào chế hiện đại như viên nang, viên nén. Chúng tôi thông báo kết quả nghiên cứu bào chế bột cao khô Giải thử khang từ dạng cao lỏng, tiến tới ứng dụng sản phẩm này trong bào chế các dạng thuốc viên.

NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**1. Nguyên vật liệu, hóa chất và thiết bị nghiên cứu.**

- Các dược liệu Nhân sâm, Tri mẫu, Đan sâm, Ngạnh mễ, Cam thảo và Thạch cao (Công ty Dược liệu Sơn Lâm) đạt tiêu chuẩn cơ sở.

- Chuẩn mangiferin (Viện Kiểm nghiệm, Bộ Y tế).

- Máy phun sấy LPG5 (Trung Quốc); máy chiết siêu âm gia nhiệt Sineo Ultrawave 1000; cân phân tích Meller độ chính xác 0,1 mg, máy đo hàm ẩm tự động SHIMADZU MOC 63u (Nhật); máy đo quang phổ UV-VIS Biochrom Libra S70 PC (Anh). Một số hoá chất, dụng cụ khác đạt tiêu chuẩn phòng thí nghiệm.

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Phương pháp chiết xuất: chiết mangiferin (Mf) và các hoạt chất tan trong cồn bằng phương pháp siêu âm với điều kiện đã khảo sát [1] gồm: dung môi chiết ethanol 40°, thời gian chiết 30 phút, nhiệt độ chiết 60 - 70°C, số lần chiết 2 lần với tỷ lệ dung môi/dược liệu 11:1.

- Phương pháp định lượng: định lượng mangiferin trong dịch chiết bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) [2].

- Bào chế bột cao khô Giải thử khang: Bột cao khô Giải thử khang được bào chế bằng kỹ thuật phun sấy, tiến hành khảo sát các thông số kỹ thuật ảnh hưởng đến quá trình phun gồm: tá dược hỗ trợ phun sấy, nhiệt độ đầu vào của buồng phun, hàm lượng chất rắn của dịch phun sấy, tốc độ cấp dịch phun. [6, 7, 8].

- Chỉ tiêu lựa chọn thông số cho quy trình phun sấy:
- + Đặc tính vật lý của bột: hình thái bột, hàm ẩm, tỷ trọng, chỉ số nén.
- + Hàm lượng mangiferin trong bột cao khô: định lượng bằng phương pháp HPLC.
- + Hiệu suất thu hồi hoạt chất:

$$H_{HC} (\%) = \frac{\text{Hàm lượng Mf } (\mu\text{g/g}) \text{ trong bột phun sấy}}{\text{Hàm lượng Mf } (\mu\text{g/g}) \text{ theo lý thuyết}} \times 100$$

- + Hiệu suất phun sấy (%):

$$H_{PS} (\%) = \frac{\text{Khối lượng cao khô thu được (g)}}{\text{Khối lượng cao khô theo lý thuyết (g)}} \times 100$$

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Kết quả chiết xuất cao lỏng Giải thử kháng.

Tiến hành chiết xuất 03 mẻ khác nhau với cùng nguyên liệu bài thuốc Bạch hổ nhân sâm thang gia vị, mỗi mẻ 1000 g nguyên liệu với quy trình đã được tối ưu hóa như sau:

- Phương pháp chiết: chiết siêu âm.
- Dung môi chiết: cồn 40°C.
- Tỷ lệ dược liệu/dung môi (g/ml): 1/11.
- Thời gian chiết: 30 phút.
- Nhiệt độ chiết: 65°C.
- Số lần chiết: 02.

Gộp phần dịch chiết lần 1 và 2 trộn đều, lấy mẫu và tiến hành định lượng Mf trong dịch chiết, từ đó tính ra khối lượng chiết được.

Bảng 1: Kết quả chiết xuất Mf từ bài thuốc Bạch hổ nhân sâm thang gia vị.

Mẻ	Khối lượng dược liệu (g)	Khối lượng Mf trong dược liệu (mg)	Thể tích dịch chiết thu được (lít)	Khối lượng Mf thu được trong dịch chiết (mg)	Hiệu suất chiết (%)
1	1000,43	267,61	18,96	255,14	95,34
2	1000,30	267,58	18,66	251,55	94,01
3	1001,16	267,81	18,54	260,15	97,14
$\bar{X} \pm SD$				255,61 ± 4,31	95,49 ± 1,57
RSD (%)				1,69	1,64

Khối lượng Mf thu được trung bình 255,61 ± 4,31 mg, tương ứng với hiệu suất chiết đạt 95,49 ± 1,57%, với RSD = 1,64% (< 2%). Chứng tỏ quy trình chiết suất có độ lặp lại cao.

2. Kết quả xây dựng điều kiện cô cao loại tạt.

Sau khi chiết xuất, gộp dịch chiết, tiến hành cô đặc và loại tạt.

Bảng 2: Kết quả chiết xuất, cô đặc và loại tạt của cao lỏng Giải thử kháng.

Loại dịch chiết	Số lượng	Tỷ lệ CR (%)	Hàm lượng Mf (mg/g)	Khối lượng Mf (mg)	Hiệu suất (%)
Dược liệu	3000,86 g	-	0,2675 mg/g	267,73	-
Dịch chiết	56,16 l	-	0,00455 mg/ml	255,61	95,49
Cao giải thử kháng 1:1	3168,3 g	13,7	0,076 mg/g	240,55	94,11

Cao giải thử kháng 1:1 đã loại tạt có tỷ lệ chất rắn 13,7%; hàm lượng hoạt chất Mf 0,076 mg/g và đạt được hiệu suất cô cao 94,11%. Như vậy, với quy trình loại tạt theo phương pháp này, lượng hoạt chất bị hao hụt không đáng kể. Vì vậy, có thể sử dụng cao lỏng 1:1 đã loại tạt theo quy trình trên để tiến hành khảo sát bào chế cao khô Giải thử kháng ở giai đoạn tiếp theo.

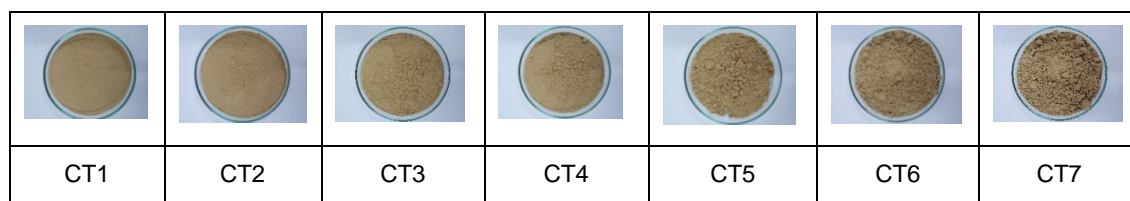
2. Ảnh hưởng của tá dược hỗ trợ phun sấy đến hiệu suất và chất lượng sản phẩm.

Khảo sát ảnh hưởng của loại và tỷ lệ tá dược hỗ trợ phun sấy gồm maltodextrin (MD) và aerosil (AE) đến quá trình phun sấy bào chế bột cao khô như sau: không dùng tá dược, chỉ dùng MD, cùng kết hợp MD/AE (80:20), MD/AE (60:40), MD/AE (50:50), MD/AE (40:60), AE. Phun sấy trong cùng điều kiện tỷ lệ tá dược/chất rắn (TD/CR) là 0,2; nhiệt độ đầu vào 140°C, tốc độ cấp dịch 30 ml/phút; áp suất dòng khí 0,2 MPa.

Bảng 3: Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tá dược hỗ trợ phun sấy tới hiệu suất và đặc tính bột cao khô Giải thử kháng.

Mẫu thử	Tỷ lệ phối hợp MD/AE	Chỉ tiêu chất lượng cao khô Giải thử kháng					
		Độ ẩm (%)	Tỷ trọng (g/ml)	Chỉ số nén Cl	Hiệu suất phun sấy (%)	Hiệu suất thu hồi (%) Mf	Hình thức cảm quan
CT1	AE	4,16	0,81	20,34	89,12	93,35	Bột khô, tơi, màu nâu, mùi thơm đặc trưng
CT2	AE:MD (80/20)	4,01	0,82	23,27	89,54	96,64	Bột khô, tơi, màu nâu, mùi thơm đặc trưng
CT3	AE:MD (60/40)	4,12	0,89	27,71	87,60	95,56	Bột khô tơi, màu nâu, mùi thơm đặc trưng

CT4	AE:MD (50/50)	4,57	0,83	31,17	83,14	93,70	Bột khô, tơi vừa, màu nâu, mùi thơm đặc trưng
CT5	AE:MD (40/60)	4,66	0,86	33,63	81,81	95,44	Bột khô, màu nâu, mùi thơm đặc trưng
CT6	AE:MD (20/80)	4,67	0,83	37,08	80,01	94,21	Bột khô, màu nâu, mùi thơm đặc trưng
CT7	MD	4,89	0,88	41,27	79,25	95,80	Bột hơi khô, màu nâu, mùi thơm đặc trưng



Hình 1: Hình ảnh bột cao khô của các mẫu.

Tá dược hỗ trợ phun sấy có ảnh hưởng lớn đến chất lượng bột cao khô giải thử khô. Các công thức đều cho hàm ẩm < 5%, phù hợp với yêu cầu của bột cao khô. Khi bổ sung tá dược (CT1-CT7) đã cải thiện đáng kể chất lượng của bột cao khô bao gồm cả hiệu suất phun sấy và hiệu suất thu hồi Mf. Chứng tỏ, tá dược có vai trò làm giảm bám dính thiết bị và có khả năng bảo vệ hoạt chất. Maltodextrin là tá dược hỗ trợ phun sấy cho sản phẩm cao khô có hàm lượng Mf cũng như hiệu suất thu hồi hoạt chất cao hơn, nhưng lại cho bột cao khô có chất lượng kém hơn và hiệu suất phun sấy thấp hơn so với khi sử dụng tá dược hỗ trợ phun sấy là aerosil, thể hiện ở chỗ: càng tăng tỷ lệ aerosil trong công thức, độ ẩm của bột sản phẩm càng giảm, tỷ trọng biểu kiến của

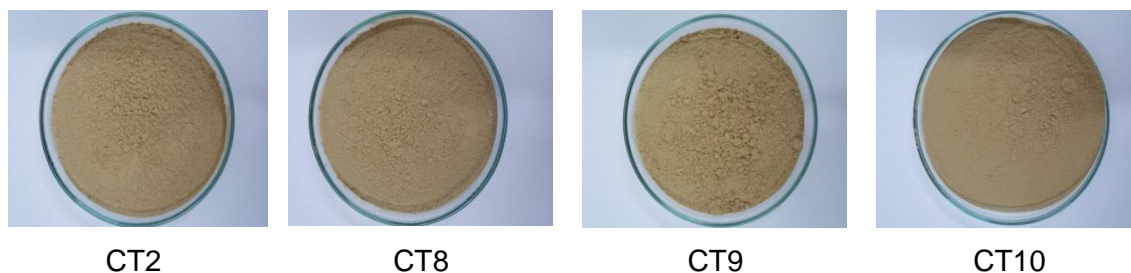
khối bột càng lớn, chỉ số nén CI càng thấp tức là khả năng trơn chảy càng tăng, hiệu suất phun sấy càng cao. Kết quả này cho thấy, CT2 là công thức đáp ứng được tốt nhất các chỉ tiêu về hàm lượng và hiệu suất Mf trong bột cao khô, cũng như hiệu suất phun sấy, tỷ trọng và chỉ số nén CI. Vì vậy, lựa chọn CT2 để tiến hành các khảo sát tiếp theo.

3. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược hỗ trợ phun sấy.

Từ CT2, tiếp tục khảo sát tỷ lệ của tá dược hỗ trợ phun sấy so với hàm lượng chất rắn trong cao lỏng 1:1. Tỷ lệ khảo sát lần lượt: 0,5; 0,4; 0,3; 0,2; tiến hành trên cùng điều kiện: MD:AE (20:80), hàm lượng chất rắn trong dịch phun 13,7%, nhiệt độ đầu vào 140°C, tốc độ cấp dịch 30 ml/phút.

Bảng 4: Kết quả đánh giá ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược hỗ trợ phun sấy đến hiệu suất và đặc tính của sản phẩm.

Mẫu thử	Tỷ lệ TD/CR	Chỉ tiêu chất lượng cao khô Giải thử kháng					
		Độ ẩm (%)	Tỷ trọng (g/ml)	Chỉ số nén CI	Hiệu suất phun sấy (%)	Hiệu suất thu hồi (%) Mf	Hình thức cảm quan
CT2	0,2	4,16	0,81	20,34	89,12	96,64	Bột khô, tơi, màu nâu, mùi thơm đặc trưng
CT8	0,3	4,34	0,83	23,27	88,45	93,18	Bột khô, tơi, màu nâu, mùi thơm đặc trưng
CT9	0,4	4,68	0,86	27,71	87,57	92,91	Bột khô tơi, màu nâu, mùi thơm đặc trưng
CT10	0,5	5,03	0,88	31,17	85,12	91,64	Bột khô, tơi, màu nâu, mùi thơm đặc trưng



Hình 2: Hình ảnh bột cao khô ở tỷ lệ tá dược khác nhau.

Tỷ lệ TD/CR ảnh hưởng đáng kể đến đặc tính bột cao khô, hiệu suất phun sấy và hiệu suất thu hồi hoạt chất. Khi tăng tỷ lệ TD/CR, hàm lượng Mf giảm, đồng thời độ ẩm của khối bột lại tăng lên làm giảm tỷ trọng của bột cao khô, làm tăng chỉ số nén CI, khả năng trơn chảy của khối bột giảm đi, dẫn đến hiệu suất phun sấy và hiệu suất thu hồi Mf cũng giảm theo.

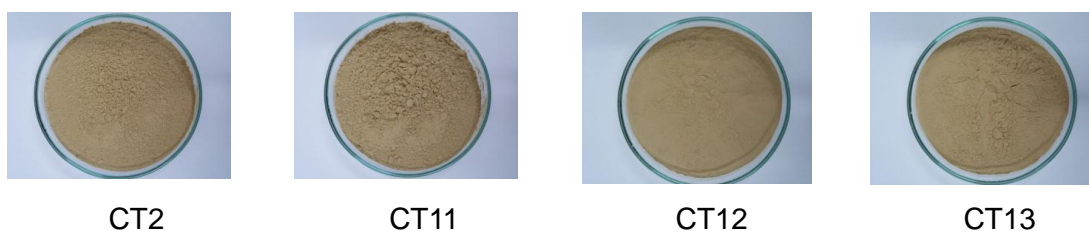
Từ những đánh giá trên, lựa chọn CT2 cho các khảo sát tiếp theo vì: sản phẩm có hàm ẩm thấp, khả năng trơn chảy cao, hiệu suất phun sấy cao và hàm lượng Mf cao, thuận lợi cho quá trình bào chế sau này khi thiết kế công thức viên.

4. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của yếu tố nhiệt độ đến phun sấy.

Tiến hành phun sấy bột cao khô ở các điều kiện nhiệt độ khác nhau từ 120 - 150⁰C.

Bảng 5: Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ đầu vào đến hiệu suất và đặc tính sản phẩm.

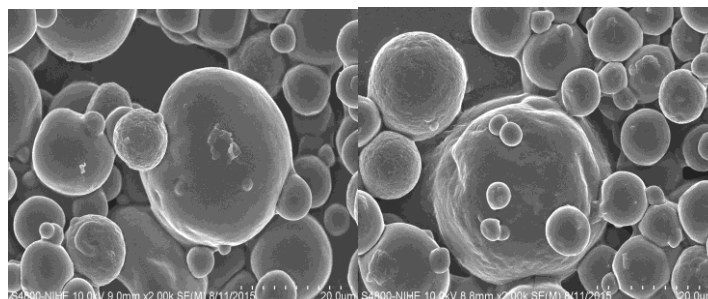
Mẫu thử	Nhiệt độ đầu vào (°C)	Chỉ tiêu chất lượng cao khô Giải thử kháng					Hình thức cảm quan
		Độ ẩm (%)	Tỷ trọng (g/ml)	Chỉ số nén CI	Hiệu suất phun sấy (%)	Hiệu suất thu hồi (%) Mf	
CT2	140	4,16	0,81	20,34	89,12	96,64	Bột khô, tơi, màu nâu, mùi thơm đặc trưng
CT11	120	5,15	0,83	23,27	84,77	93,67	Bột khô, tơi, màu nâu, mùi thơm đặc trưng
CT12	130	4,99	0,86	27,71	85,59	92,48	Bột khô tơi, màu nâu, mùi thơm đặc trưng
CT13	150	4,05	0,88	31,17	87,11	94,09	Bột khô, tơi, màu nâu hơi sẫm, mùi thơm đặc trưng



Hình 3: Bột cao khô của CT2, CT11, CT12, CT13.

Nhiệt độ đầu vào có ảnh hưởng đến hàm ẩm của bột cao khô, dẫn đến ảnh hưởng đến độ trơn chảy của cao. Khi nhiệt độ đầu vào của quá trình phun sấy càng thấp, hàm ẩm của cao càng tăng, độ trơn chảy kém hơn và hiệu suất phun sấy giảm. Hiệu suất thu hồi hoạt chất cũng chịu ảnh hưởng nhưng không nhiều. Từ các kết quả khảo sát trên có thể thấy nhiệt độ đầu vào thích hợp nhất cho quá trình phun sấy là 140°C và CT2 là công thức tối ưu nhất cho quá trình phun sấy.

Tiến hành chụp kính hiển vi quét điện tử (SEM) để quan sát kích thước tiểu phân.



Hình 4: Hình ảnh chụp SEM cấu trúc bột cao khô Giải thử kháng.

Bột cao khô Giải thử kháng có dạng hình cầu, bề mặt nhẵn nheo, xốp, kích thước tiểu phân 20 - 70 μm , phân bố khá đồng nhất. Vì vậy, bột có khả năng trộn chảy tốt, phù hợp cho sản xuất các dạng thuốc viên từ bột cao khô Giải thử kháng.

Từ kết quả khảo sát trên đã xác định được các thông số của quy trình bào chế bột cao khô Giải thử kháng bằng phương pháp phun sấy như sau: chất mang thêm vào là hỗn hợp maltodextrin/aerosil (20:80) với tỷ lệ TD/CR trong cao là 0,2; nhiệt độ phun sấy 140°C , tốc độ cấp dịch 30 ml/phút, áp suất bơm nén 0,2 Mpa.

KẾT LUẬN

Đã xây dựng quy trình bào chế bột cao khô Giải thử kháng từ bài thuốc Bạch hổ nhân sâm thang gia vị bằng phương pháp phun sấy. Trong đó đã khảo sát được các điều kiện thích hợp cho phun sấy cao khô Giải thử kháng gồm: tá dược hỗ trợ phun sấy maltodextrin:aerosil (20:80) ở tỷ lệ 0,2:1, nhiệt độ phun sấy 140°C , tốc độ cấp dịch 30 ml/phút, áp suất bơm nén 0,2 Mpa. Các điều kiện đã khảo sát cho thấy bột cao khô Giải thử kháng thu được khô toại, trộn chảy tốt, hiệu suất thu hồi hoạt chất và hiệu suất phun sấy lần lượt là: 96,64% và 89,12%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Bình Dương, Ngô Thị Tuyết Mai, Nguyễn Sơn Nam. Tối ưu hóa quá trình chiết xuất mangiferin từ bài thuốc Bạch hổ nhân

sâm thang gia vị - GN16 bằng phần mềm tin học modde 8.0. Tạp chí Y học Việt Nam. 2018, 466 (2), tr.98-101.

2. Vũ Bình Dương, Nguyễn Xuân Trung, Ngô Xuân Trinh, Phạm Văn Hiến, Ngô Thị Tuyết Mai. Nghiên cứu định lượng mangiferin trong tri mẫu (*Rhizoma anemarrhenae*) bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Tạp chí Dược học. 2017,6, tr.29-33.

3. Ren L.X, Luo Y.F, Li X, Wu Y.L. Antidepressant activity of sarsasapogenin from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge (Liliaceae). Pharmazie. 2007, 62, pp.78-79.

4. Chien-Jung L, Yi-Chang S, Cheng-Hung L, Tsai-Chung L, Yu C, Sunny. Bai-Hu-Tang, ancient Chinese medicine formula may provide a new complementary treatment option for sepsis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013.

5. Youn U.J, Jang J.E, Nam J.W, Lee Y.J, Son Y.M, Shin H.J, Han A.R, Chang J, Seo E.K. Anti-respiratory syncytial virus (RSV) activity of timosaponin AIII from the rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides*. J Med Plants Res. 2011, 5, pp.1062-1065.

6. Krzysztof C, Krzysztof S. Reviews: Spray drying technique, II. Current applications in Pharmaceutical technology. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2010, 99 (2).

7. María José Fabra et al. Effect of maltodextrins in the water-content-water activity-glass transition relationships of noni (*Morinda citrifolia* L.) pulp powder. Journal of Food Engineering 2011, 103, pp.47-51.

8. Mujumdar A.S, WooM.W, Daud W.R.W. Spray drying technology. Spray Drying of Food and Herbal products 1. Published in Singapore. 2010, 1 (5), pp.113-156.