

Bào chế và đánh giá viên nang cứng chứa cao đặc Lạc Tiên (*Extractum Passiflorae foetidae spissum*) Formulation and evaluation of hard capsules containing *Passiflorae foetidae* soft extract

Nguyễn Thị Huyền, Vũ Lê Hà, Huỳnh Lôi

Viện Đào tạo và Nghiên cứu Dược học, Trường Đại học Bình Dương

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

Tóm tắt: Lạc Tiên (*Passiflora foetida* L.), Passifloraceae là cây dây leo, thân mềm, có lông thưa. Cây học hoang với lá mọc so le, hoa to, quả mọng. Lạc tiên được dùng làm thuốc an thần, chữa mất ngủ, suy nhược thần kinh. Lạc Tiên có hai thành phần hóa học chính là flavonoid và alkaloid. vitexin thuộc nhóm flavonoid có trong Lạc tiên được lựa chọn làm chất chuẩn để định tính và định lượng. Mục tiêu của nghiên cứu này là thiết lập công thức bào chế viên nang cứng chứa cao đặc Lạc tiên. Ethanol 96% được chọn làm dung môi chiết cao dược liệu Lạc tiên. Tỷ lệ dung môi và dược liệu dự kiến là 1:7. Xây dựng đường tuyến tính giữa nồng độ vitexin và độ hấp thụ, tại bước sóng 401 nm, bằng phương pháp UV-Vis. Hàm lượng flavonoid toàn phần tính theo vitexin trong dược liệu chiếm khoảng 1,16% Viên nang cứng chứa cao dược liệu Lạc Tiên được bào chế và đánh giá đạt yêu cầu chất lượng theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

Từ khóa: Cao đặc Lạc Tiên; Lạc Tiên; *Passiflora foetida*

Abstract: *Passiflora foetida* L. (Passifloraceae) is a vine with soft stems and covered with hairs. The herb grows in wild with alternate leaf, large flower, berry-like fruit. *Passiflora foetida* has a sedative effect and is used for treatment of insomnia and neurasthenia. *Passiflora foetida* has two main chemical components including flavonoids, and alkaloids. Vitexin, the flavonoids, is found in *Passiflora foetida* which was used as a marker for qualitative and quantitative purposes. The aim of this study was to formulate the hard capsule dosage form containing *Passiflora foetida* soft extract. Ethanol 96% was investigated as the solvent for extraction. The ratio of solvent and medicinal ingredients was 1:7. The quantitative UV-Vis method showed a good linear correlation between vitexin concentration and absorbance at 401 nm. The total flavonoid content was expressed as vitexin in the hard capsule of about 1.16%. The hard capsules containing *Passiflora foetida* soft extract were successfully prepared and tested to meet the quality requirements in Vietnamese Pharmacopoeia V.

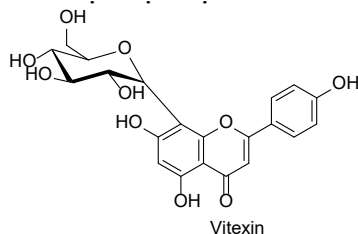
Keywords: *Passiflora foetida*; *Passiflora foetida* soft extract; Hard capsule

1. Đặt vấn đề

Lạc tiên (LT) có tên khác là Chùm bao, dây Nhãn lồng, Tây phiên liên, Mò pì, tên khoa học là *Passiflora foetida* L., thuộc họ Lạc tiên (Passifloraceae). LT là cây dây leo dài. Thân mềm, tròn và rỗng, có lông thưa. Lá mọc so le, hình tim, dài 6-10 cm, rộng 5-8 cm, chia 3 thùy, thùy giữa lớn hơn hai thùy bên, mép uốn lượn có lông mi nhỏ. Các gân lá mọc so le, hiện rõ ở mặt dưới của lá.

Lạc tiên là cây có tua cuốn dài không phân nhánh. Vitexin (Hình1) là thành phần chính thuộc nhóm flavonoid, có trong dược liệu Lạc tiên (*Passiflora foetida* L.). Vitexin được lựa chọn để định tính và định lượng hàm lượng flavonoid toàn phần trong dược liệu Lạc tiên [1]. Lạc tiên được dùng làm thuốc an thần, chữa mất ngủ, suy nhược thần kinh [2]. Để đáp ứng nhu cầu sử dụng dược liệu hỗ trợ điều trị mất ngủ, nghiên

cứu được thực hiện nhằm mục tiêu xây dựng được quy trình bào chế cao đặc, bào chế và đánh giá viên nang cứng chứa cao dược liệu Lạc tiên.



Hình 1. Cấu trúc vitexin

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Phần trên mặt đất cây LT thu hái ở Bình Dương vào tháng 10/2023. Dược liệu sau khi thu hái, được sơ chế, làm khô, bảo quản đúng quy định. Dược liệu được định danh bằng cách so sánh hình thái thực vật với tài liệu công bố [2, 3].

2.2. Dung môi, hóa chất

Vitexin chuẩn làm việc (hàm lượng 98%) được cung cấp bởi Bộ môn Dược liệu, Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. Các hóa chất bao gồm acid formic, acid hydrochloric, Sắt (III) clorid, anhydrid acetic, ethyl acetat (Trung Quốc), methanol (Malaysia), ethanol, nước cất (Việt Nam), nhôm clorid (Fisher Scientific, Mỹ) loại tinh khiết phân tích.

2.3. Thiết bị, dụng cụ

Cân phân tích OHAUS EX225D (Đức), máy cô quay chân không Taisite (Đài Loan), máy đo độ ẩm OHAUS MB 27 (Đức), máy đo UV-Vis DLAD SP-UV 1000 (Trung quốc), bếp cách thủy MEMMERT WTB15 (Đức), máy đo độ rã PHARMA Test (Đức), buồng soi UV WFH-203B (Trung quốc), bộ đóng nang thủ công, tủ sấy KENVIEW (Trung quốc), máy xay bột Philip (Thái lan) là các thiết bị, dụng cụ dùng trong nghiên cứu này.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Đánh giá nguyên liệu Lạc Tiên

- Đặc điểm hình thái

Quan sát, mô tả đặc điểm hình thái dựa trên quan sát cây tươi sau khi thu hái [2].

- Độ ẩm

Theo Dược điển Việt Nam V (ĐĐVN V), độ ẩm dược liệu không quá 13% [1].

- Định tính

Phản ứng định tính

Lấy 2 g bột dược liệu, thêm 10 mL ethanol 96%. Đun sôi 10 phút, lọc nóng dịch chiết qua 0,1 g than hoạt tính, thu được 5 mL dịch lọc. Lấy 2 mL dịch lọc, thêm bột magnesi, 0,2 mL acid hydroclorid. Để yên vài phút. Quan sát hiện tượng [4].

- Sắc ký lớp mỏng (SKLM)

Dung môi khai triển: Ethyl acetat - methanol - nước - acid formic (100:17:13:0.05) [5].

Dung dịch thử (DL): Cân 0,25 g bột dược liệu, cho vào bình nón, thêm 20 mL ethanol 96%, đun cách thủy 30 phút, lọc, cô dịch lọc trên cách thủy đến cạn, hoà tan cân bằng 2,5 mL methanol được dung dịch thử.

Dung dịch đối chiếu (C): Cân 0,1 mg vitexin (mẫu chuẩn). Hoà tan bằng methanol vừa đủ vào bình định mức 10 mL, được dung dịch đối chiếu.

Cách tiến hành: Chấm dung dịch thử và dung dịch đối chiếu lên cùng bản mỏng. Soi UV ở bước sóng 365 nm và 25 nm, sử dụng thuốc thử sắt (III) clorid.

Yêu cầu: Sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vết cùng màu sắc và giá trị R_f tương ứng với vết trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu [5].

- Định lượng

Lựa chọn bước sóng: Theo ĐĐVN, định lượng flavonoid toàn phần trong dược liệu Lạc tiên bằng phương pháp UV-Vis ở bước sóng 401 nm theo vitexin.

Mẫu chuẩn vitexin: Cân chính xác khoảng 1 mg vitexin vào bình định mức

10 mL. Thêm 5 mL methanol, siêu âm nóng cho tan, thêm 1 mL dung dịch nhôm clorid 2%, và thêm dung môi tới vạch. Dung dịch chuẩn gốc có nồng độ 100 µg/mL. Từ dung dịch chuẩn gốc pha loãng thành các nồng độ lần lượt là 50 µg/mL; 25 µg/mL; 12,5 µg/mL; 5 µg/mL.

Mẫu thử được liệu LT: Cân 0,25 g bột được liệu, cho vào bình nón thêm 40 mL ethanol 96%, đậy kín, chiết siêu âm 30 phút, lọc, thu được dịch chiết. Hút 25 mL dịch lọc đem cô cạn. Hoà tan căn với (5 mL □ 2) methanol, lọc qua giấy lọc, tráng giấy lọc vào bình định mức 25 mL, thêm 2,5 mL AlCl₃ 2%,. thêm methanol vừa đủ [6].

Công thức tính hàm lượng flavonoid toàn phần theo vitexin trong bột được liệu LT

Hàm lượng phần trăm:

$$X(\%) = (c \cdot K) / (M \cdot (100 - h) / 100) \cdot 100\% \quad [5].$$

Trong đó:

X: Hàm lượng % flavonoid toàn phần tính theo vitexin.

c: nồng độ mẫu thử tính từ đường chuẩn (µg/mL)

K: độ pha loãng

M: Khối lượng cân mẫu thử (g)

h: Độ ẩm

2.4.2. Bào chế cao đặc Lạc Tiên

Bước 1: Sơ chế, kiểm nghiệm nguyên liệu, tiến hành xay thành bột thô.

Bước 2: Nạp được liệu vào bình ngâm kiệt. Thêm từ từ dung môi thích hợp cho đến khi ngập được liệu khoảng 1 cm. Ngâm 24 giờ. Rút dịch chiết, vừa rút vừa thêm dung môi ngập được liệu 1 cm.

Bước 3: Gộp các dịch chiết, thu được dịch chiết được liệu.

Bước 4: Bốc hơi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ thích hợp, thu hồi dung môi thu được cao đặc.

Bước 5: Kiểm nghiệm cao đặc theo tiêu chuẩn riêng (độ ẩm, định lượng, định tính)

• Khảo sát dung môi chiết

Tiến hành khảo sát với các dung môi: nước, ethanol 50%, ethanol 70% và ethanol 96%

Cân 25 g bột LT cho vào bình nón bít kín, chiết nóng 30 phút, lọc dịch chiết, tỉ lệ chiết 1:4. Lấy 1 mL dịch lọc cô tới cạn, hoà tan căn bằng 40 mL Methanol, lọc. Thực hiện tương tự với các dung môi khảo sát. Đo UV với các mẫu thử. Nồng độ flavonoid toàn phần được tính dựa vào phương trình hồi quy tuyến tính của vitexin. Lựa chọn dung môi chiết sao cho chiết được hàm lượng flavonoid toàn phần tối ưu trong được liệu LT [4].

• Khảo sát tỷ lệ chiết

Tiến hành khảo sát với các tỷ lệ được liệu/dung môi (DL/DM) lần lượt là: 1/6, 1/7, 1/8

• Kiểm nghiệm cao đặc

Cảm quan: quan sát màu sắc, mùi vị [1]. Định tính: Sử dụng phương pháp sắc ký lớp mỏng

Định lượng flavonoid toàn phần trong cao đặc LT: Cân 0,2 g cao đặc LT hoà tan hoàn toàn với 25 mL methanol, lọc tiến hành đo UV-Vis ở bước sóng lựa chọn. Tính toán dựa vào phương trình tuyến tính. Lặp lại 3 lần khác nhau [7].
2.4.3. Bào chế viên nang cứng chứa Lạc tiên

• Các bước tiến hành

Bước 1: Đun cao đặc trên bếp cách thủy ở nhiệt độ 80 oC, vừa đun vừa khuấy đều cho đến khi thành dịch đặc sau đó để nguội [1].

Bước 3: Sử dụng phương pháp xát hạt ướt. Cho lần lượt các tá dược (hút, độn, dính, rã, trơn chảy) vào cao đặc LT, trộn đều. Xát hạt qua rây 1 mm thu được cốm ướt.

Bước 4: Sấy cốm ở 60 0C thành cốm khô, sửa hạt.

Bước 5: Đóng nang [8].

• Khảo sát lựa chọn công thức cốm

Khảo sát với hai loại tá dược hút là aerosil và calci carbonat. Khảo sát tỷ lệ tá dược hút trong các công thức cốm lần lượt là 15% và 20%.

Lựa chọn khảo sát các công thức với lượng cao đặc LT tối ưu.

Lựa chọn liều dùng Lạc tiên: Ở dạng thuốc sắc Lạc tiên được dùng 20 - 40 g một ngày.

- Khảo sát một số chỉ tiêu cốm

Lựa chọn cỡ nang số 0. Theo quy định với nang số 0 thì thể tích cốm thuốc trước khi đóng nang cho mỗi viên 500 mg là 0,67 mL. Cân khối lượng (m) bột xác định, cho vào ống đong 100 mL, ghi nhận thể tích ban đầu (v_o). Gõ đến khi thể tích cốm thuốc bên trong ống đong không đổi, ghi nhận thể tích (v_t), lặp lại ba lần. Tính khối lượng riêng trước gõ (d_o), khối lượng riêng sau gõ (d_t), thể tích cốm thuốc (V), tỷ số Hausner (H) lần lượt theo công thức:

$$d_o = \frac{m}{v_o}, \quad d_t = \frac{m}{v_t}, \quad V = \frac{m}{d_t}, \quad H = \frac{v_o}{v_t}$$

Góc nghỉ: Cân khối lượng (m) cốm thuốc xác định, cho hỗn hợp bột chảy qua phễu lên mặt phẳng. Xác định chiều cao (h) và đường kính (d) của khối bột hình nón. Ghi nhận thời gian (t) cốm thuốc chảy hoàn toàn qua phễu, lặp lại ba lần. Góc nghỉ α của cốm được tính bằng công thức sau: $\tan(\alpha) = 2h/d$

Lưu tính cốm được đánh giá chỉ số Hausner và góc nghỉ lần lượt là chảy rất tốt: 1,00 – 1,11; và 25 – 30; chảy tốt: 1,12 – 1,18; và 31 – 35; chảy khá: 1,19 – 1,25; và 36 – 40; chảy được: 1,26 – 1,34 và 41 – 45 [8].

2.4.4. Đánh giá một số chỉ tiêu viên nang cứng Lạc Tiên

Cảm quan: Quan sát màu sắc, mùi vị

Độ đồng đều khối lượng: Kiểm tra độ đồng đều khối lượng 20 viên thuốc theo tiêu chuẩn DĐVN V

Độ rã: Dùng HCl 0,1 N làm dung môi thử, thời gian rã trong vòng 30 phút [8].

Định tính: Sử dụng phương pháp SKLM như mô tả ở trên.

Định lượng flavonoid toàn phần trong cao đặc LT: Lấy ngẫu nhiên 20 viên, nghiền mịn và cân chính xác 0,5 g cốm thuốc cho vào bình nón 100 mL. Hoà tan hoàn toàn với 25 mL methanol, lọc, tiến hành đo UV-Vis ở bước sóng đã lựa chọn. Lặp lại 3 lần [6].

3. Kết quả

3.1. Kiểm nghiệm nguyên liệu Lạc Tiên

3.1.1. Đặc điểm hình thái và định danh Lạc Tiên

Dựa trên đặc điểm hình thái của Lạc tiên (Hình 2), mẫu Lạc tiên thu hái đúng như mô tả trong tài liệu và có tên khoa học là *Passiflora foetida* L., (Passifloraceae) [2].



Hình 2. Hình thái Lạc tiên thu hái

3.1.2. Độ ẩm

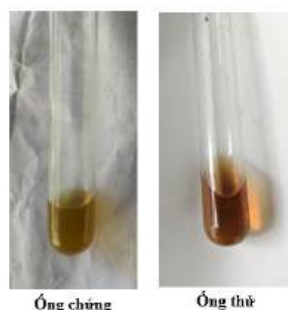
Kết quả đo độ ẩm (Bảng 2) cho thấy bột dược liệu LT đạt tiêu chuẩn về độ ẩm theo tiêu chuẩn dược điển Việt Nam V (dưới 13%) [1].

Bảng 2. Kết quả đo độ ẩm bột dược liệu

Lần	Độ ẩm (%)
1	9,30
2	10,15
3	10,55
Trung bình	10,00 ± 0,63

3.1.2. Định tính

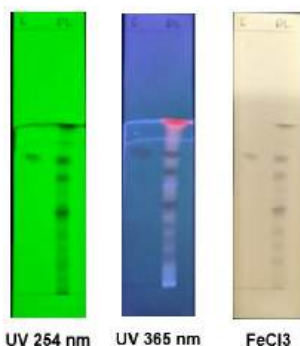
- Phản ứng định tính



Hình 3. Phản ứng cyanidin

Dung dịch đổi màu từ xanh vàng sang màu nâu đỏ (Hình 3), cho thấy Dược liệu có chứa nhóm flavonoid.

- Sắc ký lớp mỏng (SKLM)



Hình 4. Sắc ký lớp mỏng dịch chiết Lạc tiên

Bảng 4. Kết quả định lượng dược liệu

Lần	Khối lượng cân (g)	Khối lượng thực tế (g)	Độ hấp thu	Nồng độ (µg/mL)	Hàm lượng (%)
1	0,250	0,1562	1,129	65,981	1,17
2	0,251	0,1568	1,132	66,16	1,17
3	0,249	0,1556	1,121	65,496	1,16
Trung bình					1,16 ± 0,005

Ghi chú: C: mẫu chuẩn vitexin, DL: cao chiết LT

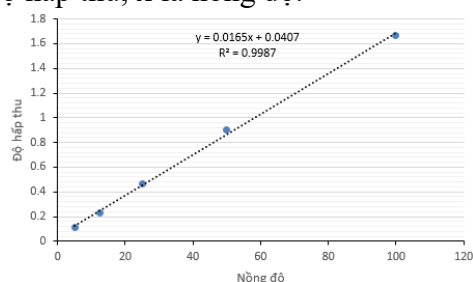
Nhận xét: Kết quả sắc ký dược liệu LT (Hình 4) cho thấy vết có Rf và màu sắc vitexin và cao chiết tương đương nhau. Do đó, kết luận mẫu dược liệu LT có chứa vitexin [5].

- Định lượng

Bảng 3. Độ hấp thu của vitexin theo nồng độ

Nồng độ (□g/mL)	Độ hấp thu
100	1,670
50	0,898
25	0,464
12.5	0,228
5	0,113

Từ kết quả độ hấp thu dung dịch chuẩn (Bảng 3), xây dựng phương trình hồi quy tuyến tính: $y = 0,0165x + 0,0407$ với $r^2 = 0,9987$ (Hình 5). Trong đó, y là độ hấp thu, x là nồng độ.



Hình 5. Phương trình hồi quy tuyến tính của vitexin

Nhận xét: Hàm lượng flavonoid toàn phần trong bột dược liệu LT (Bảng 4) chiếm 1,16 % tính theo vitexin. Kết quả cho thấy hàm lượng flavonoid toàn phần

trong dược liệu đạt yêu cầu theo ĐĐVN V (không ít hơn 0.6%).

3.2. Bào chế cao đặc Lạc Tiên

3.2.1. Khảo sát dung môi chiết

Bảng 5. Kết quả khảo sát dung môi chiết

Dung môi	M cân lần 1 (g)	M cân lần 2 (g)	Độ hấp thu 1	Độ hấp thu 2	Trung bình	Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)
Cồn 96%	25	25,02	1,156	1,186	1,17	68,52
Cồn 70%	25	25,06	1,061	1,082	1,07	62,49
Cồn 50%	25	25,00	0,869	0,847	0,85	49,55
Nước	25	25,10	0,534	0,579	0,56	31,25

Nhận xét: Kết quả khảo sát dung môi chiết ở (Bảng 5) cho thấy, nồng độ flavonoid trong dịch chiết ethanol 96% cao hơn so với các dung môi khác. Do

đó, đề tài lựa chọn ethanol 96% làm dung môi chiết để bào chế cao đặc LT.

3.2.2. Khảo sát tỷ lệ chiết

Bảng 6. Kết quả lựa chọn tỉ lệ chiết DL/DM

Tỷ lệ dược liệu và dung môi (DL/DM)	Độ hấp thu dịch chiết cuối	Nồng độ dịch chiết dựa vào đường chuẩn ($\mu\text{g/mL}$)
1/6	0,626	35,4
1/7	0,380	20,5
1/8	0,303	15,9

Nhận xét: Bảng 6 cho thấy, với tỉ lệ DL/DM là 1/6, nồng độ dịch chiết cuối còn đến 35,4 $\mu\text{g/mL}$ hoạt chất. Khi tăng tỷ lệ chiết DL/DM lên 1/7, có thể chiết thêm được 14,9 $\mu\text{g/mL}$ hoạt chất. Tuy nhiên, khi tăng tỷ lệ chiết DL/DM lên 1/8, thì hàm lượng hoạt chất có thể chiết thêm không đáng kể (4,6 $\mu\text{g/mL}$). Do đó, với tỷ lệ chiết DL/DM là 1/7, có thể chiết được tối ưu hàm lượng flavonoid toàn phần có trong dược liệu, đồng thời tiết kiệm được lượng dung môi cần thiết.

Do đó, tỉ lệ DL/DM là 1/7 được lựa chọn làm tỷ lệ chiết để bào chế cao đặc LT.

3.2.3. Kiểm nghiệm cao đặc

• Cảm quan

Cao đặc sánh, dạng sệt, mùi đặc trưng dược liệu, vị đắng nhẹ.

• Độ ẩm

Cao đặc LT sau khi bào chế, đo độ ẩm (Bảng 7) để tính hiệu suất chiết

Bảng 7. Kết quả đo độ ẩm của cao đặc Lạc Tiên

Chỉ tiêu	Lần 1	Lần 2	Lần 3	TB
Độ ẩm (%)	15,14	15,31	15,06	15,17 $\pm$ 0,12

Bảng 8. Độ ẩm cao đặc sau khi bốc hơi nước

Chỉ tiêu	Lần 1	Lần 2	Lần 3	TB
Độ ẩm (%)	13,04	12,78	12,92	12,91 $\pm$ 0,13

Bảng 9. Hàm lượng flavonoid toàn phần trong cao đặc Lạc Tiên

Lần	Khối lượng cân (g)	Độ hấp thu	Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	Hàm lượng (%)
1	0,201	1,452	85,55	4,88
2	0,203	1,447	85,25	4,82
3	0,200	1,442	84,95	4,87
Trung bình				4,85 $\pm$ 0,032

Hiệu suất chiết:

$$\% = \frac{\text{khối lượng cao}}{\text{khối lượng dược liệu}} * 100\%$$

Nhận xét từ Bảng 7: Từ 2 kg dược liệu, thu được 349,916g cao đặc có độ ẩm 15,17% đạt tiêu chuẩn độ ẩm cao đặc dưới 20% theo tiêu chuẩn của ĐDVN V, với hiệu suất chiết 17,49%. Tuy nhiên, để đóng nang thì độ ẩm của cao đặc phải đạt dưới 13%. Cao đặc được làm giảm lượng nước bằng cách thủy (Bảng 8).

Nhận xét từ Bảng 8: Cao đặc sau khi cô lại trên bếp cách thủy, có đặc điểm đặc quánh, màu xanh đen, mùi đặc trưng của dược liệu (Hình 7). Độ ẩm TB của cao là 12,91 %, phù hợp với bào chế viên nang cứng LT.

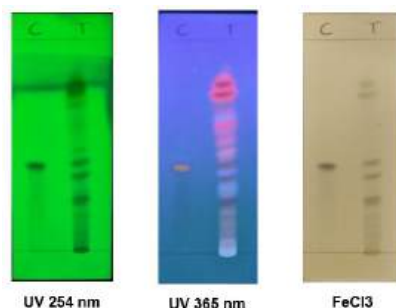


Hình 7. Cao đặc Lạc Tiên

- Định tính cao

Bảng 10. Thành phần công thức khảo sát viên nang cứng Lạc Tiên

Công thức	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6	CT7	CT8
Cao đặc LT (%)	50	50	50	50	45	45	45	45
Aerosil (%)	15	-	20	-	15	-	20	-
CaCO ₃ (%)	-	15	-	20	-	15	-	20
Avicel PH 102 (%)	32,5	32,5	27,5	27,5	37,5	37,5	32,5	32,5
Sodium croscarmellose (%)	2	2	2	2	2	2	2	2
Magnesi stearate (%)	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5



Hình 6. Kết quả sắc ký mỏng cao đặc Lạc Tiên

Mẫu chuẩn C: Vitexin, T: Mẫu thử cao dược liệu

Nhận xét: Kết quả SKLM (Hình 6) cho thấy, Rf của mẫu chuẩn và mẫu thử tương đương nhau. Vì vậy, kết luận trong mẫu cao LT có vitexin

- Định lượng cao

Nhận xét từ Bảng 9: Hàm lượng flavonoid toàn phần trong 0,2g cao đặc Lạc Tiên, đo bằng phương pháp UV-Vis, theo phương trình tuyến tính của vitexin, trung bình là 4,85% (Bảng 9).

3.2.4. Bào chế viên nang cứng Lạc Tiên

- Khảo sát công thức côm

Thử nghiệm trên hai loại tá dược hút là Aerosil và calci carbonat (CaCO₃) được trình bày ở Bảng 10.

Nhận xét: Bảng 10 cho thấy, cả 4 công thức có hàm lượng cao đặc chiếm 50% (CT1-CT4) có khối bột nhão không xát được hạt. Tiếp tục khảo sát bằng cách giảm hàm lượng cao đặc trong mỗi công thức xuống 45%. CT6, CT8 khó xát hạt. CT5, CT7 có thể xát hạt côm.

Từ kết quả khảo sát, ta thấy calci carbonat có khả năng hút kém hơn Aerosil. Do đó lựa chọn Aerosil làm tá dược hút với tỉ lệ 20% trong công thức viên nang cứng LT. Vì khối bột vẫn còn dính nên tiếp tục khảo sát bằng cách giảm hàm lượng cao (Bảng 11)

Bảng 11. Thành phần công thức khảo sát viên nang cứng Lạc Tiên

Công thức	CT9		CT10	
	Tỷ lệ (%)	Lượng (mg)	Tỷ lệ (%)	Lượng(mg)
Cao Lạc Tiên	40	200	35	175
Aerosil	20	100	20	100
Avicel PH 102	37,5	187,5	212,5	212,5
Sodium croscarmellose	2	10	2	10
Magnesi stearate	0,5	2,5	0,5	2,5
Tổng	100	500	100	500

Bảng 12. Độ ẩm của côm

Lần	Độ ẩm (%)			
	CT9		CT10	
	Sau sấy	Sau 1h	Sau sấy	Sau 1h
1	3,15	3,48	2,97	3,00
2	3,09	3,62	2,89	3,19
3	3,33	3,77	3,01	3,12
Trung bình	3,19 ± 0,12	3,62 ± 0,14	2,95 ± 0,06	3,10 ± 0,09

Nhận xét từ Bảng 11: Cả hai công thức CT9 và CT10, đều xát được hạt qua rây. Sau khi xát hạt, sấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khô (Độ ẩm dưới 5% theo ĐĐVN V). Tiến hành sửa côm và đo độ ẩm của côm sau khi sấy và sau 1h (Bảng 12)

Nhận xét từ Bảng 12: CT9 và CT10 đều đạt chỉ tiêu độ ẩm côm (dưới 5%). CT9 có hàm lượng cao nhiều hơn. Do đó, chọn CT9 là công thức đóng viên nang cứng LT.

- Kiểm nghiệm côm trước khi đóng nang

Bảng 13. Kết quả thông số của côm thuốc trước khi đóng nang

Thông số	Kết quả
Tỷ trọng trước gõ	0,741
Tỷ trọng sau gõ	0,66
Tỷ số Hausner	1,12
Thể tích côm thuốc	0, 674 mL
Góc nghỉ α	32°

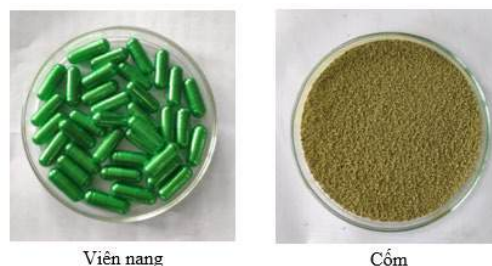
Kết luận: Bảng 13 cho thấy, khối bột sau khi bào chế có chỉ số Hausner và góc nghỉ lần lượt là 1,12 và 32o [8], nằm trong tiêu chuẩn đánh lưu tính côm chảy tốt. Đồng thời, với thể tích côm thuốc là 0, 674 mL đảm bảo khối lượng sau khi đóng nang.

Tiến hành đóng nang cứng LT.

- Kiểm nghiệm viên nang cứng Lạc Tiên

a. Cảm quan

Viên nang cứng số 0 có vỏ màu xanh. Bên trong viên nang, cốm thuốc có màu xanh nhạt, có mùi đặc trưng của dược liệu (Hình 7).



Hình 7. Cốm và viên nang cứng

b. Độ đồng đều khối lượng

Bảng 14. Kết quả thử nghiệm độ đồng đều khối lượng

STT	Lần 1		Lần 2		Lần 3	
	KL viên thuốc (mg)	KL cốm thuốc (mg)	KL viên thuốc (mg)	KL cốm thuốc (mg)	KL viên thuốc (mg)	KL cốm thuốc (mg)
1	605	503	590	494	595	500
2	590	497	590	495	589	492
3	611	510	604	509	594	500
4	598	498	598	501	614	515
5	590	497	596	502	598	502
6	591	498	610	511	598	500
7	608	507	615	513	605	507
8	598	501	602	504	610	512
9	602	507	591	497	598	500
10	597	500	591	498	592	497
11	614	511	597	500	612	514
12	605	506	611	510	602	502
13	605	504	589	496	597	500
14	590	496	607	506	603	505
15	609	510	605	507	593	497
16	591	497	592	495	589	495
17	589	494	599	501	596	499
18	592	500	603	504	609	510
19	587	493	605	507	605	492
20	616	513	597	498	594	493
TB		502,1		502,4		501,6
Khối lượng lớn nhất		513		513		515
Khối lượng nhỏ nhất		493		494		492

Nhận xét từ Bảng 14: Kết quả thử nghiệm độ đồng đều khối lượng ở Bảng 14 cho thấy, không có giá trị nào nằm ngoài khoảng cho phép. Chỉ tiêu độ đồng đều khối lượng lô sản phẩm đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn ĐDVN V.

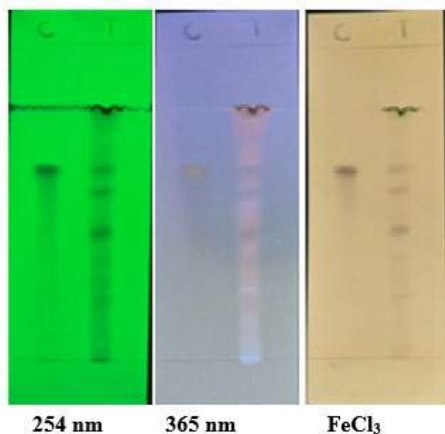
c. Độ rã

Bảng 15. Kết quả đo độ rã

Viên	Thời gian rã
1	9 phút 35 giây
2	10 phút
3	10 phút 15 giây
4	9 phút
5	8 phút 20 giây
6	9 phút 55 giây

Nhận xét: Không có viên nào có thời gian rã lòn hơn 30 phút. Chỉ tiêu độ rã lô sản phẩm đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn ĐĐVN V.

d. Định tính thành phẩm



Hình 8. SKLM định tính viên nang Lạc tiên

e. Định lượng

Bảng 16. Kết quả định lượng viên nang cứng Lạc Tiên

Lần	KL cân (g)	KL cao (g)	Độ hấp thu	Nồng độ (µg/mL)	Hàm lượng (%)	Phần trăm hàm lượng flavonoid so với cao
1	0,509	0,203	1,454	85,67	4,83	99,58%
2	0,510	0,204	1,462	86,16	4,84	99,79%
3	0,505	0,202	1,466	86,40	4,91	101,2%
Trung bình					4,86	

Nhận xét: Kết quả thử nghiệm cho thấy hàm lượng hoạt chất flavonoid toàn phần nằm trong khoảng 95-105% so với hàm lượng cao đặc LT trong một viên □ Chỉ tiêu định lượng đạt. (theo tiêu chuẩn ĐĐVN V)

• Liều dùng

Theo ĐĐVN V, dạng thuốc sắc LT được dùng 20-40 g một ngày [3,6], tương ứng với 3-6g cao đặc LT theo hiệu suất chiết thực tế. Công thức cho một viên nang

Ghi chú: C: Mẫu chuẩn vitexin, T: Mẫu thử viên nang cứng Lạc Tiên

Nhận xét: Sắc ký đồ cốm LT có vết cùng màu sắc và Rf với vết của sắc kí đồ chất đối chiếu đã chọn. Vết cốm LT sau khi trộn hoàn tất của CT9, vẫn đảm bảo giữ được vitexin trong thành phần cao được liệu.

cứng chứa được liệu LT là 200 mg cao đặc. Liều dùng là 5 viên/lần×3 lần/ngày.

• Bảo quản

Viên nang cứng được bảo quản nơi khô ráo, tránh ánh sáng trực tiếp.

4. Bàn luận

Theo một số bài nghiên cứu trên thế giới, LT được chiết xuất bằng dung môi methanol, ethanol [9]. Theo ĐĐVN V, phương pháp chiết xuất LT là phương pháp chiết lạnh bằng dung môi nước [1]. Do đó, đề tài đã tiến hành khảo sát với

các dung môi chiết lần lượt là: ethanol 96%, ethanol 70%, ethanol 50% và nước. Để chiết được hàm lượng flavonoid toàn phần trong cây LT tối ưu, đề tài đã khảo sát và lựa chọn được dung môi chiết là ethanol 96%, với tỷ lệ DL/DM là 1/7.

Theo nghiên cứu của tác giả Huỳnh Lôi và cộng sự, với đề tài khảo sát thành phần hoá học trong cây LT, cho thấy hàm lượng cao chiết từ lá cao hơn hẳn so với thân [5]. Tuy nhiên, nghiên cứu đã khảo sát cao chiết LT, sử dụng nguyên liệu là toàn cây trên mặt đất được thu hái tại Bình Dương. Nghiên cứu đã tiến hành định lượng hàm lượng flavonoid toàn phần trong dược liệu LT. Kết quả cho thấy, hàm lượng flavonoid toàn phần trong cây LT chiếm 1,16%, cao hơn so với tiêu chuẩn của ĐĐVN V là 0,6%. Điều này có nghĩa rằng, có thể sử dụng toàn cây trên mặt đất của dược liệu LT để nghiên cứu phát triển các dạng bào chế.

Trong quá trình xây dựng quy trình bào chế viên nang cứng chứa dược liệu LT. Hàm lượng cao đặc LT chiếm 40% trong công thức tương đương với 200 mg cao trong một viên nang 500 mg. Để đạt tiêu chuẩn đóng thuốc vào nang, cần sử dụng các loại tá dược phù hợp.

Tài liệu tham khảo

- [1] Hội Đồng Dược Điển - Bộ Y Tế, *Dược Điển Việt Nam V*, pp. 1226-1228, Hà Nội: NXB Y Học, 2018.
- [2] Đỗ Huy Bích và CS, *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, pp. 138-140, Hà Nội: NXB KH và KT, 2006.

Aerosil là tá dược hút có khả năng hút được lượng cao đặc dược liệu. Tuy nhiên khi sử dụng lượng lớn thì làm cho khối cốm cứng, khó xát hạt, khó hoà tan. Vì vậy, sử dụng thêm Avicel PH (102) là tá dược đa năng, sử dụng natri croscarmellose để tăng độ rã, độ hoà tan cho công thức. Viên nang đạt chỉ tiêu về độ ẩm, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng.

5. Kết luận

Dược liệu Lạc tiên đã định lượng và có hàm lượng flavonoid toàn phần chiếm 1,16% tính theo vitexin. Dựa vào hàm lượng flavonoid toàn phần, dung môi chiết là ethanol 96% đã được chọn. Chọn được tỷ lệ chiết giữa dược liệu và dung môi là 1/7, tiến hành chiết bằng phương pháp ngâm kiệt. Từ 2 kg bột dược liệu, thu được 349,9 g cao đặc có độ ẩm 15,17%. Hàm lượng flavonoid toàn phần trong cao đặc LT đạt 4,85% tính theo vitexin. Công thức viên nang cứng chứa LT hoàn chỉnh gồm cao LT, Aerosil, Avicel PH (102), Sodium croscarmellose, magnesi stearat lần lượt là 40%, 20%, 37,5%, 2%, 0,5%. Các chỉ tiêu chất lượng của viên nang như độ ẩm, độ đồng đều khối lượng, độ rã, định tính, định lượng đều đạt tiêu chuẩn theo ĐĐVN V.

- [3] Phạm Hoàng Hộ, *Cây cỏ Việt Nam*, pp. 167-169, Tp. Hồ Chí Minh: NXB Trẻ, 1999.
- [4] Trần Hùng và Cộng sự, *Thực hành Dược liệu*, pp. 81-82, Tp.HCM: Y học, 2023.
- [5] H. N. Lôi và T. N. Hùng, “Khảo sát thành phần hoá học cây lạc tiên (*Passiflora foetida* Passifloraceae),”

- Tạp chí Dược học*, vol. 16, no. 4, pp. 24-28, 2011.
- [6] S. Odewo, A. Agbeja, K. Olaifa, A. Ojo, and S. Ogundana, "Proximate and spectroscopic analysis of *Passiflora foetida* L.," *IJSTR*, vol. 3, no. 9, pp. 353-356, 2014.
- [7] A. M. Shraim, T. A. Ahmed, M. M. Rahman, and Y. M. Hijji, "Determination of total flavonoid content by aluminum chloride assay: A critical evaluation," *LWT*, vol. 150, pp. 925-932, 2021.
- [8] Lê Quan Nghiê, *Bào chế và sinh dược học*, Hà Nội: Y học, 2006.
- [9] M. Asadujjaman, A. U. Mishuk, M. A. Hossain, and U. K. Karmakar, "Medicinal potential of *Passiflora foetida* L. plant extracts: biological and pharmacological activities," *Journal of integrative medicine*, vol. 12, no. 2, pp. 121-126, 2014.

Ngày nhận bài: 02/01/2025

Ngày hoàn thành sửa bài: 21/02/2025

Ngày chấp nhận đăng: 22/02/2025