

XÂY DỰNG TIÊU CHUẨN VÀ ĐÁNH GIÁ ĐỘ ỔN ĐỊNH CỦA VIÊN NANG CỨNG “GIÁNG CHỈ TIÊU KHÁT LINH”

VŨ VIỆT HẰNG, ĐẶNG TRÚC QUỲNH
Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Bài thuốc nghiệm phương “Giáng chỉ thang”^[1] được gia vị gồm 11 vị phối ngũ đã được sử dụng trên lâm sàng để điều trị chứng tiêu khát có đàm thấp (rối loạn lipid máu (RLLPM) ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ))^[2,3]. Bài thuốc đã được sơ chế và chế biến theo phương pháp cổ truyền và đưa vào quy trình chiết xuất bào chế, sản phẩm hoàn thiện là viên nang cứng “Giáng chỉ tiêu khát linh”^[4,5]. Nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn hóa bán thành phẩm và thành phẩm viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” là một khâu quan trọng để chuẩn hóa chất lượng sản xuất. Đánh giá độ ổn định có ý nghĩa quan trọng trong việc đánh giá chất lượng của viên nang cứng “Giáng chỉ tiêu khát linh” trong quá trình bảo quản, góp phần chuẩn hóa chất lượng, hạn sử dụng của sản phẩm này.

Kết quả: Đã xây dựng được tiêu chuẩn của bán thành phẩm dạng cốm và tiêu chuẩn cơ sở của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh”, phương pháp kiểm nghiệm tiêu chuẩn. Theo dõi độ ổn định theo phương pháp lão hoá ở điều kiện thường trong 12 tháng, Viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” tương đối ổn định ở điều kiện thường (nhiệt độ $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $75\% \pm 5\%$) trong 12 tháng. Ở điều kiện lão hóa cấp tốc, theo dõi 06 tháng, viên nang Giáng chỉ tiêu khát linh tương đối ổn định ở điều kiện lão hóa cấp tốc (nhiệt độ $40^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ và độ ẩm tương đối $75\% \pm 5\%$).

Từ khóa: Viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh”, rối loạn lipid máu, đái tháo đường typ 2.

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF STANDARD QUALITY AND ASSESSING THE STABILITY OF THE “GIANG CHI TIEU KHAT LINH” HARD CAPSULES’

Chịu trách nhiệm: Vũ Việt Hằng

Email: vhangyhct@gmail.com

Ngày nhận: 28/5/2021

Ngày phản biện: 08/6/2021

Ngày duyệt bài: 12/6/2021

The “Giang chi thang” experience – based formula with additions consists of 11 herbals, has been used in clinical practice for treating the Tieu khat syndrome with phlegm and dampness syndrome (dyslipidemia in diabetes mellitus patients). This formula has been prepared and dispensed according to the traditional methods and the finished product of its extracting and preparing process was the “Giang chi tieu khat linh” hard capsule. Developing the standardization of the semi-finished granule product and the finised “Giang chi tieu khat linh” capsule product was an important step in standardizing the manufacturing quality. The stability assessment had important implications in evaluating the quality of “Giang chi tieu khat linh” hard capsules in drug storage, contributing to standardize the quality and setting the expiry date of this product.

Results: The product standards of the semi-finished granule form and the basic standards of “Giang chi tieu khat linh” capsule have been developed, according to the standardized testing methods. Monitoring the stability according to the real-time aging testing under normal condition in 12 months, the “Giang chi tieu khat linh” capsule was relatively stable under normal condition (temperature of $30^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ and relative humidity of $75\% \pm 5\%$) in 12 months. Monitoring the stability according to the accelerated aging testing in 6 months, the “Giang chi tieu khat linh” capsule was relatively stable (temperature of $40^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ and relative humidity of $75\% \pm 5\%$).

Keywords: “Giang chi tieu khat linh” capsules, dyslipidemia, type 2 diabetes mellitus.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh ĐTĐ gia tăng hàng năm theo sự phát triển của đời sống kinh tế xã hội. Theo thống kê của IDF, năm 2013 thế giới có 382 triệu người mắc ĐTĐ (chiếm 8,3% dân số) và dự kiến con số này sẽ tăng thêm 210 triệu người vào năm 2035. Tốc độ phát triển tăng nhanh cùng với

mức độ nguy hiểm của bệnh nên ĐTĐ đã được coi là “kẻ giết người thầm lặng”. Do vậy hơn bao giờ hết, nhu cầu các thuốc y học hiện đại (YHHĐ) hay y học cổ truyền (YHCT) nhằm kiểm soát glucose máu, điều trị RLLPM, phòng ngừa các biến chứng và hạn chế tác dụng phụ của thuốc càng ngày càng trở nên cấp thiết hơn. Hiện nay, nhiều nhà khoa học ở Việt Nam cũng như trên thế giới đang có xu hướng tìm kiếm và ứng dụng các thuốc nguồn gốc tự nhiên có tác dụng điều trị ĐTĐ và hạn chế rối loạn lipid [6,7,8].

Sử dụng thuốc y học cổ truyền trong chăm sóc sức khỏe lâu dài đã và đang được Thế giới và nhà nước Việt Nam quan tâm phát triển. Tuy nhiên, để hiện đại hóa thuốc cổ truyền, thuận tiện cho việc sử dụng thì việc bào chế thuốc từ nguồn gốc thảo dược cần nghiên cứu quy trình sản xuất công nghệ cao, hiện đại để có thể đáp ứng với nhu cầu điều trị bệnh là vấn đề cần thiết. Vì vậy, việc nghiên cứu quy trình bào chế viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” từ bài thuốc y học cổ truyền điều trị rối loạn lipid máu cho bệnh nhân có đái tháo đường typ 2 là một nhiệm vụ khoa học cấp thiết. Nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn hóa bán thành phẩm và thành phẩm viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” là một khâu quan trọng để chuẩn hóa chất lượng sản xuất.

Độ ổn định của thuốc là khả năng của thuốc (nguyên liệu/thành phẩm) bảo quản trong điều kiện xác định giữ được những đặc tính vốn có về vật lý, hoá học, vi sinh, tác dụng dược lý và độc trong giới hạn qui định tiêu chuẩn chất lượng thuốc. Độ ổn định thuốc phụ thuộc vào: Các yếu tố môi trường, các yếu tố liên quan đến thuốc.

Nghiên cứu đánh giá độ ổn định của chế phẩm viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” theo phương pháp theo dõi ở điều kiện thực trong 12 tháng và ở điều kiện lão hóa cấp tốc trong thời gian 06 tháng. Nghiên cứu độ ổn định có ý nghĩa quan trọng trong việc đánh giá chất lượng của viên nang cứng “Giáng chỉ tiêu khát linh” trong quá trình bảo quản, góp phần chuẩn hóa chất lượng của sản phẩm này.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Thuốc nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là viên nang cứng “Giáng chỉ tiêu khát linh”

Nơi sản xuất: Bệnh viện Y học Cổ truyền Trung ương.

Mẫu thử nghiệm: 3 mẫu viên

Mẫu 1: Số lô: 010416

Ngày sản xuất: 05/04/2016

Mẫu 2: Số lô: 020416

Ngày sản xuất: 05/04/2016

Mẫu 2: Số lô: 030416

Ngày sản xuất: 05/04/2016

2. Thiết bị nghiên cứu

Tủ vi khí hậu Memmert.

3. Phương pháp nghiên cứu

Xây dựng tiêu chuẩn bán thành phẩm và thành phẩm viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh”

3.1. Yêu cầu kỹ thuật

Hình thức

Độ rã

Độ đồng đều khối lượng

Mất khối lượng do làm khô

Định tính

Định lượng

Giới hạn nhiễm khuẩn

3.2. Phương pháp thử

(1) Hình thức: Thử bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu.

(2) Độ rã: Thử theo ĐVN IV, phụ lục 11.6. (Phép thử độ rã của viên nén và viên nang) [9].

(3) Độ đồng đều khối lượng: Thử theo ĐVN IV, phụ lục 11.3. (Phép thử độ đồng đều khối lượng) [9].

(4) Mất khối lượng do làm khô:

Lấy bột thuốc của 20 viên, trộn đều. Cân chính xác khoảng 1g chế phẩm tiến hành thử theo ĐVN IV, phụ lục 9.6. phương pháp sấy ở 100 -105⁰C ở áp suất thường đến khối lượng không đổi.

(5) Định tính:

* Định tính Ngưu tất: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (ĐVN IV, phụ lục 5.4) [9].

+ *Dụng cụ, thuốc thử:*

- Bần mỏng silica gel G trắng sẵn (Merck) đã hoạt hoá ở 100⁰C trong 30 phút

- Cloroform; ethanol tuyệt đối (TT).

- Hệ dung môi triển khai sắc ký: Cloroform - ethyl acetat (7:3)

- Thuốc thử hiện màu: Dung dịch vanillin 1% trong acid sulfuric 5%.

+ *Cách thử:*

- Dung dịch đối chiếu:

+ Lấy 2g bột Ngưu tất, thêm 50ml dung dịch HCl 15%, đun sôi hồi lưu 2 giờ, để nguội, chuyển vào bình gạn rồi lắc với 30ml cloroform, lắc kỹ. Gạn lấy dịch chiết dung môi, cô trên cách thủy tới cạn. Hòa cần trong 1ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

+ Dung dịch chuẩn acid oleanolic trong ethanol có nồng độ 0,1mg/ml.

- Dung dịch thử: Lấy 10g chế phẩm, thêm 50ml dung dịch HCl 15%, đun sôi hồi lưu 2 giờ, để nguội, chuyển vào bình gạn rồi lắc với 30ml cloroform, lắc kỹ. Gạn lấy dịch chiết dung môi, cô trên cách thủy tới cạn. Hòa cồn trong 1ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký theo ĐVN IV, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 13 - 14 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, phun thuốc thử hiện màu, sấy, quan sát các vết ở ánh sáng thường.

Kết quả: Sắc ký đồ của mẫu thử phải có các vết cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch chuẩn Ngưu tất và acid oleanolic.

* Định tính Đan sâm: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (ĐVN IV, phụ lục 5.4)^[9].

+ *Dụng cụ, thuốc thử:*

- Bản mỏng silica gel G trắng sẵn (Merck) đã hoạt hoá ở 100 °C trong 30 phút

- Ethyl acetat; ethanol tuyệt đối (TT).

- Hệ dung môi triển khai sắc ký: Toluene - ethyl acetat - aceton - acid formic (5:2:2:1) - Thuốc thử hiện màu: Soi UV 366nm

+ *Cách thử:*

- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g bột Đan sâm, thêm 70ml nước, đun sôi nhẹ trong 30 phút, để nguội, lọc. Thêm vào dịch lọc 30ml ethyl acetat, lắc kỹ. Gạn lấy dịch chiết ethyl acetat, cô trên cách thủy tới cạn. Hòa cồn trong 1ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

- Dung dịch thử: Lấy 10g chế phẩm, thêm 70ml nước nóng, đun sôi nhẹ trong 10 phút. Để nguội, ly tâm. Gạn lấy dịch ly tâm, thêm 30ml ethyl acetat, lắc kỹ. Gạn lấy dịch chiết ethyl acetat, cô trên cách thủy tới cạn. Hòa cồn trong 1 ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký theo ĐVN IV, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 13 - 14 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, quan sát dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 366nm.

Kết quả: Sắc ký đồ của mẫu thử phải có các vết cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch đối chiếu.

* Định tính Hà thủ ô đỏ: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (ĐVN IV, phụ lục 5.4)^[9].

+ *Dụng cụ, thuốc thử:*

- Bản mỏng silica gel G trắng sẵn (Merck) đã hoạt hoá ở 100 °C trong 30 phút

- Cloroform; ethanol tuyệt đối (TT).

- Hệ dung môi triển khai sắc ký: Toluene - ethyl acetat - acid formic (9:4:1)

- Thuốc thử hiện màu: Soi UV 366nm

+ *Cách thử:*

- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2g bột Hà thủ ô đỏ, thêm 50ml dung dịch HCl 15%, đun sôi hồi lưu 2 giờ, để nguội, chuyển vào bình gạn rồi lắc với 30ml cloroform, lắc kỹ. Gạn lấy dịch chiết dung môi, cô trên cách thủy tới cạn. Hòa cồn trong 1ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

- Dung dịch thử: Lấy 10g chế phẩm, thêm 50ml dung dịch HCl 15%, đun sôi hồi lưu 2 giờ, để nguội, chuyển vào bình gạn rồi lắc với 30ml cloroform, lắc kỹ. Gạn lấy dịch chiết dung môi, cô trên cách thủy tới cạn. Hòa cồn trong 1ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 20 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký theo ĐVN IV, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 13 - 14 cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, quan sát các vết dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 366nm.

Kết quả: Sắc ký đồ của mẫu thử phải có các vết cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch chuẩn.

* Định tính Hoàng liên: Phương pháp sắc ký lớp mỏng (ĐVN IV, phụ lục 5.4)^[9].

+ *Dụng cụ, thuốc thử:*

- Bản mỏng silica gel G trắng sẵn (Merck) đã hoạt hoá ở 100 °C trong 30 phút

- Ethanol tuyệt đối (TT).

- Hệ dung môi triển khai sắc ký: N-butanol - acid acetic - nước (7:1:2)

- Thuốc thử hiện màu: Soi UV 366nm

+ *Cách thử:*

Dung dịch đối chiếu:

- Lấy 2g bột Hoàng liên, thêm 20ml ethanol tuyệt đối, đun sôi hồi lưu cách thủy 10 phút, lọc được dung dịch chấm sắc ký.

- Dung dịch chuẩn Berberin clorid trong ethanol có nồng độ 0,5mg/ml

- Dung dịch chuẩn Palmatin clorid trong ethanol có nồng độ 0,5mg/ml

Dung dịch thử: Lấy 5g chế phẩm, thêm 20ml ethanol tuyệt đối, đun sôi hồi lưu cách thủy 10 phút, lọc được dung dịch chấm sắc ký.

Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 μ l mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu. Triển khai sắc ký theo ĐVN IV, phụ lục 5.4. Sau khi triển khai được khoảng 13 - 14cm, lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, quan sát các vết dưới đèn tử ngoại ở bước sóng 366nm.

Kết quả: Sắc ký đồ của mẫu thử phải có các vết cùng màu, cùng R_f với các vết của dung dịch chuẩn Hoàng liên và chuẩn Berberin clorid, Palmatin clorid.

(6). Định lượng:
 * *Định lượng acid oleanolic* [9]
 + *Hóa chất, thuốc thử:*
 - Acetonitril (HPLC).
 - Acid phosphoric.
 - Methanol.
 + *Điều kiện sắc ký:*
 - Cột sắc ký pha đảo RP C18 (250 x 4,6mm, 5 μ m).

- Pha động: acetonitril : dung dịch acid phosphoric 0,1% (90 : 10)
 - Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút.
 - Detector UV bước sóng: 210 nm.
 - Thể tích tiêm mẫu: 20 μ l.

+ *Chuẩn bị dung dịch chuẩn, dung dịch thử:*
 - Dung dịch chuẩn: Pha dung dịch chuẩn acid oleanolic trong methanol có nồng độ chính xác khoảng 50 μ g/ml.

- Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 10g chế phẩm, thêm 50ml dung dịch HCl 15%, đun sôi hồi lưu 2 giờ, để nguội, lọc. Chuyển dịch lọc sang bình gạn rồi lắc với cloroform 5 lần, mỗi lần 30ml, gộp các dịch chiết dung môi, cô cạn trên cách thủy. Hòa tan cặn bằng methanol chuyển vào bình định mức 25ml, thêm methanol vừa đủ thể tích, lắc đều. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

- Tiến hành: Tiêm riêng biệt 20 μ l mỗi dung dịch đối chiếu và dung dịch thử vào máy. Tiến hành sắc ký theo điều kiện đã mô tả, ghi sắc ký đồ.

+ *Định tính:*

Sắc ký đồ của dung dịch thử có các pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của các pic trong sắc ký đồ dung dịch chuẩn acid oleanolic.

+ *Định lượng:*

Hàm lượng acid oleanolic (mg) trong 1 đơn vị chế phẩm (1 viên) được tính theo công thức:

$$X = \frac{S_t \times m_c \times M \times P \times Dt}{S_c \times m_T \times Dc \times 100}$$

Trong đó:
 S_t , S_c : Diện tích pic dung dịch thử và chuẩn (mAu).
 m_c : Khối lượng của chuẩn (mg).
 m_T : Khối lượng mẫu thử (g).
 P : hàm lượng chuẩn nguyên trạng (%).

M: khối lượng trung bình viên (g)
 Dt, Dc: Độ pha loãng của thử và chuẩn
 * *Định lượng Berberin clorid, Palmatin clorid* [9]

+ *Hóa chất, thuốc thử:*
 - Acetonitril (HPLC).
 - Nước cất.
 - Kali dihydrophosphat.
 - Natri lauryl sulfat.
 - Methanol.
 + *Điều kiện sắc ký:*
 - Cột sắc ký pha đảo RP C18 (250 x 4,6 mm, 5 μ m).

- Pha động: 3,4g kali dihydrophosphat, 1,7g natri lauryl sulfat trong 1000ml hỗn hợp acetonitril: nước (1 : 1).
 - Tốc độ dòng: 1,2 ml/phút.
 - Detector UV bước sóng 345nm.
 - Thể tích tiêm mẫu: 20 μ l.

+ *Chuẩn bị dung dịch chuẩn, dung dịch thử:*
 - Dung dịch chuẩn berberin clorid: Pha dung dịch chuẩn berberin clorid trong methanol có nồng độ chính xác khoảng 30 μ g/ml.

- Dung dịch chuẩn palmatin clorid: Pha dung dịch chuẩn palmatin clorid trong methanol có nồng độ chính xác khoảng 8 μ g/ml.

- Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 0,5g bột chế phẩm vào bình định mức 100ml, thêm khoảng 70 ml methanol, siêu âm 30 phút, để nguội, thêm methanol vừa đủ thể tích. Lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

- Tiến hành: Tiêm riêng biệt 20 μ l mỗi dung dịch đối chiếu và dung dịch thử vào máy. Tiến hành sắc ký theo điều kiện đã mô tả, ghi sắc ký đồ.

+ *Định tính:*

Sắc ký đồ của dung dịch thử có các pic có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của các pic trong sắc ký đồ dung dịch chuẩn palmatin clorid, berberin clorid.

+ *Định lượng:*

Hàm lượng Berberin clorid (mg) trong 1 đơn vị chế phẩm (1 viên) được tính theo công thức:

$$X = \frac{S_t \times m_c \times M \times P \times Dt}{S_c \times m_T \times Dc \times 100}$$

Trong đó:
 S_t , S_c : Diện tích pic dung dịch thử và chuẩn (mAu).
 m_c : Khối lượng của chuẩn (mg).
 m_T : Khối lượng mẫu thử (g).
 P : Hàm lượng chuẩn nguyên trạng (%).

M: Khối lượng trung bình viên (g).
Dt, Dc: Độ pha loãng của thử và chuẩn

Hàm lượng Palmatin clorid (mg) trong 1 đơn vị chế phẩm (1 viên) được tính theo công thức:

$$X = \frac{S_t \times m_c \times M \times P \times Dt}{S_c \times m_T \times Dc \times 100}$$

Trong đó:
S_t, S_c: Diện tích pic dung dịch thử và chuẩn (mAu).
m_c: Khối lượng của chuẩn (mg).

m_T: Khối lượng mẫu thử (g).
P: Hàm lượng chuẩn nguyên trạng (%).
M: Khối lượng trung bình viên (g).
Dt, Dc: Độ pha loãng của thử và chuẩn
(7) Giới hạn nhiễm khuẩn:

Cân chính xác khoảng 5 g bột thuốc trong nang đã nghiền mịn cho vào bình nút mài 200ml đã tiệt trùng và biết khối lượng. Thêm dung dịch natri clorid 0,9% vô trùng vừa đủ để được dung dịch có nồng độ 10⁻¹, lắc kỹ. Từ dung dịch trên, pha loãng tiếp để được các nồng độ 10⁻², 10⁻³... Sau đó tiến hành thử theo phụ lục 13.6, ĐĐVN IV^[9].

Phương pháp nghiên cứu độ ổn định của thuốc

Bảng 1: Tần suất thử nghiệm và điều kiện bảo quản

Điều kiện bảo quản		Tần số thử nghiệm
Điều kiện thường	Nhiệt độ 30 ⁰ C ± 2 ⁰ C, trong bao bì kín Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	0, 3, 6, 12 tháng
Lão hoá Cấp tốc	Nhiệt độ 40 ⁰ C ± 2 ⁰ C, trong bao bì kín Độ ẩm tương đối 75% ± 5%	0, 3, và 6 tháng

- Để tiến hành thử độ ổn định theo phương pháp lão hóa cấp tốc, chế phẩm được bảo quản trong buồng vi khí hậu.

- Định kỳ đánh giá chất lượng: Lấy mẫu đánh giá tại các thời điểm 0, 3, 6 tháng.

- Tiến hành lấy mẫu, kiểm tra một số chỉ tiêu chính sau theo tiêu chuẩn cơ sở: Tính chất, định tính, định lượng, giới hạn chất bảo quản.

* Tính chất kiểm tra bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt yêu cầu đã nêu.

* Định tính phương pháp sắc ký lỏng khối phổ

* Định lượng: Tiến hành bằng phương pháp sắc ký lỏng khối phổ (LC/MS)

KẾT QUẢ

Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở viên nang cứng "Giáng chỉ tiêu khát linh"

1. Xây dựng tiêu chuẩn bán thành phẩm dạng cốm "Giáng chỉ tiêu khát linh"

Hình thức: Cốm có màu nâu, mùi thơm dược liệu, vị đắng.

Độ ẩm: Không quá 4% sau khi sấy tĩnh ở 60⁰C trong 6 giờ.

Tỷ lệ hạt có kích thước dưới 180µm: không quá 40%.

Tỷ trọng biểu kiến: Không dưới 0,75 g/ml.

Chỉ số nén: Nằm trong khoảng 20 - 25, tức là độ trơn chảy khá tốt.

Tốc độ trơn chảy: không dưới 7 g/s.

Yêu cầu hàm lượng flavonoid:

Oleanolic acid: ≥ 0,16 mg/g (Phương pháp SKLM (ĐĐVN IV)

Palmatin HCl: ≥ 0,48 mg/g Berberin HCl: ≥ 1,5 mg/g

2. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở viên nang cứng "Giáng chỉ tiêu khát linh"

Yêu cầu kỹ thuật

2.1 Công thức điều chế cho 1 viên nang 500mg

Đan sâm 0,170g Hoàng tinh 0,085g Hà thủ ô 0,170g Trạch tả 0,170g

Sơn tra 0,128g Ngưu tất 0,128g Hoàng kỳ 0,170g Thiên hoa phấn 0,214g

Hoàng liên 0,085g Ích chí 0,128g Linh chi 0,170g

Tá dược (Talc, Lactose, Magnesi stearat, bột sắn....) vđ

2.2. Chất lượng thành phẩm

*Hình thức: Viên nang cứng số 0, thân màu vàng, nắp màu xanh lá, bên trong chứa bột thuốc dạng cốm khô to, màu nâu, mùi thơm dược liệu.

*Độ rã: Không quá 30 phút.

*Độ đồng đều khối lượng: Khối lượng trung bình thuốc trong nang ± 7,5%.

*Mất khối lượng do làm khô: Không quá 9,0%.

**Định tính:* Phải thể hiện phép thử định tính của Đan sâm, ngưiú tít, hoàng liên, hà thủ ô đỏ.

**Định lượng:*

- Hàm lượng acid oleanolic trong mỗi viên không được dưới 0,08mg (tính theo khối lượng trung bình thuốc trong nang).

- Hàm lượng Berberin clorid trong mỗi viên không được dưới 0,75mg (tính theo khối lượng trung bình thuốc trong nang).

- Hàm lượng Palmatin clorid trong mỗi viên không được dưới 0,24 mg (tính theo khối lượng trung bình thuốc trong nang).

* *Giới hạn nhiễm khuẩn:* Phải đạt yêu cầu mức 4, phụ lục 13.6, ĐENVN IV.

3. Kết quả đánh giá độ ổn định của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh”

3.1. Kết quả đánh giá độ ổn định của viên nang ở điều kiện lão hóa cấp tốc

Bảng 2. Một số chỉ tiêu chất lượng của viên nang Giáng chỉ tiêu khát linh sau 3 và 6 tháng bảo quản ở điều kiện 40°C ± 2°C, hàm ẩm 75% ± 5%.

Mề	Thời gian bảo quản (tháng)	Hình thức	Định tính	Định lượng Berberin clorid		Định lượng Palmatin clorid		Độ rã (phút)
				mg/viên	%	mg/viên	%	
I	0	Đạt	Đúng	0,75	100	0,31	100	17
	3	Đạt	Đúng	0,72	96,00	0,25	100	19
	6	Đạt	Đúng	0,71	94,67	0,24	96,00	20
II	0	Đạt	Đúng	0,75	100	0,31	100	18
	3	Đạt	Đúng	0,73	97,33	0,24	96,00	20
	6	Đạt	Đúng	0,7	93,33	0,23	92,00	20
III	0	Đạt	Đúng	0,69	92,00	0,30	100	17
	3	Đạt	Đúng	0,72	96,00	0,24	96,00	19
	6	Đạt	Đúng	0,7	93,33	0,23	92,00	21

Nhận xét: Sau 6 tháng bảo quản ở điều kiện 40°C ± 2°C, hàm ẩm 75% ± 5%.

các viên có hàm lượng giảm đi nhưng vẫn nằm trong giới hạn đề ra, độ rã có xu hướng giảm nhẹ. Các chỉ tiêu trên vẫn đạt trong giới hạn tiêu chuẩn đề ra.

3.2. Kết quả đánh giá độ ổn định của viên nang “ở điều kiện thường”

Bảng 3. Một số chỉ tiêu chất lượng của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” sau 12 tháng bảo quản ở điều kiện thực

Mề	Thời gian bảo quản (tháng)	Hình thức	Định tính	Định lượng Berberin clorid		Định lượng Palmatin clorid		Độ rã (phút)
				mg/viên	%	mg/viên	%	
I	0	Đạt	Đúng	0,75	100	0,31	100	17
	3	Đạt	Đúng	0,75	100,00	0,25	100	17
	6	Đạt	Đúng	0,74	98,67	0,25	100	18
	9	Đạt	Đúng	0,73	97,33	0,24	96,00	19
	12	Đạt	Đúng	0,72	96,00	0,24	96,00	20
II	0	Đạt	Đúng	0,75	100	0,31	100	18
	3	Đạt	Đúng	0,75	100,00	0,25	100	18
	6	Đạt	Đúng	0,745	99,33	0,245	98,00	19
	9	Đạt	Đúng	0,73	97,33	0,245	98,00	19
	12	Đạt	Đúng	0,725	96,67	0,24	96,00	20
III	0	Đạt	Đúng	0,74	98,67	0,30	100	17
	3	Đạt	Đúng	0,73	97,33	0,25	100,00	18
	6	Đạt	Đúng	0,73	97,33	0,245	98,00	18
	9	Đạt	Đúng	0,725	96,67	0,24	96,00	19
	12	Đạt	Đúng	0,725	96,67	0,235	94,00	20

Nhận xét: Sau 12 tháng bảo quản ở điều kiện thường, các viên có hình thức, định tính đạt chỉ tiêu chất lượng đề ra, hàm lượng giảm nhẹ vẫn nằm trong khoảng cho phép về giới hạn định lượng, độ rã có xu hướng giảm nhưng không đáng kể. Các chỉ tiêu trên vẫn đạt trong giới hạn tiêu chuẩn đề ra.

BÀN LUẬN

1. Bàn về tiêu chuẩn cơ sở viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh”

“Giáng chỉ tiêu khát linh” được bào chế từ 11 vị thuốc y học cổ truyền dựa theo bài thuốc nghiệm phương đã được dùng để điều trị chứng đàm thấp và chứng tiêu khát. Để thuận lợi cho việc sử dụng trên lâm sàng, “Giáng chỉ tiêu khát linh” được bào chế dưới dạng viên nang. Kỹ thuật bào chế viên nang cũng đang được ứng dụng nhiều đối với các thuốc có nguồn gốc tự nhiên và đặc biệt là các thuốc y học cổ truyền. Bán thành phẩm của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” là dạng cốm. Vì vậy khi nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn cho dạng bán thành phẩm chúng tôi căn cứ vào các chỉ tiêu qui định đối với chuyên luận thuốc cốm theo ĐVN IV. Đối với dạng thuốc cốm, là bán thành phẩm của viên nang, ngoài các chỉ tiêu về hàm ẩm, kích thước hạt,...thì phải kể đến yếu tố “độ trơn chảy” vì đây là một trong các thông số kỹ thuật quan trọng quyết định đến sự đồng đều khối lượng của viên. Bên cạnh đó để tiêu chuẩn hóa về mặt thành phần hóa học, chúng tôi đã nghiên cứu tìm hiểu các thành phần, các nhóm chất chính có mặt trong công thức, từ đó định hướng xây dựng các tiêu chuẩn sắc ký các thành phần đặc trưng có thể dùng cho việc kiểm tra chất lượng thuốc sau này.

2. Bàn về độ ổn định của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh”

Độ ổn định của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” được theo dõi sau mỗi 3 tháng. Điều kiện thử ở nhiệt độ thường và điều kiện lão hóa cấp tốc. Phương pháp thử căn cứ vào tiêu chuẩn cơ sở đã được xây dựng. Sau 12 tháng bảo quản ở điều kiện thường và 6 tháng bảo quản ở điều kiện 40°C, các viên có hình thức, định tính đạt chỉ tiêu chất lượng đề ra, hàm lượng giảm nhẹ nhưng vẫn nằm trong khoảng cho phép về giới hạn định lượng, độ rã có xu hướng giảm nhưng không đáng kể. Như vậy, theo dõi độ ổn định của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” trong 12 tháng ở điều kiện thường, kết quả dự đoán tuổi thọ của thuốc là 24,52 tháng. Theo FDA, thời gian ngoại suy về tuổi thọ của thuốc cho phép là

12 tháng so với bảo quản thực nhưng không gấp đôi thời gian bảo quản thực nên tuổi thọ của chế phẩm phải được theo dõi tiếp ở điều kiện thường. Do đó mới chỉ kết luận chắc chắn độ ổn định của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” là 24 tháng.

KẾT LUẬN

- Nghiên cứu đã xây dựng được tiêu chuẩn của bán thành phẩm dạng cốm và tiêu chuẩn cơ sở của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh”, phương pháp kiểm nghiệm tiêu chuẩn.

- Đánh giá độ ổn định của viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh”: Theo dõi độ ổn định theo phương pháp lão hoá ở điều kiện thường trong 12 tháng, Viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” tương đối ổn định ở điều kiện thường (nhiệt độ 30°C ± 1°C và độ ẩm tương đối 75% ± 5%) trong 12 tháng. Ở điều kiện thường lão hóa cấp tốc, theo dõi 06 tháng, viên nang Giáng chỉ tiêu khát linh tương đối ổn định ở điều kiện lão hóa cấp tốc (nhiệt độ 40°C ± 1°C và độ ẩm tương đối 75% ± 5%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lý Văn Lượng** (Biên dịch: Viện Thông tin Thư viện Y học Trung ương Hà Nội (1989). *Thiên gia diệu phương*, Nhà xuất bản Quân Giải phóng Nhân dân Trung Quốc, Tr. 52 - 57, 60.

2. **Đỗ Tất Lợi** (2004). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, tr. 48 - 49, 189 - 191, 217, 353 - 357, 405 - 406, 629 - 631, 818 - 820, 831 - 836, 841 - 843, 887 - 889.

3. **Võ Văn Chi** (2012). *Từ điển cây thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Tập I, II.

4. Thông tư số 30/2017/TT-BYT ngày 11/07/2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc hướng dẫn phương pháp chế biến các vị thuốc cổ truyền.

5. Bộ môn Dược học cổ truyền, Trường Đại học Dược Hà Nội (2003), *Dược học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr. 242 - 243, 291 - 293, 314 - 315, 334 - 335, 357 - 358.

6. **Nguyễn Viết Thân** (2013). *Những cây thuốc Việt Nam và những bài thuốc thường dùng*, Nhà xuất bản thể giới, Tập I.

7. **Vũ Xuân Phương** (2007). *Thực vật chí Việt Nam*, Nhà xuất bản khoa học Kỹ thuật, Hà Nội.

8. Viện Dược liệu (2006). *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, Tr 943 - 945.

9. Bộ Y tế (2009), *Dược điển Việt Nam IV*, NXB Y học, Hà Nội.