

# NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG QUY TRÌNH CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT VIÊN NANG CỨNG TRÀ HOA VÀNG

■ DSKHII. Trần Minh Tuệ<sup>(1)</sup>, DS. Trần Xuân Trung<sup>(2)</sup>  
DS. Nguyễn Thị Ánh Tuyết<sup>(2)</sup>

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cùng với xu hướng dùng thảo dược có nguồn gốc từ thiên nhiên đang ngày một tăng lên là thành công của quá trình nghiên cứu tìm ra những cây thảo dược trị bệnh hiệu quả cho con người và quy trình công nghệ để bào chế dạng dùng mới cho nguồn nguyên liệu, thuận tiện cho việc sử dụng. Thay thế cho hình thức sử dụng thủ công như nước sắc, hãm không thuận tiện và không có hiệu quả kinh tế, dạng bào chế hiện đại có khả năng đáp ứng tốt nhu cầu của thị trường, tiện lợi và dễ sử dụng. Một trong số đó là dạng bào chế viên nang cứng.

Trà hoa vàng là dược liệu có nhiều giá trị và công dụng đặc biệt. Tuy nhiên, các sản phẩm chiết xuất từ loài trà hoa vàng trên thị trường chưa nhiều, mới chỉ dừng lại ở khuôn khổ sử dụng thủ công và trong người dân. Do đó, việc nghiên cứu công thức bào chế phù hợp và xây dựng quy trình công nghệ sản xuất viên nang cứng trà hoa vàng trên quy mô lớn để tạo ra sản phẩm chất lượng, tiện dụng đưa ra thị trường, từ đó góp phần bảo vệ sức khỏe người dân và bảo tồn, phát triển nguồn dược liệu quý là hết sức cần thiết.

## II. ĐỊA ĐIỂM VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Địa điểm nghiên cứu

Phòng Nghiên cứu phát triển - Công ty Cổ phần Dược - Vật tư y tế Nghệ An

Địa chỉ: 68, Nguyễn Sỹ Sách, TP. Vinh, Nghệ An.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

- *Nghiên cứu lý luận*: Tìm hiểu các đề tài, chuyên luận, báo cáo, tạp chí có liên quan đến chuyên đề bào chế viên nang cứng từ dược liệu.

- *Nghiên cứu thực nghiệm*:

+ Lựa chọn các loại tá dược và chất phụ gia không tương kỵ với nhau phối hợp với cao chiết

dược liệu trà hoa vàng bào chế cốm và đóng nang thử. Sau đó chuẩn bị mẫu kiểm tra các tiêu chuẩn: độ rã, độ đồng đều khối lượng, độ trơn chảy...

+ Xây dựng quy trình sản xuất chuẩn cho công thức bào chế đã được xây dựng ở trên.

- *Trang thiết bị sản xuất*: nồi nấu cao, máy nhào siêu tốc, máy xát hạt, máy sấy tầng sôi, máy trộn hành tinh, máy ép vi (xuất xứ Việt Nam); máy đóng nang tự động (xuất xứ Đài Loan); các dụng cụ cần thiết khác.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 1. Tìm hiểu về cao dược liệu và dạng bào chế viên nang cứng

#### 1.1. Cao dược liệu

Cao thuốc là chế phẩm dược chế bằng cách cô hoặc sấy đến thể chất quy định các dịch chiết thu được từ dược liệu thực vật hay động vật với các dung môi thích hợp. Các dược liệu trước khi chiết xuất được phân chia đến kích thước thích hợp.

Cao thuốc được chia làm 3 loại:

- Cao lỏng: là chất lỏng hơi sánh, có mùi vị đặc trưng của dược liệu sử dụng. Nếu không có chỉ dẫn khác, thường quy ước 1ml cao lỏng tương ứng với 1g dược liệu dùng để điều chế cao thuốc.

- Cao đặc: là khối đặc quánh, độ ẩm không quá 20%.

- Cao khô: là khối hoặc bột khô, đồng nhất, rất dễ hút ẩm, độ ẩm không quá 5%.

#### 1.2. Viên nang cứng

Viên nang cứng là dạng thuốc phân liều, gồm: Dược chất được bào chế ở dạng thích hợp; Vỏ gồm hai nửa hình trụ lồng khít vào nhau (mỗi nửa có một đầu kín và một đầu hở).



Sản phẩm viên nang trà hoa vàng

## 2. Xây dựng công thức cho viên nang cứng trà hoa vàng

Khối thuốc để đóng vào nang phải có 2 tính chất cơ bản là độ trơn chảy và tính chịu nén. Thuốc đóng vào nang là cao chiết xuất từ dược liệu có tính hút ẩm cao nên có khả năng làm mềm vỏ nang, vì vậy cần chọn loại tá dược có khả năng hút ẩm cao để phối hợp. Để tăng khả năng chịu nén của khối thuốc, áp dụng phương pháp xát hạt ướt để tạo cốm. Kích thước hạt nên phù hợp để có thể đảm bảo hạt chảy đều vào nang, đồng thời hạn chế được sai số khối lượng thuốc đóng trong nang. Trong quy trình bào chế, bước xát hạt cần khảo sát cỡ rây để đảm bảo sự đồng nhất về kích thước hạt.

### 2.1. Lựa chọn nguyên liệu trà hoa vàng

Bào chế dưới dạng viên nang cứng có thể che dấu được mùi, vị của dược chất, bảo vệ dược chất tránh tác động bất lợi của ngoại môi như: ẩm, ánh sáng và không ảnh hưởng đến cảm quan thuốc đóng trong nang. Để giảm chi phí và giá thành cho sản phẩm, chúng tôi lựa chọn nguyên liệu để sản xuất viên nang cứng của trà hoa vàng là kết hợp giữa lá, nụ và hoa.

### 2.2. Lựa chọn tá dược và chất phụ gia

Theo các nghiên cứu hiện có, thành phần hóa học của trà hoa vàng ngoài các hợp chất đặc trưng của trà như: catechin, polyphenol, flavonoids, acid amin thiết yếu, còn giàu các vitamin và một số khoáng chất quý tan như: germanium (Ge), selenium (Se), Camellia zinc (Zn), cobalt (Co), vanadium (V). Để tài khảo sát một số tá dược và chất phụ gia thường được sử dụng để sản xuất dạng viên nang cứng và không tương kỵ với các thành phần hóa học trong trà hoa vàng như đã kể trên. Để tránh được tương kỵ, cần lựa chọn các tá

dược thích hợp để xây dựng công thức viên nang cứng trà hoa vàng, hạn chế tối đa việc sử dụng nhiều loại tá dược. Đồng thời, với mục đích là đưa được lượng cao dược liệu tối đa vào viên nang, cần chọn tá dược với tỷ lệ thấp nhất nhưng vẫn phải đảm bảo cốm đóng nang trơn chảy tốt, viên nang đạt độ đồng đều khối lượng.

Chúng tôi tiến hành lựa chọn các tá dược sau để nghiên cứu:

- *Lựa chọn tá dược dính:* Vì cao trà hoa vàng có độ dính khá lớn, do đó lựa chọn cao dược liệu làm tá dược dính.

- *Lựa chọn tá dược hút:* Chọn nghiên cứu hai loại tá dược hút là: Calci carbonat, Silicon dioxide (dạng cầu xốp phun sấy).

+ Calci carbonat: thường được sử dụng làm tá dược độn và tá dược hút; là bột hay tinh thể trắng, không mùi và không vị, không tan trong nước. Tương kỵ với muối amoni và acid.

+ Silicon dioxide (dạng cầu xốp phun sấy): là một tá dược rã, trơn, chất làm tăng độ nhớt, tá dược hút. Nó là bột mịn, nhẹ, màu trắng, không mùi, không vị, có tác dụng khử ẩm, giúp khối bột trơn chảy tốt, cải thiện độ rã của viên. Đây là tá dược có diện tích bề mặt lớn nhất, giúp cho việc đồng nhất cực tốt, tính phân tán cao, là tá dược chuyên dụng cho sản xuất viên từ dược chất dạng lỏng vì có tính hấp thụ cực cao. Tương kỵ với các chế phẩm diethylstilbestrol.

- *Lựa chọn tá dược độn:* Tá dược độn được nghiên cứu là: Lactose, Avicel.

+ Lactose: có nhiều ưu điểm như: kinh tế, sẵn có, vị ngọt dịu, ít hút ẩm, dễ phối hợp với nhiều dược chất và tá dược khác, ổn định rất tốt về mặt vật lý và hóa học, tan tốt trong nước. Lactose là đường khử, do đó tương kỵ với các dược chất có nhóm amin như: acid amin, pyrilamin maleat, phenylephrin HCl, salicylamid... làm cho viên bị sẫm màu.

+ Avicel: có nhiều ưu điểm: chịu nén tốt, trơn chảy tốt, làm cho viên dễ rã. Avicel dễ tạo hạt, hạt dễ sấy khô. Dược chất dùng ở liều thấp và chất màu dễ phân bố đều trong khối hạt và trong viên. Tuy nhiên, Avicel có

nhược điểm: dễ hút ẩm, làm cho viên bị mềm đi do hút ẩm khi bảo quản ở độ ẩm cao. Tương kỵ với các chất điện ly, các polymer cation.

- *Lựa chọn tá dược trơn:* Tá dược trơn được nghiên cứu là Silicon dioxyde dạng cầu xốp phun sấy, Magnesi stearate.

+ Silicon dioxyde (dạng cầu xốp phun sấy): bột rất mịn và nhẹ nên khả năng bám dính bề mặt hạt rất tốt, do đó tỷ lệ dùng thấp (0,1-0,5%). Tác dụng chính là điều hòa sự chảy của khối bột hoặc hạt. Đây là tá dược trơn hay dùng nhất hiện nay ở các nước. Tương kỵ với các chế phẩm diethylstylbestrol.

+ Magnesi stearate: Có tác dụng giảm ma sát

và chống dính. Magnesi stearate có khả năng bám dính hạt cao nên tỷ lệ thường dùng thấp (khoảng 1% so với hạt khô). Đây là chất **so** nước, do đó có xu hướng kéo dài rõ rệt thời gian rã của viên. Tương kỵ: hấp thụ các hợp chất amoni bậc 4 và các dẫn chất khác; tăng phản ứng thủy phân và phân huỷ một số dược chất kém bền trong môi trường kiềm.

**2.3. Lựa chọn công thức bào chế viên nang cứng trà hoa vàng**

Từ các tá dược đã được chọn: Calci carbonat, Silicon dioxyde (tá dược hút), Lactose, Avicel (tá dược độn), Magnesi stearat, Silicon dioxyde (tá dược trơn), tiến hành nghiên cứu một số công thức bào chế viên nang cứng từ trà hoa vàng.

**Bảng 1: Các công thức khảo sát**

Tỷ lệ: %

Thành phần	Công thức					
	CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6
Cao dược liệu	50	50	50	60	60	70
Silicon Dioxide	-	-	-	20	25	29,5
CaCO <sub>3</sub>	20	25	30	-	-	-
Lactose	29	24	-	-	14,5	
Avicel			19	19,5		
Trộn ngoài (Tá dược trơn)						
Mg Stearat	1	1	1	-	-	-
Silicon Dioxide	-	-	-	0,5	0,5	0,5
Tổng	100	100	100	100	100	100

Ghi chú: (-) là không có trong công thức

Từ các công thức trên, tiến hành bào chế từng công thức, sau đó khảo sát ảnh hưởng của thành phần công thức đến quá trình bào chế, độ rã, độ ẩm, độ đồng đều khối lượng, từ đó lựa chọn được công thức tốt nhất để bào chế viên nang cứng trà hoa vàng.

Đánh giá kết quả: CT3, CT4: Trong quá trình xát hạt có sự chảy, bết dính vào lưới rây, gây khó khăn cho việc tạo hạt nên không thực hiện 2 công thức này để bào chế viên nang cứng. Các công thức còn lại bào chế thành viên nang cứng để đánh giá các chỉ tiêu: độ rã, độ ẩm, độ đồng đều khối lượng. Kết quả được thể hiện ở bảng 2.

**Bảng 2: Kết quả thử nghiệm**

Thông số	Công thức			
	CT1	CT2	CT5	CT6
Độ rã (≤ 30 phút)	18-23 phút	16-21 phút	13-18 phút	10-14 phút
Độ ẩm (≤ 9%)	11,2%	8,5%	5,8%	4,3%
Độ đồng đều khối lượng (± 10%)	Min: -5,6%	Min: -7,2%	Min: -6,1%	Min: -4,7%
	Max: +4,2%	Max: +10,8%	Max: +3,8%	Max: +3,2%

Từ kết quả ở bảng 2 cho thấy, viên bào chế theo CT1 không đạt chỉ tiêu độ ẩm, viên bào chế theo CT2 không đạt về độ đồng đều khối lượng, nên CT1 và CT2 bị

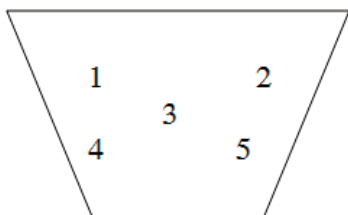
loại. Chỉ có viên bào chế theo CT5 và CT6 đạt các chỉ tiêu đánh giá. Tuy nhiên, để hạn chế số lượng tá dược đưa vào viên và đưa được tỷ lệ dược liệu vào viên cao hơn, nhận thấy CT6 độ rã của viên thấp hơn, độ đồng đều

khối lượng cao hơn, nên chúng tôi chọn công thức CT6 làm công thức tối ưu để sản xuất viên nang cứng chứa cao trà hoa vàng.

**3. Hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất viên nang cứng trà hoa vàng**

**3.1. Khảo sát thời gian nhào trộn**

Nấu cao lỏng từ lá, nụ và hoa trà hoa vàng. Đun nóng cao trà hoa vàng khoảng 50-60°C, khuấy đều để làm tá dược dính. Cho tá dược dính vào buồng trộn của máy trộn siêu tốc đã có sẵn Silicon dioxyde. Tiến hành trộn theo 3 mức thời gian: 20, 30, 40 phút. Mỗi thời điểm lấy 5 mẫu, mỗi mẫu 100g. Do không định lượng được thành phần có trong cao trà hoa vàng nên kiểm tra bằng cảm quan về độ đồng nhất giữa các điểm lấy mẫu.



**Hình 1: Vị trí lấy mẫu nhào trộn**

Kết quả kiểm tra bằng cảm quan về độ đồng nhất được xác định theo bảng 3.

**Bảng 3: Kết quả kiểm tra bằng cảm quan về độ đồng nhất**

Vị trí	Trộn 20 phút	Trộn 30 phút	Trộn 40 phút
Vị trí 1	Đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất
Vị trí 2	Không đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất
Vị trí 3	Không đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất
Vị trí 4	Đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất
Vị trí 5	Không đồng nhất	Đồng nhất	Đồng nhất

Kết quả bảng 3 cho thấy, trộn 20 phút chưa đảm bảo đồng đều; trộn 30 phút, 40 phút đảm bảo đồng đều. Để giảm hư hao máy móc, tiết kiệm thời gian, chúng tôi lựa chọn thời gian nhào trộn là 30 phút.

**3.2. Khảo sát cỡ rây xát hạt**

Với thiết bị đóng nang tự động, để cốm đóng nang không bị tách lớp trong quá trình chảy từ phễu xuống khay đựng cốm, đồng thời để nang không bị xước khi đóng nắp do kẹt hạt cốm to, cốm đóng nang cần phải có kích thước tương đối đồng đều và không quá to.

Tiến hành khảo sát 3 cỡ rây xát hạt với kích thước mắt rây là 1,0mm; 1,2mm; 1,5mm. Kết quả: Rây 1,0mm: mắt rây khá nhỏ nên khi xát hạt hay gây bết lưới rây, hạt cốm thu được nhiều bột. Khi đóng nang, viên có độ đồng đều khối lượng không tốt (hay thay đổi khối lượng trong quá trình đóng nang, phải chỉnh liều). Rây 1,2mm: cốm thu được có kích thước khá đều, khi đóng nang đạt độ đồng đều khối lượng tốt, ít nang hỏng do xước nang (2,3%). Rây 1,5mm: cốm thu được có kích thước hạt to, khi đóng nang không đạt độ đồng đều khối lượng, đồng thời tỉ lệ nang hỏng do xước vỏ nang cao (~5,6%).

Từ kết quả khảo sát, lựa chọn cỡ rây xát hạt có kích thước mắt rây là 1,2mm.

**3.3. Khảo sát nhiệt độ và thời gian sấy**

Thiết bị để sấy cốm ở quy mô công nghiệp trong bào chế viên nang cứng trà hoa vàng là máy sấy tầng sôi.

Để viên đạt chỉ tiêu hàm ẩm trong suốt thời hạn lưu hành, cốm sau khi sấy cần đạt hàm ẩm thấp (không quá 3%). Mặt khác, trong thành phần của cốm có chứa nhiều hoạt chất chưa xác định. Do đó, để quá trình sấy ít gây ảnh hưởng đến thành phần hóa học, tác dụng của thuốc, cần lựa chọn nhiệt độ sấy phù hợp để hạn chế được sự biến đổi hay phân hủy các hoạt chất.

Tiến hành khảo sát quá trình sấy cốm trong máy sấy tầng sôi ở các điều kiện sấy khác nhau, kết quả thể hiện ở bảng 4.

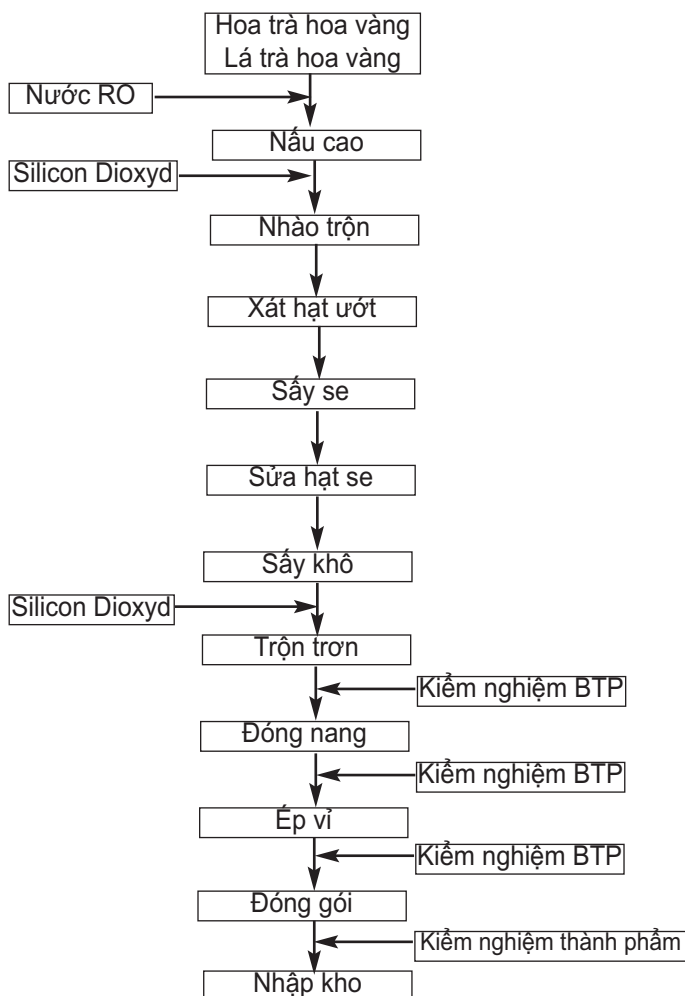
**Bảng 4: Ảnh hưởng của nhiệt độ và thời gian sấy tới hàm ẩm cốm trà hoa vàng**

Nhiệt độ sấy	Thời gian sấy (phút)	Hàm ẩm cốm (%)
55°C	40	5,2
55°C	50	4,6
55°C	60	3,7
55°C	70	2,8
60°C	40	3,2
60°C	50	2,3
60°C	60	1,6
65°C	40	2,5
65°C	50	1,7
65°C	60	0,9

Kết quả bảng 4 cho thấy, để đạt hàm ẩm <3%, ở nhiệt độ sấy 55°C, quá trình sấy kéo dài 70 phút; ở nhiệt độ sấy 60°C, quá trình sấy kéo dài 60 phút; ở nhiệt độ sấy 65°C, chỉ cần sấy cốm trong thời gian 40 phút. Tuy nhiên, để hạn chế ảnh hưởng của nhiệt độ đến thành phần có trong chè hoa vàng, lựa chọn nhiệt độ sấy cốm là 60°C với thời gian 50 phút.

**3.4. Đề xuất quy trình sản xuất viên nang cứng trà hoa vàng**

Từ kết quả nghiên cứu, đề xuất quy trình sản xuất viên nang cứng trà hoa vàng áp dụng vào sản xuất với quy mô 10.000 viên với sơ đồ tóm tắt như hình 2.



**Hình 2: Sơ đồ quy trình sản xuất viên nang cứng trà hoa vàng**

**3.5. Các chỉ tiêu đặc trưng của thành phẩm viên nang cứng trà hoa vàng**

Hình thức: Viên nang cứng số 0, màu vàng ngà, thuốc bên trong màu nâu, mùi thơm dược liệu.

Định tính: Chế phẩm phải thể hiện phép thử định tính của flavonoid.

Độ rã: Không quá 30 phút.

Độ đồng đều khối lượng: ±10 % so với khối lượng trung bình viên.

Độ nhiễm khuẩn: đạt mức IV theo phụ lục 13.6 ĐĐVN IV.

Kết quả nghiên cứu đã làm cơ sở để Cục An toàn thực phẩm - Bộ Y tế cấp số XNCB: 16613/2016/ATTP-XNCB ngày 26/07/2016.

**IV. KẾT LUẬN**

Quy trình sản xuất viên nang cứng trà hoa vàng được hoàn thiện ổn định khi triển khai sản xuất ở quy mô công nghiệp, giúp ổn định chất lượng sản phẩm, tạo ra sản phẩm mới tiện dụng, có ý nghĩa khoa học và thực tiễn cao. Từ đó, có thể đưa sản phẩm phân phối rộng rãi trên thị trường, góp phần nâng cao sức khỏe cho nhân dân, giải quyết đầu ra cho các vùng dược liệu, giúp quảng bá rộng rãi công dụng của trà hoa vàng tới người dân. Mặt khác, khi đưa vào áp dụng quy mô lớn có thể giải quyết một lượng lớn công việc cho người lao động, tăng thu nhập cho bà con nông dân vùng núi. Thành công của dự án góp phần phát triển và bảo tồn các dược liệu quý của Nghệ An nói riêng và trên đất nước Việt Nam nói chung./.

**Chú thích:**

(1) Sở Y tế Nghệ An

(2) Công ty Cổ phần Dược - Vật tư y tế Nghệ An

**Tài liệu tham khảo:**

1. Kỹ thuật sản xuất dược phẩm, tập 3, Nxb Y học.
2. Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc, Nxb Y học.
3. Một số chuyên đề về bào chế hiện đại, Nxb Y học.
4. Viện dược liệu (2007), Bước đầu khảo sát thành phần hóa học của một số loài trà hoa vàng *camellia spp* ở Việt Nam.
5. Tá dược và chất phụ gia dùng trong dược phẩm, mỹ phẩm và thực phẩm, Nxb Y học.
6. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn, *Handbook of pharmaceutical Excipients*.
7. Jia-Ni Lin, Hui-yi lin, Ning-Sun Yang, Chitang Ho, 2013. *Chemical Constituents and Anticancer Activity off yellow Camellias against MDA-MB-231 human Breast cancer cells*. J. Agric. Food Chem., 61(40), Tr 9638-9644.
8. Tạp chí thế giới *Camellia International Journal* - chuyên nghiên cứu về trà hoa vàng.