DOI: https://doi.org/10.59294/HIUJS.27.2024.567

Tối ưu hóa công thức viên nén từ cao chiết thân rễ sâm bòng bong (*Helminthostachys zaylanica*) bằng phương pháp bề mặt đáp ứng

Tiêu Từ Mẫn[1], Lê Thị Tường Vi[2], Lý Hồng Hương Hạ[1] và Phạm Cảnh Em[1,*]
[1]Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng
[2]Bệnh viện Nhi đồng thành phố

TÓM TẮT
Cao chiết thân rễ của Helminthostachys zeylanica đã được chứng minh là có nhiều hoạt tính dược lý như chống oxy hóa, chống viêm và chống tăng acid uric máu cũng như cho thấy tính không độc từ thử nghiệm độc tính cấp và bán trường diễn. Trong nghiên cứu này, phương pháp bề mặt đáp ứng (RSM) đã được sử dụng để tối ưu hóa công thức viên nén của cao chiết Helminthostachys zeylanica. Kết quả cho thấy độ mài mòn (0.067%) và thời gian rã (10,636 phút) tối thiểu thu được với các thông số tối ưu như sau: tinh bột (X_1) = 18.443% wt/wt, PVA (X_2) = 1.196% wt/wt, và CSD (X_3) = 1.000% wt/wt. Ngoài ra, công thức tối ưu đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam ở quy mô phòng thí nghiệm bao gồm % thay đổi khối lượng, độ dày, độ cứng, độ mài mòn và độ rã. Đặc biệt, dữ liệu thử nghiệm cho các công thức viên nén tối ưu được tìm thấy là rất phù hợp với dữ liệu dự đoán từ các mô hình đa thức bậc hai, từ đó chứng minh tính hợp lệ của các mô hình thống kê. Kết quả này cũng chứng minh mô hình phát triển là hợp lý và khả thi để áp dụng sản xuất viên nén ở quy mô lớn hơn.

Từ khóa: *Helmynthostachis zeylanica, viên nén, tối ưu hóa, RSM*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sâm bòng bong hay còn gọi là Sâm chân rết, có tên khoa học là *Helminthostachys zeylanica* (L.) Hook. Loài phân bố ở Nam Trung Quốc và các nước châu Á có khí hậu nhiệt đới. Ở nước ta, Sâm bòng bong mọc ở nhiều nơi, cuối mùa hạ đầu mùa thu, trên các bãi cỏ đá vôi và cả ở núi đất. Thân và rễ Sâm bòng bong được dân gian dùng trị ho có nhiều đờm, hen suyễn và ho lao. Ở Ấn Độ còn dùng nhuận tràng, giải độc, giảm đau. Ở Việt Nam, Sâm bòng bong được sử dụng như một loại thuốc chữa bệnh. Bộ phận dùng của Sâm bòng bong là thân rễ, có thể thu hái quanh năm.

Sâm bòng bong có nhiều thành phần hoạt tính, chẳng hạn như ugonstilben A-D và flavonoid ugonin E-M. Các hoạt tính dược lý của chiết xuất Sâm bòng bong đã được báo cáo như chống oxy hóa, trị đau bụng, bảo vệ gan, hạ huyết áp và chống đái tháo đường,…[1 - 3]. Ngày nay, việc sử dụng thuốc thảo dược ngày càng phổ biến [4]. Các phương pháp bào chế từ chiết xuất thành các dạng bào chế dược phẩm ngày càng được phát triển để phục vụ nhu cầu xã hội, cả dạng dùng ngoài và dạng uống. Dạng uống phổ biến nhất là dạng viên nén vì nó dễ sử dụng và ổn định hơn [5]. Một số nghiên cứu về công thức viên nén chiết xuất từ thảo dược đã được báo cáo như viên nén chiết xuất từ Dâu tằm, Gừng, Cây củ đậu, Nghệ và Diệp hạ châu.

Ở Việt Nam, Sâm bòng bong vẫn còn được sử dụng dưới dạng dược liệu tươi hoặc sấy khô. Việc chế biến qua nhiều công đoạn phức tạp, rửa sạch, cắt nhỏ, phơi khô hoặc ngâm rượu, sắc nước tùy mục đích sử dụng. Do vậy, mục đích của nghiên cứu này là tối ưu hóa thành phần công thức viên nén từ cao chiết Sâm bòng bong (*Helminthostachys zeylanica*) để dễ sử dụng và tạo tiền đề ứng dụng sản xuất viên nén ở quy mô công nghiệp.

2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu

Sâm bòng bong (*Helmynthostachis zeylanica*) được thu mua vào ngày 01/03/2023 tại vùng Tây Nguyên, Việt Nam. Thân rễ Sâm bòng bong được rửa sạch bằng nước cất, để ráo nước, thái nhỏ và trộn đều. Sau đó, mẫu được sấy khô ở nhiệt độ

Tác giả liên hệ: ThS. Phạm Cảnh Em
Email: empc@hiu.vn

phòng và nghiền thành bột mịn.

2.2. Hóa chất và thiết bị nghiên cứu

Các hóa chất và tá dược có nguồn gốc từ Merck (Đức) với độ tinh khiết cao. Các thiết bị bao gồm: bếp cách thủy Memmert (Đức), tủ sấy Memmert (Đức), máy nghiền mẫu (FM-681 C, Hanil, Incheon, Korea), máy khuấy từ gia nhiệt IKA (Đức), máy cô quay chân không Rotavapor® (Buchi Essen, Đức), cân phân tích Shimadzu (Nhật), máy đo độ cứng và độ dày PTB 331E (Pharmatest, Đức), máy đo độ rã PTZ S/DIST3 (Pharmatest, Đức), máy đo độ mài mòn PTF E/ER (Pharmatest, Đức) và máy dập viên xoay trong 6 chày (SBTP, Shree Bhagwati, Machtech, Ấn Độ).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Chuẩn bị cao chiết

Cao chiết Sâm bòng bong được chuẩn bị bằng phương pháp ngâm động. Cân chính xác 50 g bột rễ Sâm bòng bong cho vào bình tam giác 2,000 mL. Sau đó, thêm 1,000 mL ethanol 70% với tỷ lệ dung môi 1:20 (wt/v) và khuấy hỗn hợp bằng bếp khuấy từ gia nhiệt ở nhiệt độ phòng với tốc độ 1000 vòng/phút trong 24 giờ. Sau đó, dịch chiết được lọc qua giấy lọc Whatman® No.1 (Anh) và cô đuổi dung môi trong điều kiện áp suất giảm ở 40°C đến khô bằng máy cô quay chân không Buchi. Hiệu suất chiết được tính bằng công thức sau:

$$\textit{Hiệu suất chiết (\%)} = \frac{\textit{Khối lượng cao chiết khô (g) x 100}}{\textit{Khối lượng mẫu (g)}}$$

2.3.2. Tối ưu hóa công thức viên nén

Viên nén được sản xuất theo công thức tốt nhất từ các nghiên cứu trước đây đã sử dụng tinh bột làm tá dược rã với lượng trong khoảng 5 - 20% và PVA làm chất kết dính với lượng dưới 2% [6].

Để tối ưu công thức viên nén từ cao chiết Sâm bòng bong, mô hình tâm phức hợp trung tâm (CCD) với 3 biến độc lập và 5 mức được sử dụng trong nghiên cứu này. Các biến độc lập bao gồm: lượng PVA (polyvinyl alcohol, % wt/wt), tinh bột (% wt/wt) và CSD (Aerosil/silicon dioxid dạng keo, % wt/wt) và biến phụ thuộc là các thông số viên nén từ cao chiết Sâm bòng bong bao gồm: Độ đồng đều khối lượng (% thay đổi khối lượng), độ dày (mm), độ cứng (N), độ mài mòn (%) và độ rã (phút). Thông qua nghiên cứu sàng lọc sơ bộ, khoảng biến thiên và mức biến đổi của 3 biến độc lập được thể hiện trong Bảng 1. Số thí nghiệm $N = 2^k + 2k + 6$ ($N = 20$ với $k = 3$). Trong đó, k là số biến độc lập và 2k là số thí nghiệm bổ sung tại điểm sao. Khoảng cách từ tâm đến điểm sao $\alpha = 2^{k/4}$ ($\alpha = 1.68$ với $k = 3$). Thiết kế thí nghiệm được thực hiện ở 5 mức ($-\alpha$, -1, 0, +1, $+\alpha$). Như vậy, trong nghiên cứu này 20 thí nghiệm sẽ được thực hiện với 2^3 số thí nghiệm của quy hoạch toàn phần, 6 thí nghiệm lặp lại tại tâm để đánh giá sai số và 6 thí nghiệm bổ sung tại điểm sao nằm cách vị trí tâm thực nghiệm một khoảng $\pm\alpha$.

Mô hình thống kê biểu diễn sự phụ thuộc của các thông số viên nén từ cao chiết Sâm bòng bong vào các biến độc lập được mã hóa là một phương trình đa thức bậc hai có dạng như sau:

$$Y = b_0 + \sum_{i=1}^{k} b_i X_i + \sum_{i=1}^{k} b_{ii} X_i^2 + \sum_{i}^{k-1} \cdot \sum_{j}^{k} b_{ij} X_i X_j + e$$

Trong đó: Y - Thông số viên nén từ cao chiết Sâm bòng bong, X_i, X_j - Biến độc lập, b_o - Hệ số hồi quy bậc 0, b_i - Hệ số hồi quy bậc 1 mô tả ảnh hưởng của X_i với Y, b_{ii} - Hệ số hồi quy bậc 2 mô tả ảnh hưởng của X_i với Y, b_{ij} - Hệ số tương tác giữa i và j, k - Số biến độc lập, e - Sai số ngẫu nhiên.

Bảng 1. Xác định khoảng biến thiên và mức biến đổi của các biến độc lập

Biến	Ký hiệu	Đơn vị	Mức nghiên cứu				
			-α	-1	0	+1	+α
Tinh bột	X_1	% wt/wt	6.59	10	15	20	23.41
PVA	X_2	% wt./wt	0.66	1	1.5	2	2.34
CSD	X_3	% wt/wt	0.66	1	1.5	2	2.34

α = 1.68179, PVA - polyvinyl alcohol, CSD - Aerosil/silicon dioxid dạng keo

Các hệ số hồi quy bậc 0, bậc hai và tương tác của mô hình đa thức bậc hai được tính toán bằng phần mềm Design Expert 12 với phương pháp RSM. Chất lượng của mô hình đa thức thể hiện qua hệ số $R^2_{\text{hiệu chỉnh}}$ và phân tích phương sai ANOVA (analysis of variance). Tính có nghĩa của hệ số hồi quy được xác định qua kiểm định t và tính có nghĩa thống kê được xác định qua kiểm định F. Ngoài ra, 6 thí nghiệm ở tâm để

kiểm định độ lặp lại của thí nghiệm (lack-of-fit).

2.3.3. Phương pháp dập viên nén

Viên nén từ cao chiết Sâm bòng bong được chuẩn bị bằng phương pháp xát hạt ướt. Công thức viên nén được thể hiện ở Bảng 2. Cao chiết Sâm bòng bong được trộn với lactose cho đến khi đồng nhất. Tá dược rã, tá dược dính và chất hấp phụ được bổ sung liên tục. Tạo hạt bằng cách sấy khô ở nhiệt độ 40 - 50ºC cho đến khi khối lượng không đổi, sau đó hạt được sàng qua rây số 14. Hạt khô được bổ sung magnesi stearat (Mg stearat) và bột talc (tá dược trơn bóng). Hạt được đánh giá các thông số vật lý như chỉ số Hausner, chỉ số nén, độ trơn chảy, góc nghỉ và hàm lượng nước [7]. Cuối cùng, hạt được ép thành viên bằng máy dập viên xoay tròn 6 chày (SBTP, Shree Bhagwati, Ấn Độ) với chày hình viên tròn (10 mm). Công thức tối ưu được xác định dựa trên công thức tạo viên nén có thông số vật lý và độ hòa tan tốt nhất.

Bảng 2. Công thức của các viên nén trong thiết kế RSM

Công thức	Tinh bột (%)	PVA (%)	CSD (%)	Cao chiết (mg)	Talc (%)	Mg Stearat (%)	Lactose (mg)
F1	50	5	5	150	1	0.5	288.50
F2	100	5	5	150	1	0.5	238.50
F3	50	10	5	150	1	0.5	283.50
F4	100	10	5	150	1	0.5	233.50
F5	50	5	10	150	1	0.5	283.50
F6	100	5	10	150	1	0.5	233.50
F7	50	10	10	150	1	0.5	278.50
F8	100	10	10	150	1	0.5	228.50
F9	32.96	7.5	7.5	150	1	0.5	300.54
F10	117.04	7.5	7.5	150	1	0.5	216.46
F11	75	3.30	7.5	150	1	0.5	262.70
F12	75	11.70	7.5	150	1	0.5	254.30
F13	75	7.5	3.30	150	1	0.5	262.70
F14	75	7.5	11.70	150	1	0.5	254.30
F15	75	7.5	7.5	150	1	0.5	258.50
F16	75	7.5	7.5	150	1	0.5	258.50
F17	75	7.5	7.5	150	1	0.5	258.50
F18	75	7.5	7.5	150	1	0.5	258.50
F19	75	7.5	7.5	150	1	0.5	258.50
F20	75	7.5	7.5	150	1	0.5	258.50

2.3.4. Thông số viên nén

Các thông số của viên nén từ cao chiết Sâm bòng bong được xác định bao gồm: Độ đồng đều khối lượng, độ dày, độ cứng, độ mài mòn và độ rã theo hướng dẫn và tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V với các thiết bị chuyên dụng (cân phân tích Shimadzu, máy đo độ cứng và độ dày PTB 331E, máy đo độ rã PTZ S/DIST3, máy đo độ mài mòn PTF E/ER) [8]. Kết quả thử nghiệm được phân tích thống kê bằng SPSS 26.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Các cao chiết dược liệu có xu hướng hút ẩm cao vì thành phần chính là hợp chất carbohydrat. Tính chất hút ẩm của cao chiết ảnh hưởng đến tính chất dòng chảy. Hơn nữa, các đặc tính dòng chảy này quyết định chỉ số nén của viên thuốc nếu cao chiết được bào chế thành dạng viên nén. Vì vậy, việc xác định loại và lượng tá dược sẽ quyết định chất lượng của viên nén [5].

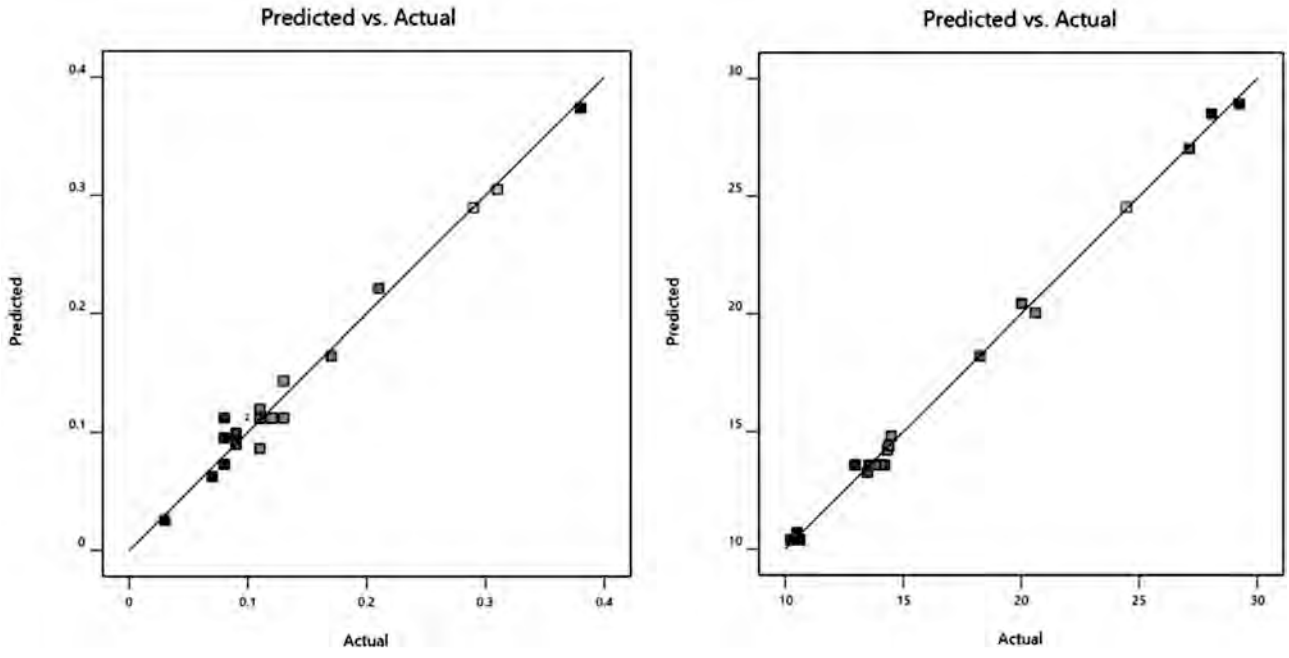
Sâm bòng bong được chiết với dung môi ethanol 70% bằng phương pháp ngâm động có hiệu suất chiết là 28.64 ± 1.25%. Sau khi trộn đồng nhất cao chiết Sâm bòng bong với các tá dược cần thiết, quá trình tạo hạt được tiến hành và thông số hạt được đánh giá. Hạt từ 20 công thức thiết kế thực nghiệm có chỉ số Hausner 1.15 ± 0.08, chỉ số nén 12.97 ± 0.54%, độ trơn chảy 2.31 ± 0.24 (10 g/s), góc nghỉ 27.61 ± 2.13° và hàm lượng nước 5.02 ± 1.69%. Kết quả chỉ số Hausner của hạt nằm trong

khoảng 1.12-1.25, chỉ số nén nằm trong khoảng 11-15% và góc nghỉ nằm trong khoảng 20 - 30° đã cho thấy bột hạt hình thành từ 20 công thức viên nén đều có độ chảy hợp lí và tốt.

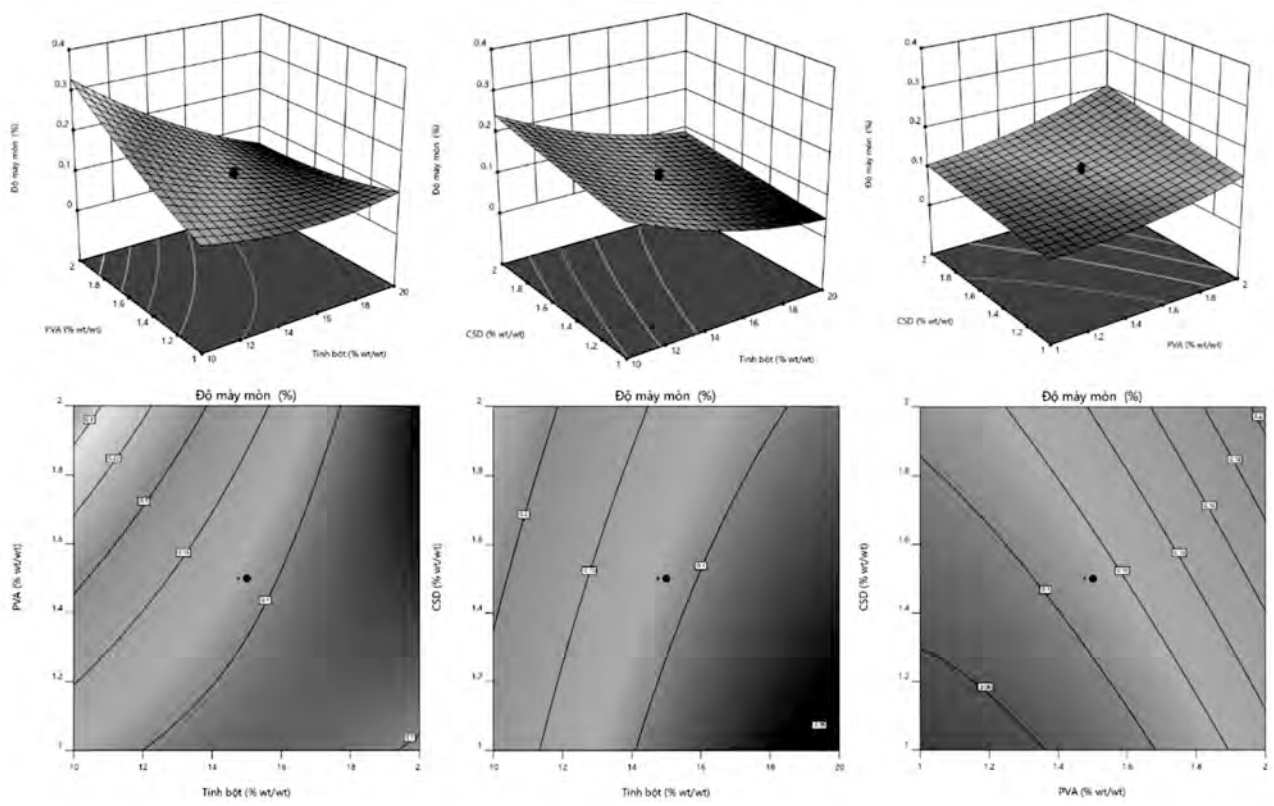
Năm đáp ứng gồm độ đồng đều khối lượng (% thay đổi khối lượng), độ dày (mm), độ cứng (N), độ mài mòn (%) và độ rã (phút) được tối ưu hóa bằng phương pháp RSM. Kết quả của 5 đáp ứng từ 20 công thức viên nén được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả thực nghiệm của các đáp ứng trong thiết kế RSM

Công thức	Độ đồng đều khối lượng (%)	Độ dày (mm)	Độ cứng (N)	Độ mài mòn (%)	Độ mài mòn dự đoán (%)	Độ rã (phút)	Độ rã dự đoán (phút)
F1	1.52	3.14	99.2	0.09	0.10	18.26	18.22
F2	1.38	3.12	105.1	0.08	0.10	10.62	10.40
F3	1.16	3.2	97.9	0.29	0.29	29.24	28.93
F4	2.01	3.13	102.7	0.03	0.03	20.02	20.43
F5	1.24	3.11	102.5	0.13	0.14	20.6	20.03
F6	1.24	3.06	86.1	0.11	0.12	10.24	10.40
F7	1.11	3.20	81.6	0.38	0.37	24.46	24.52
F8	1.04	3.02	100.1	0.09	0.09	14.33	14.21
F9	2.12	3.24	96.2	0.31	0.30	28.07	28.51
F10	1.35	3.04	87.6	0.07	0.06	13.48	13.26
F11	1.42	3.08	113.5	0.11	0.09	14.49	14.81
F12	1.62	3.14	101.3	0.21	0.22	27.12	27.02
F13	1.25	3.23	98.7	0.08	0.07	14.39	14.41
F14	1.31	3.07	77.2	0.17	0.16	10.51	10.71
F15	1.48	3.12	108.9	0.08	0.11	14.21	13.59
F16	1.55	3.09	106.1	0.12	0.11	13.55	13.59
F17	1.63	3.13	107.4	0.11	0.11	12.95	13.59
F18	1.53	3.10	109.8	0.13	0.11	14.07	13.59
F19	1.49	3.13	108.4	0.12	0.11	13.82	13.59
F20	1.67	3.05	106.9	0.11	0.11	12.97	13.59

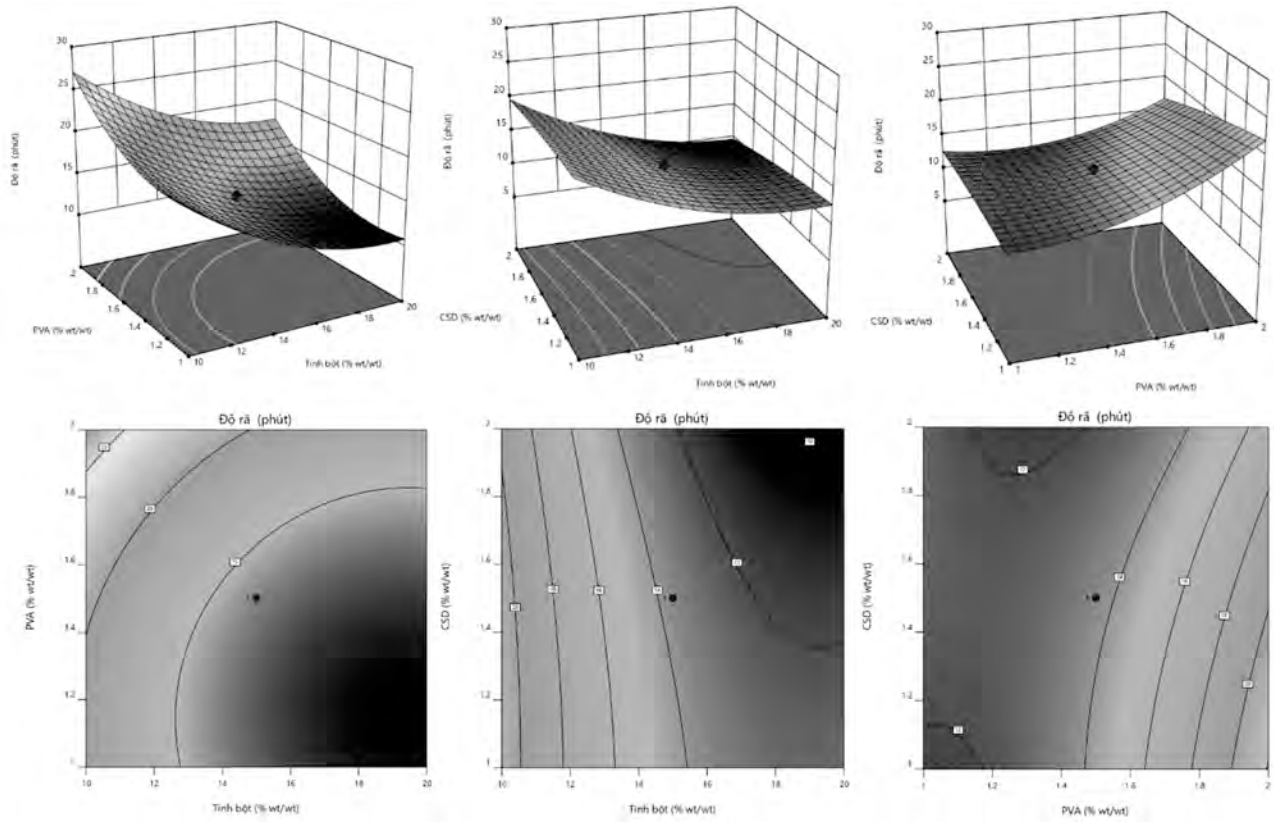


Hình 1. So sánh độ mài mòn (%) và độ rã (phút) từ thực nghiệm và từ mô hình dự đoán



X_3 = 1.5 X_2 = 1.5 X_1 = 15

Hình 2. Kết quả ảnh hưởng của các cặp biến độc lập đến độ mài mòn (%)
(*X_1: tỷ lệ tinh bột (%), X_2: tỷ lệ PVA (%), X_3: tỷ lệ CSD (%)*)



X_3 = 1.5 X_2 = 1.5 X_1 = 15

Hình 3. Kết quả ảnh hưởng của các cặp biến độc lập đến độ rã (phút)
(*X_1: tỷ lệ tinh bột (%), X_2: tỷ lệ PVA (%), X_3: tỷ lệ CSD (%)*)

Bảng 4. Kết quả phân tích ANOVA cho mô hình đa thức bậc hai

Nguồn biến thiên	Tổng bình phương	Bậc tự do	Trung bình bình phương	F	p
Độ đồng đều khối lượng					
Mô hình	0.7024	9	0.078	1.08	0.4508
Sự không tương thích LOF	0.695	5	0.139	23.73	0.0017
Độ dày					
Mô hình	0.4578	9	0.0509	1.48	0.2733
Sự không tương thích LOF	0.3382	5	0.0676	71.46	0.0001
Độ cứng					
Mô hình	1563.34	9	173.7	6.39	0.0038
Sự không tương thích LOF	262.36	5	52.47	28.06	0.0011
Độ mài mòn					
Mô hình	0.1492	9	0.0166	55.56	< 0.0001
Phần dư	0.003	10	0.0003		
Sự không tương thích LOF	0.0015	5	0.0003	1.01	0.4951
Sai số ngẫu nhiên	0.0015	5	0.0003		
Tổng số	0.1522	19			
CV% = 12.25, R^2 = 0.9804 ($R^2_{hiệu\ chỉnh}$ = 0.9627; $R^2_{dự\ đoán}$ = 0.9107)					
Độ rã					
Mô hình	683.41	9	75.93	299.72	< 0.0001
Phần dư	2.53	10	0.2533		
Sự không tương thích LOF	1.07	5	0.2141	0.7315	0.63
Sai số ngẫu nhiên	1.46	5	0.2926		
Tổng số	685.94	19			
CV% = 2.98, R^2 = 0.9963 ($R^2_{hiệu\ chỉnh}$ = 0.9930; $R^2_{dự\ đoán}$ = 0.9841)					

LOF: lack of fit

Mô hình toán học mô tả mối quan hệ giữa độ mài mòn ($\hat{Y}$) và độ rã ($\hat{Y}'$) của viên nén Sâm bòng bong với các biến mã hóa như sau:

$$\hat{Y} = 0.1120 - 0.0720X_1 + 0.0401X_2 + 0.0272X_3 - 0.0650X_1X_2 - 0.0050X_1X_3 + 0.0100X_2X_3 + 0.0253X_1^2 + 0.0147X_2^2 - 0.0024X_3^2$$

$$\hat{Y}' = 13.5900 - 4.5300X_1 + 3.6300X_2 - 1.1000X_3 - 0.1687X_1X_2 - 0.4537X_1X_3 - 1.5500X_2X_3 + 2.5800X_1^2 + 2.5900X_2^2 - 0.3640X_3^2$$

Kết quả phân tích ANOVA các mô hình đa thức bậc hai cho thấy 3 mô hình gồm độ đồng đều khối lượng (% thay đổi khối lượng), độ dày (mm) và độ cứng (N) có giá trị p > 0.05 và sự không tương thích LOF đáng kể (p > 0.05). Do đó, các mô hình này không được sử dụng cho tối ưu hóa công thức viên nén từ cao chiết Sâm bòng bong. Tuy nhiên, thông số về độ đồng đều khối lượng (± 5%) và độ cứng (> 80 N) của 20 công thức đều thỏa tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V, trong khi độ dày có sự sai số không đáng kể (p < 0.05) giữa các công thức [8]. Sự khác nhau về độ dày của viên nén là do sự khác biệt về áp suất trong quá trình ép. Mặc khác, độ cứng (> 80 N) đã chứng minh độ bền của viên tốt trong chống va đập cơ học để đóng gói và phân phối thuốc. Độ cứng có thể bị ảnh hưởng bởi lực nén trong quá trình sản xuất, tốc độ ép và tỷ lệ chiều cao - đường kính của viên nén [9]. Ngoài ra, tá dược tinh bột và PVA cũng ảnh hưởng đến độ cứng. Khi tinh bột có xu hướng biến dạng, việc tăng lượng tinh bột cho phép hỗn hợp đặc hơn [6]. Ngoài ra, sử dụng nhiều PVA gây ra sự gia tăng các nhóm hydroxy (-OH) để liên kết với thành phần khác của viên làm tăng độ cứng.

Mô hình độ mài mòn và độ rã (p < 0.05) có hệ số xác định cao (R^2 = 0.9804 đối với độ mài mòn và R^2 = 0.9963 đối với độ rã) và sự không tương thích LOF (p > 0.05) cho thấy có thể sử dụng mô hình để dự đoán thực nghiệm và phương trình hồi quy đã mô tả chính xác các số liệu thực nghiệm. Kết quả so sánh độ mài mòn và độ rã thu được từ thực nghiệm với giá trị dự đoán dựa trên mô hình thể hiện ở Hình 1. Kết quả phân tích ANOVA của mô hình đa thức bậc hai và điều kiện tối ưu khi độ mài mòn và độ rã đạt tối thiểu thể hiện ở Bảng 4 và 5.

Bảng 5. Điều kiện tối ưu khi độ mài mòn (%) và độ rã (phút) của viên nén đạt tối thiểu

Biến	Giá trị tối ưu	Ŷ	Ŷ'	Y	Sai số Y	Y'	Sai số Y'
X_1	18.443						
X_2	1.196	0.067	10.636	0.0664 ± 0.002	0.90	10.711 ± 0.27	0.71
X_3	1.000						

Y: độ mài mòn thực nghiệm (%), Ŷ: độ mài mòn dự đoán (%) Y': độ rã thực nghiệm (phút), Ŷ': độ rã dự đoán (phút), sai số (%) = |giá trị thực nghiệm - giá trị dự đoán|/giá trị dự đoán x 100

Bột viên sau trộn hoàn tất **Viên nén**

Hình 4. Hình ảnh bột viên và viên nén ở công thức tối ưu

Giá trị p liên quan đến kiểm định F của mô hình nhỏ hơn 0.05 ($p < 0.0001$). Ngoài ra, hệ số hiệu chỉnh cao ($R^2_{\text{hiệu chỉnh}}$ = 0.9627 đối với độ mài mòn và $R^2_{\text{hiệu chỉnh}}$ = 0.9930 đối với độ rã) cho thấy độ tương thích tốt của phương trình hồi quy với thực nghiệm từ đó chứng minh độ tin cậy thống kê (Bảng 4). Hệ số $R^2_{\text{hiệu chỉnh}}$ cho biết 96.27% sự biến đổi của độ mài mòn và 99.30% sự biến đổi của độ rã là do ảnh hưởng của các biến độc lập như tỷ lệ tinh bột, PVA và CSD (%) trong công thức; chỉ có dưới 5% sự thay đổi là do các yếu tố không xác định gây ra (sai số ngẫu nhiên). Bên cạnh đó, hệ số biến thiên CV% thấp chứng tỏ rằng các thí nghiệm được thực hiện chính xác cao. Hệ số $p_{\text{lack-of-fit}} > 0.05$ (Độ mài mòn = 0.4951, độ rã = 0.6300) chứng minh sự không tương thích là không đáng kể và mô hình có độ lặp lại tốt.

Kết quả ảnh hưởng của các cặp biến độc lập đến độ mài mòn và độ rã thể hiện ở Hình 2 và 3. Độ mài mòn và độ rã tỷ lệ nghịch với biến X_1 (tinh bột, % wt/wt) và có sự giảm đáng kể khi tỷ lệ tinh bột tăng. Trong khi đó, độ mài mòn và độ rã tỷ lệ thuận với hai biến X_2 (PVA, % wt/wt) và X_3 (CSD, % wt/wt) và sự tăng của hai biến độc lập này làm cho độ mài mòn và độ rã tăng nhẹ. Theo Dược điển Việt Nam V, giá trị độ mài mòn tốt là dưới 1% sẽ làm viên nén có độ bền cơ học tốt [8]. Độ mài mòn càng thấp sẽ làm viên thuốc có khả năng chống ma sát và có thể duy trì hình dạng của viên càng tốt. Trong khi đó, độ rã càng ngắn sẽ hỗ trợ cho quá trình hấp thu thành phần hoạt tính tốt hơn và rút ngắn thời gian khởi phát tác dụng của thuốc. Tăng lượng tinh bột sẽ cải thiện cơ chế thấm hút, phục hồi biến dạng và hình thành các đường mao dẫn làm cho thời gian rã nhanh hơn. Nếu lượng tinh bột quá cao, khả năng nén của viên trở nên kém hơn [6]. Trái lại, giảm lượng PVA sẽ làm giảm độ rã. Điều này có thể là do PVA có nhiều nhóm hydroxy (-OH) trong cấu trúc sẽ tương tác và liên kết nhiều hơn với các thành phần cao chiết và tá dược khác bằng liên kết hydrogen, tương tác lưỡng cực - lưỡng cực và liên kết Van der waals khi hàm lượng PVA cao trong công thức viên nén.

Kết quả dự đoán từ mô hình cho thấy độ mài mòn và độ rã đạt tối thiểu khi X_1 = 18.443%, X_2 = 1.196% và X_3 = 1.000%. Độ mài mòn và độ rã được dự đoán với giá trị lần lượt là 0.067% và 10.636 phút. Bên cạnh đó, viên nén chứa cao Sâm bòng bong cũng được bào chế với công thức tối ưu. Kết quả cho thấy sai số giữa giá trị thực nghiệm và giá trị dự đoán của độ mài mòn và độ rã thể hiện nhỏ hơn 1% (Bảng 5). Điều này đã chứng minh được tính chính xác của mô hình đã xây dựng.

4. KẾT LUẬN

Mô hình ảnh hưởng của tỷ lệ tinh bột, PVA và CSD trong công thức đến độ mài mòn và độ rã của viên nén chứa cao chiết Sâm bòng bong đã được xây dựng thành công bằng cách sử dụng phương pháp RSM của mô hình CCD. Thông số viên nén của công thức tối ưu gồm độ đồng đều khối lượng, độ dày, độ cứng, độ mài mòn và độ rã đều thỏa mãn tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V. Các giá trị dự đoán của mô hình tương đồng với giá trị thực

nghiệm với sai số < 1% đã chứng minh rằng mô hình được phát triển là hợp lí và khả thi để áp dụng trong quá trình sản xuất viên nén chứa cao chiết Sâm bòng bong ở quy mô pilot và công nghiệp.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC16.10.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] T. C. Chang, H. Chiang, Y. H. Lai, Y. L. Huang, H. C. Huang, Y. C. Liang, H. K. Liu and C. Huang, "*Helminthostachys zeylanica* alleviates hepatic steatosis and insulin resistance in diet-induced obese mice," *BMC Complement Altern Med.*, vol. 19, p. 368, 2019.

[2] F. El Ridhasya, N. Rahim, M. Almurdani, R. Hendra and H. Y. Teruna, "Antidiabetic constituents from *Helminthostachys zeylanica* (L) Hook (Ophioglossaceae)," *Pharmacognosy J.*, vol. 12, pp. 223-226, 2020.

[3] F. Fitrya, "A subchronic toxicity test of ethanol extract from Tunjuk Langit Rhizome (*Helminthostachys zeylanica*) on Albino Rats, Rattus noverticus (Wistar Strain)," *Asian J. Pharma. Clin. Res.*, vol. 10, pp. 270-273, 2017.

[4] P. C. Em, V. V. Lenh, N. V. Cuong, N. D. Ngoc Thoi, L. T. Tuong Vi and T. N. Tuyen, "*In vitro* and *in vivo* antidiabetic activity, isolation of flavonoids, and in silico molecular docking of stem extract of *Merremia tridentata* (L.)," *Biomed Pharmacother.*, vol. 146, p. 112611, 2022. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112611.

[5] P. C. Em, V. V. Lenh, N. V. Cuong, N. D. Ngoc Thoi and L. T. Tuong Vi, "Formulation development, optimization, *in vivo* antidiabetic effect and acute toxicity of directly compressible herbal tablets containing *Merremia tridentata* (L.) extract," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 84, p. 104445, 2023. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104445.

[6] D. Bhowmik, B. Chiranjib, J. Yadav, R. Chandira and S. Kumar, "Emerging trends of disintegrants used in formulation of solid dosage form," *Der Pharmacia Lettre*, vol. 2, pp. 495-504, 2010.

[7] D. E. Ermawati, S. Sulaiman and I. Purwantini, "Optimization formula of turmeric (*Curcuma longa* L.) extract chewable with combination of mannitol-lactose as filler based on simplex lattice design," *JPSCR: J. Pharm. Sci.Clin. Res.*, vol. 2, pp. 53-65, 2017.

[8] Bộ Y tế Việt Nam, *Dược điển Việt Nam V*, lần xuất bản thứ năm. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, 2018.

[9] O. A. Adeleye, M. N. Femi-Oyewo and M. A. Odeniyi, "Effect of compression pressure on mechanical and release properties of tramadol matrix tablets," *Cur. Is. Pharm. Med. Sci.*, vol. 28, pp. 120-125, 2015.

Optimization of tablet formulation from rhizome extract of *Helminthostachys zaylanica* using response surface methodology

Tieu Tu Man, Le Thi Tuong Vi, Ly Hong Huong Ha and Pham Canh Em

ABSTRACT

The rhizome extract of Helminthostachys zeylanica has been shown to possess a variety of pharmacological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, and anti-hyperuricemia as well as showed nontoxic substance from the acute and subchronic toxicity tests. This study used response surface methodology (RSM) to optimize a tablet formula from Helminthostachys zeylanica extract. The results showed that minimal friability (0.067%) and disintegration time (10.636 min) were obtained under the optimized parameters as follows: starch (X_1) = 18.443% wt/wt, PVA (X_2) = 1.196% wt/wt, and CSD (X_3) = 1.000% wt/wt. In addition, the optimized formulation fully met the Vietnam Pharmacopeia acceptance standards in the lab scale including % weight variation, thickness, hardness, friability, and disintegration time. In particular, the experimental data for the optimized tablet formulations were found to agree well with those predicted by the second-order polynomial models proving the validity of statistical models. This result also proves that the developed model is reasonable and feasible to apply tablet production on a larger scale.

Keywords: *helmynthostachis zeylanica, tablet, optimization, RSM*

Received: 25/07/2023
Revised: 17/08/2023
Accepted for publication: 23/08/2023