

DOI: 10.59715/pntjimp.3.1.17

Nghiên cứu xây dựng công thức bào chế viên nén ngậm Vitamin K2 50 microgram

Nguyễn Huỳnh Anh Vũ¹, Trần Hoàng Trung¹, Trần Thị Thanh Ngân¹, Nguyễn Kim Thuận¹

¹Khoa Dược, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Vitamin K2 hay còn gọi là Menaquinon (MK), có các dạng có nguồn gốc từ động vật (MK-4) và lên men (MK-5 đến MK-14), trong đó MK-7 là dạng ứng dụng nhiều nhất. Vitamin K2 dạng MK-7 có tác dụng hỗ trợ hấp thu chuyển hóa calci trong sự phát triển xương của trẻ em. Xuất phát từ thực tiễn trên, nghiên cứu bào chế một dạng chế phẩm nhằm cung cấp cho các bác sĩ một lựa chọn mới trong việc hỗ trợ điều trị dinh dưỡng cho trẻ em là điều hết sức cần thiết.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đã được tiến hành trên bột chứa vitamin K2 MK-7 1000 ppm, compri M3, manitol, sorbitol, sucrose, PVP K30, aerosil, magnesi stearat, talc, yellow sunset, bột hương cam với phương pháp bào chế viên nén đập thẳng, sử dụng phần mềm Design Expert phiên bản 12.0.3 để tối ưu hóa công thức. Nghiên cứu sử dụng các phương pháp để đánh giá tiêu chuẩn chất lượng viên ngậm chứa vitamin K2 50 µg.

Kết quả: Nghiên cứu bào chế viên ngậm vitamin K2 cho với công thức tốt nhất với hàm lượng menaquinon-7 50 µg và các tá dược manitol (3,71 g), PVP K30 (0,84 g), magnesi stearat (0,56 g), talc (0,84 g), hương cam (0,7 g), sucrose (1,54 g), sorbitol (14,82 g).

Kết luận: Nghiên cứu cũng đã xây dựng được quy trình bào chế thành công ở quy mô ban đầu 100 viên và đánh giá một số tiêu chuẩn chất lượng cơ bản của viên ngậm Vitamin K2 50 µg. Nghiên cứu có nhiều triển vọng ứng dụng vào thực tiễn sản xuất công nghiệp.

Từ khóa: Menaquinone-7, viên ngậm, xát hạt, đập viên.

Abstract

Formulation of vitamin K2 50 mcg troches

Background: Vitamin K2, also known as menaquinone (MK), can be derived from animal (MK4), and fermentation (MK-5 to MK-14) in which MK-7 is the most used form. Vitamin K2 (MK-7) promotes calcium absorption for bone growth in children. As its effects on nutrition improvements, it is needed to provide doctors with a new option in supporting nutritional treatment for children.

Methods: This study was conducted on powder of MK-7 1000 ppm, mannitol, sorbitol, sucrose, PVP K30, aerosil, magnesium stearate, talc, yellow sunset, orange flavor powder using direct pressing method. The Design Expert v12.0.3 software was employed for formulation optimization. The products were evaluated by using quality standards to construct a formulation of vitamin K2 50 µg.

Results: In this research, a formulation by combining MK-7 50 µg and manitol (3.71 g), PVP K30 (0.84 g), magnesium stearate (0.56 g), talc (0.84 g), orange flavor (0.7 g), sucrose (1.54 g), and sorbitol (14.82 g) were successfully established.

Ngày nhận bài:

19/11/2023

Ngày phản biện:

20/12/2023

Ngày đăng bài:

20/01/2024

Tác giả liên hệ:

Trần Hoàng Trung

Email: tranhoangtrung27@gmail.com

ĐT: 0968537544

Conclusions: The formulation of vitamin K2 50 µg lozenges were prepared successfully with scale of 100 lozenges and their dissolution profile met some defined quality standards. These results showed that it can be applied in future industrial production.

Keywords: Compressing technique, troches, menaquinone - 7, rubbing technique

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, tình trạng mất cân bằng về dinh dưỡng ở trẻ em Việt Nam khá phổ biến. Sự thiếu hụt về các vitamin và nguyên tố vi lượng, đặc biệt là các vitamin liên quan đến sự phát triển thể chất, đây là một trong những mối quan tâm hàng đầu của ngành y tế và chính phủ. Trong đó, sự thiếu hụt vitamin K và vitamin D chiếm tỷ lệ rất cao [1]. Ở trẻ em, sự thiếu hụt vitamin K2 chủ yếu là do cơ thể trẻ thiếu khả năng tự cung cấp vitamin K2 và nguồn bổ sung từ thức ăn bên ngoài không đầy đủ. Điều này dẫn đến phát sinh một nhu cầu khá phổ biến là sử dụng các chế phẩm vitamin K2 trong chỉ định lâm sàng. Mặc dù thị trường dược tại Việt Nam có nhiều chế phẩm chứa Vitamin K2 dùng đường uống, tuy nhiên đa số có nguồn gốc ngoại nhập, đắt tiền và đặc biệt là chưa có dạng bào chế viên nén ngậm dành cho trẻ. Nhằm đáp ứng các nhu cầu trên, nghiên cứu “Nghiên cứu xây dựng công thức bào chế viên nén để ngậm chứa vitamin K2 50 microgram” được triển khai với mục tiêu là tạo ra một chế phẩm mới dạng viên nén chứa vitamin K2 dùng cho trẻ em.

2. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bột chứa vitamin K2 MK-7 (1000 ppm), compri M3, manitol, sorbitol, sucrose, PVP K30, aerosil, magnesi stearat, talc, yellow sunset, bột hương cam.

Nghiên cứu được thực hiện tại Khoa Dược, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch từ tháng 01/2023 đến tháng 6/2023.

2.2. Nguyên liệu và trang thiết bị

Nguyên liệu dùng trong nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Nguyên liệu sử dụng trong nghiên cứu

Nguyên liệu	Tiêu chuẩn	Nước sản xuất
Compri M3	TCCS	Đức
Aerosil	TCCS	Trung Quốc

Nguyên liệu	Tiêu chuẩn	Nước sản xuất
Magnesi stearat	TCCS	Đức
Talc	TCCS	Đức
Bột hương cam	TCCS	-
Yellow sunset	TCCS	-
Vitamin K2 MK-7 1000 ppm	TCCS	Ấn độ
Manitol	TCCS	Pháp
Sorbitol	TCCS	Pháp
Sucrose	TCCS	Trung Quốc
PVP K30	TCCS	Pháp
Ethanol 96%	TCCS	Trung Quốc

Trang thiết bị dùng trong nghiên cứu được trình bày trong Bảng 2

Bảng 2. Trang thiết bị sử dụng trong nghiên cứu

Trang thiết bị	Model	Nhà sản xuất
Cân kỹ thuật	QUINTIX2102-1S	Sartorius, Đức
Cân phân tích	QUINTIX224-1S	Sartorius, Đức
Máy dập viên tâm sai	SSTP-12	Shakti, Ấn Độ
Máy trộn	AR 403	Erweka, Đức
Tủ sấy	OGS100 HERATHERM	Gmbh, Đức
Máy đo độ chảy	GTL	Erweka, Đức
Máy đo độ cứng	TBH-325	Erweka, Đức
Máy đo độ mài mòn	TA 100	Erweka, Đức

Trang thiết bị	Model	Nhà sản xuất
Máy đo độ rã	ZT 221	Erweka, Đức
Máy tạo hạt	MBS 250	Caleva, Anh
Bộ rây nguyên liệu	ERW VT	Trung Quốc

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phương pháp bào chế

Viên nén ngậm Vitamin K2 được bào chế theo phương pháp dập thẳng: cân lượng dược chất và tá dược theo công thức. Tạo màu cho tá dược manitol và sorbitol bằng phương pháp xát hạt ướt. Nghiền sữa hạt và rây các nguyên liệu kích cỡ giữa rây 355 - 125 μ m (manitol, sucrose, sorbitol, Vitamin K2 MK-7) và qua cỡ rây 125 μ m (PVP K30, magnesi stearat, talc, hương cam). Trộn đều các nguyên liệu theo nguyên tắc đồng lượng. Dập viên trong điều kiện nhiệt độ < 25°C, Độ ẩm < 25% và tránh ánh nắng với khối lượng 270 - 290 mg, đường kính $9 \pm 0,05$ mm với tốc độ dập 20 - 21 viên/phút, lực nén 4 - 8 kP.

2.3.2. Thiết kế và tối ưu hóa công thức bào chế

Phương pháp cổ điển của Gauss-Geidell: Phương pháp thực nghiệm một yếu tố, trong đó từng yếu tố được thay đổi lần lượt một cách độc lập. Nghiên cứu sử dụng phương pháp này được để khảo sát tá dược màu và tá dược trơn bóng do biến phụ thuộc là biến định tính.

Phương pháp quy hoạch tối ưu: Phương pháp cho phép bố trí thí nghiệm theo quy tắc của toán thống kê để xác định mối quan hệ giữa đại lượng quan tâm (Y) và những biến khác nhau (Xi) được thể hiện qua phương trình: $Y = f(X_i)$. Trong nghiên cứu này, độ cứng (kP) và độ rã (phút) của viên nén được tối ưu hóa bằng phần mềm Design - Expert phiên bản 12.0.3 (Stat-Ease Inc., Mỹ), sử dụng mô hình Face-centered CCD. Các biến độc lập cho thiết kế thực nghiệm được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Các mức của biến độc lập trong thiết kế thực nghiệm

Biến số độc lập	Mức		
	1	2	3
Tỷ lệ tá dược PVP K30 (%)	0	3	9
Tỷ lệ tá dược Sucrose (%)	0	5,65	11,3

Phần mềm Design-Expert xác định những biến độc lập quan trọng ảnh hưởng đến từng biến phụ thuộc thông qua phân tích phương sai (ANOVA). Từ đó, phần mềm đưa ra phương trình hồi quy của các biến phụ thuộc. Thực nghiệm tối ưu được lựa chọn là thực nghiệm có chỉ số mong muốn cao nhất được đưa ra từ phần mềm Design-Expert. Việc lựa chọn dựa vào chỉ số mong muốn nhằm đảm bảo khả năng thu được thực nghiệm tối ưu cho viên nén có các tính chất gần với dự đoán nhất.

2.3.2. Phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng

Các chỉ tiêu và phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Các chỉ tiêu và phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng của viên nén

Chỉ tiêu	Phương pháp đánh giá	Cách đánh giá
Chỉ tiêu chất lượng của nguyên liệu đầu vào	Khối lượng riêng biểu kiến	Cho toàn bộ khối bột vào ống đong dung tích 100 ml, nâng ống đong lên khoảng 2,5 cm rồi để ống đong rơi theo chiều thẳng đứng xuống mặt bàn, thao tác 2 giây/lần, làm liên tục 3 lần.
	Độ trơn chảy	Đánh giá chỉ tiêu được trình bày ở Bảng 5.

Chỉ tiêu	Phương pháp đánh giá	Cách đánh giá
Chỉ tiêu chất lượng của viên nén	Hình thức cảm quan	Quan sát bằng mắt thường viên có dạng hình trụ, hai mặt lồi, bóng và không bị nứt, mẻ, vỡ, có màu cam vàng.
	Độ đồng đều khối lượng	Theo Phụ lục 11.3 - DĐVN V [3].
	Độ cứng	Thử 20 viên ngẫu nhiên, đo từng viên rồi tính giá trị trung bình.
	Độ mài mòn	Thử với 20 viên ngẫu nhiên, tiến hành cân chính xác từng viên, cho vào lồng quay với tốc độ 25 vòng/phút trong 4 phút. Sau khi dừng máy cân lại khối lượng và so sánh với khối lượng ban đầu. Nếu rõ ràng có các viên bị nứt, vỡ sau thử nghiệm, thì mẫu đó không đạt yêu cầu. Độ mài mòn phải nhỏ hơn 1,5% [4], [5]. Độ mài mòn tính theo công thức: $X = \frac{M - M'}{M} \times 100$ Chú thích: X: độ mài mòn M: khối lượng viên ban đầu M': khối lượng viên sau thử nghiệm
	Độ rã	Lấy mẫu ngẫu nhiên 6 viên (mỗi công thức) cho vào giỏ đựng, thiết lập thời gian rã trên máy, môi trường thử là nước cất ở nhiệt độ thử nghiệm trong khoảng 36,5 – 37,5 °C. Nếu có 2 viên không đạt yêu cầu thì thử tiếp 12 viên ngẫu nhiên khác, trong lần thử thứ hai không được phép có viên nào không đạt thời gian rã quy định. Viên đạt yêu cầu về chỉ tiêu độ rã nếu kết quả thuộc về 1 trong 2 trường hợp sau: Thử lần đầu với mẫu thử gồm 6 viên: có từ 5 đến 6 viên đạt thời gian rã quy định. Thử lần hai với mẫu thử gồm 18 viên: có từ 16 đến 17 viên đạt thời gian rã quy định [3].
	Định tính	Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, sử dụng đầu dò UV – Vis tại bước sóng 254 nm.
	Định lượng	Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, sử dụng đầu dò UV – Vis tại bước sóng 254 nm.

Bảng 5. Cách đánh giá chỉ tiêu Độ trơn chảy

	Đối tượng áp dụng	Cách tiến hành
Cách 1	Dùng kiểm nghiệm nguyên liệu trước khi dập viên.	Sử dụng thiết bị đo độ chảy ERWEKA GTL. Cho lượng hạt 25 - 100 g vào phễu có chuôi đã tiêu chuẩn hoá, gắn với thiết bị đo độ chảy, vận hành máy và ghi lại giá trị hiện thị trên máy sau mỗi lần đo. Tốc độ chảy của hạt được tính bằng khối lượng hạt trong một giây chảy qua phễu đã tiêu chuẩn hoá, trong điều kiện quy định. $\text{Tốc độ chảy} = \frac{\text{Khối lượng hạt (gam)}}{\text{Thời gian chảy hết khối hạt (giây)}}$
Cách 2	Dùng kiểm nghiệm khối bột trước dập viên.	Đánh giá độ chảy của hạt (bột) dựa vào chỉ số Carr (C): $C = \frac{d_{\text{thô}} - d_{\text{biểu kiến}}}{d_{\text{biểu kiến}}} \times 100$ <p>Chú thích: C: chỉ số Carr d_{thô}: khối lượng riêng thô d_{biểu kiến}: khối lượng riêng biểu kiến Chỉ số Carr (C) biểu thị khả năng trơn chảy của bột và hạt cốm. C càng lớn, độ trơn chảy của càng kém. - C ≤ 15: độ trơn chảy tốt. - 16 < C ≤ 20: độ trơn chảy tương đối tốt. - 21 < C ≤ 25: có thể trơn chảy. C ≥ 26: độ trơn chảy kém [2].</p>

3. KẾT QUẢ

3.1. Khảo sát khối lượng tá dược màu

Lấy 13,1 ml dung dịch ethanol 96%, thêm lượng nước cất đến vừa đủ 25 ml. Cân 3 g tá dược PVP K30 cho vào 17 g dung dịch ethanol 50%, khuấy hoà tan, thu được dung dịch dính lỏng. Phối hợp tá dược màu Yellow sunset với tá dược dính lỏng theo từng tỉ lệ của 3 công thức (A), (B), (C) thu được hỗn hợp tá dược màu.

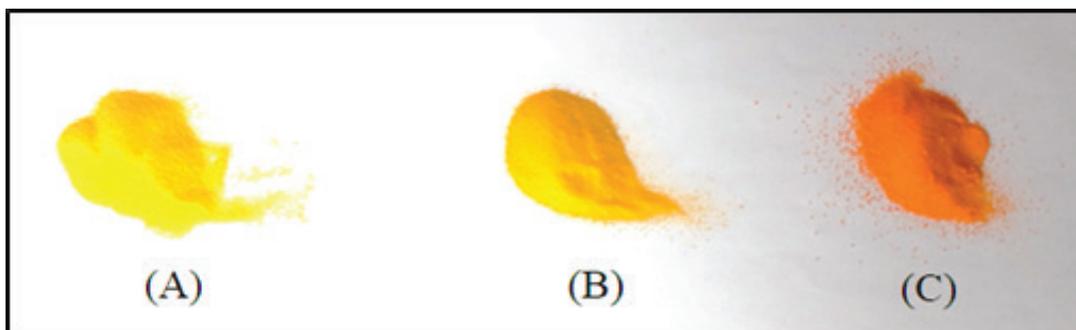
Tiến hành khảo sát với từng công thức: một phần hỗn hợp tá dược màu (16 ml) dùng để xát hạt ướt và tạo màu cho tá dược manitol, phần còn lại (4ml) dùng để tạo màu cho tá dược sorbitol.

Kết quả khảo sát khối lượng tá dược màu được trình bày trong Bảng 6.

Bảng 6. Các chỉ tiêu và phương pháp đánh giá tiêu chuẩn chất lượng của viên nén

STT	Tỉ lệ phối hợp tá dược màu	Mô tả màu sắc
1	0,1 g màu : 20 ml tá dược dính lỏng (A)	Vàng nhạt
2	1 g màu: 20 ml tá dược dính lỏng (B)	Vàng đậm
3	5 g màu : 30 ml tá dược dính lỏng (C)	Cam đậm

Kết quả màu sắc hạt manitol sau khi xát hạt ướt được trình bày trong Hình 1.



Hình 1. Màu sắc hạt manitol sau khi xát hạt ướt

Công thức (B) cho hạt màu vàng đậm, gây vàng miệng và có mùi đặc trưng của tá dược. Công thức (C) cho hạt màu cam đậm, gây vàng miệng, lưỡi, viên dễ bị chuyển vàng và dính màu lên tay khi tiếp xúc.

Công thức tá dược màu (A) cho hạt màu vàng nhạt, không dính niêm mạc miệng và lưỡi. Vậy công thức (A) đạt yêu cầu về mặt cảm quan và hình thức viên.

3.2. Khảo sát tá dược trơn bóng

Kết quả khảo sát tá dược trơn bóng trong mỗi công thức được trình bày trong Bảng 7.

Bảng 7. Tỷ lệ tá dược trơn bóng trong mỗi công thức

Thành phần (%)	CT1	CT2	CT3	CT4
Magnesi stearat	1	2	2	2
Talc	1	3	1	0,5
Aerosil	0	0	0,1	1
Compri M3	98	95	96,9	96,5

Kết quả theo dõi đánh giá vận hành máy và độ chảy khối bột được trình bày trong Bảng 8.

Bảng 8. Kết quả theo dõi vận hành máy và độ chảy khối bột

STT	Độ chảy khối bột	Vận hành máy	Tình trạng bột, viên
CT1	Chưa tốt	Không ổn định	Viên chưa đủ bóng
CT2	Tốt	Ổn định	Viên đủ bóng
CT3	Tốt	Ổn định	Viên đủ bóng
CT4	Tốt	Ổn định	Viên đủ bóng, dễ tách lớp sau trộn

CT2 và CT3 đều giúp khối bột chảy tốt, đảm bảo độ bóng cho viên nén. Chọn tỷ lệ tá dược trơn - bóng của CT2 để áp dụng cho các công thức khảo sát tiếp theo.

3.3. Khảo sát tá dược PVP K30 và Sucrose

Thiết kế thí nghiệm

Tiến hành thiết kế thí nghiệm như đã trình bày ở phần 2.3.2 và thực hiện 13 thí nghiệm theo đề xuất của phần mềm Design Expert. Dữ liệu thực nghiệm của 13 công thức được trình bày ở Bảng 9.

Bảng 9. Dữ liệu thiết kế thực nghiệm theo mô hình tối ưu hóa

TN	A	B	HTB	DTB
1	0	0	3	10
2	9	0	5,22	21,1
3	0	11,3	4,5	15,93

TN	A	B	HTB	DTB
4	9	11,3	5,25	15,5
5	0	5,65	3,9	15,28
6	9	5,65	5,15	16,33
7	3	0	4,8	16,67
8	3	11,3	4,17	15,98
9	3	5,65	4,75	17,53
10	3	5,65	4,75	17,53
11	3	5,65	4,75	17,53
12	3	5,65	4,75	17,53
13	3	5,65	4,75	17,53

Chú thích: A: Tỷ lệ tá dược PVP K30 (%), B: Tỷ lệ tá dược Sucrose (%), HTB: Độ cứng trung bình của viên nén (kP), DTB: Độ rã trung bình của viên nén (phút).

Phân tích dữ liệu và tối ưu hóa

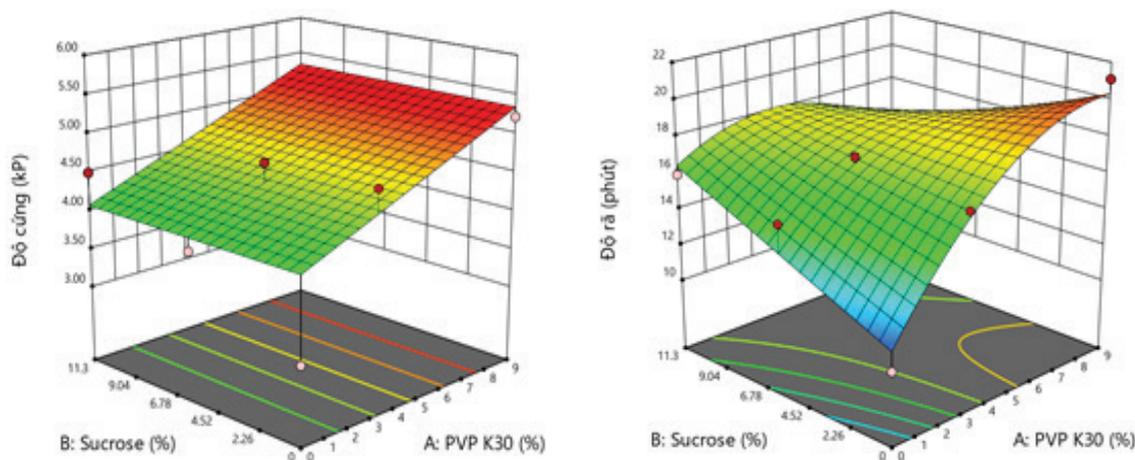
Từ dữ liệu thực nghiệm thu được (Bảng 9), tiến hành phân tích phương sai nhằm xác nhận ý nghĩa thống kê của mô hình phân tích (Bảng 10)

Bảng 10. Phân tích ANOVA

Biến phụ thuộc	p-value của mô hình	R ² hiệu chỉnh	R ² dự đoán	Độ chính xác thích hợp
Độ cứng	0,0029	0,5292	0,3827	7,6961
Độ rã	0,006	0,7867	0,5991	14,7718

Trị số p-value < 0,05 cho thấy sự ảnh hưởng có ý nghĩa về mặt thống kê của các biến độc lập lên biến phụ thuộc. Sai khác giữa R² hiệu chỉnh và R² dự đoán nhỏ hơn 0,2 và độ chính xác thích hợp lớn hơn 4,0 đối với cả 2 biến phụ thuộc cho thấy mô hình đạt các yêu cầu về tính phù hợp thống kê để tối ưu hóa quy trình.

Ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc được thể hiện trong Hình 2.



Hình 2. Ảnh hưởng của biến độc lập lên biến phụ thuộc

Dựa vào các dữ liệu thực nghiệm và dữ liệu phân tích thống kê, tiến hành cài đặt mục tiêu tối ưu hóa. Phần mềm Design Expert đề xuất tỷ lệ tá dược PVP K30 và sucrose tối ưu lần lượt là 3% và 11.3%.

Thực nghiệm kiểm chứng

Để kiểm chứng kết quả, tiến hành thí nghiệm lặp lại 6 lần điều kiện tối ưu. Kết quả đánh giá được trình bày trong Bảng 11.

Bảng 11. Kết quả thực nghiệm kiểm chứng

Biến phụ thuộc	Giá trị trung bình dự đoán	Khoảng tin cậy 95% cho giá trị dự đoán		Giá trị trung bình thực nghiệm
		Giới hạn dưới	Giới hạn trên	
Độ cứng	4,50	3,54	5,46	4,17
Độ rã	18,0778	15,3138	20,8419	15,98

Giá trị trung bình thực nghiệm nằm trong khoảng tin cậy 95% của giá trị dự đoán, như vậy, khả năng dự đoán của mô hình là chính xác và điều kiện tối ưu của tỷ lệ PVP K30 và sucrose được kiểm chứng.

3.4. Khảo sát tá dược manitol và sorbitol

Tuy nhiên, xét thấy thời gian rã của viên nén được bào chế từ công thức trên vẫn còn khá dài hơn so với viên nén trên thị trường. Vì vậy, sorbitol và manitol được thêm vào công thức để tăng cường cải thiện độ rã của viên nén.

Kết quả khảo sát tỷ lệ Sorbitol và Manitol trong viên trắng và kết quả khảo sát độ cứng viên trắng được trình bày trong Bảng 12.

Bảng 12. Khảo sát tỷ lệ Sorbitol và Manitol trong viên trắng

Tỷ lệ sorbitol : manitol (%)	40:60	60:40	80:20
Manitol (355 - 125 μ m)	57%	38%	19%
Sorbitol (355 - 125 μ m)	38%	57%	76%
Tá dược tron - bóng	5%	5%	5%

Bảng 13. Kết quả khảo sát độ cứng viên trắng

STT	40:60	60:40	80:20
1	14,58	15,60	18,35
2	16,51	14,48	17,23
3	15,60	16,92	19,16
4	15,29	14,27	17,23
5	15,39	14,98	18,96
Trung bình (kP)	15,47 \pm 0,69	15,25 \pm 1,07	18,19 \pm 0,92

Nhận xét độ cứng của 3 công thức tỷ lệ: sử dụng phân tích phương sai 1 yếu tố ANOVA

So sánh 2 công thức tỷ lệ 40 : 60 và 60 : 40, cho thấy $p > \alpha$ (0,05), khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

So sánh 2 công thức tỷ lệ 60 : 40 và 80 : 20 cho thấy $p < \alpha$ (0,05), vì vậy độ cứng của công thức tỷ lệ 80 : 20 lớn hơn có ý nghĩa thống kê.

So sánh 2 công thức tỷ lệ 40 : 60 và 80 : 20 cho thấy $p < \alpha$ (0,05), vì vậy độ cứng của công thức tỷ lệ 80 : 20 lớn hơn có ý nghĩa thống kê.

Vậy nên tỷ lệ sorbitol : manitol là 80 : 20 sẽ được áp dụng cho công thức sau.

Công thức 14

Kích cỡ hạt vitamin K2 MK-7, manitol, sorbitol, sucrose nằm giữa 2 cỡ rây 355 - 125 μ m.

Thể tích thô: 45 (ml); Thể tích biểu kiến: 40 (ml).

Khối lượng trong ống đong: 27,64 (g).

Chỉ số Carr: 12,5; Khối bột chảy tốt.

Điều kiện dập viên: Độ ẩm RH = 46%; nhiệt độ: 23,4°C.

Kết quả khảo sát công thức được trình bày trong Bảng 14.

Bảng 14. Bảng kết quả các chỉ tiêu kiểm nghiệm công thức 14

Chỉ tiêu	Kết quả
Độ đồng đều khối lượng	M20 viên = 5,5633 (mg); MTB = 0,2782 (g); $0,2643 < M1 \text{ viên} < 0,2921$ (g)
Độ cứng	HTB = $5,938 \pm 0,71$ (kP)
Độ mài mòn	M = 2,8515 (g); M' = 2,8353 (g); Độ mài mòn (%) = 0,5681%
Độ rã	DTB = $10,25 \pm 0,56$ (phút)

Kết quả khảo sát cho thấy tất cả các viên nằm trong khoảng cho phép, đạt đồng đều khối lượng. Độ cứng tất cả các viên đều nằm trong khoảng 4 - 8 (kp). Đạt chỉ tiêu độ mài mòn (< 1,5%). Độ rã đạt chỉ tiêu DĐVN V, thời gian rã 6 viên nhỏ hơn 12 phút.

Thành phần các công thức đã khảo sát được trình bày trong Bảng 15.

Bảng 15. Thành phần công thức 14

	CT14
Dược chất (g)	5
Manitol (g)	3,71
PVP K30 (g)	0,84
Mg stearat (g)	0,56
Talc (g)	0,84
Bột cam (g)	0,70
Sucrose (g)	1,54
Sorbitol (g)	14,82

Thành phần	Khối lượng (g)
Talc	0,84
Hương cam	0,70
Sucrose	1,54
Sorbitol	14,82
(Công thức bào chế 100 viên)	

Khảo sát cho thấy CT14 đạt tất cả các chỉ tiêu kiểm nghiệm ban đầu và sau 30 ngày theo dõi độ ổn định. Vì vậy công thức 14 được chọn để báo cáo kết quả nghiên cứu.

Thành phẩm viên nén được chứa trong các lọ thủy tinh màu nâu để tránh ánh sáng, được đậy kín bằng nắp nhôm như trong Hình 3.

Công thức bào chế dạng viên nén ngâm chứa vitamin K2 (MK-7) 50 µg

Thành phần	Khối lượng (g)
Bột nồng độ vitamin K2 MK-7 1000 ppm	5,00
Manitol	3,71
PVP K30	0,84
Magnesi stearat	0,56



Hình 3. Lọ và viên ngâm Vitamin K2 hàm lượng 50 µg

4. BÀN LUẬN

Do hoạt chất Vitamin K2 có hàm lượng thấp (50 µg) và nguyên liệu MK7 dưới dạng bột nồng độ cũng thấp (1000 ppm) nên tỉ trọng bột nồng độ MK7 phải sử dụng khá cao (gần 18%) gây khó khăn trong việc khảo sát và điều chỉnh công thức cũng như

làm tăng giá thành viên nén. Cần tìm được nguồn cung cấp nguyên liệu MK7 có nồng độ cao hơn từ nguồn sản xuất trong nước ổn định có giá cả thấp hơn để giảm chi phí, tạo thuận lợi và chủ động trong quá trình nghiên cứu, bào chế, nâng cấp cỡ lô để sản xuất ở quy mô lớn, tạo lợi thế cạnh tranh trên thị trường.

Trong quy trình bào chế, giai đoạn nghiền trộn nguyên liệu bằng các thiết bị máy móc bào chế chuyên dụng còn bị hạn chế ở các lô mẻ quy mô nghiên cứu trong phòng thí nghiệm với năng suất không cao, quy trình bào chế được xây dựng chỉ mới đạt được ở bước xây dựng cơ bản ban đầu. Cần có các nghiên cứu triển khai tiếp theo để nâng cấp cỡ lô lên quy mô pilot, tiến hành khảo sát, đánh giá để xây dựng một quy trình sản xuất hoàn chỉnh hơn phù hợp để triển khai ở quy mô sản xuất đại trà.

Việc kiểm nghiệm để đánh giá các chỉ tiêu chất lượng, độ ổn định và đồng đều chỉ mới thực hiện được với các chỉ tiêu cơ bản nhất của dạng bào chế, cần tiếp tục triển khai nghiên cứu xây dựng một tiêu chuẩn đánh giá chất lượng đầy đủ hơn cho chế phẩm với các quy trình kiểm nghiệm cụ thể và chi tiết.

Ngoài ra, để có thể tiến hành các thủ tục đăng ký sản xuất và lưu hành còn phải tiến hành thử nghiệm đánh giá về sinh dược học, đánh giá độ ổn định, xác định hạn sử dụng cũng như tiến hành các bước thử nghiệm lâm sàng, thiết kế mẫu mã, bao bì, nhãn hiệu, đăng ký bảo hộ độc quyền sở hữu cho sản phẩm.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã hoàn thành được mục tiêu nghiên cứu đề ra là xây dựng được công thức của viên nén ngậm vitamin K2 với hàm lượng 50 microgam MK-7 đạt yêu cầu về các chỉ tiêu chất lượng chính về hình thức cảm quan, độ đồng đều khối lượng, độ cứng, độ mài mòn, độ rã. Ngoài ra còn xây dựng được một quy trình bào chế ban đầu sử dụng các dụng cụ thiết bị cơ bản nhất hiện có ở quy mô phòng thí nghiệm của khoa Dược, trường đại học y khoa Phạm Ngọc Thạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Thảo Linh, Tình trạng dinh dưỡng và thiếu vi chất dinh dưỡng ở trẻ em mắc bệnh gan mạn tính tại Bệnh viện Trung ương. Luận văn bác sĩ nội trú. 2022, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
2. Nguyễn Khắc Tùng, et al., Nghiên cứu bào chế cốm chứa chất chiết từ chè xanh và nghệ vàng. Tạp chí Khoa học & Công nghệ ĐHTN, 2020. 08(225): p. 31-37.
3. Hội đồng dược điển Bộ Y tế, Dược điển Việt Nam V. Vol. 1. 2017, Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. tr. 160, 161, 604, 654, 761, 762.
4. Geoffrey D. Tovey Tovey, Pharmaceutical Formulation The Science and Technology of Dosage Forms. 2018, UK: The Royal Society of Chemistry. pp. 83-84.
5. United States Pharmacopeia Convention, United States Pharmacopeia National Formulary. USP 41 - NF 36 ed. Vol. 5. 2018, Rockville, USA: United States Pharmacopeia Convention. pp. 7634.