

ẢNH HƯỞNG CỦA TÁ DƯỢC ĐẾN BÀO CHẾ BỘT CAO KHÔ ĐƠN KIM (*Bidens pilosa* L.) BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHUN SẤY

Nguyễn Trọng Điệp¹, Nguyễn Hoàng Hiệp¹

Phạm Văn Vượng², Trần Thanh Hải²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá được ảnh hưởng tá dược đến bào chế bột cao khô Đơn kim bằng phương pháp phun sấy. **Nguyên liệu và phương pháp:** Phun sấy cao Đơn kim 2:1 trên thiết bị LPG-5. Khảo sát về loại tá dược, tỷ lệ tá dược/chất rắn. Đánh giá chỉ tiêu về độ ẩm, tính hút ẩm, khối lượng riêng, chỉ số nén CI, hiệu suất phun sấy, hàm lượng và hiệu suất thu hồi flavonoid của sản phẩm. **Kết quả:** Tá dược thêm vào cải thiện được tính chất cơ lý, hiệu suất phun sấy và hiệu suất thu hồi flavonoid của bột cao khô Đơn kim, nhưng có xu hướng làm giảm hàm lượng hoạt chất. **Kết luận:** Tá dược thích hợp để bào chế bột cao khô Đơn kim bằng phương pháp phun sấy là Aerosil/maltodextrin (5/5) với tỷ lệ tá dược/chất rắn trong dịch chiết là 10%.

* Từ khóa: Đơn kim; Flavonoid; Phun sấy.

The Effects of Excipients on the Quality of Bidens pilosa L. Extract Powder Prepared by Spray-drying

Summary

Objectives: To investigate the effects of excipients on spray-drying process of *Bidens pilosa* extract. **Materials and methods:** *Bidens pilosa* L. extract (2:1) was spray-dried by LPG-5 with different excipients and excipient/residue ratios. Evaluate the humidity, hygroscopicity, density, CI index, spray drying yield, flavonoid content and recovery of product. **Results:** The physical properties, spray drying yield and recovery of product were improved when added excipients, however the flavonoid content was decreased. **Conclusion:** The suitable excipients for spray-drying process of *Bidens pilosa* extract was mixture of Aerosil/maltodextrin (5:5) with the excipient/residue ratio of 10%.

* Keywords: *Bidens pilosa*; Flavonoid; Spray drying.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đơn kim (*Bidens pilosa* L.) có nguồn gốc ở Nam Mỹ, ngày nay phân bố ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Thành phần hóa học chính của Đơn kim là tinh dầu, flavonoid, polyacetylen, terpenoid,

phenylpropanoid... Trong đó, flavonoid là nhóm hoạt chất chính liên quan tới tác dụng dược lý của Đơn kim. Đơn kim được sử dụng rộng rãi như một vị thuốc chống sốt rét, bảo vệ gan, chống viêm và các bệnh liên quan tới chuyển hóa... [4].

¹Học viện Quân y

²Bệnh viện Quân y 17 - Cục Hậu cần - Quân khu 5

Người phản hồi: Nguyễn Trọng Điệp (diepvmu@gmail.com)

Ngày nhận bài: 24/11/2020

Ngày bài báo được đăng: 29/01/2021

Tuy nhiên, ở Việt Nam hiện nay việc sử dụng Đơn kim vẫn mang tính cổ truyền dưới các dạng bào chế đơn giản như thuốc sắc, thuốc thang... nên hiệu quả không cao. Để phát triển nguồn dược liệu này và hiện đại hóa dạng bào chế, trước hết cần nghiên cứu bào chế dạng bột cao khô bán thành phẩm. Có nhiều phương pháp để bào chế bột cao khô, trong đó phun sấy là một giải pháp mang lại hiệu quả cao, thời gian làm khô ngắn (vài giây), sản phẩm thu được chủ yếu dạng hình cầu với kích thước nhỏ, đồng thời cải thiện tính chất cơ lý của sản phẩm. Do đó, phương pháp phun sấy được lựa chọn để bào chế bột cao khô Đơn kim. Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo kết quả: *Đánh giá ảnh hưởng của tá dược đến hiệu suất và các chỉ tiêu chất lượng của bột cao khô nhằm lựa chọn tá dược hỗ trợ phun sấy thích hợp nhất.*

NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên liệu và thiết bị

** Nguyên liệu:*

Bộ phận trên mặt đất của Đơn kim được thu hái tại Đà Nẵng vào tháng 02/2020. Dược liệu được rửa sạch, sấy ở 60°C cho đến khi độ ẩm < 10%. Xay, rây dược liệu, thu được dạng bột thô.

Hóa chất: Quercetin chuẩn (hãng Sigma Aldrick, Hàn Quốc), nhôm clorid, methanol đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích; tá dược: Aerosil, lactose, maltodextrin, manitol đạt tiêu chuẩn dược dụng.

** Thiết bị, dụng cụ:*

Máy quang phổ UV-Vis Jasco V-730 (Nhật Bản), thiết bị chiết nóng 50 lít (Việt Nam), thiết bị phun sấy LPG-5

(Trung Quốc), cân phân tích Mettler Toledo (Thụy Sĩ) có độ chính xác đến 0,1 mg, máy đo độ ẩm tự động ADAM (Anh).

2. Phương pháp nghiên cứu

** Điều chế dịch chiết Đơn kim:*

Qua quá trình khảo sát, lựa chọn thông số của quy trình điều chế cao Đơn kim như sau: Chiết xuất theo phương pháp chiết nóng với ethanol 50%, nhiệt độ 60°C, tỷ lệ dung môi/dược liệu 20/1, thời gian chiết 4 giờ. Tiến hành chiết 3 mẻ, mỗi mẻ 2 kg dược liệu. Dịch chiết được lọc qua giấy lọc rồi thu lấy phần dịch trong. Cô dịch chiết ở nhiệt độ 60 - 70°C đến khi thu được cao 2:1. Để cao lắng qua đêm, gạn lấy phần dịch trong. Phần cặn được thêm ethanol 96% với tỷ lệ gấp 2 lần (kl/kl), khuấy đều, để lắng qua đêm rồi lọc qua giấy lọc thu lấy phần dịch chiết. Gộp 2 phần dịch chiết, cô và điều chỉnh về tỷ lệ cao 2:1. Cao Đơn kim 2:1 có tỷ lệ chất rắn 30,41%, hàm lượng flavonoid 19,30 mg/g tính theo quercetin/nguyên liệu khô kiệt.

** Bào chế bột cao khô Đơn kim bằng phun sấy:*

Cao Đơn kim 2:1 được trộn đều với tá dược, thêm nước để điều chỉnh tỷ lệ chất rắn trong dịch phun (CR/DP) là 15%. Tiến hành phun sấy trên thiết bị LPG-5 với kiểu phun ly tâm tốc độ cao. Cài đặt các thông số về nhiệt độ phun sấy, tốc độ cấp dịch theo từng điều kiện thí nghiệm. Các thông số khảo sát gồm: Loại tá dược hỗ trợ phun sấy, tỷ lệ tá dược/chất rắn trong cao (TD/CR). Các chỉ tiêu đánh giá gồm: Độ ẩm, tính hút ẩm, khối lượng riêng, chỉ số nén CI, hiệu suất phun sấy, hàm lượng và hiệu suất thu hồi flavonoid.

* Phương pháp đánh giá chỉ tiêu chất lượng của bột cao khô:

- Hàm ẩm: Thử theo PL9.6 - Dược điển Việt Nam V. Cân khoảng 2g chế phẩm sấy ở 105°C ở áp suất thường đến khối lượng không đổi. Mỗi mẫu tiến hành 3 lần.

- Khối lượng riêng (g/ml) và chỉ số nén CI [7]: Cân khoảng 4 - 5g bột nguyên liệu, cho vào ống đong 25 ml khô sạch, đọc thể tích V_1 (ml), gõ đến thể tích không đổi và đọc thể tích V_2 (ml). Khối lượng riêng thô (d_b) và khối lượng riêng gõ (d_i) được xác định là tỷ số giữa khối lượng (g) và thể tích bột (ml). Mỗi mẫu tiến hành 3 lần. Chỉ số nén CI được tính theo biểu thức:

$$CI = \frac{(D_i - D_b)}{D_i} \times 100$$

Đánh giá khả năng trơn chảy theo chỉ số CI theo USP40 như sau:

STT	Chỉ số nén CI	Đặc tính trơn chảy
1	< 10	Rất tốt
2	11 - 15	Tốt
3	16 - 20	Khá
4	21 - 25	Trơn chảy được
5	26 - 31	Kém trơn chảy
6	32 - 37	Rất kém
7	> 38	Rất, rất kém

- Tính hút ẩm: Cho khoảng 2g mẫu bột phun sấy vào đĩa petri, bảo quản trong bình hút ẩm ở 25°C và độ ẩm tương đối $75 \pm 2\%$ (tạo ra bằng dung dịch NaCl bão hòa). Sau 7 ngày, xác định lại khối lượng các mẫu bột. Tính hút ẩm của bột được biểu thị bằng số gam nước hấp thu trên 100g chất rắn khô. Mỗi mẫu tiến hành 3 lần.

- Hàm lượng flavonoid toàn phần: Phương pháp quang phổ UV-Vis.

+ Dung dịch thử: Cân chính xác khoảng 400 mg bột cao khô cho vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 40 ml ethanol 50%, siêu âm trong 30 phút, để nguội rồi thêm ethanol 50% vừa đủ 50 ml, lắc đều, lọc qua màng lọc 0,45 μ m.

+ Chuẩn bị dung dịch chuẩn: Cân chính xác khoảng 10 mg quercetin chuẩn, pha trong ethanol 50% để được các nồng độ 10; 12,5; 15; 17,5 và 20 μ g/ml.

+ Dung dịch làm phản ứng: Dung dịch $AlCl_3$ 2% pha trong methanol.

+ Làm phản ứng: 5 ml dung dịch chuẩn hoặc thử được trộn đều với 5 ml dung dịch $AlCl_3$ 2%/MeOH, sau 30 phút đem đo quang. Mẫu trắng là mẫu dung dịch thử trộn cùng lượng methanol. Đo quang ở bước sóng 415 nm. Từ nồng độ và mật độ quang của dung dịch chuẩn tính ra hàm lượng flavonoid trong các mẫu thử. Mỗi mẫu tiến hành 3 lần [3].

- Hiệu suất phun sấy và hiệu suất thu hồi hoạt chất: Tỷ lệ (%) giữa thực tế thu được so với lý thuyết.

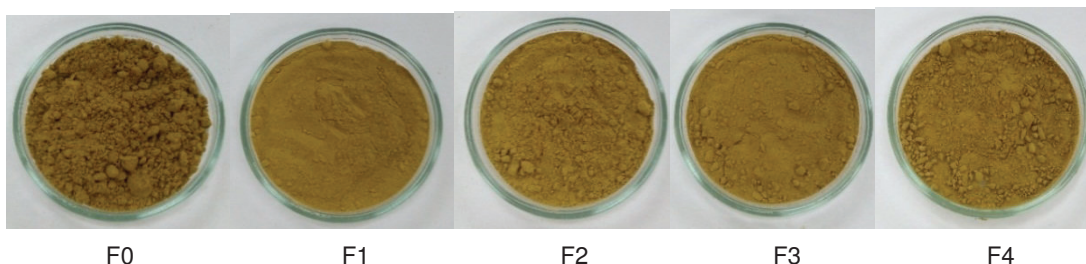
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Ảnh hưởng của tá dược đến phun sấy cao Đơn kim

Tiến hành phun sấy cao đơn kim 2:1 trong cùng điều kiện: Tỷ lệ TD/CR 10%, tỷ lệ CR/DP 15%, nhiệt độ đầu vào 140°C, tốc độ cấp dịch 10 vòng/phút (25 ml/phút), áp suất khí nén đầu phun 0,2 Bar, nhưng với các tá dược là: Maltodextrin, Aerosil, manitol, lactose và công thức không có tá dược.

Bảng 1: Ảnh hưởng của loại tá dược đến phun sấy cao Đơn kim.

Công thức	Tá dược	Độ ẩm (%)	Flavonoid (mg/g)	Hiệu suất thu hồi flavonoid (%)	Hiệu suất phun sấy (%)	Tính hút ẩm (g/100g)	d _t (g/ml)	Chỉ số CI
F0	-	5,05 ± 0,17	17,26 ± 0,35	89,45 ± 1,81	47,38	21,21 ± 0,61	0,62 ± 0,02	45,79 ± 1,73
F1	Aerosil	3,92 ± 0,12	16,20 ± 0,41	92,34 ± 2,33	60,56	17,05 ± 0,55	0,63 ± 0,01	30,33 ± 1,21
F2	Maltodextrin	3,64 ± 0,13	16,50 ± 0,47	94,08 ± 2,68	68,59	19,38 ± 0,49	0,68 ± 0,02	41,05 ± 1,34
F3	Manitol	2,80 ± 0,08	15,85 ± 0,45	90,35 ± 2,57	63,47	21,57 ± 0,67	0,65 ± 0,02	36,03 ± 1,54
F4	Lactose	2,97 ± 0,11	15,84 ± 0,52	90,30 ± 2,97	61,36	22,50 ± 0,51	0,70 ± 0,01	34,25 ± 2,04



Hình 1: Bột cao khô Đơn kim ở các công thức F0 - F4.

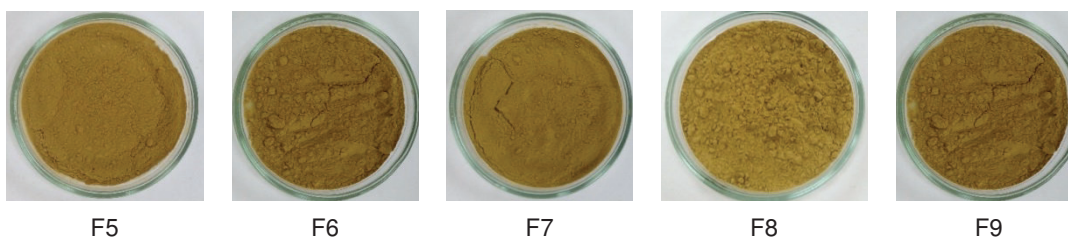
Bảng 1 cho thấy: So với công thức không dùng tá dược (F0), các công thức sử dụng tá dược có xu hướng làm tăng hiệu suất phun sấy, giảm độ ẩm, giảm hàm lượng flavonoid nhưng tăng hiệu suất thu hồi flavonoid. Trong đó, các công thức dùng tá dược đều có độ ẩm thấp, đáp ứng yêu cầu của Dược điển Việt Nam V (< 5%). Về tính hút ẩm, chỉ có công thức dùng Aerosil (F1) thấp hơn, các công thức còn lại tương đương với F0. Về khả năng trơn chảy, chỉ có công thức F1 cải thiện được khả năng trơn chảy, thể hiện ở việc làm giảm chỉ số CI. Về cảm quan, công thức F0 không dùng tá dược, bột bị vón cục nhiều nhất, còn công thức F1 cho bột trơn chảy tốt nhất, không bị vón cục. Khối lượng riêng có xu hướng tăng ở công thức dùng maltodextrin và lactose. Hàm lượng flavonoid có xu hướng giảm ở các công thức dùng tá dược, trong đó công thức F3, F4 thấp nhất. Tuy nhiên, hiệu suất thu hồi flavonoid lại có xu hướng tăng ở các công thức dùng tá dược. Như vậy, việc dùng tá dược cải thiện tính chất cơ lý của bột cao khô, nhưng làm giảm hàm lượng hoạt chất. Trong các tá dược, maltodextrin và Aerosil có xu hướng cho sản phẩm có hàm lượng hoạt chất cao hơn, ít hút ẩm hơn các tá dược khác, nhưng cải thiện hiệu suất và tính chất cơ lý hơn công thức F0. Do đó, maltodextrin và Aerosil được lựa chọn để tiếp tục khảo sát.

2. Ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược phối hợp aerosil và maltodextrin

Tiến hành phun sấy cao Đơn kim giống như khảo sát ở trên, nhưng với tá dược là hỗn hợp maltodextrin và Aerosil ở tỷ lệ khác nhau.

Bảng 2: Ảnh hưởng của tỷ lệ Aerosil/maltodextrin đến phun sấy tạo bột cao khô Đơn kim.

Công thức	Tỷ lệ aerosil/maltodextrin	Độ ẩm (%)	Flavonoid (mg/g)	Hiệu suất thu hồi Flavonoid (%)	Hiệu suất phun sấy (%)	Tính hút ẩm (g/100g)	d_t (g/ml)	Chỉ số CI
F5	8:2	1,56 ± 0,05	15,71 ± 0,52	89,50 ± 2,96	63,59	18,24 ± 0,57	0,63 ± 0,01	31,47 ± 1,51
F6	7:3	2,03 ± 0,08	15,86 ± 0,61	90,40 ± 3,48	63,86	18,50 ± 0,43	0,64 ± 0,01	33,37 ± 1,45
F7	5:5	2,16 ± 0,09	16,74 ± 0,45	95,41 ± 2,56	66,25	18,99 ± 0,46	0,63 ± 0,02	35,17 ± 1,37
F8	3:7	3,22 ± 0,11	16,85 ± 0,57	96,00 ± 3,24	63,58	21,43 ± 0,51	0,67 ± 0,01	36,85 ± 1,27
F9	2:8	2,89 ± 0,10	17,02 ± 0,63	97,00 ± 3,59	65,95	22,43 ± 0,55	0,68 ± 0,02	38,10 ± 2,01



Hình 2: Hình ảnh bột cao khô Đơn kim ở các công thức F5 - F9.

Bảng 2 cho thấy: Khi giảm dần tỷ lệ Aerosil và tăng dần tỷ lệ maltodextrin có xu hướng làm dần độ ẩm, nhưng đều ở mức thấp và đạt yêu cầu của Dược điển Việt Nam V (< 5%). Tính hút ẩm, khối lượng riêng và chỉ số CI cũng có xu hướng tăng nhẹ (tăng CI nghĩa là giảm khả năng trơn chảy của bột). Hiệu suất phun sấy ít khác biệt khi phun sấy với tỷ lệ Aerosil/maltodextrin khác nhau. Hàm lượng và hiệu suất thu hồi flavonoid có xu hướng tăng nhẹ khi tăng dần tỷ lệ maltodextrin và giảm dần tỷ lệ Aerosil. Về cảm quan (*hình 2*), ở công thức có tỷ lệ Aerosil cao hơn, bột ít bị vón cục, trơn chảy tốt hơn. Điều này có thể do khi phun sấy với tỷ lệ cao Aerosil, các giọt lỏng bắt đầu khô có xu hướng đẩy Aerosil lên phía bề mặt tiểu phân, tạo thành lớp vỏ có nhiều aerosil làm cho màu bột có xu hướng nhạt hơn và trơn chảy tốt hơn. Vì Aerosil có kích thước nhỏ (vài nm), vừa có vai trò chống kết tụ, giúp sấy khô tốt hơn, vừa là tá dược làm tăng khả năng chảy của bột.

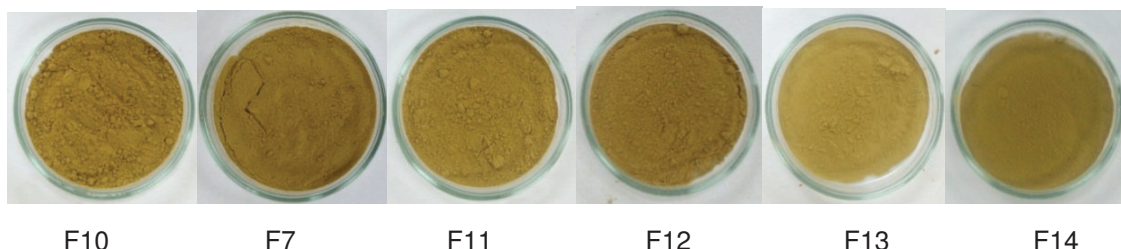
Như vậy, khi giảm dần tỷ lệ Aerosil và tăng dần tỷ lệ maltodextrin, bột thu được có xu hướng làm tăng dần độ ẩm, tăng tính hút ẩm, giảm khả năng trơn chảy, tăng hàm lượng và hiệu suất thu hồi flavonoid. Với mục tiêu phun sấy tạo bột cao khô bán thành phẩm cho bào chế các dạng thuốc rắn, bột cần có hàm lượng hoạt chất cao đồng thời có tính chất cơ lý phù hợp. Do đó, công thức F7 được lựa chọn để khảo sát tiếp.

3. Ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược/chất rắn

Tiến hành phun sấy với các điều kiện như ở công thức F7, nhưng với tỷ lệ tá dược/chất rắn trong cao Đơn kim khác nhau.

Bảng 3: Ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược/chất rắn đến phun sấy tạo bột cao khô Đơn kim.

Công thức	Tỷ lệ TD/CR (%)	Độ ẩm (%)	Flavonoid (mg/g)	Hiệu suất thu hồi flavonoid (%)	Hiệu suất phun sấy (%)	Tính hút ẩm (g/100g)	d _t (g/ml)	Chỉ số CI (n = 3)
F0	-	5,05 ± 0,17	17,26 ± 0,35	89,45 ± 1,81	47,38	21,21 ± 0,61	0,62 ± 0,02	45,79 ± 1,73
F10	5	2,25 ± 0,07	17,10 ± 0,57	93,06 ± 3,10	58,01	21,91 ± 0,75	0,63 ± 0,01	37,50 ± 1,05
F7	10	2,16 ± 0,09	16,74 ± 0,45	95,41 ± 2,56	66,25	18,99 ± 0,46	0,63 ± 0,02	35,17 ± 1,37
F11	15	1,89 ± 0,10	16,04 ± 0,49	95,62 ± 2,92	67,63	18,75 ± 0,64	0,64 ± 0,01	32,55 ± 1,12
F12	20	1,50 ± 0,05	15,56 ± 0,67	96,76 ± 4,17	71,69	18,04 ± 0,71	0,65 ± 0,01	30,43 ± 0,54
F13	25	1,34 ± 0,06	15,15 ± 0,55	98,16 ± 3,565	72,68	17,53 ± 0,67	0,68 ± 0,03	28,20 ± 0,34
F14	30	1,09 ± 0,03	14,76 ± 0,51	99,45 ± 3,43	76,30	16,67 ± 0,58	0,69 ± 0,02	27,50 ± 0,47



Hình 3: Hình ảnh bột cao khô Đơn kim ở công thức F10 - F14.

Khi tăng dần tỷ lệ tá dược có xu hướng làm giảm độ ẩm, giảm tính hút ẩm, tăng khả năng trơn chảy (giảm chỉ số CI), tăng hiệu suất phun sấy, giảm hàm lượng flavonoid nhưng tăng hiệu suất thu hồi flavonoid. Điều này cho thấy vai trò của tá dược trong quá trình phun sấy bột cao khô Đơn kim, đó là cải thiện tính chất cơ lý của sản phẩm. Vì khó khăn nhất khi phun sấy bột cao khô là hiện tượng bết dính, đóng bánh, không thu được sản phẩm khô ở một số dịch chiết dược liệu. Đặc biệt là dịch chiết chứa nhiều đường, acid hữu cơ hoặc các thành phần thân dầu khác. Do đó, các tá dược được thêm vào giúp quá trình sấy khô thuận tiện hơn, đồng thời cải thiện các tính chất cơ lý của sản phẩm. Tuy nhiên, việc thêm tá dược cũng có nhược điểm là làm giảm hàm lượng hoạt chất do hiện tượng pha loãng nồng độ. Kết quả phun sấy cao Đơn kim cho thấy, khi không có tá dược vẫn thu được bột cao khô nhưng hiệu suất thấp, bột có độ ẩm cao, hút ẩm mạnh, kém trơn chảy. Vì vậy, với mục tiêu phun sấy tạo bột cao khô để bào chế các chế phẩm thuốc rắn từ cây Đơn kim, cần lựa chọn điều kiện phun sấy thích hợp để vừa có hàm lượng hoạt chất cao, vừa đảm bảo tính chất cơ lý. Trong các công thức khảo sát tỷ lệ tá dược, công thức F7, F11 phù hợp hơn cả. Tuy nhiên, công thức F7 được lựa chọn vì sử dụng ít tá dược hơn.

KẾT LUẬN

Trên cơ sở khảo sát ảnh hưởng của loại tá dược, tỷ lệ TD/CR đến tính chất cơ lý, hiệu suất phun sấy, hàm lượng và hiệu suất thu hồi flavonoid, đã lựa chọn được tá dược thích hợp để bào chế bột cao khô Đơn kim bằng phương pháp phun sấy là Aerosil/maltodextrin (5/5) với tỷ lệ tá dược/chất rắn trong dịch chiết là 10%.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Ủy ban nhân dân Thành phố Đà Nẵng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Dược điển Việt Nam V. NXB Y học 2017.
2. Nguyễn Trọng Điệp, Vũ Bình Dương, Nguyễn Thanh Hải. Nghiên cứu ảnh hưởng của tá dược đến chất lượng bột cao khô cúc hoa vàng (*Chrysanthemum indicum* L) bằng phương pháp phun sấy. Tạp chí Y - Dược học Quân sự 2015; 40(1):11-18.
3. Chang CC, Yang MH, Wen HM, et al. Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. Journal of Food and Drug Analysis 2002; 10(3):178-182.
4. Bartolome AP, Villasenor IM, Yang WC. *Bidens pilosa* L. (Asteraceae): Botanical properties, traditional use, phytochemistry, and pharmacology. Evid Based Complement Alternat Med 2013.
5. Gallo L, Llabot JM, Allemandi D, Bucalá V, Pina J. Influence of spray-drying operating conditions on *Rhamnus purshiana* (Cáscara sagrada) extract powder physical properties. Powder Technology 2011; 208:205-214.
6. Oliveira FQ, Andrade-Neto V, Krettli U, Brandão MGL. New evidences of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract correlated with polyacetylene and flavonoids. Journal of Ethnopharmacol 2004; 93:39-42.
7. United States Pharmacopoeia 2017; 40:1174.
8. Woo MW, Mujumdar AS, Daud WRW. Spray drying technology (volume 1, chapter 5): Spray drying of food and herbal products, ISBN-978-981-08-6270-1, Published in Singapore. 2010:113-156.