

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG CÔNG THỨC BÀO CHẾ VIÊN NÉN BỔ SUNG IOD TỪ RONG NÂU (*CHNOOSPORA IMPLEXA* J.AG)

Nguyễn Thanh Tâm¹, Vũ Thị Quỳnh¹,
Ngô Thị Quỳnh Mai¹, Vũ Thùy Dung¹

TÓM TẮT

Đề tài được thực hiện với mục đích xây dựng công thức bào chế viên nén bổ sung iod từ rong nâu *Chnoospora implexa* J.Ag. Hàm lượng Iod trong rong được xác định là 0,139% trên khối lượng khô bằng phương pháp tro hóa mẫu. Tiến hành bào chế viên nén 300 mg với 4 công thức bằng phương pháp dập thẳng và 3 công thức bằng phương pháp xát hạt ướt. Ảnh hưởng của các tá dược (trơn, dính, độn và rã) được đánh giá dựa trên các chỉ tiêu chất lượng cảm quan, bề dày, độ cứng, độ rã, đồng đều khối lượng, độ mài mòn theo Dược điển Việt Nam 5. Công thức số 2 với các thành phần tá dược Avicel 100 mg, cellulose 100 mg, magenesi stearat 1%, talc 3% được bào chế với phương pháp dập thẳng là công thức thỏa mãn các chỉ tiêu chất lượng và được lựa chọn là công thức cuối cùng để bào chế viên nén.

Từ khóa: rong nâu, viên nén, *Chnoospora implexa* J.Ag.

SUMMARY

PREPARATION OF IODINE SUPPLEMENTED TABLETS FROM BROWN SEAWEED (*CHNOOSPORA IMPLEXA* J.Ag)

¹Trường Đại Học Y Dược Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Tâm

Email: nttam@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 28/2/2024

Ngày phản biện khoa học: 8/3/2024

Ngày duyệt bài: 8/5/2024

The aim of this study was to develop an iod tablet supplement from seaweed ***Chnoospora implexa* J.Ag**. The iodine content from seaweed was determined to be 0,139% on dry weight by ashing the sample. Then prepared 300 mg tablets with four different formulations by direct compression and three formulations by wet granulation. The effect of excipients (e.g. lubricant, binder, filler, disintegrant) were evaluated by the results of the physical parameters (appearance; thickness; hardness; disintegration; weight variation; friability) according to Vietnamese Pharmacopeia 5. Formulation 2 contains 100mg dry powder seaweed, 100mg Avicel, 100 mg cellulose, 3% talc, 1% magnesi stearat prepared by direct compression satisfied all quality criteria and was selected as a final formulation.

Keywords: brown seaweed, supplemented tablets, *Chnoospora implexa* J.Ag.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việt Nam là đất nước có vùng biển rộng lớn (trên 1 triệu km²) với trữ lượng sinh vật dồi dào. Chính vì vậy dược liệu biển là một ngành hiện nay đang được đẩy mạnh nghiên cứu và phát triển tại Việt Nam.

Trong số các dược liệu biển đã và đang được nghiên cứu, rong Nâu là một ngành rong biển có phân bố rộng, trữ lượng lớn, có giá trị kinh tế và y học cao. Về mặt thành phần, rong Nâu là nhóm dược liệu có chứa nhiều khoáng chất. Trong đó, iod chứa hàm lượng cao (0.05-0.16%) có thể ứng dụng để

chiết rút, tạo viên bổ sung iod trong một số bệnh do thiếu iod gây nên [1]. Vì vậy, để góp phần vào phát triển nghiên cứu ngành dược liệu biển cũng như công tác phòng chống các rối loạn do thiếu iod của Việt Nam chúng tôi đã tiến hành đề tài: “Nghiên cứu xây dựng công thức bào chế viên nén bổ sung iod từ rong Nâu *Chnoospora implexa* J.Ag” với mục tiêu:

1. Định lượng iod có trong rong Nâu *Chnoospora implexa* J.Ag nhằm xác định lượng bột dược liệu cần dùng trong một công thức.

2. Xây dựng được công thức và kỹ thuật bào chế viên nén bổ sung iod từ rong Nâu *Chnoospora implexa* J.Ag.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên vật liệu

- Đối tượng: Rong nâu *Chnoospora implexa* J.Ag được thu hái tại Hải Vân - Sơn Trà - Thừa Thiên Huế.

- Hóa chất: CH₃Cl; Nước cất; H₂SO₄ 3M, H₂O₂ 30%; Natri thiosulfat 0.1N; tinh bột mì; cellulose vi tinh thể; mannitol; sorbitol; avicel; talc; PVP; magnesi stearat và các hóa chất khác đạt tiêu chuẩn phân tích.

2.2. Thiết bị

Tủ sấy Froilabo AP6000, Máy cô quay dập viên TP1.5, máy quang phổ UV-VIS Aligent Carry60, máy đo độ rắn Copley, máy đo độ cứng Copley, cân phân tích Stratorius.

2.3. Phương pháp xử lý mẫu

Mẫu rong thu hái đem rửa sạch để ráo nước. Sấy khô ở 45°C – 50°C đến khối lượng không đổi. Sau đó đem đi xay nghiền thành bột. Bảo quản trong lọ kín đến khi sử dụng.

2.4. Phương pháp định lượng iod trong rong Nâu [2]

Cân 10g mẫu rong khô đem đi tro hóa. Cho toàn bộ lượng tro thu được vào cốc có mỏ 200ml, thêm nước cất với tỉ lệ 30ml H₂O: 1g tro, lắc đều, để ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Lọc qua giấy lọc thu dịch chiết. Với mỗi 20ml dịch chiết cho vào bình chiết quả lê, thêm lần lượt 5ml CH₃Cl; 1ml H₂SO₄ 3M; 10ml H₂O₂ 30%. Lắc nhẹ nhàng, để yên trong 30 phút. Mở khóa bình gạn thu lớp hữu cơ có màu tím. Dung dịch màu tím được chuẩn độ bằng Natri thiosulfat 0.1N. Kết thúc điểm chuẩn độ bằng sự mất màu tím của dung dịch. Hàm lượng iod được tính theo công thức:

$$\%iod = \frac{V_{Na_2S_2O_3} \times N_{Na_2S_2O_3} \times M_{I_2}}{m_{cân}} \times 100\%$$

2.5. Phương pháp dập thẳng bào chế viên nén

Cân các thành phần trong công thức. Rây qua rây 250µm. Trộn đồng lượng bột dược chất, avicel, sorbitol, manitol, cellulose theo công thức. Rây tá dược tron talc, magnesi searat qua rây 125µm. Trộn tá dược tron với hỗn hợp bột khô. Dập viên với máy dập viên tâm sai, đường kính bộ chày cối 9 mm, độ cứng 7-10kP.

2.6. Phương pháp xát hạt ướt bào chế viên nén

Cân các thành phần trong công thức. Rây qua rây 250µm. Trộn đồng lượng bột dược chất, avicel, sorbitol, manitol, cellulose theo công thức. Thêm từ từ dung dịch tá dược dính PVP hoặc HPMC vào hỗn hợp bột đến vừa đủ. Xát hạt qua rây 1000µm. Sấy ở nhiệt độ 50-60°C. Sủi hạt qua rây 850µm Sấy đến hàm ẩm 2-3%. Rây tá dược tron talc, magnesi searat qua rây 125µm. Trộn hạt với

tá dược tron. Dập viên với máy dập viên tâm sai, đường kính bộ chày cối 9 mm, độ cứng 7-10kP.

2.7. Phương pháp đánh giá tính chất của viên [3][4]

Viên sau khi dập được đánh giá tính chất cảm quan, độ rã, độ đồng đều khối lượng, độ mài mòn, độ cứng theo tiêu chuẩn dược điển Việt Nam 5 và Dược điển Mỹ USP 43.

2.8. Phương pháp xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm Excel. Mỗi thí nghiệm làm 3 lần lấy kết quả trung bình.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả định lượng iod trong rong Nâu

Tiến hành định lượng theo phương pháp tro hóa mẫu thu được kết quả

Bảng 1: Kết quả định lượng iod trong mẫu rong khô

Khối lượng cân $m_{cân}$ (gam)	Nồng độ $N_{Na_2S_2O_3}$ (N)	Thể tích $V_{Na_2S_2O_3}$ (ml)	% Khối lượng iod
10,003	0,1	1,1	0.139
10,002	0,1	1,1	0.139
10,004	0,1	1,1	0.139

Hàm lượng iod trong mẫu rong trung bình đạt tỷ lệ là 0.139%±0 suy ra lượng iod cần thiết bổ sung cho cơ thể trong 1 ngày theo tham khảo bảng nhu cầu dinh dưỡng cho người Việt Nam [5] là 100mg bột rong/viên (khoảng 139µg iod/viên).

3.2. Kết quả bào chế viên nén bằng phương pháp dập thẳng

Tiến hành dập viên bằng phương pháp dập thẳng với 4 công thức. Sử dụng máy dập viên tâm sai với bộ chày cối đường kính 09 mm.

Bảng 2: Các công thức viên của phương pháp dập thẳng (đơn vị: mg)

CT	Bột rong	Avicel	Cellulose	Sorbitol	Manitol	Talc	Magie stearat
CT1	100	200				3%	1%
CT2	100	100	100			3%	1%
CT3	100	100		100		3%	1%
CT4	100	100			100	3%	1%

Sau đó thử các tính chất của viên thu được kết quả:

Bảng 3: KQ thử độ cứng, bề dày, độ đồng đều khối lượng viên nén

STT	Lực vỡ viên (kP)	Bề dày trung bình viên (mm)	Độ đồng đều khối lượng		
			Khối lượng trung bình (mg)	Khối lượng viên (mg)	Khoảng chênh lệch
CT1	7.2 ± 0.603	2.5±0.447	317	$M_{min}=317$ $M_{max}=321$	0 1,26
CT2	8.4±0.631	2.5±0	323	$M_{min}=323$ $M_{max}=325$	0 0.93
CT3	2.0±0.04	2.6±0.314	321	$M_{min}=319$ $M_{max}=323$	0.62 0.62
CT4	3.7±0.171	2.5±0	318	$M_{min}=312$ $M_{max}=324$	1.89 1.89

Về mặt cảm quan, CT1 và CT2 viên khi dập ra có bề mặt bóng đẹp, cạnh viên nhẵn không bị xước, sứt mẻ, không xảy ra các hiện tượng bong mặt hay phân lớp, bột rong màu nâu phân bố đồng đều với tá dược. Bề dày các viên khoảng 2.5mm đều ít thay đổi suốt toàn bộ quá trình dập. Độ cứng trung bình viên CT1 là 7.2kP, nằm trong khoảng thích hợp cho các viên có đường kính 9mm; khối lượng 300mg. Tuy nhiên trong quá trình bảo quản, viên dễ bị hút ẩm trương phồng, màu sắc nâu đậm lên. CT2 viên đạt độ cứng cao 8.4kP, cao hơn so với công thức 1 nhưng vẫn nằm trong khoảng giới hạn cho phép. Màu sắc, kích thước không thay đổi trong quá trình bảo quản. Về độ đồng đều khối lượng, 2 công thức 1 và 2 sự chênh lệch về khối lượng giữa các viên với khối lượng viên trung bình nhỏ hơn 5%, đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V. Với CT3 về mặt cảm quan, viên sau khi dập có bề mặt

sần sùi, sờ thấy ẩm và dính. Độ dày trung bình viên đo được là 2.6mm, dày hơn các viên khác. Trong quá trình bảo quản, viên hút ẩm và trương lên, sau đó dễ dàng vỡ ra thành bột khi có tác động lực nhẹ. Viên có độ cứng trung bình là 2.0 kP không đủ để hình thành các vi mao quản có đường kính nhỏ đóng vai trò hút nước vào lòng viên gây kéo dài thời gian rã của viên. CT4 về mặt cảm quan không sứt mẻ cạnh. Tuy nhiên bề mặt viên không nhẵn bóng như công thức 1 và 2. Bề dày trung bình viên là 2.5mm, đạt yêu cầu về đồng đều khối lượng theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V. Để lâu khi bảo quản, viên không bị thay đổi hình dạng, màu sắc do ẩm. Độ cứng trung bình đạt 3.7kP không đảm bảo được độ bền của viên.

Tiếp tục tiến hành thử độ rã và độ mài mòn của 4 công thức theo phương pháp dập thẳng, kết quả thu được như sau:

Bảng 4: Kết quả thử độ rã và độ mài mòn

Công thức	Thời gian rã (giây)	Độ mài mòn
CT1	55 ±0.8	0.016%
CT2	126±1.3	0.047%
CT3	510±2.06	0.702%
CT4	493±0.74	0.097%

Các viên nén bổ sung iod theo phương pháp dập thẳng đều đạt độ rã theo tiêu chuẩn. Trong đó công thức số 1, 2 với tá dược độn là Avicel làm viên rã nhanh, thời gian rã ngắn. Công số 3,4 có sử dụng tá dược đường là sorbitol và manitol, thời gian rã của viên kéo dài hơn so với các công thức còn lại, thời gian rã lần lượt là 8 phút 30 giây và 8

phút 13 giây. Về độ mài mòn, các viên có độ mài mòn thấp, đều dưới 1%, đạt tiêu chuẩn về độ mài mòn theo tiêu chuẩn USP 43.

3.3. Kết quả bào chế viên nén bằng phương pháp tạo hạt ướt

Tiến hành dập viên theo phương pháp tạo hạt ướt với 3 CT như bảng sau:

Bảng 5: Các công thức viên của phương pháp tạo hạt ướt (đơn vị: mg)

Thành phần	CT5	CT6	CT7
Bột rong	100	100	100
Avicel	100	100	100
Cellulose	100	100	
Manitol			100
PVP 10% / nước cất	vừa đủ		
HPMC 5% / nước cất		vừa đủ	vừa đủ
Talc	3%	3%	3%
Magnesi stearate	1%	1%	1%

Sau đó thử các tính chất của viên thu được kết quả:

Bảng 6: KQ thử độ cứng, bề dày, độ đồng đều khối lượng của các công thức

	Lực vỡ viên (kP)	Bề dày trung bình viên (mm)	Độ đồng đều khối lượng		
			Khối lượng trung bình (mg)	Khối lượng viên (mg)	Khoảng chênh lệch
CT5	9.8 ± 0.02	2.5±0.3	322	M _{min} =313 M _{max} =331	2.79 2.8
CT6	6.0±0.125	2.5±0	326	M _{min} =325 M _{max} =327	0.31 0.31
CT7	7.4±0.898	2.5±0	318	M _{min} =315 M _{max} =321	0.94 0.94

Với CT5, về mặt cảm quan, bề mặt của viên nhẵn, bóng. Viên không bị nứt cạnh, mẻ hay bị vỡ, không có hiện tượng phân lớp hay bong mặt. Tuy nhiên về màu sắc, các bột rong không phân bố đều trong viên như ở phương pháp dập thẳng, có nhiều chấm đen to do bột rong bị vón lại. Trong quá trình bảo quản, viên giữ được hình dạng và màu sắc ban đầu. Độ cứng trung bình của viên dập theo công thức này khá cao, trung bình là 9.8kP, viên có độ bền cơ học cao. Về đồng đều khối lượng, khoảng chênh lệch khối lượng viên so với khối lượng trung bình nhỏ hơn 5%, đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V. Tương tự CT6 và 7 về mặt

cảm quan, viên có bề mặt nhẵn, bóng đẹp, không bị nứt mẻ cạnh hay vỡ viên, màu sắc của các công thức này đậm hơn, có đốm bột rong vón cục. Về độ cứng, trung bình các viên đo được lần lượt là 6.0kP và 7,4 kP, phù hợp so với độ cứng thường được điều chỉnh cho dạng viên đang bào chế. Về đồng đều khối lượng, khoảng chênh lệch khối lượng viên so với khối lượng trung bình nhỏ hơn 5%, đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

Tiếp tục tiến hành thử độ rã và độ mài mòn của 3 công thức theo phương pháp tạo hạt ướt, kết quả thu được như sau:

Bảng 7: Kết quả thử độ rã và độ mài mòn các viên

Công thức	Thời gian rã (giây)	Độ mài mòn
CT5	482±5.4	0.0124%
CT6	210±2.06	1.29%
CT7	1527±6.02	0.12%

Các viên được bào chế theo phương pháp tạo hạt ướt đều có thời gian rã kéo dài. Công thức 5 và 7 cho viên có độ mài mòn thấp, độ bền cơ học của viên cao. Công thức 6 có độ mài mòn là 1.29% không đạt tiêu chuẩn USP 43.

IV. BÀN LUẬN

Trong quá trình thực hiện đề tài, hàm lượng iod trong rong nâu đã được đưa về dạng vô cơ bằng phương pháp tro hóa. Qua đó, có thể thực hiện định lượng bằng dung dịch natri thiosulfat. Kết quả thu được hàm lượng iod trong mẫu rong đạt tỷ lệ là 0.139%. Đây không phải là một hàm lượng cao so với các loài khác trong ngành như các loài trong chi *Laminaria* (1700-31000 µg iod/g) [6]. Tuy nhiên *Chnoospora implexa* J.Ag là loài mọc phổ biến tại Việt Nam và có thể dễ dàng thu hái tại thời điểm nghiên cứu. Thông qua tham khảo bảng khuyến nghị về dinh dưỡng cho người Việt Nam suy ra lượng iod cần thiết bổ sung cho cơ thể trong 1 ngày là 100mg bột rong/viên [5]. Sau đó tiến hành dập viên bằng hai phương pháp dập thẳng và xát hạt ướt. Phương pháp dập thẳng cho thấy nhiều ưu điểm về quy trình thực hiện đơn giản, ít giai đoạn. Công thức 2 với các tá dược avicel và cellulose với khối lượng 100 mg và 1-3% tá dược trơn được bổ sung cùng bột dược liệu để dập viên. Avicel

là tá dược đa năng vừa đóng vai trò lá tá dược trơn vừa đóng vai trò là tá dược độn, dính, rã đồng thời khắc phục được các nhược điểm gây dính chày cối và độ trơn chảy kém của của nhóm tá dược đường. So với công thức 1 việc kết hợp thêm cellulose giúp cho viên tăng được độ cứng, thời gian rã không quá nhanh hạn chế được việc gãy vỡ hay hút ẩm quá nhanh trong quá trình bảo quản, thuận lợi cho việc sử dụng. Viên dập được đảm bảo các tính chất cảm quan, độ cứng, độ rã, đồng đều khối lượng, không bị vón cục khi trộn bột, cạnh viên không sứt mẻ khi dập viên như sử dụng phương pháp xát hạt ướt. Do vậy, CT2 là công thức cuối cùng được lựa chọn để bào chế.

V. KẾT LUẬN

Đã tiến hành định lượng được hàm lượng iod trong mẫu rong thu được tại Hải Vân-Sơn Chà - Thừa Thiên Huế. Hàm lượng iod trong rong Nâu *Chnoospora implexa* J.Ag là 0.139%. Lựa chọn được công thức để bào chế viên nén bổ sung iod từ rong Nâu *Chnoospora implexa* J.Ag là:

Bột dược liệu	100 mg
Avicel	100 mg
Cellulose	100 mg
Talc	3%
Magie stearat	1%

Phương pháp được lựa chọn để bào chế viên là phương pháp dập thẳng.

VI. KIẾN NGHỊ

Xác định hàm lượng iod trong nhiều mẫu rong thu tại các thời điểm khác nhau trong năm, tại nhiều khu vực để tính được hàm lượng iod trung bình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lâm Ngọc Trâm, Nguyễn Văn Thiện, Đỗ Tuyết Nga, Lưu Thị Hà, Nguyễn Kim Đức.**, Thành phần hóa học trong các loài rong biển vùng biển Phú Yên - Khánh Hòa - Minh Hải. Tuyển tập nghiên cứu biển (1991), 3, pp192-207.
2. **Nida Afroz, K.Aisha, Ghazala Siddiqui.**, Extraction and estimation of iodine from brown seaweeds, of Karrachi coast, Pakistan. Parkistan Journal of Marine Science, (2016), Vol 25 (1 &2), pp15-25.
3. **Bộ Y tế.** Dược điển Việt Nam V. Nhà xuất bản y học, (2017), phụ lục 11.3, 11.6 .
4. **U.S Pharmacopeial Convention**, USP 43-NF38, (2020), general chapter <1216>, <1217>.
5. **Bộ y tế.** Thông tư 43/2014/TT-BYT, phụ lục 01 Bảng nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam.
6. **Marthe Jordbrekk Blikra, Sigrun HenJum, Inger Aakre.**, Iodine from brown algae in human nutrition, with an emphasis on bioaccessibility, bioavailability, chemistry, and effect of processing: A systematic review. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety (2022), 21(2), pp 1517-1536.