

BỘ KHOA HỌC & CÔNG NGHỆ

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

**CHƯƠNG TRÌNH KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ
PHỤC VỤ CHĂM SÓC VÀ BẢO VỆ SỨC KHOẺ CỘNG ĐỒNG**

DỰ ÁN SẢN XUẤT THỬ NGHIỆM CẤP NHÀ NƯỚC

**HOÀN THIỆN CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT VIÊN NANG
UPHAMORIN TỪ RỄ VÀ THÂN CÂY NHÀU
LÀM THUỐC TĂNG CƯỜNG MIỄN DỊCH**

Mã số KC.10 - DA. 04

Chủ nhiệm dự án:	PGS.TS. Nguyễn Ngọc Hùng
Cơ quan chủ trì:	Trường Đại học Y Hà Nội
Cơ quan chủ quản:	Bộ Khoa học và Công nghệ
Thời gian:	5 /2002 - 12 /2004
Tổng kinh phí dự án:	2 700 triệu đồng VN
Trong đó kinh phí SNKH:	900 triệu đồng VN
Nguồn khác:	1 800 triệu đồng VN
Hoàn vốn kinh phí SNKH	535 triệu đồng VN

HÀ NỘI 2004

5500

11/10/05

DANH SÁCH CÁC THÀNH VIÊN CHÍNH THỰC HIỆN DỰ ÁN

- | | |
|--------------------------------|---------------|
| 1. PGS.TS. Nguyễn Ngọc Hùng | Chủ nhiệm |
| 2. GS.TS. Phạm Thanh Kỳ | Phó Chủ nhiệm |
| 3. GS.TSKH. Phan Thị Phi Phi | Phó Chủ nhiệm |
| 4. PGS.TSKH. Nguyễn Thới Nhâm | Phó Chủ Nhiệm |
| 5. ThS.DS. Nguyễn Thị Kim Dung | Phó Chủ nhiệm |
| 6. DS. Lâm Thị Bạch Vân | |
| 7. DS. Đặng Thị Hồng Lâm | |
| 8. BS. Phạm Thị Thanh Tân | |
| 9. CN. Nguyễn Vũ Lan | Kế toán |
| 10. CN Nông Ngọc Huy | Kế toán |

MỤC LỤC

PHẦN I:	BẢN TỰ ĐÁNH GIÁ VỀ TÌNH HÌNH THỰC HIỆN VÀ NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA DỰ ÁN	1
PHẦN II	BÁO CÁO TOÀN VĂN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	
I	Tổng quan.	4
II	Mục tiêu, nội dung và dự kiến kết quả của dự án	7
2.1	Mục tiêu của dự án	7
2.2	Nội dung của dự án	7
2.3	Dự kiến các kết quả	7
III	Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	8
3.1	Đối tượng nghiên cứu	8
3.2	Phương pháp nghiên cứu	8
IV	Kết quả	10
4.1	Hoàn thiện quy trình sản xuất viên nang Uphamorin 500	10
4.1.1	Hoàn thiện quy trình sản xuất cao rễ và thân nhàu	10
4.1.1.1	Sơ đồ các giai đoạn sản xuất cao thân, rễ nhàu tinh chế	10
4.1.1.2	Mô tả các giai đoạn sản xuất	11
4.1.1.3	Các thiết bị chính trong sản xuất cao thân, rễ nhàu	13
4.1.2	Hoàn thiện quy trình sản xuất viên nang Uphamorin 500	15
4.1.2.1	Công thức bào chế	15
4.1.2.2	Đặc điểm nguyên phụ liệu	15
4.1.2.3	Sơ đồ các giai đoạn sản xuất	15
4.1.2.4	Mô tả quá trình sản xuất	17
4.1.2.5	Các thiết bị chính trong dây chuyền sản xuất viên nang	19
4.2	Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở	20
4.2.1	Xây dựng tiêu chuẩn nguyên liệu	20
4.2.1.1	Rễ nhàu	20
4.2.1.2	Thân cây nhàu	25
4.2.1.3	Tiêu chuẩn cơ sở nguyên liệu	26
4.2.2	Tiêu chuẩn cơ sở cao thân, rễ nhàu	27
4.2.2.1	Yêu cầu kỹ thuật	27
4.2.2.2	Phương pháp thử	27
4.2.3	Tiêu chuẩn viên nang uphamorin 500	31
4.2.3.1	Tiêu chuẩn kỹ thuật	31
4.2.3.2	Phương pháp thử	32
4.2.4	Tiêu chuẩn cơ sở vỏ nang	35

4.3	Kết quả theo dõi độ ổn định của thuốc	38
4.3.1	Số lô khảo sát	38
4.3.2	Điều kiện bảo quản để khảo sát	38
4.3.3	Phương pháp khảo sát	38
4.3.4	Kết quả khảo sát	38
V	Bàn luận	41
5.1	Về kết quả nghiên cứu	41
5.2	Hiệu quả kinh tế - xã hội	42
5.3	Hiệu quả kinh tế	45
5.4	Hiệu quả về đào tạo	46
VI	Kết luận	47
VII	Khuyến nghị	48
VIII	Tài liệu tham khảo	49

PHỤ LỤC

9.1	Quyết định của Bộ trưởng Bộ Khoa học & Công nghệ về việc phê duyệt Dự án SXTN năm 2001 thuộc chương trình KHCN trọng điểm cấp Nhà nước giai đoạn 2001 - 2005 "KHCN phục vụ CSSK cộng đồng" ngày 5 tháng 3 năm 2002
9.2	Hợp đồng nghiên cứu khoa học và phát triển công nghệ
9.3	Quyết định của cục trưởng Cục quản lý Dược Việt Nam về việc công bố 493 tên thuốc sản xuất trong nước được phép lưu hành tại Việt Nam - đợt 76 ngày 18 / 08 / 2003
9.4	Công văn chấp nhận điều chỉnh nội dung và gia hạn thực hiện DA của Bộ Khoa học và công nghệ ngày 23 / 03 / 2004
9.5	Toa thuốc (Hướng dẫn và cách sử dụng thuốc)
9.6	Mẫu hộp và nhãn chai
9.7	Phiếu kiểm nghiệm cao thân, rễ nhàu tinh chế
9.8	Phiếu kiểm nghiệm viên nang Uphamorin 500
9.9	Thư cảm ơn của Bộ Trưởng Bộ KH&CN ngày 15 / 10 / 2003 về việc tham gia "Chợ công nghệ và thiết bị Việt Nam 2003".
9.10	Quyết định thành lập hội đồng và tổ chuyên gia nghiệm thu chính thức của Bộ trưởng Bộ Khoa học và Công nghệ số 810 ngày 21 tháng 04 năm 2005
9.11	Biên bản nghiệm thu cấp Nhà nước

MỤC LỤC CÁC BẢNG, HÌNH VÀ SƠ ĐỒ

I. BẢNG BIỂU	Trang
1. Bảng 1. Phương pháp kiểm tra, kiểm nghiệm	11
2. Bảng 2. Các thiết bị chính sản xuất cao thân, rễ Nhàu tinh chế	13
3. Bảng 3. Các thiết bị chính trong sản xuất viên nang Uphamorin	19
4. Bảng 4. Kết quả khảo sát độ ổn định của lô thuốc 011102	38
5. Bảng 5. Kết quả khảo sát độ ổn định của lô thuốc 021202	39
6. Bảng 6. Kết quả khảo sát độ ổn định của lô thuốc 011003	39
7. Bảng 7. Kết quả khảo sát độ ổn định của lô thuốc 021203	40
II. HÌNH	
1. Hình 1: Sắc ký đồ lớp mỏng của dược liệu thân, rễ nhàu	9
2. Hình 2. Công nhân đang vận hành máy cô áp suất giảm: Thu hồi dịch chiết cồn thành cao mề.	12
3. Hình 3. Thiết bị và các chỉ tiêu máy cô đặc chân không	14
4. Hình 4: Sản phẩm của quy trình công nghệ: Uphamorin 500	20
5. Hình 5: Rễ nhàu: nguyên liệu sản xuất cao và viên nang uphamorin	22
6. Hình 6: Hình ảnh vi phẫu thiết diện cắt ngang rễ cây nhàu	22
7. Hình 7: Đặc điểm bột rễ Nhàu	23
8. Hình 8: Hình ảnh tinh thể anthraquinon từ vi thăng hoa rễ nhàu	23
9. Hình 9 (A,B): Hình ảnh thân, rễ cây nhàu	24
10. Hình 10: Sắc ký đồ lớp mỏng của cao thân, rễ nhàu	29
11. Hình 11: Tại hội chợ triển lãm Công Nghệ và thiết bị Việt Nam - 2003	42
12. Hình 12: Bằng khen của Bộ trưởng Bộ KH&CN	44
13. Hình 13: Sản phẩm được giới thiệu trong bài "KH & CN phục vụ CS&BV sức khỏe nhân dân" (Báo hoạt động KH & CN)	45
III. SƠ ĐỒ	
1. Sơ đồ 1: Các giai đoạn sản xuất cao thân, rễ nhàu tinh chế	10
2. Sơ đồ 2: Các giai đoạn sản xuất viên nang uphamorin 500	16

CỤM TỪ VÀ THUẬT NGỮ VIẾT TẮT

BTP	Bán thành phẩm
DA	Dự án
ddK	Dung dịch kiềm
ĐĐVN III	Dược điển Việt Nam III
DL	Dược liệu
DM	Dung môi
DS	Dược sĩ
ĐBCL	Đảm bảo chất lượng
HPLC	Sắc ký lỏng cao áp
KHCN	Khoa học công nghệ
KSV	Kiểm soát viên
KT	Kiểm tra
ND	Nội dung
PP	Phương pháp
TCCS	Tiêu chuẩn cơ sở
TLTB	Trọng lượng trung bình
TN	Thực nghiệm
TP	Thành phẩm
TT	Thuốc thử
TTSX	Tổ trưởng sản xuất

LỜI CẢM ƠN

Thay mặt Ban chủ nhiệm Dự án xin bày tỏ sự cảm ơn Lãnh đạo Bộ Khoa học - Công nghệ, Bộ Y tế, Ban chủ nhiệm Chương trình KC.10 đã tin tưởng và ủng hộ cho Dự án được thực hiện thuận lợi.

Xin chân thành cảm ơn Ban Giám hiệu trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho Dự án được thực hiện có hiệu quả.

Xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc xí nghiệp Dược phẩm Trung ương - 25 thành phố Hồ Chí Minh đã cộng tác tích cực trong quá trình phối hợp thực hiện và góp phần quan trọng trong kết quả của dự án này.

Xin cảm ơn sự cộng tác và tham gia nhiệt tình và đầy trách nhiệm của các cán bộ phòng Quản lý Nghiên cứu khoa học, phòng Tài chính kế toán trường Đại học Y Hà Nội đã không ngại khó khăn, tích cực tham gia góp phần hoàn thành dự án.

Xin chân thành cảm ơn Các Thầy, Cô trong ban Chủ nhiệm đã nhiệt tình tham gia với trách nhiệm cao, đóng góp nhiều ý kiến, công sức để hoàn thành dự án.

THAY MẶT TẬP THỂ CÁN BỘ NGHIÊN CỨU
CHỦ NHIỆM DỰ ÁN KC.10 - DA.04



PGS.TS. Nguyễn Ngọc Hùng

PHẦN I: BẢN TỰ ĐÁNH GIÁ
VỀ TÌNH HÌNH THỰC HIỆN VÀ NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI
CỦA DỰ ÁN KH&CN CẤP NHÀ NƯỚC

1. Tên Dự án: Hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất viên nang Uphamorin 500 từ rễ và thân cây nhàu.
 - Mã số: DA.04
2. Thuộc Chương trình: Chương trình khoa học công nghệ trọng điểm cấp Nhà nước giai đoạn 2001 - 2005 "KH&CN phục vụ chăm sóc sức khỏe và bảo vệ sức khỏe cộng đồng".
 - Mã số: KC 10.
3. Chủ nhiệm Dự án: PGS.TS. Nguyễn Ngọc Hùng
4. Cơ quan chủ trì Dự án: Trường đại học Y Hà Nội
5. Thời gian thực hiện (BĐ-KT): 5 / 2002 - 12 / 2004
6. Tổng kinh phí thực hiện Dự án: 2700 triệu đồng VN.
 - Trong đó, kinh phí từ NSNN: 900 triệu đồng VN.
 - Hoàn vốn kinh phí NSNN: 535 triệu đồng VN.
7. Tình hình thực hiện Dự án so với hợp đồng:
 - 7.1. Về mức độ hoàn thành khối lượng công việc

Dự án đã thực hiện đúng theo hợp đồng về mục tiêu, nội dung và sản phẩm đã ký kết theo hợp đồng và đề cương phê duyệt.
 - 7.2. Về các yêu cầu khoa học và chỉ tiêu cơ bản của các sản phẩm KH&CN.
 - Các chỉ tiêu về khoa học của sản phẩm đều đạt tiêu chuẩn cơ sở nguyên liệu, bán thành phẩm và thành phẩm.
 - Kỹ thuật chiết xuất được nghiên cứu hoàn thiện và áp dụng kỹ thuật hiện đại, đảm bảo tách chiết chất lượng cao, góp phần nâng cao chất lượng sản phẩm.

7.3. Về tiến độ thực hiện: Mặc dù gặp nhiều khó khăn nhưng Ban chủ nhiệm đã cố gắng chỉ đạo với sự hỗ trợ của Ban chủ nhiệm Chương trình, Dự án đã thực hiện đúng tiến độ và báo cáo định kỳ đầy đủ (Được sự đồng ý của Bộ Khoa học & Công nghệ cho phép kéo dài đến tháng 12/2004).

8. Về những đóng góp mới của Dự án:

Trên cơ sở so sánh với những thông tin đã được công bố trên các ấn phẩm trong và ngoài nước đến thời điểm kết thúc dự án, Dự án có những điểm mới sau đây:

8.1. Về giải pháp khoa học công nghệ: Lần đầu tiên viên nang uphamorin 500 được sản xuất ở Việt nam từ rễ và thân cây nhàu với quy trình công nghệ hiện đại đảm bảo chất lượng cao, quy mô lớn. Dây chuyền công nghệ có thể được chuyển giao để nhiều cơ sở có thể khai thác đáp ứng nhu cầu bảo vệ chăm sóc sức khỏe cộng đồng được tốt hơn.

Sản phẩm vừa có tính khoa học, vừa mang tính thực tiễn trên cơ sở sử dụng và vận chuyển thuận tiện, giá thành thấp phù hợp với hoàn cảnh của đại đa số bệnh nhân hiện nay.

8.2. Về phương pháp nghiên cứu:

- Áp dụng phương pháp nghiên cứu thích hợp cho việc phát triển sản xuất từ pilot tới hoàn thiện quy trình sản xuất công nghiệp.
- Vừa mang tính kế thừa trong nghiên cứu (chiết xuất), vừa mang tính khoa học, công nghệ hiện đại với quy mô sản xuất lớn.
- Các tiêu chuẩn được xây dựng đều đảm bảo tính khoa học và phù hợp với trang thiết bị hiện tại nên có thể chuyển giao kết quả, công nghệ, đặc biệt trong hoàn cảnh hiện nay, vấn đề sử dụng các thuốc có nguồn gốc thực vật có ý nghĩa khoa học và thời sự, đúng theo quan điểm định hướng của Đảng về việc kế thừa và sử dụng nguồn dược liệu phong phú của đất nước ta.

8.3. Những đóng góp mới khác.

- Có thể nói, mỗi vấn đề được đề cập trong Dự án đều mang tính mới, tính cấp nhật hiện nay. Trong đó, kỹ thuật chiết xuất, tinh chế được ứng dụng phù hợp và đạt hiệu quả cao.
- Xây dựng mô hình liên kết giữa đơn vị nghiên cứu và đơn vị triển khai có hiệu quả. Mô hình này cho phép các kết quả nghiên cứu có thể rút ngắn được thời gian để sớm được phục vụ cộng đồng, xã hội.
- Dự án đã cung cấp cho thị trường 1 loại thuốc tăng cường miễn dịch, nâng cao thể trạng cho các bệnh nhân ung thư vòm sau xạ trị, sau hoá trị liệu, bệnh nhân cao huyết áp, đái đường ... là các đối tượng chiếm tỷ lệ cao trong xã hội ta hiện nay. Giá rẻ hơn nhiều so với thuốc ngoại nhập cùng loại.
- Sản phẩm của Dự án là loại thuốc uống có tác dụng tăng cường miễn dịch và sức đề kháng, trong khi đó các thuốc khác được sản xuất trong nước (Aslem), nhập ngoại (TFX, Cycloferon) đều dùng đường tiêm không thuận lợi cho người sử dụng. Nếu so với thuốc nhập ngoại như TFX, Cycloferon thì giá của Uphamorin 500 mg chỉ bằng một phần nhỏ của thuốc ngoại. Nếu so với Aslem trong nước (chưa tính kinh phí mua ống tiêm) thì dùng Uphamorin chỉ bằng 1/4 đến 1/5 chi phí. Như vậy, thuốc có thể đến với cộng đồng và bệnh nhân chấp nhận được cả trên hai phương diện: sử dụng thuận tiện, giá cả thấp.
- Sản phẩm đạt tiêu chuẩn chất lượng cao có khả năng xuất khẩu.
- Tạo thêm công ăn việc làm cho người lao động.

CHỦ NHIỆM DỰ ÁN



PGS.TS. Nguyễn Ngọc Hùng

PHẦN II. BÁO CÁO TOÀN VĂN KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

I. TỔNG QUAN

Trong sự phát triển của cả Thế giới nói chung, của Việt Nam nói riêng, môi trường đã và đang bị ô nhiễm ngày càng nặng nề, rất nhiều yếu tố gây bệnh có bản chất vật lý, hoá học, sinh học, tác động lên cơ thể con người. Tình trạng nhiễm độc hoá chất, tần xuất ung thư trong dân cư tăng, bệnh lý nhiễm trùng cũng tăng. Các bệnh lý tạo máu thứ phát đặc biệt suy giảm tiểu cầu thứ phát đều được nhận xét là tăng tỷ lệ gặp ở bệnh viện.

Có một thời gian dài đã qua và hiện nay trên thị trường có nhiều thuốc được nhập từ bên ngoài chính thức hay không chính thức với giá khá cao và người dân, mặc dù đại đa số kinh tế còn thấp vẫn phải mua để chữa bệnh. Đó là chưa kể đến thuốc có tác dụng thực sự hay không, tác dụng phụ đến mức nào. Nhìn chung, các thuốc nhập ngoại đều có giá thành cao, nhiều bệnh nhân nghèo không có khả năng chi trả, số thuốc nội sản xuất từ dược liệu trong nước thuộc nhóm này chưa nhiều nên phần nào ảnh hưởng đến vấn đề điều trị, đặc biệt cho nhóm bệnh nhân nghèo.

Bên cạnh đó, nhiều công trình đã chứng minh rằng các thuốc tổng hợp hay bán tổng hợp đều gây lo ngại về tác dụng phụ không chỉ trước mắt, mà có thể có tác dụng tích lũy, tác động lên bộ gen người, ở các vị trí đặc hiệu và có thể trở thành các chất gây đột biến gen, gây ung thư. Ngược với các thuốc tổng hợp hay bán tổng hợp, các chất có nguồn gốc động hay thực vật rất quen thuộc với tế bào sống, làm cơ thể dễ dung nạp và chuyển hoá tiếp tục. Vì lẽ đó, xu hướng hiện nay của thế giới là tìm các thuốc chữa bệnh có nguồn gốc tự nhiên. Độc tính của chúng rất thấp, an toàn cho người dùng, đặc biệt cho bệnh nhân bị các bệnh mạn tính và cho người cao tuổi.

Cây Nhàu là cây thuốc dân gian đã được nhân dân ta và một số nước Đông Nam Á sử dụng làm thuốc từ lâu đời, đặc biệt là dùng rễ, thân và trái nhàu. Cuối thập niên 60, Đặng Văn Hồ ở viện chống Lao - Ngô Quyền (huyện Thủ Đức, trước giải phóng miền Nam) đã nghiên cứu cây nhàu điều trị cao huyết áp và đã cho xuất bản một cuốn sách về công

trình này. Phạm Khuê và cộng sự dùng dịch chiết rễ nhàu chữa bệnh cao huyết áp nguyên phát. Trần Ngọc Ân, Đặng Hồng Vân và Nguyễn Trọng Thông chứng minh tác dụng hạ huyết áp trên thực nghiệm. Từ năm 1987 - 2000, nhóm nghiên cứu của Phan Thị Phi Phi và cộng sự đã chứng minh tác dụng phục hồi cấu trúc và chức năng hệ miễn dịch của chuột nhắt, của tế bào người nuôi cấy và trên bệnh nhân tự nguyện (chương trình KHCN 11.06) khi hệ miễn dịch bị thương tổn do cyclophosphamid hay tia gamma [14]. Nghiên cứu thành phần hoá học và định lượng anthraglycosid trong rễ nhàu, thử độc tính cấp, tác dụng giảm đau của cao rễ nhàu cũng đã được nghiên cứu chi tiết (1996) [5,8]. Nhiều công trình cũng đã tiến hành nghiên cứu về thành phần hoá học trong thân cây nhàu, ứng dụng qui hoạch thực nghiệm chiết xuất tối ưu hoạt chất trong thân và rễ nhàu. Trên cơ sở đó đã nghiên cứu dạng bào chế viên nang M, xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và độ ổn định của cao nhàu [14]. Đồng thời cũng đã nghiên cứu các hợp chất anthra-quinon trong cây nhàu Việt Nam (*M. citrifolia* L. họ Rubiaceae) (2000). Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu ứng dụng cũng như nghiên cứu cơ bản cũng đã được tiến hành.

Vấn đề nghiên cứu tác dụng và thành phần của cây Nhàu không chỉ được quan tâm trong nước mà một số nước trên Thế giới và cũng đã chứng minh được hiệu quả của các thành phẩm từ cây Nhàu.

Ở Hoa Kỳ, cây Nhàu đã được tiến hành nghiên cứu từ 1990, đặc biệt từ 1993, với các công bố về các tác dụng của cây Nhàu như:

- Bồi bổ sức khoẻ, tăng tuổi thọ.
- Tăng miễn dịch, phục hồi thương tổn hệ miễn dịch cả về cấu trúc và chức năng.
- Chống một số bệnh ung thư, chống nhiễm trùng.
- Giảm đau.

Các công trình liên quan đó đã được công bố trên các tạp chí của các tác giả như J. Morton et al [22], Otto Degener B. S, M.S [24], Hirajumi et al [23], Youmos et al [25].

Theo kết quả nghiên cứu của đề tài nhánh thuộc đề tài cấp Nhà nước mã số KHCN 11.06 với tên đề tài: Tiếp tục nghiên cứu dịch chiết rễ nhàu (*Morinda citrifolia* L. Rubiaceae) để sản xuất viên M có tác dụng tăng cường miễn dịch, dùng trong điều trị suy giảm miễn dịch thứ phát (ung thư sau hoá xạ trị liệu, nhiễm virus) 1996 - 1999 đã được Hội đồng khoa học cấp Nhà nước đánh giá nghiệm thu ngày 31/12/1999 với các chứng minh về tính an toàn của thuốc, tác dụng tăng cường miễn dịch, ức chế quá trình di căn, kéo dài thời gian sống của bệnh nhân ung thư vòm họng sau xạ trị ($n = 94$) và trên bệnh nhân viêm gan mạn có tăng sản xuất anti HBsAg ($n = 3/10$) [3,4,14].

Đồng thời từ tháng 11/1999, đề tài nhánh thuộc KHCN 11.06 đã được tiếp tục nghiên cứu để chuẩn bị mở rộng cho tính thực thi với khối lượng lớn sau năm 2000 như:

- + Xác định thành phần hoá học và hoạt chất từ thân cây nhàu tại khoa Dược trường Đại học tổng hợp quốc gia Chungnam, Teajon 305 - 764, Korea. Đã chứng minh dịch chiết từ thân cây nhàu có 07 anthraquinon và 2 trong số này đã xác định được cấu trúc là Nordamnacanthal và Damnacanthal [19].

Đã chứng minh Damnacanthal có độc tính cao với 02 dòng ung thư là L1210 (ung thư máu ở chuột nhắt) và dòng melanoma B16 (ung thư hắc tố) với LD_{50} là $3,19 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$ và $3,87 \pm 0,35 \mu\text{g/ml}$ tương ứng [12].

- + Bộ môn Dược liệu trường Đại học Y - Dược thành phố Hồ Chí Minh dưới sự bảo trợ của công ty Nacati Foods đã xác định thành phần hoá học và định lượng hoạt chất anthraquinon trong rễ, thân cây nhàu Việt Nam [9,18].

- + Mở rộng điều trị thử nghiệm một số bệnh nhân ung thư trực tràng, vú, máu ở viện Y học Cổ truyền Việt Nam.

Hiện nay trên thị trường, đặc biệt ở các tỉnh phía Nam, ở thành phố Hồ Chí Minh có lưu hành, bán nhiều sản phẩm từ cây nhàu (trái nhàu ướp đường, rượu nhàu) không có đăng ký chất lượng nhưng do nhu cầu sử dụng và chữa bệnh của người dân nên vẫn được bán rộng rãi. Công ty TNHH Nacati Foods thành phố Hồ Chí Minh đã sản xuất Trà nhàu hoà tan (từ trái nhàu) cho Công ty Premium Food Imports, California Mỹ (sản phẩm xuất khẩu. 4/2001). Đồng thời, viên nhàu của xí nghiệp được Đồng Tháp với tác dụng giảm đau cũng đã được bán ra thị trường.

II. MỤC TIÊU, NỘI DUNG VÀ KẾT QUẢ DỰ KIẾN CỦA DỰ ÁN

2.1: Mục tiêu của dự án:

- Hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất viên nang Uphamorin 500 từ rễ và thân cây nhàu (*Morinda citrifolia* L. - Rubiaceae) để đưa vào sản xuất công nghiệp qui mô lớn phục vụ nhu cầu điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư vòm đã được xạ trị, hoá trị liệu và nâng cao sức khoẻ, tăng cường miễn dịch trong viêm gan B mạn tính.
- Xây dựng tiêu chuẩn nguyên liệu, bán thành phẩm và thành phẩm.

2.2. Nội dung của dự án:

- Hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất cao thân, rễ nhàu và sản xuất viên nang Uphamorin 500.
- Xây dựng tiêu chuẩn nguyên liệu, bán thành phẩm và thành phẩm.
- Xác định độ ổn định của thành phẩm (viên nang Uphamorin 500).

2.3. Dự kiến các kết quả của dự án:

- Có quy trình sản xuất cao thân rễ nhàu và sản xuất viên nang Uphamorin ổn định.
- Có tiêu chuẩn nguyên liệu (thân, rễ nhàu), bán thành phẩm (cao thân rễ nhàu) và tiêu chuẩn thành phẩm (viên nang Uphamorin 500).
- Xác định độ ổn định của thuốc, đề xuất thời hạn sử dụng viên nang Uphamorin 500.
- Sản xuất được 11 600 000 viên nang Uphamorin 500 phục vụ người bệnh.

III. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Đối tượng nghiên cứu:

Rễ và thân cây nhàu (*Morinda citrifolia* L. Rubiaceae).

3.2. Phương pháp nghiên cứu:

3.2.1. Chiết xuất hoạt chất trong dược liệu:

Hoạt chất trong dược liệu được chiết xuất theo phương pháp ngâm kiệt với dung môi là Ethanol 90°.

3.2.2. Xây dựng tiêu chuẩn chất lượng:

3.2.2.1. Vi phẫu được cắt và nhuộm kép rồi quan sát dưới kính hiển vi.

3.2.2.2. Xác định đặc điểm bột dược liệu: dược liệu được tán thành bột mịn, làm tiêu bản rồi quan sát dưới kính hiển vi.

3.2.2.3. Xác định mất khối lượng do làm khô. Theo Dược điển VN III, phụ lục 5.16. Sử dụng phương pháp 1: dùng khoảng 1 gam chế phẩm, sấy ở nhiệt độ 85°C dưới áp suất thường.

3.2.2.4. Xác định tro toàn phần: theo Dược điển VN III. Phụ lục 7.6. Lượng mẫu thử 1 gam.

3.2.2.5. Xác định tro toàn phần không tan trong acid: theo Dược điển VN III, phụ lục 7.5.

3.2.2.6. Xác định tạp chất: theo Dược điển VN III, phụ lục 9.4. Lượng mẫu thử 20 gam.

3.2.2.7. Xác định độ đồng đều khối lượng và độ rã: theo Dược điển VN III, phụ lục 1.11 thuốc nang.

3.2.2.8. Xác định độ nhiễm khuẩn: theo Dược điển VN III, phụ lục 10.7.

3.2.2.9. Định tính anthranoid bằng phản ứng Borntrager.

3.2.2.10. Định tính bằng sắc ký lớp mỏng (SKLM):

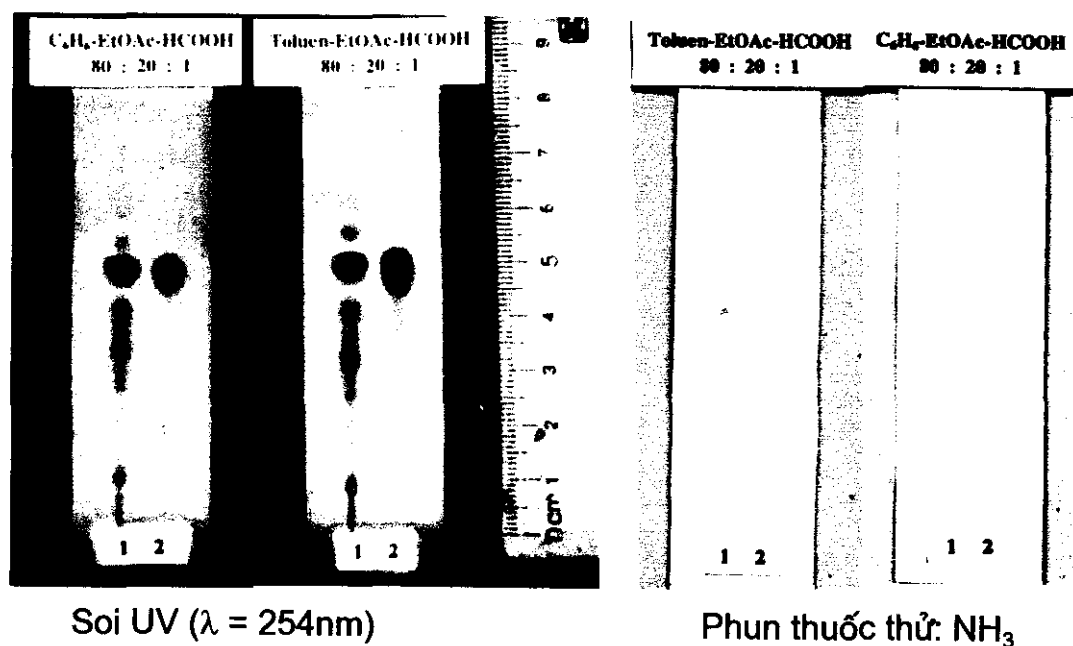
- Dùng bản mỏng Silicagel GF₂₅₄ (MERCK), hoạt hoá ở 105°C trong một giờ.

- Hệ dung môi khai triển SKLM:

Benzen: EtOAc : HCOOH (80 : 20 : 1).

Toluen : EtOAc : HCOOH (80 : 20 : 1).

Phát hiện vết: soi dưới đèn tử ngoại ($\lambda = 254 \text{ nm}$) và hơi NH₃.



Hình 1. Sắc ký đồ lớp mỏng của dược liệu thân, rễ nhàu

Dịch chấm sắc ký:

Vết 1: Dịch benzen chiết từ thân, rễ nhàu

Vết 2: Damnacanthol chuẩn / benzen

3.2.2.11. Định lượng: Xác định hàm lượng antraquinon bằng phương pháp cân.

3.2.3. Phương pháp theo dõi độ ổn định: theo dõi độ ổn định của thuốc với các chỉ tiêu: hình thức, độ đồng đều khối lượng, độ rã (phút), giảm khối lượng do làm khô, định tính, định lượng và độ nhiễm khuẩn.

Điều kiện bảo quản: - Nhiệt độ: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

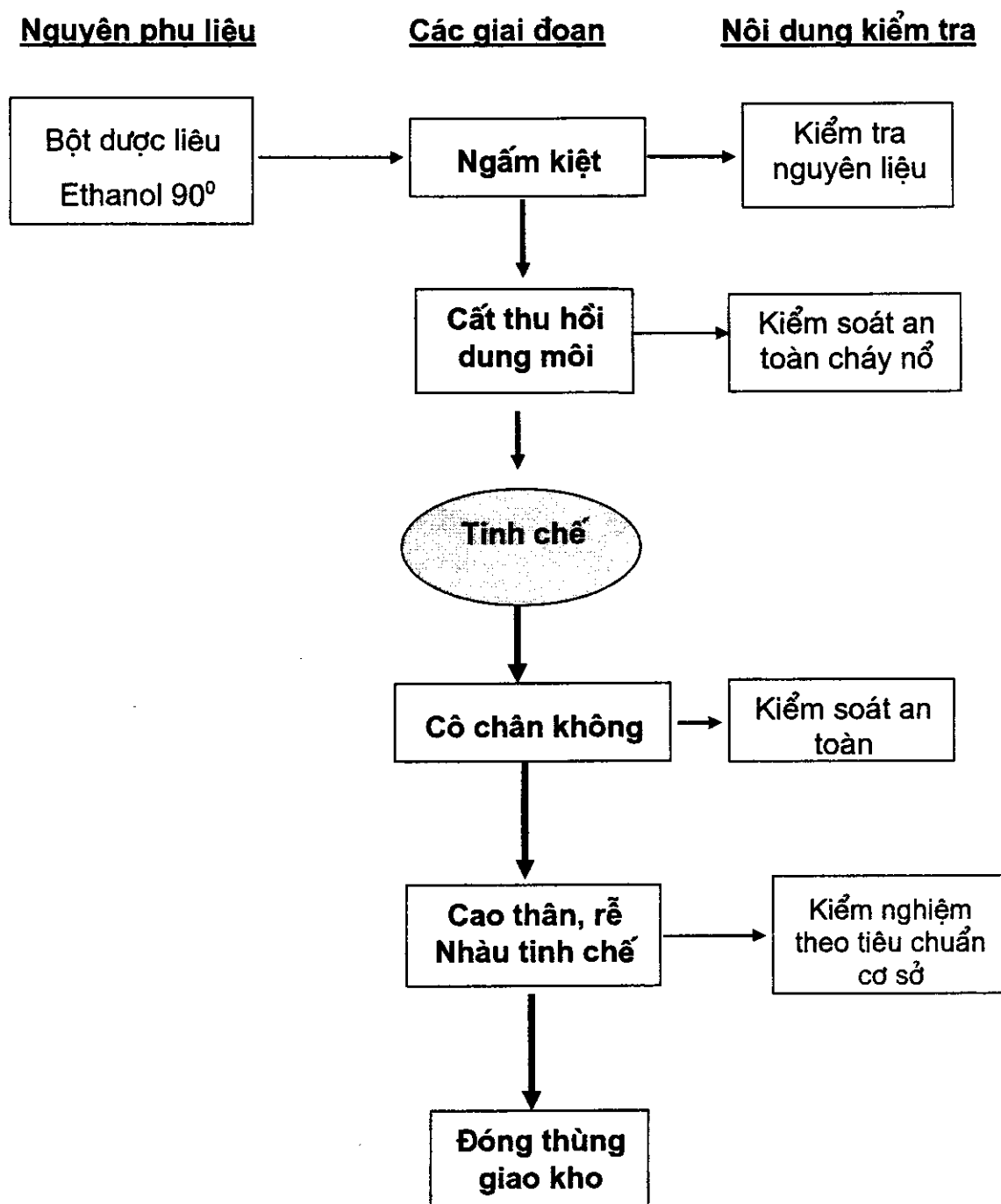
- Độ ẩm tương đối: $70\% \pm 5\%$

IV. KẾT QUẢ

4.1. Hoàn thiện quy trình công nghệ sản xuất viên nang Uphamorin 500

4.1.1. Hoàn thiện quy trình sản xuất cao rễ và thân cây nhàu.

4.1.1.1. Sơ đồ các giai đoạn sản xuất cao thân, rễ Nhàu tinh chế



Sơ đồ 1: Các giai đoạn sản xuất cao thân, rễ nhàu tinh chế

4.1.1.2. Mô tả các giai đoạn sản xuất

- Chuẩn bị nguyên liệu: Thân và rễ nhàu được rửa sạch, loại bỏ phần hư, sấy khô và xay thành bột nửa thô.

- Chiết xuất: Bột thân và rễ nhàu được cho vào bình ngấm kiệt và chiết xuất với cồn 90⁰ (ethanol) theo tỷ lệ dược liệu / cồn = 1/3, ép bã, lọc, gộp dịch chiết cồn (ethanol) và cô dưới áp suất giảm thu được cao mềm.

- Tinh chế: Cao mềm được hoà tan với nước sôi theo tỷ lệ cao : nước = 1 : 10. Khuấy cho tan hết cao, lọc loại bỏ cặn không tan. Cô cách thuỷ dịch lọc thành được cao tinh chế.

- Phương pháp kiểm tra, kiểm nghiệm:

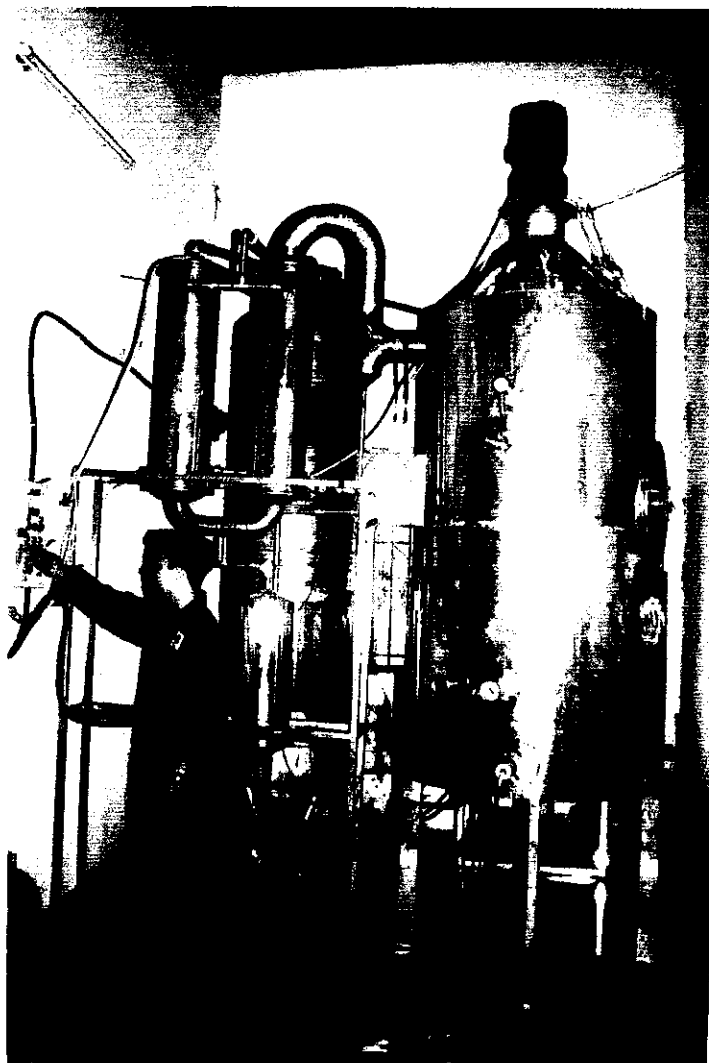
Bảng 1: Phương pháp kiểm tra, kiểm nghiệm

Giai đoạn SX	ND kiểm tra	Số lần KT	Yêu cầu	PP kiểm tra	Người KT
Nguyên liệu	- Quy cách - Hàm lượng - Xuất xứ	Từng lô	- Đúng quy cách - Không có tạp chất	- Phiếu kiểm nghiệm - Bằng mắt	- DS.TT SX KSV/ phòng ĐBCL
Cân	- Công thức pha chế - Quả cân	Từng lô	- Đúng công thức - Đúng số lượng	- Bằng mắt	- Người cân - KSV / phòng ĐBCL - DS.TTSX
Chiết xuất	- Kích thước DL - Tỷ lệ DL/DM - Nhiệt độ - Thời gian	Từng lô	- Đúng quy định - Đủ nhiệt độ - Đủ thời gian	- Bằng mắt	- Công nhân - KSV/phòng ĐBCL - DS.TTSX
Trộn	- Thành phần - Thời gian	Từng lô	- Đủ thành phần - Đúng thời gian	- Bằng mắt	- Người pha chế - KSV / phòng ĐBCL - Dược sĩ TTSX
Thành phẩm	TCCS	Từng lô	- Đúng quy định	- TCCS	- KSV/ phòng ĐBCL - Mẫu lưu ở phòng KCS

- Kỹ thuật an toàn:

+ Công nhân sử dụng máy phải được huấn luyện về an toàn điện và thuộc nội quy sử dụng máy.

+ Không được hút thuốc trong phòng sản xuất.



Hình 2: Công nhân đang vận hành máy cô áp suất giảm:

Thu hồi dịch chiết cồn thành cao mềm

- Bảo hộ lao động:

+ Công nhân phải được kiểm tra sức khỏe định kỳ hàng năm và không mắc các bệnh truyền nhiễm, lây và ngoài da.

+ Trước khi vào làm việc, tóc phải gọn gàng, móng tay được cắt ngắn, rửa sạch bằng xà phòng, mặc quần áo bảo hộ lao động, đội mũ, đeo khẩu trang, đi dép bảo hộ lao động.

- Vệ sinh công nghiệp:

+ Phòng sản xuất phải gọn gàng, ngăn nắp.

- + Hàng ngày phải được vệ sinh sạch sẽ bàn, ghế, sàn nhà, kệ, máy.
- + Hàng tuần phải vệ sinh cửa kính, tường.
- + Hàng tháng phải tổng vệ sinh phòng, sàn nhà, tường, cửa bằng xà phòng, quạt hút, máy lạnh.
- + Hàng năm sơn lại cửa, tường và trần nhà.

4.1.1.3. Các thiết bị chính

Bảng 2: CÁC THIẾT BỊ CHÍNH SẢN XUẤT CAO THÂN, RỄ NHÀU TINH CHẾ

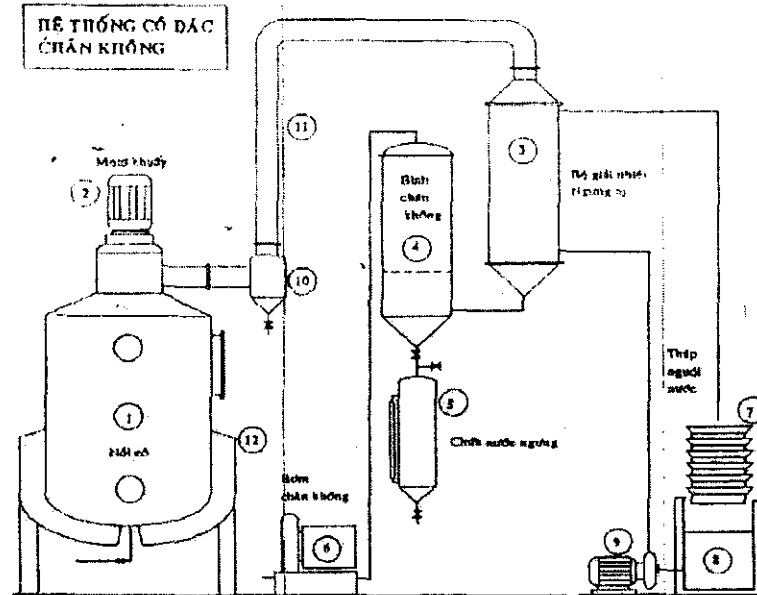
TT	Tên máy	Ký hiệu	Số lượng	Đặc điểm	Công suất
1	Máy xay	Nga	01	Thép	40 kg/h
2	Thùng chiết	VN	10	Inox	100kgDL/lần
3	Máy cô đặc chân không	VN	02	Inox	100 lít/giờ

a. Thùng chiết: Khả năng chiết 100kg nguyên liệu/mẻ. Hiệu suất 10%.

b. Máy cô đặc chân không: Hình 2 và 3.

- Công suất: 100 lít/giờ.
- Yêu cầu kỹ thuật của thiết bị:
 - + Năng suất bốc hơi cồn: 100 lít/giờ.
 - + Công suất nguồn điện: 10 KW.
 - + Chân không tối thiểu: 650 - 700 mmHg.
 - + Nhiệt độ được điều chỉnh bằng hệ thống tự động.

HỆ THỐNG CÔ ĐẶC CHÂN KHÔNG – 100 lít / giờ



TT	NỘI DUNG CHI TIẾT	VẬT LIỆU	S.LƯỢNG	GHI CHÚ
1.	Thân nồi có Φ760 x 2400	Inox 3 mm	01 bộ	Inox 304
2.	Mô tơ khuấy 01 HP – Gỗ	Nhật 85%	01 bộ	
3.	Bộ sinh hàn (Ngưng tụ)	Inox 02 mm	01 bộ	304
4.	Bình chân không trung gian – 140 Lít	Inox 02 mm	01 bộ	Φ 385 x 1200
5.	Bình chứa nước ngưng – 80 Lít	Inox 02 mm	01 bộ	Φ320 x 1000
6.	Bơm chân không 02 HP	Nhật 85%	01 bộ	CK =700 mmHg
7.	Tháp giải nhiệt nước	Inox 0.8 mm	Toàn bộ	
8.	Bồn chứa nước	Inox 0.8 mm	" "	Chung tháp
9.	Bơm nước tuần hoàn ½ HP	Gang	01 bộ	Đài Loan
10.	Bình ngưng phụ 20 Lít	Inox 02 mm	01 bộ	
11.	Ống liên quan hệ thống	Inox	Toàn bộ	304
12.	Vỏ bao nồi – chứa dầu dẫn nhiệt	Thép 05 mm	Toàn bộ	
13.	Bọc cách nhiệt 05 mm	Bông T.tính	Toàn bộ	
14.	Bao ngoài cồng	Inox 0.5 mm	Toàn bộ	
15.	Các hệ thống val	Inox TQ	Toàn bộ	
16.	Kính nhìn – Ống thủy	Thủy tinh	01 bộ	
17.	Các phụ kiện : Đo áp suất , chân không	Đài Loan	Toàn bộ	
18.	Hệ thống điện	Đài Loan	Toàn bộ	
19.	Chi vận chuyển và lắp đặt tp. HCM		Toàn bộ	

Hình 3. Thiết bị và các chỉ tiêu máy cô đặc chân không

4.1.2. Hoàn thiện quy trình sản xuất viên nang Uphamorin 500

4.1.2.1. Công thức bào chế:

- Công thức cho một đơn vị thành phẩm

Cao thân, rễ nhàu:	500mg
Tinh bột sắn:	250mg
Bột talc:	15mg
Magnesi stearat	10mg

- Công thức cho một mẻ sản xuất 100 000 viên nang

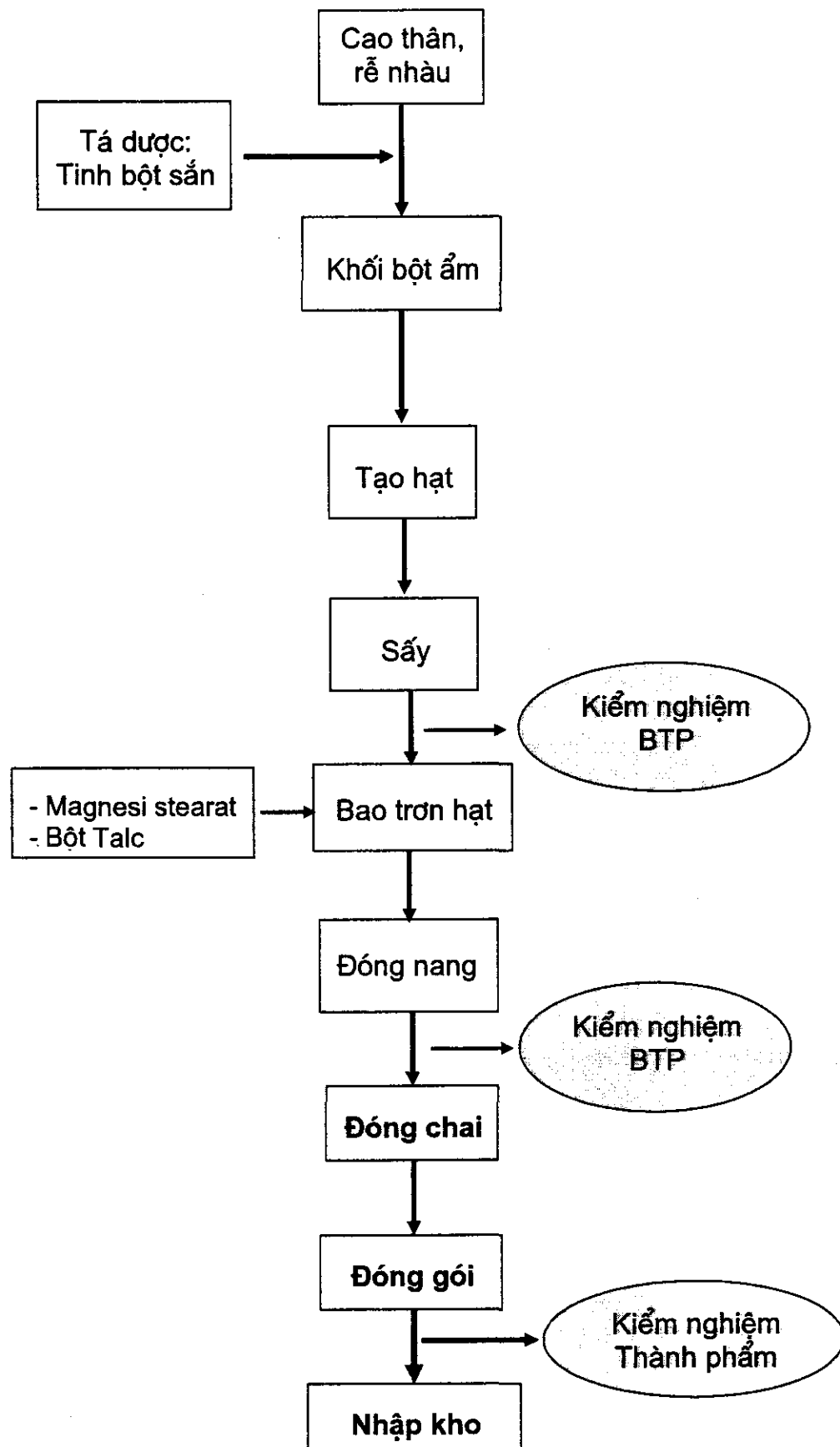
Cao thân, rễ nhàu:	50 kg
Tinh bột sắn:	25 kg
Bột talc:	0,15 kg
Magnesi stearat	0,10 kg

4.1.2.2. Đặc điểm nguyên phụ liệu:

- Cao thân, rễ nhàu tinh chế: Đạt tiêu chuẩn cơ sở.
- Tinh bột sắn: Đạt tiêu chuẩn BP. 98.
- Bột Talc: Đạt tiêu chuẩn DD Việt Nam III.
- Magnesi stearat: Đạt tiêu chuẩn DDVN III + BP.98.

4.1.2.3. Sơ đồ các giai đoạn sản xuất:

Các giai đoạn sản xuất được thực hiện theo sơ đồ 2.



Sơ đồ 2: Các giai đoạn sản xuất viên nang uphamorin 500

4.1.2.4. Mô tả quá trình sản xuất

a. Chuẩn bị nguyên phụ liệu, dụng cụ máy móc:

- Dụng cụ máy móc: được vệ sinh sạch sẽ.
- Nguyên liệu, phụ liệu:

Lĩnh nguyên liệu và phụ liệu theo định mức kỹ thuật. Khi lĩnh nguyên, phụ liệu phải có 2 người: một người là cán bộ kỹ thuật, kiểm tra chất lượng và số lượng nguyên, phụ liệu. Đối chiếu với phiếu xuất kho, phiếu kiểm nghiệm nguyên liệu.

b. Tiến hành:

- Trộn 50 kg cao thân, rế nhàu với 25 kg tinh bột sắn trong 25 phút tạo khối bột ẩm.
- Tạo hạt: Khối bột ẩm được sát hạt qua rây 0,8^{mm}.
- Sấy hạt: Hạt được sấy tầng sôi ở nhiệt độ 50°C tới độ ẩm 2 - 4%.
- Sửa hạt: Hạt được sửa qua rây 0,8^{mm}.
- Trộn tá dược trơn: Hạt thu được thêm 0,1kg Magnesi stearat và 0,15 kg bột Talc, trộn đều bằng máy trộn khối trong thời gian 10 phút.
- Đóng nang: Sử dụng máy đóng nang tự động Macofar. Từ kết quả kiểm nghiệm bán thành phẩm (BTP), tính toán khối lượng bột cho mỗi viên nang. Trong quá trình đóng nang, cứ 15 phút kiểm tra khối lượng viên 1 lần.
- Kiểm nghiệm bán thành phẩm.
- Đóng chai: Mỗi lọ 100 viên.
- Đóng gói.
- Kiểm nghiệm thành phẩm.
- Nhập kho.

c. Vệ sinh vô trùng:

- Vệ sinh cá nhân: Người tham gia sản xuất phải đeo khẩu trang, mũ, mặc quần áo bảo hộ lao động. Tay tiếp xúc với thuốc phải được tiệt trùng bằng cồn 70°.
- Vệ sinh cơ sở sản xuất:
 - + Phòng sản xuất phải gọn gàng, ngăn nắp.
 - + Hàng ngày phải vệ sinh sạch sẽ bàn, ghế, sàn nhà, kệ máy.
 - + Hàng tuần phải vệ sinh cửa kính, tường.
 - + Hàng tháng phải tổng vệ sinh phòng, sàn nhà, tường, cửa bằng xà phòng và quạt hút.

d. An toàn lao động:

- Khi làm việc phải có áo blue, mũ, khẩu trang đầy đủ.
- Người làm việc ở khâu bụi phải mang khẩu trang ướt.
- Có quy trình sử dụng các thiết bị điện, máy móc.
- Người vận hành máy phải là người đã được hướng dẫn sử dụng và đã được phép sử dụng.
- Khi có sự cố phải ngừng sản xuất, lập biên bản, báo cáo ngay cho quản đốc phân xưởng và trợ lý kỹ thuật, an toàn lao động của xí nghiệp và đề nghị sửa chữa.

e. Kiểm soát, kiểm nghiệm:

- Phương pháp kiểm soát: Thực hiện 3 kiểm tra, 3 đối chiếu.

+ Ba kiểm tra:

- Đơn phiếu có hợp lệ không.
- Nhân, hàm lượng, hình thức, thời gian dùng.
- Chất lượng bằng cảm quan.

+ Ba đối chiếu:

- Tên thuốc trên nhãn và phiếu xuất, nhập.
- Nồng độ, hàm lượng trên phiếu xuất, nhập.
- Số lượng, số khoản phiếu xuất, nhập.

- Phương pháp kiểm nghiệm:

+ Hình thức: bằng cảm quan.

+ Kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn cơ sở.

g. Hồ sơ làm việc cần thiết:

- Dược điển Việt Nam III.
- Dược điển Anh BP-98.
- Nội quy và chế độ vô trùng vệ sinh công nghiệp.
- Nội quy sử dụng máy móc, thiết bị.
- Sổ pha chế, phiếu luân chuyển sản phẩm, quy trình kỹ thuật.
- Tiêu chuẩn cơ sở.

4.1.2.5. Các thiết bị chính

Bảng 3: CÁC THIẾT BỊ TRONG SẢN XUẤT VIÊN NANG UPHAMORIN 500

TT	Tên máy	Ký hiệu	Số lượng	Đặc điểm	Công suất
1	Máy trộn Stokes	Mỹ	02	Inox	100 kg/mẻ
2	Máy sấy: Stokes	Mỹ	01	Inox	100 kg/mẻ
3	Máy nghiền cao tốc	VN	01	Inox	50 kg/giờ
4	Máy vô nang: Marcofar	Ý	01	Inox	35000 v/h
5	Máy lau nang	VN	01	Inox	110000v/h
6	Máy đếm viên	Đài Loan	01	Inox	100 v/1lọ

- Máy trộn Stokes: thể tích máy 200 lít.
- b. Máy sấy vĩ Stokes: thể tích 1,5m³, công suất 100 kg nguyên liệu. Nhiệt độ 35 - 100°C.
- Máy nghiền: công suất 50 kg / giờ
- Máy vô nang Macofar: công suất 35000 viên / giờ.
- Máy lau nang PAM: Công suất 110 000 nang / giờ.
- Cân điện Ohaus: Max 200 kg. Khả năng đọc 100 g.
- Cân đồng hồ: Max: 10 kg. Khả năng đọc 20g
- Cân Ohaus: Max 120g. Khả năng đọc 0,01g.
- Lưới:
 - + Lưới có kích thước lỗ mắt lưới: 0,5mm.
 - + Lưới có kích thước lỗ mắt lưới: 0,8mm.



Hình 4: Sản phẩm của quy trình công nghệ: Uphamorin 500

4.2. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở:

4.2.1. Xây dựng tiêu chuẩn nguyên liệu.

4.2.1.1. Rễ nhàu:

Rễ nhàu thu hoạch ở những cây trên 3 năm tuổi. Khi thu hái rửa sạch đất cát, cắt thành từng khúc phơi hoặc sấy khô.

- Vi phẫu rễ: Cắt vi phẫu rễ, nhuộm kép, quan sát dưới kính hiển vi thấy các đặc điểm sau: ngoài cùng là lớp bần gồm 2 - 3 hàng tế bào hình chữ nhật, mô mềm, vỏ tế bào hình tròn, thành mỏng, libe, tầng phát sinh libe-gỗ, mô gỗ, sợi, tia tuỷ (Hình 6).
- Đặc điểm bột rễ: Rễ nhàu xay thành bột mịn có màu vàng nghệ, đem soi dưới kính hiển vi quan sát thấy các đặc điểm sau: mảnh bần (1), mảnh mô mềm (2), sợi (3), hạt tinh bột (4), tinh thể calci oxalat hình kim (5), mạch điểm (6) và mạch mạng (7) (Hình 7).
- Xác định độ ẩm: Lấy chính xác 1 gam bột dược liệu, tiến hành theo ĐĐVN III, phụ lục 5,16 (xác định mất khối lượng do làm khô, phương pháp 1). Dựa vào các kết quả thực nghiệm đề xuất: độ ẩm dược liệu không được vượt quá 12%.
- Tro toàn phần:

+ Cân chính xác 1 gam dược liệu, tiến hành theo ĐĐVN III, phụ lục 7.6.

+ Dựa vào các kết quả thực nghiệm đề xuất: tro toàn phần không quá 5%.

- Tạp chất:

+ Cân chính xác khoảng 20 gam dược liệu, tiến hành theo ĐĐVN III, phụ lục 9.4.

+ Dựa vào các kết quả thực nghiệm đề xuất: tạp chất trong dược liệu không quá 1%.

- Định tính:

+ Làm phản ứng Borntrager.

Lấy 0,2 gam bột dược liệu cho vào bình nón nhỏ, cho vào đó 10ml chloroform (TT) lắc mạnh trong 2 phút, lọc vào bình gạn 125 ml, thêm 5ml dung dịch natri hydroxyd 10% (TT), lắc đều, để yên. Lớp dung dịch kiềm phía trên có màu đỏ.

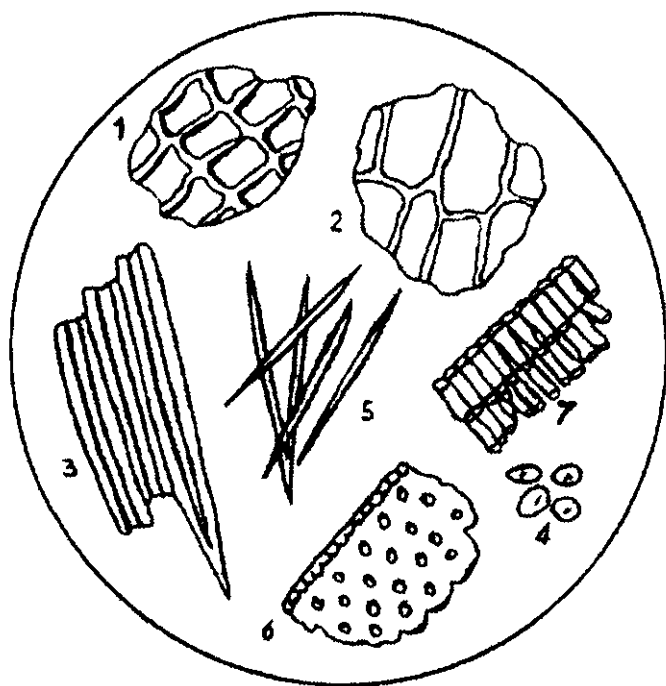
+ Vi thăng hoa: Lấy khoảng 0,5 gam bột dược liệu cho vào một chén nung nhỏ bằng sứ hay kim loại. Hơ nóng nhẹ trên ngọn lửa đèn cồn và khuấy đều lớp bột cho bay hết hơi nước. Sau đó đặt chén nung bằng một phiến kính thích hợp và đặt lên tấm kính túm bông tẩm nước lạnh rồi đốt mạnh trong khoảng 5 phút. Lấy tấm kính ra soi dưới kính hiển vi sẽ quan sát thấy những tinh thể hình kim màu vàng. Nhỏ lên đám tinh thể hình kim một giọt dung dịch natri hydroxyd 10% (TT), dung dịch sẽ có màu hồng (Hình 8).



Hình 5: Rễ Nhàu - nguyên liệu sản xuất cao và viên nang Uphamorin 500



Hình 6: Hình ảnh vi phẫu thiết diện cắt ngang rễ cây Nhàu



Hình 7: Đặc điểm bột rễ Nhàu



Hình 8: Hình ảnh tinh thể antraquinon từ vi thăng hoa rễ Nhàu



(A)



(B)

Hình 9 (A, B): Hình ảnh thân, rễ cây Nhàu

4.2.1.2. Thân cây nhàu:

- Đặc điểm thân: Khi thu hoạch rễ nhàu, chúng tôi tận dụng thêm phần thân khoảng 1m tính từ gốc cây. Thân hình trụ, đường kính 5 - 10cm (Hình 8 A,B).

- Đặc điểm bột thân: Xay được liệu thành bột mịn có màu vàng, đem soi dưới kính hiển vi quan sát thấy có nhiều hạt tinh bột, mảnh mô mềm, mảnh mạch vạch, mạch mạng, tinh thể calci oxalat hình kim.

- Xác định độ ẩm:

Lấy khoảng 1 gam bột dược liệu, tiến hành theo ĐĐVN III, phụ lục 5.16 (xác định mất khối lượng do làm khô, phương pháp 1). Dựa vào các kết quả thực nghiệm để xuất dược liệu có độ ẩm không quá 12%.

- Tro toàn phần:

Cân chính xác 1 gam dược liệu. Tiến hành theo ĐĐVN III, phụ lục 7.6. Dựa vào các kết quả thực nghiệm để xuất: tro toàn phần không quá 5%.

- Tạp chất:

Cân chính xác 20 gam dược liệu, tiến hành theo ĐĐVN III, phụ lục 9.4. Dựa vào các kết quả thực nghiệm để xuất: tro toàn phần không quá 1%.

- Định tính:

Lấy 0,20 gam bột dược liệu cho vào bình nón nhỏ, cho vào đó 10ml chloroform (TT), lắc mạnh trong 2 phút, lọc vào bình gạn 125 ml, thêm 5ml dung dịch natri hydroxyd 10% (TT), lắc đều, để yên. Quan sát thấy lớp dung dịch kiểm phía trên có màu đỏ.

Thực tế sản xuất khi thu hái rễ nhàu thường chặt lấy phần gốc thân đi kèm và tiêu chuẩn của rễ và thân tương tự nhau, do đó chúng tôi không để riêng tiêu chuẩn rễ và tiêu chuẩn thân mà gộp lại thành tiêu chuẩn thân, rễ nhàu là tiêu chuẩn nguyên liệu.

4.2.1.3. TIÊU CHUẨN CƠ SỞ NGUYÊN LIỆU

Tổng công ty Dược VN Xí nghiệp Dược phẩm TW 25	THÂN, RỄ NHÀU (Caulis et Radix Morindae)	Có hiệu lực từ 05 / 07 /02
--	--	-------------------------------

- Mô tả:

+ Rễ và gốc thân phơi hay sấy khô của cây nhàu (*Morinda citrifolia* L. Rubiaceae).

+ Rễ và phần gốc thân hình trụ, rễ phân nhánh thẳng hoặc cong queo, bên ngoài vỏ có màu nâu đỏ. Mặt bẻ lõm chỏm không đều, mặt cắt ngang có màu vàng.

- Soi bột:

Bột có màu vàng nghệ, quan sát dưới kính hiển vi thấy: các hạt tinh bột hình tròn, hình trứng, mảnh bản, mảnh mô mềm, sợi, mạch điểm, mạch mạng, tinh thể calci oxalat hình kim.

- Độ ẩm:

Không quá 12% (phụ lục 5.16. ĐĐVN III, dùng 1 gam chế phẩm, sấy ở 85°C dưới áp suất thường).

- Tro toàn phần:

Không quá 5% (phụ lục 7.6. ĐĐVN III, với lượng thử là 1 gam).

- Tạp chất:

Không quá 1% (phụ lục 9.4. ĐĐVN III, với lượng thử là 20 gam).

- Định tính:

Phải có phản ứng của antraquinon.

Lấy 0,2 gam bột dược liệu cho vào bình nón nhỏ, cho vào đó 10ml chloroform (TT) lắc mạnh trong 2 phút, lọc vào bình gạn 125 ml, thêm 5ml dung dịch natri hydroxyd 10% (TT), lắc đều, để yên. Quan sát thấy lớp dung dịch kiềm phía trên có màu đỏ.

- Chế biến:

Thân, rễ đào về rửa sạch, chặt thành khúc nhỏ, phơi hay sấy khô, sau đó xay nhỏ.

- Bảo quản: Để nơi khô ráo, thoáng gió, tránh mốc, mọt.

4.2.2. Tiêu chuẩn cơ sở cao thân, rễ nhàu tinh chế

TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CAO THÂN RỄ NHÀU

Tổng công ty Dược VN	CAO THÂN, RỄ NHÀU	NL - 31-02
Xí nghiệp Dược phẩm TW 25	TINH CHẾ	Có hiệu lực từ 25-7-02

4.2.2.1. YÊU CẦU KỸ THUẬT

- Công thức bào chế:

- + Thân, rễ nhàu: 1000 kg.
- + Ethanol 90⁰: 3000 lít.

- Tiêu chuẩn nguyên liệu:

- + Thân, rễ nhàu: Đạt tiêu chuẩn cơ sở (TCCS).
- + Ethanol 90⁰: Đạt tiêu chuẩn VN III.

- Chất lượng thành phẩm:

+ Tính chất: Thể chất mềm, màu nâu đen, mùi thơm đặc trưng, vị mặn, đắng.

+ Mất khối lượng do làm khô: Không quá 35%.

+ Tro toàn phần: Không quá 8%.

+ Tro không tan trong acid: Không quá 0,5%.

+ Định tính: Phải thể hiện phép thử định tính của antraquinon.

+ Định lượng:

Hàm lượng antraquinon trong chế phẩm ít nhất là 2,5%.

4.2.2.2. PHƯƠNG PHÁP THỬ

a. Tính chất: Bằng cảm quan, chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu trên.

b. Mất khối lượng do làm khô: Thử theo ĐĐVN III, phụ lục 5.16, phương pháp 1. Dùng 1 gam chế phẩm, sấy ở áp suất thường và nhiệt độ 100 - 105⁰C.

c. Tro toàn phần: Tiến hành theo DĐVN III, phụ lục 7.6., dùng 1 gam chế phẩm.

d. Tro không tan trong acid: Tiến hành theo DĐVN III, phụ lục 7.5. dùng 1 gam chế phẩm

e. Định tính:

- Thuốc thử:

+ Cloroform (TT).

+ Dung dịch natri hydroxyd 10% (TT).

+ Benzen (TT).

+ Dung dịch acid sulfuric 10% (TT).

+ Dung dịch kiềm amoniac (TT).

+ Dung dịch acid hydrocloric 10% (TT).

+ Natri sulfat khan (TT).

+ Bản mỏng silicagel GF₂₅₄ được hoạt hoá ở 105°C trong 1 giờ.

+ Hệ dung môi khai triển:

Benzen : Ethyl acetat : Acid formic [75 : 25 : 1].

- Cách tiến hành:

+ Phản ứng Borntrager: Lấy 0,2 gam bột dược liệu cho vào bình nón nhỏ, cho vào đó 10ml chloroform (TT) lắc mạnh trong 2 phút, lọc vào bình gạn 125 ml, thêm 5ml dung dịch natri hydroxyd 10% (TT), lắc đều, để yên. Lớp dung dịch kiềm phía trên sẽ có màu đỏ.

+ Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

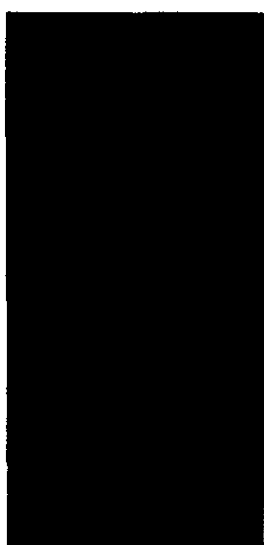
* Dung dịch thử: Lấy cân của phần định lượng, hoà tan với 2 ml benzen (TT) để chấm sắc ký.

* Dung dịch đối chiếu: Lấy 2 gam bột dược liệu cho vào bình cầu 125 ml. Thêm vào 5 ml dung dịch acid sulfuric 10% (TT), lắc đều. Thêm 30 ml benzen (TT), đun hồi lưu cách thuỷ trong 1 giờ, lọc qua bông vào bình gạn. Thêm vào bã 20 ml benzen nữa và đun hồi lưu cách thuỷ trong 30 phút, lọc vào bình gạn trên. Thêm 30 ml dung dịch kiềm - amoniac vào dịch chiết benzen acid trên, lắc đều trong 5 phút. Để lắng cho sự phân

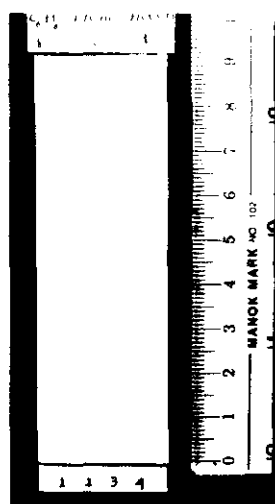
lớp hoàn toàn. Gạn lấy lớp kiềm ở dưới, chiết phần benzen còn lại 3 lần với dung dịch kiềm - amoniac, mỗi lần 20 ml. Tập trung các dịch kiềm rồi acid hoá bằng dung dịch acid hydrocloric 10% (TT) đến pH = 3. Dịch acid được lắc 3 lần với benzen, mỗi lần 20 ml. Lấy dịch benzen chiết được lọc qua Natri sulfat khan (TT). Sau đó bốc hơi dịch benzen này đến cạn. Sấy cạn ở nhiệt độ 60°C sau đó tăng lên 80°C trong 30 phút. Hoà cồn bằng 2 ml benzen để chấm sắc ký.

Chấm 20µl dung dịch thử và 20µl dung dịch đối chiếu lên bản sắc ký. Triển khai trong hệ dung môi trên khoảng 12cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí tự nhiên trong tủ hút. Phát hiện các vết bằng hơi amoniac.

Kết quả: Mẫu thử phải có vết cùng màu và cùng Rf với mẫu đối chiếu.



Soi UV ($\lambda = 254\text{nm}$)



Thuốc thử: NH_3

Hình 10. Sắc ký đồ lớp mỏng của cao thân, rễ nhàu

1. Mẫu cao thân, rễ 3 năm; 2. Mẫu cao thân, rễ 10 năm
3. Damnacanthal chuẩn; 4. Mẫu cao thân, rễ nhàu thị trường

f. Định lượng:

- Thuốc thử:

+ Benzen (TT).

+ Dung dịch acid sulfuric 10% (TT).

+ Dung dịch kiềm - amoniac (TT): Hoà tan 5 gam natri hydroxyd trong 50 ml nước, để nguội. Sau đó thêm 2ml amoniac đậm đặc. Bổ sung nước vừa đủ thành 100 ml.

+ Dung dịch acid hydrochloric 10% (TT).

+ Natri sulfat khan (TT).

- Cách tiến hành:

+ Cân chính xác 1 gam chế phẩm (bg), cho vào bình cầu 125ml. Thêm vào 15ml dung dịch acid sulfuric 10% (TT), lắc đều, đun hồi lưu cách thuỷ trong 15 phút, để nguội. Chiết với benzen (TT), mỗi lần với 30ml cho đến khi dịch benzen hết màu vàng. Phần dịch acid cho lại vào bình cầu, thêm vào 20ml benzen, đun hồi lưu cách thuỷ 10 phút, lấy lớp dịch benzen. Thêm 20ml benzen vào phần dịch acid và đun hồi lưu cách thuỷ một lần nữa. Gộp chung tất cả dịch chiết benzen. Thêm 20 ml dung dịch kiềm - amoniac vào dịch chiết benzen trên, lắc 3 phút, để yên cho phân lớp hoàn toàn. Gạn lấy lớp kiềm ở dưới, chiết lớp benzen còn lại với dung dịch kiềm - amoniac, mỗi lần với 20ml cho đến khi lớp kiềm không màu. Tập trung các dịch chiết kiềm rồi acid hoá bằng dung dịch acid clohydric 10% (TT) đến pH = 3. Dịch acid được lắc lại với benzen, mỗi lần với 20ml cho đến khi dịch benzen không màu. Dịch chiết benzen được làm khan bằng natri sulfat khan (TT). Sau đó bốc hơi dịch benzen này cho đến cạn. Sấy ở nhiệt độ 60°C sau đó tăng lên 80°C đến khối lượng không đổi. Cân (ag).

Hàm lượng phần trăm antraquinon trong chế phẩm được tính theo công thức:

$$X\% = \frac{a}{b} \times 100 \quad \text{với:}$$

- o a là khối lượng cặn sau khi sấy.
- o b là khối lượng chế phẩm đem thử.

g. Đóng gói, ghi nhãn, bảo quản:

- Đóng vào thùng bảo quản.
- Nhãn rõ ràng, đúng quy chế.
- Bảo quản nơi khô mát.

4.2.3. Tiêu chuẩn viên nang Uphamorin 500

TIÊU CHUẨN CƠ SỞ VIÊN NANG UPHAMORIN 500

Tổng công ty Dược VN	VIÊN NANG	08-Z₂₅-10-01.01
Xí nghiệp Dược phẩm TW 25	UPHAMORIN 500	Có hiệu lực từ 01/08/02

Ban hành theo quyết định số: 10 - 01.01/TC

4.2.3.1. Tiêu chuẩn kỹ thuật:

- Công thức pha chế:

+ Cao thân, rễ nhàu tinh chế	Năm trăm miligam	500mg
+ Tinh bột sắn	Hai trăm năm mươi miligam	250mg
+ Talc	Mười lăm miligam	15mg
+ Magnesi stearat	Mười miligam	10mg

- Nguyên liệu:

+ Cao thân rễ nhàu tinh chế:	Đạt tiêu chuẩn cơ sở.
+ Tinh bột sắn	Đạt BP 98.
+ Talc	Đạt Dược điển VN III.
+ Magnesi stearat	Đạt ĐĐVN III - BP 98.

- Yêu cầu chất lượng:

- + Tính chất: viên nang hai màu: đầu màu xanh lá đậm - đầu màu cam, trong chứa bột màu nâu, mùi đặc trưng.
- + Độ đồng đều khối lượng được phép $\pm 7,5\%$ so với khối lượng trung bình bột thuốc chứa trong nang.
- + Độ tan rã: không quá 30 phút.
- + Mất khối lượng do làm khô: không quá 6%.
- + Định tính: phải có phản ứng của antraquinon.
- + Định lượng: Hàm lượng antraquinon trong viên phải chứa tối thiểu 12mg.
- + Giới hạn vi khuẩn:
 - * Tổng số vi khuẩn hiếu khí sống lại không được quá 10000 trong 1 gam.
 - * Tổng số nấm mốc, nấm men không quá 100 trong 1 gam.

* Không có *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* và *Escherichia coli*.

4.2.3 2. Phương pháp thử:

a Tính chất: Bằng cảm quan chế phẩm phải đạt các yêu cầu đã nêu trên.

b. Độ đồng đều khối lượng } Thử theo chuyên luận "Viên nang"
c. Độ tan rã } ĐĐVN III.

d. Mất khối lượng do làm khô: Thử theo ĐĐVN III, phụ lục 5.16. Cân chính xác 1 gam bột chế phẩm, sấy ở nhiệt độ 105°C trong 3 giờ.

e. Định tính:

- Thuốc thử:

- o Cloroform (TT).
- o Dung dịch natri hydroxyd 10% (TT).
- o Benzen (TT).
- o Dung dịch acid sulfuric 10% (TT).
- o Dung dịch kiềm amoniac (TT).
- o Dung dịch acid hydrocloric 10% (TT).
- o Natri sulfat khan (TT).
- o Bản mỏng silicagel GF₂₅₄ được hoạt hoá ở 105°C trong 1 giờ.
- o Hệ dung môi khai triển:

Benzen : Ethyl acetat : Acid formic [75 : 25 : 1].

- Cách tiến hành:

+ Phương pháp hoá học:

Phản ứng Borntrager: Lấy 0,2 gam chế phẩm, lắc trong 10ml chloroform (TT), lọc vào bình gạn 125ml, thêm 5ml dung dịch natri hydroxyd 10% (TT), lắc đều, để yên. Lớp dung dịch kiềm phía trên sẽ có màu đỏ.

+ Phương pháp sắc ký lớp mỏng:

- Dung dịch thử: Lấy cân của phần định lượng, hoà tan với 2ml ethanol tuyệt đối (TT) để chấm sắc ký.
- Dung dịch đối chiếu: Lấy 2 gam dược liệu đã cắt nhỏ, thêm 100ml hỗn hợp nước - ethanol tuyệt đối (1:1), đun sôi trong 1 giờ (thỉnh thoảng bổ sung dung môi). Để nguội, gạn, lọc. Cô cách thuỷ dịch lọc trên đến cạn. Thêm vào cặn 5ml dung dịch acid sulfuric 10%, khuấy kỹ, thêm 30ml benzen, đun hồi lưu cách thuỷ trong 1 giờ. Gạn lấy lớp benzen, lọc qua natri sulfat khan. Cô cách thuỷ dịch lọc trên đến cạn. Hoà cặn trong 2ml ethanol tuyệt đối được dung dịch chấm sắc ký.

Chấm 50 μ l dung dịch thử và 10 μ l dung dịch đối chiếu lên bản mỏng silicagel GF₂₅₄ đã hoạt hoá ở 105°C trong 1 giờ. Triển khai trong hệ dung môi trên khoảng 12 - 14cm. Lấy bản mỏng ra, để khô ở nhiệt độ phòng, rồi soi đèn UV bước sóng 254 nm.

Kết quả: Mẫu thử phải có các vết cùng màu và cùng R_f với mẫu đối chiếu.

f. Định lượng antraquinon:

- Thuốc thử:

- Benzen (TT).
- Dung dịch acid sulfuric 10% (TT).
- Dung dịch amoniac 10%.
- Dung dịch acid hydrochloric 10% (TT).
- Natri sulfat khan (TT).

- Cách tiến hành:

+ Cân chính xác 1 gam chế phẩm (bg), cho vào bình cầu 125ml. Thêm vào 15ml dung dịch acid sulfuric 10% (TT), lắc đều. Thêm 30ml

benzen, đun hồi lưu cách thuỷ trong 15 phút, lọc qua bông vào bình gạn. Bã còn lại được chiết thêm 2 lần nữa, mỗi lần 20ml benzen và đun hồi lưu cách thuỷ trong 10 phút. Gộp các dịch chiết benzen vào bình gạn. Tráng bình cầu 2 lần, mỗi lần với 20ml benzen. Thêm 20ml dung dịch amoniac 10% (TT) vào dịch chiết benzen trên, lắc 3 phút, để yên cho sự phân lớp hoàn toàn. Gạn lấy lớp kiềm ở dưới, chiết lớp cloroform còn lại với dung dịch kiềm amoniac, mỗi lần với 20ml cho đến khi lớp kiềm không màu. Tập trung các dịch chiết kiềm rồi acid hoá bằng dung dịch acid clohydric đậm đặc (TT) và dung dịch acid clohydric 10% đến pH = 3. Dịch chiết acid được lắc lại với benzen, mỗi lần với 20ml cho đến khi lớp benzen không màu. Dịch chiết benzen được làm khan bằng natri sulfat khan (TT). Sau đó bốc hơi dịch benzen này cho đến cạn. Sấy ở nhiệt độ 80°C đến khối lượng không đổi. Cân (ag).

+ Hàm lượng antraquinon của bột thuốc chứa trong nang được tính theo công thức:

$$X = \frac{a}{b} \times M \text{ với}$$

- a là khối lượng cân sau khi sấy (g).
- b là khối lượng chế phẩm đem thử (g).
- M là khối lượng trung bình của bột thuốc trong 1 nang (g).

e. Giới hạn vi khuẩn: Tiến hành theo chuyên luận "Thử giới hạn nhiễm khuẩn", phụ lục 10.7. ĐDVN III.

g. Đóng gói, bảo quản, hạn dùng:

- Đóng chai 100 viên.
- Nhãn đúng qui chế.
- Bảo quản: Nơi khô mát, tránh ánh sáng.
- Hạn dùng: 24 tháng.

4.2.4. Tiêu chuẩn cơ sở vỏ nang

Tiêu chuẩn cơ sở nang rỗng số 0 dùng cho viên Uphamorin 500

Tổng công ty Dược VN Xí nghiệp Dược phẩm TW 25	Nang rỗng số 0	BB-05-01.01 Có hiệu lực 01.04.2003
---	-----------------------	---------------------------------------

4.2.4.1. Yêu cầu kỹ thuật:

- Tính chất: Nang cứng, rỗng, không mùi, gồm hai nửa hình trụ lồng khít vào nhau.

- Kích thước:

+ Đường kính bên ngoài nắp:	7,5 - 7,6 mm
+ Đường kính bên ngoài thân:	7,175 - 7,275 mm
+ Chiều dài nang chưa đóng khấc	22,5 - 24,5 mm
+ Chiều dài nắp	10,55 - 11,55 mm
+ Chiều dài thân	17,95 - 18,95 mm
+ Bề dày thành nang đơn nắp	0,094 - 0,117mm
+ Bề dày thành nang đơn thân	0,091 - 0,117 mm
- Khối lượng	90 - 110 mg
- Độ tan rã	Không được quá 15 phút
- pH	5,0 - 7,0
- Arsen	Không quá 1 phần triệu
- Mất khối lượng do làm khô	12,0% - 16,0%
- Tro	Không quá 4,0%
- Kim loại nặng	Không quá 50 phần triệu
- Định tính	Phải có phản ứng của Gelatin
- Độ nhiễm khuẩn:	

5 vi khuẩn hiếu khí: không được quá 1000 khuẩn lạc/g.

được có mặt:

Staphylococcus Không có

Escherichia coli Không có.

Salmonella Không có

* *Pseudomonas aeruginosa* Không có

4.2.4.2. Phương pháp thử:

- Tính chất: Bằng cảm quang chế phẩm phải đạt các yêu cầu nêu trên.
- Kích thước: Dùng thước có độ chính xác 0,01mm để đo kích thước của nang.
- Khối lượng: Dùng cân phân tích đo độ chính xác 0,1mg, cân 10 nang rỗng, xác định khối lượng trung bình của nang.
- Dùng nước làm dung môi, tiến hành theo phép thử độ của viên nang, phụ lục 8.6 (ĐĐVN III). Thời gian tan rã của nang rỗng không được quá 15 phút.
- pH: Dung dịch 1% chế phẩm trong nước có pH từ 5,0 - 7,0.
- Arsen: Không quá 1 phần triệu:

Thêm vào 1,0g chế phẩm một hỗn hợp của 10ml nước, 2,5ml acid sulfuric (TT) và một lượng dư nước brom (TT). Để yên 30 phút và đun sôi dưới ống sinh hàn ngược trong 1 giờ. Lấy dung dịch này tiến hành thử theo phương pháp (A) ĐĐVN III.

Dùng 1ml dung dịch chuẩn ion Arsen 1 phần triệu để so làm đối chiếu.

- Mất khối lượng do làm khô: Dùng 1g chế phẩm, sấy ở 100 - 105°C.
- Tro toàn phần: Không quá 4%.

Dùng 1g chế phẩm, tiến hành theo phụ lục 7.6 phương pháp 2 ĐĐVN III.

- Kim loại nặng: Không quá 50 phần triệu.

Lấy 2g chế phẩm, tiến hành thử theo phương pháp 3 ĐĐVN III.
Dùng 10ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

- Định tính:

+ Dung dịch A: Lấy 1g chế phẩm gâm với 10ml nước lạnh khoảng 1 giờ, sau đó đun nóng lên đến 60 - 70°C cho tan hết, để dung dịch còn ấm lọc qua than hoạt tính và dùng nước lọc để làm các phản ứng sau.

+ 10ml dung dịch A: thêm 5ml acid picric bão hoà (TT) tủa vàng chanh.

+ 2ml dung dịch A: thêm 0,05ml dung dịch đồng sulfat 12,5%, trộn đều và thêm 0,5ml dung dịch natri hydroxid loãng (TT) màu tím được tạo thành.

- Độ nhiễm khuẩn: Tiến hành theo phụ lục 10.7 ĐĐVN III.

4.3. Kết quả theo dõi độ ổn định của thuốc (viên nang Uphamorin 500)

4.3.1. Số lô khảo sát: Tiến hành theo dõi độ ổn định của viên nang Uphamorin 500 trên 4 lô, số: 011102; 021202; 011003 và 021203.

4.3.2. Điều kiện bảo quản để khảo sát:

Thuốc đóng trong lọ kín, bảo quản trong điều kiện nhiệt độ phòng, trung bình $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm $70\% \pm 5\%$.

4.3.3. Phương pháp khảo sát:

- Theo dõi độ ổn định của thuốc theo các chỉ tiêu: hình thức, tính chất, độ đồng đều khối lượng, độ rã (phút), giảm khối lượng do làm khô, định tính, định lượng, giới hạn nhiễm khuẩn.

- Thời gian kiểm tra: sau khi sản xuất, sau 6 tháng, sau 12 tháng và sau 24 tháng.

4.3.4. Kết quả khảo sát:

Bảng 4: Kết quả khảo sát độ ổn định của thuốc, lô 011102

Chỉ tiêu	Yêu cầu	Mới SX	6 tháng	12 tháng	24 tháng
Hình thức, tính chất	Viên nang đầu xanh lá đậm- đầu màu cam, trong chứa bột màu nâu, mùi đặc trưng	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ đồng đều khối lượng	Khối lượng trung bình viên $\pm 7,5\%$	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ rã (phút)	≤ 30 phút	Đạt (17ph)	Đạt (17ph)	Đạt (19ph)	Đạt (20ph)
Giảm khối lượng do làm khô	$\leq 6\%$	Đạt (3,0%)	Đạt (3,2%)	Đạt (4,2%)	Đạt (4,6%)
Định tính	Phải có phản ứng của antraquinon	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng
Định lượng	Hàm lượng antraquinon trong viên $\geq 12\text{mg}$	Đạt (16,2mg)	Đạt (16,0mg)	Đạt (15,8mg)	Đạt (15mg)
Độ nhiễm khuẩn	Theo yêu cầu quy định (ĐDVN III)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

Bảng 5: Kết quả khảo sát độ ổn định của thuốc, lô 021202

Chỉ tiêu	Yêu cầu	Mới SX	6 tháng	12 tháng	24 tháng
Hình thức, tính chất	Viên nang đầu xanh lá đậm- đầu màu cam, trong chứa bột màu nâu, mùi đặc trưng	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ đồng đều khối lượng	Khối lượng trung bình viên + 7,5%	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt
Độ rã (phút)	≤ 30 phút	Đạt (18ph)	Đạt (18ph)	Đạt (20ph)	Đạt (21ph)
Giảm khối lượng do làm khô	≤ 6%	Đạt (3,1%)	Đạt (3,5%)	Đạt (4,0%)	Đạt (4,2%)
Định tính	Phải có phản ứng của antraquinon	Đúng	Đúng	Đúng	Đúng
Định lượng	Hàm lượng antraquinon trong viên ≥ 12mg	Đạt (16,3mg)	Đạt (16,0mg)	Đạt (15,6mg)	Đạt (14,9mg)
Độ nhiễm khuẩn	Theo yêu cầu quy định (ĐCVN III)	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

Bảng 6: Kết quả khảo sát độ ổn định của thuốc, lô 011003

Chỉ tiêu	Yêu cầu	Mới SX	6 tháng	12 tháng
Hình thức, tính chất	Viên nang đầu xanh lá đậm- đầu màu cam, trong chứa bột màu nâu, mùi đặc trưng	Đạt	Đạt	Đạt
Độ đồng đều khối lượng	Khối lượng trung bình viên + 7,5%	Đạt	Đạt	Đạt
Độ rã (phút)	≤ 30 phút	Đạt (16ph)	Đạt (18ph)	Đạt (20ph)
Giảm khối lượng do làm khô	≤ 6%	Đạt (2,81%)	Đạt (2,9%)	Đạt (3,2%)
Định tính	Phải có phản ứng của antraquinon	Đúng	Đúng	Đúng
Định lượng	Hàm lượng antraquinon trong viên ≥ 12mg	Đạt (16,32mg)	Đạt (16,0mg)	Đạt (15,6mg)
Độ nhiễm khuẩn	Theo yêu cầu quy định (ĐCVN III)	Đạt	Đạt	Đạt

Ghi chú: Lô 011003 sản xuất tháng 10 năm 2003, do đó chưa có số liệu kiểm nghiệm 24 tháng (Bảng 6).

Bảng 7: Kết quả khảo sát độ ổn định của thuốc, lô 021203

Chỉ tiêu	Yêu cầu	Mới SX	6 tháng	12 tháng
Hình thức, tính chất	Viên nang đầu xanh lá đậm-đầu màu cam, trong chứa bột màu nâu, mùi đặc trưng	Đạt	Đạt	Đạt
Độ đồng đều khối lượng	Khối lượng trung bình viên $\pm 7,5\%$	Đạt	Đạt	Đạt
Độ rã (phút)	≤ 30 phút	Đạt (16ph)	Đạt (17ph)	Đạt (20ph)
Giảm khối lượng do làm khô	$\leq 6\%$	Đạt (4,8%)	Đạt (4,9%)	Đạt (5,1%)
Định tính	Phải có phản ứng của antraquinon	Đúng	Đúng	Đúng
Định lượng	Hàm lượng antraquinon trong viên $\geq 12\text{mg}$	Đạt (16,52mg)	Đạt (16,1mg)	Đạt (15,6mg)
Độ nhiễm khuẩn	Theo yêu cầu quy định (ĐDVN III)	Đạt	Đạt	Đạt

Ghi chú: Lô 021203 sản xuất tháng 12 năm 2003 do đó chưa có số liệu kiểm nghiệm sau 24 tháng (Bảng 7).

Nhận xét:

- Viên nang Uphamorin ổn định trong thời gian 24 tháng ở điều kiện nhiệt độ $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm $70\% \pm 5\%$, đóng trong lọ kín.
- Đề nghị hạn sử dụng của thuốc Uphamorin là 24 tháng.

V. BÀN LUẬN:

5.1. Về kết quả nghiên cứu

- Trước đây chỉ khai thác rễ cây nhàu, qua nghiên cứu phần gốc thân cũng có chứa antraglycosid, do đó trong dự án này chúng tôi đã tận thu phần gốc thân làm nguyên liệu sản xuất. Việc này không những tăng thêm phần nguyên liệu cho sản xuất mà còn tăng thêm thu nhập cho người dân trồng cây nhàu.
- Quy trình công nghệ sản xuất viên nang Uphamorin đã được nâng cấp. Trước đây sản xuất viên nang M với hàm lượng 250mg, hiện nay bào chế viên nang uphamorin 500mg đã làm giảm số lượng viên phải uống trong một lần cho người bệnh. Viên M sản xuất ở qui mô pilot, còn viên Uphamorin 500 đã được nâng lên sản xuất ở quy mô công nghiệp ($50\text{kg cao} / \text{mẻ} = 100\ 000 \text{ viên } 500\text{mg}$).
- Trước đây sản xuất viên nang M mới chỉ có tiêu chuẩn rễ nhàu và tiêu chuẩn viên nang M 0,25. Thực hiện dự án này, chúng tôi đã xây dựng được tiêu chuẩn nguyên liệu là thân và rễ nhàu, tiêu chuẩn bán thành phẩm là cao thân, rễ nhàu và tiêu chuẩn viên nang uphamorin 500. Trước đây, trong tiêu chuẩn chưa có phần định lượng antraquinon, bây giờ trong tiêu chuẩn bán thành phẩm đã có quy định hàm lượng antraquinon phải đạt ít nhất là 2,5% và trong mỗi viên nang phải chứa ít nhất là 12mg antraquinon.
- Thuốc Uphamorin 500 đã được theo dõi độ ổn định, 2 lô sản xuất năm 2002 đã được kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn cơ sở sau 24 tháng được bảo quản ở điều kiện bình thường trong phòng thí nghiệm, thuốc đều đạt yêu cầu về chất lượng. Riêng 2 lô sản xuất năm 2003 nên chưa theo dõi đủ 24 tháng. Tuy nhiên, khi xin phép sản xuất ở Cục Dược - Bộ Y tế, chúng tôi đã theo dõi 3 lô sản xuất thử năm 1998 đều đạt tiêu chuẩn sau 24 tháng theo dõi độ ổn định do đó đã được Cục quản lý Dược cấp phép cho hạn dùng của thuốc là 24 tháng.

- Theo hợp đồng của dự án: sản xuất trong 2 năm là 11 600 000 viên, thực tế thời gian sản xuất chỉ trong 14 tháng đã đạt 12000000 viên, vượt 400 000 viên và rút ngắn thời gian được 10 tháng.
- Kết quả nghiên cứu đã thực hiện đầy đủ các mục tiêu của dự án.

5.2. Hiệu quả kinh tế xã hội



Hình 11: Tại hội chợ triển lãm Công Nghệ và thiết bị Việt Nam - 2003

- Tại Hội chợ triển lãm Công Nghệ và thiết bị Việt Nam - 2003, số lượng người đến thăm gian hàng có thể lên tới nhiều ngàn người (Hình 10). Sự quan tâm đặc biệt của mọi người là thuốc đã được sản xuất từ nguồn dược liệu trong nước và có nguồn gốc từ thực vật.
- Bộ trưởng Bộ Khoa học và Công nghệ đã tặng bằng khen cho sản phẩm tham gia hội chợ triển lãm Công Nghệ và thiết bị Việt Nam - 2003 (Hình 12).
- Báo Hoạt động khoa học của Bộ Khoa học & Công nghệ đăng tin và trích dẫn hình ảnh của sản phẩm trong bài "Khoa học và công nghệ phục vụ chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân" (Chương trình KC10) (Hình 13) [2].

- Báo Môi trường & Sức khoẻ đăng bài "Từ môi trường đến sức khoẻ - Uphamorin 500" giới thiệu sản phẩm của Dự án [6].
- Sản phẩm đã được giới thiệu trên trang Web trường đại học Y Hà Nội.
- Dự án đã cung cấp cho thị trường 1 loại thuốc tăng cường miễn dịch, nâng cao thể trạng cho các bệnh nhân ung thư vòm sau xạ trị, sau hoá trị liệu, bệnh nhân cao huyết áp, đái đường ... là các đối tượng chiếm tỷ lệ cao trong xã hội ta hiện nay. Giá rẻ hơn nhiều so với thuốc ngoại nhập cùng loại.
- Sản phẩm của Dự án là loại thuốc uống có tác dụng trong tăng cường miễn dịch và sức đề kháng, trong khi đó các thuốc khác được sản xuất trong nước (Aslem), nhập ngoại (TFX, Cycloferon) đều dùng đường tiêm không thuận lợi cho người sử dụng. Đồng thời nếu so với thuốc nhập ngoại như TFX, mỗi ngày tiêm 1 ống với giá gốc của hãng là 94 500đ, Cycloferon: 60 000đ / ống tiêm cách nhật thì giá của Uphamorin 500 mg x 4 viên ngày giá 1500đ chỉ bằng một phần nhỏ của thuốc ngoại. Nếu so với Aslem trong nước (8000 đ/ ống chưa tính kinh phí mua ống tiêm (syringe)) thì dùng Uphamorin chỉ bằng 1/4 đến 1/5 chi phí. Như vậy, thuốc có thể đến với cộng đồng và bệnh nhân chấp nhận được cả trên hai phương diện: sử dụng thuận tiện, giá cả thấp.
- Xây dựng mô hình liên kết giữa đơn vị nghiên cứu và đơn vị triển khai có hiệu quả. Mô hình này cho phép các kết quả nghiên cứu có thể rút ngắn được thời gian để phục vụ cộng đồng, xã hội.
- Sản phẩm đạt tiêu chuẩn chất lượng cao có khả năng xuất khẩu.
- Tạo thêm công ăn việc làm cho người lao động



CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

BỘ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

LANG

BẰNG KHEN

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ Y TẾ

Đã tích cực tham gia Chợ Công nghệ và Thiết bị Việt Nam 2003

Đã tích cực tham gia Chợ Công nghệ và Thiết bị Việt Nam 2003

BỘ TRƯỞNG

BỘ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

[Signature]

Hình 12: Bằng khen của Bộ trưởng Bộ KH&CN



Hình 13: Sản phẩm được giới thiệu trong bài "Khoa học và công nghệ phục vụ chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân" (Báo hoạt động KH & CN)

5.3. Hiệu quả kinh tế:

Theo kế hoạch, dự án được triển khai trong hai năm, nhưng thực tế sản phẩm chỉ được sản xuất trong 14 tháng nên vấn đề tiêu thụ sản phẩm có khó khăn. Sản phẩm còn mới so với viên M. 0,25 nên việc thích ứng với thị trường cần đòi hỏi thời gian, vấn đề tiếp thị, giới thiệu sản phẩm tại các cơ sở điều trị cũng là vấn đề cần được xem xét. Để khuyến khích người tiêu dùng cũng như giải quyết đề nghị của khách hàng, Ban chủ nhiệm đã đề xuất giá bán là 34 000 đ/lọ.

5.3.1. Tổng số thu: Dự kiến tiêu thụ theo kế hoạch khi tiêu thụ hết sản phẩm (không tính 500 lọ sản xuất thử nghiệm mẫu nhỏ theo quy trình chiết xuất, tinh chế cao và đóng nang tại pilot):

$$120\ 000 \text{ lọ} \times 34\ 000 \text{ đ/lọ} = 4\ 080 \text{ triệu đồng}$$

5.3.2. Tổng số chi:

- Chi phí sản xuất: 3100 triệu;

- Hoàn vốn cho Nhà nước: 535 triệu đồng;
 - Giới thiệu chào hàng: 180 triệu;
 - Hoàn thiện công nghệ 230 triệu
-

Tổng chi: 4 045 triệu đồng.

5.3.3. Chênh lệch thu - chi:

4 080 triệu đồng - 4 045 triệu đồng = 35 triệu đồng

Số kinh phí chênh lệch được đầu tư tăng cường trang thiết bị cho phòng nghiên cứu thực nghiệm của xí nghiệp.

5.4. Hiệu quả công tác đào tạo: Nghiên cứu về cây nhàu là cả một quá trình thống nhất mà các sản phẩm liên quan không thể không kể đến các luận văn, luận án đã được bảo vệ thành công.

- Nguyễn Thu Hằng: Góp phần nghiên cứu về thành phần hoá học và một số tác dụng sinh học của rễ nhàu (*Morinda citrifolia* L. Rubiaceae).

Luận văn tốt nghiệp đại học. Đại học Dược Hà Nội.

- Phạm Huy Quyến: Nghiên cứu tác dụng dịch chiết rễ nhàu trong hồi phục tổn thương hệ miễn dịch trên thực nghiệm. Luận văn Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

- Đỗ Thị Nguyệt Quế: Tiếp tục nghiên cứu cây nhàu (*Morinda citrifolia* L. Rubiaceae). Luận văn tốt nghiệp đại học. Đại học Dược Hà Nội.

- Trần Ngọc Dung: Nghiên cứu một số thông số miễn dịch sinh học giúp tiên lượng, phát hiện sớm ung thư vòm họng và kết hợp viên M sau xạ trị nhằm giảm tái phát. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

VI. KẾT LUẬN

Trước nhu cầu sử dụng thuốc điều trị và bảo vệ sức khỏe cho nhân dân ngày càng cao, việc sản xuất thuốc có nguồn gốc dược liệu trong nước là chủ trương của Đảng và Nhà nước nên dự án thực sự đã đi đúng hướng và đáp ứng được nhu cầu của xã hội. Mặc dù trong quá trình tổ chức triển khai có gặp một số khó khăn nhưng được sự hỗ trợ tạo nhiều thuận lợi của Bộ Khoa học và Công nghệ, đặc biệt Ban chủ nhiệm, thư ký chương trình KC 10, dự án đã đáp ứng được yêu cầu trên các mặt sau:

- 6.1. Dự án đã thực hiện đúng mục tiêu và nội dung đã được bộ Khoa học & Công nghệ phê duyệt.
- 6.2. Đã hoàn thiện các quy trình sản xuất cao thân, rễ nhàu tinh chế và quy trình sản xuất viên nang Uphamorin đạt tiêu chuẩn cơ sở.
- 6.3. Đã xây dựng tiêu chuẩn cơ sở nguyên liệu (thân và rễ nhàu), tiêu chuẩn bán thành phẩm (cao thân - rễ nhàu) và tiêu chuẩn viên nang Uphamorin 500
- 6.4. Dự án thực hiện đạt chỉ tiêu hợp đồng:
 - Về chất lượng sản phẩm: đảm bảo tiêu chuẩn cơ sở.
 - Về số lượng sản phẩm: 120.500 lọ x 100 viên/lọ (theo hợp đồng là 116 000 lọ), vượt 4500 lọ.
 - Về chủng loại sản phẩm: đúng theo phê duyệt của dự án.
- 6.5. Dự án đã đem lại hiệu quả cao:
 - Điều trị bệnh: Sử dụng và bảo quản thuận lợi, chủ động được việc cung ứng thuốc, đặc biệt cho bệnh nhân nghèo.
 - Kinh tế: Giá thành thấp, chỉ bằng 1/30 - 1/50 thuốc nhập ngoại (TFX, Cycloferon), và thấp hơn các thuốc nội khác (Aslem).
- 6.6. Dự án tạo dựng cơ sở phát triển trong tương lai:
 - Hỗ trợ tăng cường cơ sở vật chất, trang thiết bị để sử dụng sản xuất các sản phẩm tương tự. Đội ngũ cán bộ được nâng cao trình độ trong việc tổ chức triển khai và ứng dụng kết quả nghiên cứu vào thực tiễn.
 - Quy trình công nghệ hoàn chỉnh, có khả năng chuyển giao công nghệ và sản xuất mặt hàng mới đa dạng: viên bọc đường, viên bao fím.

VII. KHUYẾN NGHỊ

- Để chủ động được nguyên liệu, chuẩn bị cho sản xuất quy mô lớn hơn, đề nghị Bộ Khoa học & Công nghệ ủng hộ phê duyệt dự án trồng cây nhàu.
- Nên có chính sách khuyến khích sử dụng nguồn dược liệu trong nước sản xuất thuốc với giá thành thấp, phục vụ cho việc điều trị cộng đồng, đặc biệt là đối tượng dân nghèo, vùng sâu, vùng xa.
- Ưu tiên và khuyến khích các cơ sở điều trị sử dụng danh mục thuốc sản xuất trong nước.
- Bộ Y tế phê duyệt đề tài cấp bộ về thử nghiệm lâm sàng đối với các bệnh về hệ tạo máu, đặc biệt suy giảm miễn dịch như bệnh nhân nhiễm HIV để có thể sử dụng cho các đối tượng này.
- Có chế độ khuyến khích các cán bộ nghiên cứu đưa các kết quả vào ứng dụng.
- Hình thành chính thức về văn bản pháp quy cho việc thực hiện thị trường công nghệ, đặc biệt các nghiên cứu ứng dụng.

VII. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế: Dược điển Việt Nam III. Nhà xuất bản Y học - 2002.
2. Nguyễn Thượng Dong: Khoa học và công nghệ phục vụ chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân. Hoạt động khoa học công nghệ. Bộ Khoa học công nghệ. N° 10.2004 (545): 22 - 24.
3. Trần Thị Ngọc Dung: Tác dụng tăng cường miễn dịch của viên M trong điều trị bệnh nhân ung thư vòm họng sau xạ trị. Tạp chí nghiên cứu Y học, Dec.1999; 10 (2).
4. Trần Ngọc Dung: Nghiên cứu một số thông số miễn dịch sinh học giúp tiên lượng, phát hiện sớm ung thư vòm họng và kết hợp viên M sau xạ trị nhằm giảm tái phát. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội. 2000.
5. Nguyễn Thu Hằng: Góp phần nghiên cứu về thành phần hoá học và một số tác dụng sinh học của rễ nhàu (*Morinda citrifolia* L. Rubiaceae). Luận văn tốt nghiệp đại học. Đại học Dược Hà Nội. 1996.
6. Nguyễn Ngọc Hùng: Từ môi trường đến sức khỏe - Uphamorin 500". Thông tin Môi trường & Sức khỏe. Trung tâm nghiên cứu ứng dụng tư vấn môi sinh học. 11. 2003; 95: 26.
7. Trần Thị Thanh Hương và cộng sự: Kết quả về kiểm tra di truyền tế bào khi sử dụng cây "M" làm dược liệu điều trị các tổn thương hệ miễn dịch. Y học Việt Nam 1995 (4): 14 - 18.
8. Phạm Thanh Kỳ, Nguyễn Thu Hằng, Trần Ngọc Dung, Phan Thị Phi Phi, Phó Đức Thuận, Nguyễn Thị Vân Thái: Thăm dò tác dụng giảm đau của rễ Nhàu. Tạp chí Dược liệu. Tập 6. Số 4.2001: 116 – 118.
9. Nguyễn Thới Nhâm, Nguyễn Minh Đức, Lê Thanh Yến: Định lượng antraquinon trong rễ Nhàu (2002). (Tài liệu chưa công bố).
10. Nguyễn Thới Nhâm, Nguyễn Minh Đức, Đặng Văn Giáp và Trần Thị Xuân: Nghiên cứu tối ưu hoá kỹ thuật chiết xuất trong sản xuất cao rễ Nhàu (2003) (Tài liệu chưa công bố).
11. Phan Thị Phi Phi, Đặng Thị Hồng Vân và cộng sự:
Compensation of cyclophosphamide immunosuppression by a total extra of Rễ nhàu (Root of *Morinda citrifolia* L. Rubiaceae). *Revue pharmaceutique du VN* : 1988.

12. Phan Thị Phi Phi: Chuyên đề miễn dịch ung thư vòm họng (chủ yếu về suy giảm miễn dịch trong ung thư vòm và tác dụng dịch chiết rễ nhàu hồi phục miễn dịch). Y học VN. 1993, số 9.
13. Phan Thị Phi Phi, Phạm Thanh Kỳ và cộng sự: Giới thiệu một dược liệu trong nước và tác dụng phục hồi các tổn thương hệ miễn dịch của nó. Y học Việt Nam 1995(4): 6-11.
14. Phan Thị Phi Phi: Tiếp tục nghiên cứu dịch chiết rễ nhàu để sản xuất viên M. có tác dụng tăng cường miễn dịch, dùng trong điều trị suy giảm miễn dịch thứ phát (ung thư sau hoá trị liệu, nhiễm virus). Đề tài nhánh thuộc đề tài cấp Nhà nước đã được nghiệm thu theo quyết định số 271/YHCT ngày 23 tháng 7 năm 1998.
15. Phạm Huy Quyến: Tác dụng hồi phục thương tổn hệ miễn dịch do cyclophosphamide ở chuột trắng. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú - Đại học Y Hà Nội. 1988
16. Phạm Huy Quyến và cộng sự: Nghiên cứu in vitro tác dụng kích thích miễn dịch của dịch chiết toàn phần rễ nhàu (*Morinda citrifolia* L.R.). Y học Việt Nam 1994, số 9.
17. Phạm Huy Quyến: Nghiên cứu tác dụng dịch chiết rễ nhàu trong hồi phục tổn thương hệ miễn dịch trên thực nghiệm. Luận văn Tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, 1997.
18. Võ Thị Bạch Tuyết, Tôn Thị Thu Thủy, Nguyễn Thới Nhâm: Chuyên khảo về cây Nhàu. Hội nghị khoa học công nghệ Dược (2001). 261 - 255.
19. Đỗ Quốc Việt: Cytotoxicity of some anthraquinones from the stem of *Morinda citrifolia* growing in Vietnam. Tạp chí Hoá học trung tâm Khoa học tự nhiên và công nghệ quốc gia. 1999; 37 (3): 94 - 97.
20. Đỗ Thị Nguyệt Quế: Tiếp tục nghiên cứu cây nhàu (*Morinda citrifolia* L. Rubiaceae). Luận văn tốt nghiệp đại học. Đại học Dược Hà Nội. 1997.
21. Morton J. et al: Econ. Bot. 46 (3) pp: 241 - 256, 1992.
22. Hirajumi et al: Anticancer activity of *Morinda citrifolia* L., Proceedings West pharmacol. Soc., 37: 145 - 146 (1994).
23. Otto Degener B. S, M.S: A garden of Hawaii an healing plants, 1996.
24. Youmos et al: Analgesic effects of *Morinda citrifolia*. Planta Medica. 56 (1990): 430 - 434.