



Original Article

Preparation of Calcium Tablets from Nano Calcium Carbonate Synthesized from Chicken Egg Shells

Pham Thu Huong^{*}, Pham Hung Thinh, Huynh Thi Anh Thu,
Nguyen Thi Dieu Hoa, Nguyen Thi Thu Ha, Truong Thi Minh Hong

Da Nang University of Medical Technology and Pharmacy, 99 Hung Vuong, Hai Chau, Danang, Vietnam

Received 12th August 2025

Revised 18th December 2025; Accepted 02nd February 2026

Abstract: Calcium is an essential mineral for the body, participating in the process of hemostasis, nerve conduction and muscle activity. Meanwhile, chicken eggshells contain a large amount of calcium carbonate, which is often discarded and poses a risk of environmental pollution. The research was conducted to develop the formula and process of preparing calcium tablets from nano calcium carbonate synthesized from chicken eggshells, and at the same time evaluate the properties of the raw materials in the finished tablets. Tablets were prepared by wet granulation method, examining the effects of various fillers (lactose monohydrate, corn starch, avicel pH 101), disintegrants (croscopovidone, sodium croscarmellose, sodium starch glycolate), and lubricants (magnesium stearate, talc) on 10 experimental formulations. The optimal formulation for 150 mg tablets, including 75 mg nano calcium carbonate (50%) corresponding to about 30 mg elemental calcium along with 42% corn starch, 4% croscopovidone, 3% polyvinylpyrrolidone and 1% magnesium stearate. The test results showed that the tablets met the requirements of the Vietnamese Pharmacopoeia V in terms of mass uniformity, disintegration, solubility and abrasion resistance. The properties of nano calcium carbonate in finished tablets were evaluated by scanning electron microscopy, X-ray diffraction, infrared spectroscopy and differential thermal analysis. The results showed that nano calcium carbonate retained its morphological properties and crystal structure, had no adverse interactions with excipients and was not affected by the preparation process. The study contributes to the utilization of eggshell waste, and at the same time provides a calcium supplement of natural origin and low cost.

Keywords: Nano calcium carbonate, calcium tablets preparation, wet granulation method, excipients.

^{*} Corresponding author.

E-mail address: pthuong@dhktyduocdn.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4821>

Bào chế viên nén calci từ nano calci carbonat tổng hợp từ vỏ trứng gà

Phạm Thu Hương*, Phạm Hưng Thịnh, Huỳnh Thị Anh Thư,
Nguyễn Thị Diệu Hoa, Nguyễn Thị Thu Hà, Trương Thị Minh Hồng

Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng, 99 Hùng Vương, Hải Châu, Đà Nẵng, Việt Nam

Nhận ngày 12 tháng 8 năm 2025

Chỉnh sửa ngày 18 tháng 12 năm 2025; Chấp nhận đăng ngày 02 tháng 02 năm 2026

Tóm tắt: Calci là khoáng chất thiết yếu đối với cơ thể, tham gia vào quá trình cầm máu, dẫn truyền thần kinh và hoạt động của cơ. Trong khi đó, vỏ trứng gà chứa hàm lượng lớn calci carbonat, thường bị thải bỏ và có nguy cơ gây ô nhiễm môi trường. Nghiên cứu được thực hiện nhằm mục tiêu phát triển công thức và quy trình bào chế viên nén calci từ nano calci carbonat tổng hợp từ vỏ trứng gà, đồng thời đánh giá được đặc tính của nguyên liệu trong viên nén thành phẩm. Viên nén được bào chế bằng phương pháp xát hạt ướt, khảo sát ảnh hưởng của các loại tá dược độn (lactose monohydrat, tinh bột bắp, avicel pH 101), tá dược rã (crospovidon, natri croscarmellose, natri starch glycolat), tá dược trơn (magie stearat, talc) trên 10 công thức thử nghiệm. Công thức tối ưu cho viên nén khối lượng 150 mg, trong đó có 75 mg nano calci carbonat (50%) tương ứng khoảng 30 mg calci nguyên tố cùng với 42% tinh bột bắp, 4% crospovidon, 3% polyvinylpyrrolidone và 1% magie stearat. Kết quả kiểm nghiệm cho thấy viên đạt yêu cầu theo Dược điển Việt Nam V về độ đồng đều khối lượng, độ rã, độ hòa tan và độ mài mòn. Đặc tính của nano calci carbonat trong viên nén thành phẩm được đánh giá bằng phương pháp phân tích kính hiển vi điện tử quét, phổ nhiễu xạ tia X, phổ hồng ngoại và phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai. Kết quả cho thấy nano canxi cacbonat vẫn giữ được đặc tính hình thái và đặc điểm cấu trúc tinh thể, không có tương tác bất lợi với các tá dược và không bị ảnh hưởng bởi quy trình bào chế. Nghiên cứu góp phần tận dụng phế phẩm vỏ trứng, đồng thời cung cấp chế phẩm bổ sung calci có nguồn gốc tự nhiên và giá thành thấp.

Từ khóa: Nano calci carbonat, bào chế viên nén calci, phương pháp xát hạt ướt, tá dược.

1. Mở đầu

Calci là khoáng chất thiết yếu, tham gia nhiều quá trình sinh lý quan trọng như cầm máu, dẫn truyền thần kinh, hoạt động cơ và điều hòa hormon [1-3]. Nhu cầu calci hằng ngày của người trưởng thành vào khoảng 1000 mg, tăng lên 1200–1300 mg ở người cao tuổi, phụ nữ mang thai và cho con bú [4, 5]. Trên thị trường hiện có nhiều chế phẩm bổ sung calci như calci carbonat, calci citrat, calci gluconat, trong đó

calci carbonat phổ biến nhất nhờ hàm lượng calci cao (40%) và giá thành thấp [6, 7].

Trong khi đó, vỏ trứng gà là nguồn phế phẩm giàu calci carbonat nhưng thường bị thải bỏ, gây ô nhiễm môi trường. Tuy nhiên, calci carbonat không tan trong nước, nhiều nghiên cứu đã làm giảm kích thước với mong muốn cải thiện khả năng hòa tan của hợp chất này. Bên cạnh đó, công nghệ nano là một công nghệ mới trong nhiều ngành công nghiệp quan trọng như thực phẩm và dược phẩm. Các đặc tính vật liệu thay

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: pthuong@dhktyduocdn.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4821>

đổi đáng kể trong quá trình nano hóa, từ đó cải thiện tỷ lệ hấp thu thuốc và giảm các tác dụng không mong muốn [8, 9].

Tại Việt Nam, nhóm nghiên cứu tại bộ môn Hóa Dược Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng đã tổng hợp thành công nano calci carbonat từ vỏ trứng gà. Trong nghiên cứu đó [10], nano calci carbonat được tổng hợp có hình cầu khá đồng đều và có kích thước tinh thể khoảng 147,3 nm được ước tính từ phổ nhiễu xạ tia X bằng phương trình Debye-Scherrer. Tuy nhiên, công bố trước chỉ mới dừng ở quy trình tổng hợp và mô tả đặc tính vật liệu, chưa đánh giá nguyên liệu theo các tiêu chuẩn được dụng cũng như chưa triển khai bào chế phẩm.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiếp tục đánh giá và kiểm nghiệm nano calci carbonat tổng hợp được theo các yêu cầu chung của Dược điển Việt Nam V áp dụng cho calci carbonat, do chưa có chuyên luận riêng cho dạng nano, bao gồm định tính, định lượng, giới hạn tạp chất và một số chỉ tiêu đặc trưng của nguyên liệu. Sau khi đạt yêu cầu chất lượng, nguyên liệu được ứng dụng để xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nén bổ sung calci. Viên nén là dạng bào chế thông dụng nhờ tính ổn định, dễ sử dụng và chi phí sản xuất thấp [11]. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nén calci từ nano calci carbonat tổng hợp từ vỏ trứng gà, đồng thời đánh giá đặc tính nguyên liệu trong chế phẩm. Điểm mới của nghiên cứu là tận dụng phế phẩm nông nghiệp để phát triển chế phẩm bổ sung calci có nguồn gốc tự nhiên, đạt yêu cầu Dược điển Việt Nam V, giá thành rẻ và góp phần bảo vệ môi trường.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu và hóa chất

Nano calci carbonat được tổng hợp từ vỏ trứng gà theo quy trình đã công bố trong nghiên cứu trước đây [10], trong đó quy mô tổng hợp được điều chỉnh từ 1g vỏ trứng lên quy mô 150g để phù hợp với lượng nguyên liệu cần thiết cho bào chế. Sau khi nâng quy mô, nguyên liệu được kiểm nghiệm và đánh giá lại một số đặc tính. Các

tá được sử dụng trong nghiên cứu đều đạt tiêu chuẩn được dụng gồm avicel PH 101, natri starch glycolat, natri croscarmellose từ Ấn Độ; tinh bột bắp, lactose monohydrat, crospovidon, magie stearat, talc, ortho-cresolphthalein complexon (OCPC) từ Trung Quốc.

2.2. Thiết bị

Máy dập viên mâm khuôn quay 8 chày ZP-9 (Trung Quốc), cân sấy ẩm Ohaus MB90 (Hoa Kỳ), máy kiểm tra độ trơn chảy BEP2 (Anh), máy đo độ cứng PTB-111E (Đức), máy đo độ hòa tan DIS 600i (Anh), máy đo quang phổ UV-VIS Double Beam Spectrophotometer U-2910 (Nhật Bản), máy thử độ rã 1 giỏ PTZ-S (Đức), máy thử độ mài mòn PTF 20E (Đức), kính hiển vi điện tử quét phân giải cao Horiba 7593-H/Hitachi S-4800 (Nhật Bản), máy đo phổ tán xạ năng lượng tia X model D2 Phaser (Đức), máy quang phổ hồng ngoại IRAffinity-1S (Nhật Bản), máy đo phân tích nhiệt quét vi sai DSC25 (Hoa Kỳ).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Đánh giá đặc tính và kiểm nghiệm nguyên liệu nano calci carbonat.

Nano calci carbonat sau khi nâng quy mô tổng hợp được đánh giá theo các yêu cầu chung của Dược điển Việt Nam V (ĐDVN V) áp dụng cho calci carbonat, do chưa có chuyên luận riêng cho dạng nano, bao gồm định tính, định lượng và kiểm tra giới hạn các tạp chất.

Nano calci carbonat được tổng hợp ở quy mô nhỏ và đã được đánh giá các đặc tính về kích thước, hình dạng, cấu trúc tinh thể và thành phần bằng các phương pháp kính hiển vi điện tử quét (SEM), Phổ nhiễu xạ tia X (XRD) và phổ hồng ngoại (FTIR) [10]. Trong nghiên cứu hiện tại, sau khi mở rộng quy mô tổng hợp, nguyên liệu được đánh giá lại về hình dạng (SEM), các nhóm chức (FTIR) và đặc tính nhiệt bằng phân tích nhiệt quét vi sai (DSC). Việc đánh giá cấu trúc tinh thể bằng XRD sẽ được thực hiện sau này khi bào chế cùng các tá dược, nhằm theo dõi các thay đổi pha tinh thể hoặc tương tác xảy ra trong công thức.

2.3.2. Xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nén calci từ nano calci carbonat tổng hợp từ vỏ trứng gà

Công thức viên nén được xây dựng dựa trên thay đổi các yếu tố (loại và tỷ lệ tá dược) để tìm ra công thức và quy trình bào chế tối ưu. Công thức cơ bản của viên nén calci được lựa chọn để khảo sát gồm 50% nano calci carbonat và 50% các loại tá dược (bao gồm 42% tá dược độn, 4% tá dược rã, 3% tá dược dính và 1% tá dược trơn).

Viên nén thành phẩm có khối lượng trung bình 150 mg, trong đó chứa 75 mg nano calci carbonat, tương ứng khoảng 30 mg calci nguyên tố. Các công thức được bào chế ở quy mô thực nghiệm phòng thí nghiệm, với mỗi mẻ khoảng 200 viên để phục vụ khảo sát và đánh giá đặc tính.

Khảo sát tính chất của bột nano calci carbonat

Khảo sát thời gian chảy và góc nghỉ với máy kiểm tra độ trơn chảy BEP2, khảo sát chỉ số nén Carr (CI) và tỷ lệ Hausner (HR) của bột nano calci carbonat. Đánh giá thời gian chảy, góc nghỉ, CI và HR theo Dược điển Hoa Kỳ USP - NF 2024.

Khảo sát ảnh hưởng của tá dược đến công thức viên nén calci

Nghiên cứu đã xây dựng 10 công thức để khảo sát 3 loại tá dược gồm tá dược độn, tá dược rã và tá dược trơn bằng cách cố định tỷ lệ các thành phần khác trong công thức và thay đổi loại các tá dược độn (lactose monohydrat, tinh bột bắp, avicel PH 101), tá dược rã (crospovidon, natri croscarmellose, natri starch glycolat) và tá dược trơn (magie stearat và talc) trong công thức (Bảng 1).

Bảng 1. Các công thức khảo sát ảnh hưởng của các loại tá dược

Công thức (CT) Thành phần (%)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nano calci carbonat	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Lactose monohydrat	42	-	-	21	-	21	-	-	-	-
Avicel PH 101	-	42	-	21	21	-	-	-	-	-
Tinh bột bắp	-	-	42	-	21	21	42	42	42	42
Crospovidon	4	4	4	4	4	4	-	-	4	4
Natri croscarmellose	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-
Natri starch glycolat	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-
PVP	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Magie stearat	1	1	1	1	1	1	1	1	-	0,5
Talc	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,5

2.3.3. Phương pháp đánh giá

Phương pháp xác định hàm lượng calci

Hàm lượng calci trong viên được xác định bằng phương pháp đo quang sử dụng o-cresolphthalein complexon (OCPC) trong môi trường kiềm tạo phức với calci có màu tím đỏ. Phương pháp này lần đầu tiên được mô tả bởi Konečný và cộng sự [12] và được ứng dụng rộng rãi cho định lượng calci trong các mẫu hóa học và sinh học. Dung dịch chuẩn calci được pha ở các nồng độ 4–14 µg/ml để xây dựng đường chuẩn, từ đó tính toán hàm lượng calci trong mẫu thử độ hòa tan và định lượng viên nén. Các kết quả xây dựng đường chuẩn và định lượng được trình bày trong phần kết quả và bàn luận.

Phương pháp kiểm nghiệm viên nén

Viên nén phải đáp ứng các yêu cầu của viên nén không bao tại Phụ lục 1.20 ĐĐVN V bao gồm tính chất, cảm quan, độ đồng đều khối lượng, độ rã [13].

Độ hòa tan: áp dụng phép thử độ hòa tan đối với viên nén và nang, sử dụng máy đo độ hòa tan 6 bể DIS 600i (Copley Scientific, Anh). Môi trường hòa tan là HCl 0,1M với thể tích 900 ml và nhiệt độ là 37°C ± 0,5°C. Tốc độ quay là 100 vòng/phút, thời gian thử là 45 phút. Lọc, dịch lọc được pha loãng để xác định hàm lượng calci bằng phương pháp đo quang bằng cách tạo phức với OCPC. Hàm lượng calci không được ít hơn 70% lượng dược chất ghi trên nhãn.

Định tính: cân một lượng bột viên tương ứng với 40 mg calci, thêm 10 ml dung dịch acid acetic 2M, có sủi bọt khí. Thêm 10 ml nước, lắc kỹ, lọc. Thêm 1-2 ml dịch lọc vào ống nghiệm, nhỏ vài giọt dung dịch amoni oxalat 4%, tạo thành tủa trắng. Tủa này ít tan trong acid acetic 6M (TT), nhưng tan trong HCl (TT).

Định lượng: cân 20 viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 50 mg calci, thêm 20 ml nước và 5 ml acid hydroclorid 2N. Đun nhẹ tới sôi và tiếp tục đun sôi trong 2 phút. Để nguội, thêm nước đủ 50 ml. Dịch lọc được pha loãng để định lượng calci bằng phương pháp đo quang. Hàm lượng calci từ 90,0-110,0%

Các phương pháp đánh giá khác:

- Độ mài mòn: cân chính xác khoảng 6,5 g viên vào trống đựng của máy, máy được vận hành với tốc độ 100 vòng trong thời gian theo quy định. Sau đó viên được lấy ra và được làm sạch bụi bám hay được thổi bụi bằng không khí. Độ mài mòn không quá 1% [11].

- Độ cứng: sử dụng máy Pharmatest PTB-111E để đo độ cứng viên nén. Thử với 6 viên nén và tính độ cứng trung bình.

Khảo sát các đặc tính của nano calci carbonat trong viên nén

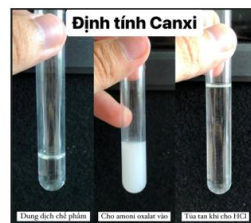
Nano calci carbonat trong viên nén được đánh giá các đặc tính về hình dạng, cấu trúc trong dạng bào chế và các tương tác nếu có với các tá dược trong công thức. Các phương pháp thường được sử dụng trong giai đoạn này bao gồm kính hiển vi điện tử quét (SEM), phổ nhiễu xạ tia X (XRD), phổ hồng ngoại (IR) và phân tích nhiệt quét vi sai (DSC).

3. Kết quả và bàn luận

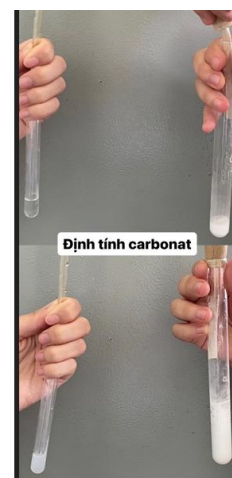
3.1. Kết quả đánh giá đặc tính và kiểm nghiệm nguyên liệu nano calci carbonat.

3.1.1. Kiểm nghiệm theo Dược điển Việt Nam V

Kết quả kiểm nghiệm nano calci carbonat sau khi nâng quy mô tổng hợp được trình bày ở Hình 1, Bảng 2 và Bảng 3.



Hình 1. Kết quả định tính nano calci carbonat.



Bảng 2. Kết quả định lượng nano calci carbonat theo ĐDVN V

Lần	Thể tích dung dịch chuẩn (ml)	Thể tích trung bình	Hàm lượng (%)	Kết quả
1	15	15,033	100,32	Đạt
2	15			
3	15,1			

Bảng 3. Kết quả xác định giới hạn các tạp chất theo ĐDVN V

Giới hạn	Tiêu chuẩn	Kết quả	Kết luận
Clorid	Ống thử không đục hơn ống mẫu	+	Đạt
Sulfat	Ống thử không đục hơn ống mẫu	+	Đạt
Bari	Ống thử không đục hơn ống mẫu	+	Đạt
Sắt	Ống thử không đậm màu hơn ống mẫu	+	Đạt
Magnesi và các kim loại kiềm	Lượng cân thu được sau khi nung không lớn hơn 7,5 mg	Lượng cân thu được là 6,9 mg	Đạt
Kim loại nặng	Ống thử không đậm màu hơn ống mẫu	+	Đạt
Mất khối lượng do làm khô	Không được quá 2,0%	1,457%	Đạt

Kết quả cho thấy nano canxi cacbonat đáp ứng các yêu cầu theo ĐDVN V, qua đó đủ điều

kiện sử dụng làm nguyên liệu phát triển các dạng chế phẩm bổ sung hoặc hỗ trợ điều trị.

3.1.2. Đánh giá đặc tính nguyên liệu

Trong nghiên cứu trước, nano calci carbonat được tổng hợp ở quy mô nhỏ có hình cầu khá đồng đều [10]. Trong nghiên cứu này, sau khi nâng quy mô cho thấy hình dạng đa diện, một số gần khối cầu (Hình 8a). Sự thay đổi này có thể do khi tăng thể tích phản ứng, làm thay đổi điều kiện kết tinh và dẫn đến sự đa dạng hình thái hơn. Tuy có thay đổi về hình dạng, phổ FTIR vẫn giữ nguyên với các đỉnh đặc trưng của CO_3^{2-} , cho thấy cấu trúc hóa học ổn định (Hình 10a). Kết quả phân tích DSC (Hình 11a) ghi nhận hai đỉnh thu nhiệt đặc trưng cho mất nước hấp phụ và mất nước sâu hơn của các pha phụ vaterit–aragonit, phù hợp với phổ XRD trước đó và không xuất hiện hiệu ứng nhiệt bất thường. Nhìn chung, việc nâng quy mô chỉ làm thay đổi hình thái tiểu phân, trong khi bản chất hóa học và đặc tính nhiệt của vật liệu vẫn được duy trì.

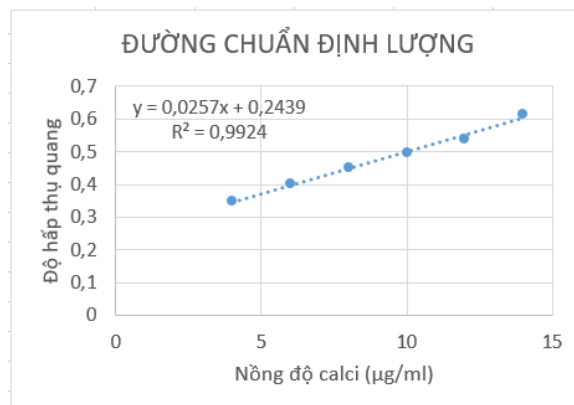
3.2. Kết quả xây dựng công thức và quy trình bào chế viên nén calci

3.2.1. Tính chất của bột nano calci carbonat

Bột nano calci carbonat tổng hợp từ vỏ trứng gà có khả năng chảy ở mức trung bình, góc nghỉ $34,18^\circ$ và chỉ số nén CI, HR đạt tiêu chuẩn theo USP-NF 2024. Tuy nhiên, nguyên liệu thô không thể tự chảy qua phễu mà cần khuấy trộn, cho thấy độ trơn chảy còn hạn chế. Điều này phù hợp với đặc điểm của calci carbonat có kích thước nano và cấu trúc kết dính, dễ làm tăng ma sát bột [11, 14]. Do đó, nghiên cứu lựa chọn phương pháp xát hạt ướt để cải thiện độ trơn chảy và độ đồng đều hàm lượng cho viên nén calci.

3.2.2. Xây dựng đường chuẩn calci

Phổ hấp thụ UV-Vis của các mẫu chuẩn calci cho thấy đỉnh cực đại tại 571 nm. Độ hấp thụ tỷ lệ tuyến tính với nồng độ calci trong khoảng 4–14 $\mu\text{g/ml}$ với hệ số $R^2 = 0,9924$ (Hình 2). Điều này chứng tỏ phương pháp đo quang với OCP có độ tin cậy và được sử dụng để định lượng calci trong các khảo sát sau.



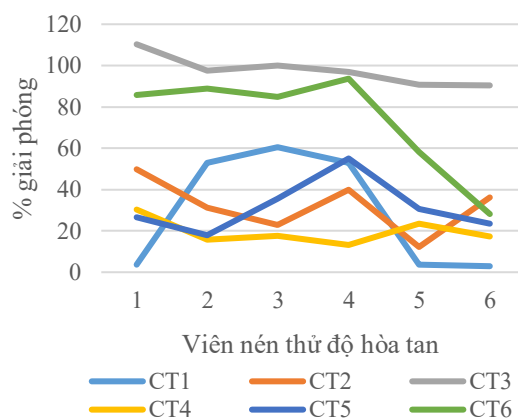
Hình 2. Biểu đồ thể hiện mối tương quan giữa độ hấp thụ với nồng độ calci.

3.2.3. Khảo sát ảnh hưởng của các loại tá dược

Trong nghiên cứu này, PVP được lựa chọn làm tá dược dính lỏng do ít ảnh hưởng đến thời gian rã, dễ sấy khô, có khả năng cải thiện độ thấm nước và độ tan đối với dược chất ít tan như calci carbonat [11, 14].

Ảnh hưởng của tá dược độn

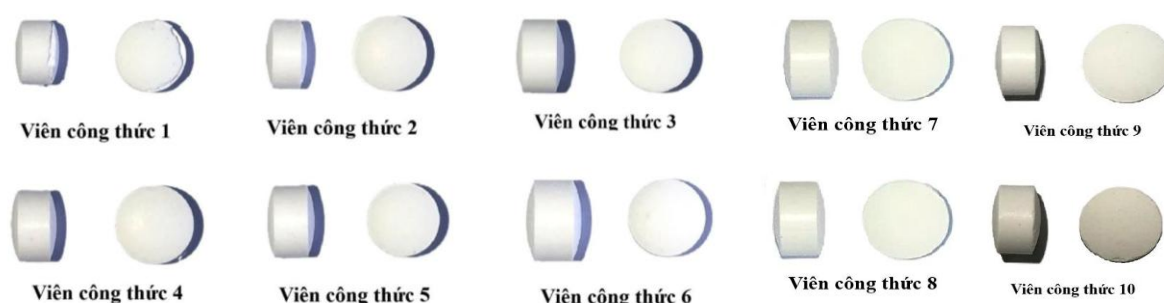
6 công thức (CT1-CT6) (Bảng 1) được sử dụng để khảo sát loại và tỷ lệ các tá dược độn phối hợp. Viên được bào chế bằng phương pháp xát hạt ướt và đánh giá các yêu cầu của viên nén không bao, kết quả được trình bày ở Bảng 4, Hình 3 và Hình 4.



Hình 3. Độ hòa tan của 6 công thức khảo sát tá dược độn.

Bảng 4. Kết quả thử độ đồng đều khối lượng, độ rã, độ mài mòn và độ cứng của 10 công thức

Công thức	Khối lượng trung bình (g)	Thời gian rã trung bình (giây)	% mài mòn	Độ cứng trung bình (N)
1	0,1493	900	0,8533	-
2	0,1390	900	0,2085	46±5
3	0,1486	68	0,0810	53±5
4	0,1536	900	0,4379	60±5
5	0,1456	900	0,4890	65±5
6	0,1564	85	0,1799	26±5
7	0,1570	99	0,1317	69±5
8	0,1362	170,5	0,3311	35±5
9	0,1598	50	0,8491	77±5
10	0,1473	53,33	0,8730	75±5



Hình 4. Ảnh chụp viên nén của 10 công thức khảo sát các tá dược.

Kết quả khảo sát cho thấy loại tá dược đơn ảnh hưởng rõ rệt đến tính chất cơ học và khả năng rã của viên. Viên sử dụng lactose monohydrat dễ bị nứt mẻ và có độ bền cơ học kém. Ngược lại, viên sử dụng tinh bột bắp (CT3) đạt yêu cầu theo ĐĐVN V, với thời gian rã ngắn, độ mài mòn thấp và độ hòa tan cao.

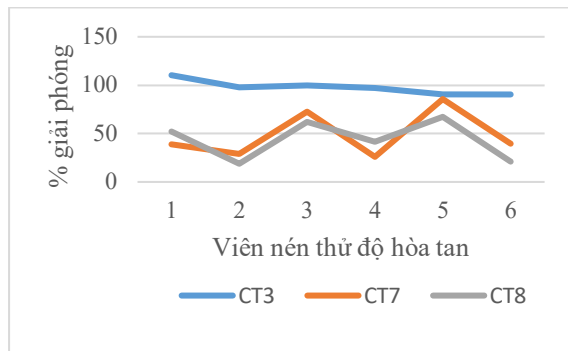
Các kết quả này có liên quan đến đặc tính của nguyên liệu. John Rojas và cộng sự đã nghiên cứu về ảnh hưởng của một số tá dược đến các đặc tính của viên nén (2013), kết quả cho thấy calci carbonat và lactose monohydrat là các nguyên liệu biến dạng giòn, trong khi đó avicel PH 101 và tinh bột bắp là hai nguyên liệu biến dạng đàn hồi [16]. CT1 sử dụng lactose monohydrat với calci carbonat là 2 nguyên liệu biến dạng giòn làm viên có độ bền kém, bị nứt mẻ trong quá trình bảo quản và không đo được độ cứng viên.

Tinh bột bắp được chọn làm tá dược đơn cho các khảo sát tiếp theo.

Ảnh hưởng của tá dược rã

3 công thức (CT3, CT7, CT8) (Bảng 1) được sử dụng để khảo sát các loại tá dược rã, kết quả được trình bày ở Bảng 4, Hình 4 và Hình 5.

Trong ba loại tá dược khảo sát, crospovidon cho hiệu quả rã và hòa tan tốt nhất, vượt trội so với natri croscarmellose và natri starch glycolat. Điều này có thể do sự khác nhau về cơ chế rã của 3 loại tá dược rã này. Crospovidon rã viên theo cơ chế phục hồi hình dạng (shape-recovery), natri starch glycolat và natri croscarmellose rã viên theo cơ chế trương nở (swelling) [17]. Theo nghiên cứu của Natalia và cộng sự năm 2024 cho thấy phương pháp xát hạt ướt sẽ ảnh hưởng đến chức năng của các loại tá dược rã (crospovidon, natri croscarmellose và natri starch glycolat) trong viên nén có hoạt chất kém tan trong nước. Các tá dược rã có cơ chế trương nở chủ yếu như natri starch glycolat sẽ bị ảnh hưởng nhiều nhất khi sử dụng phương pháp xát hạt ướt và dẫn đến thời gian rã của viên sẽ tăng lên [18].



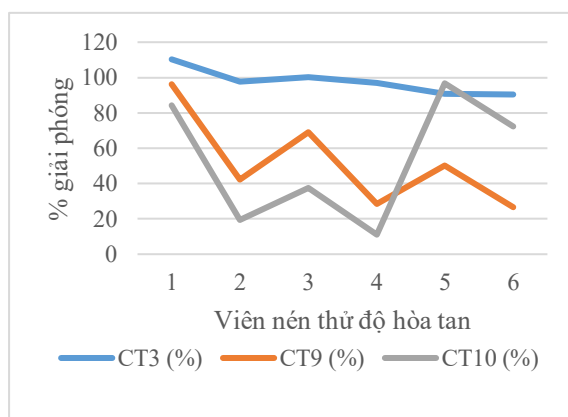
Hình 5. Độ hòa tan của 3 công thức khảo sát tá dược rã.

Do vậy, crospovidon được chọn làm tá dược rã cho các khảo sát tiếp theo.

Ảnh hưởng của tá dược trơn

3 công thức (CT3, CT9, CT10) (Bảng 1) được sử dụng để khảo sát các loại tá dược trơn.

So sánh ba công thức sử dụng magie stearat, talc và hỗn hợp magie stearat–talc cho thấy talc giúp rã nhanh nhưng làm viên giòn và dễ mài mòn, trong khi magie stearat cho độ cứng và độ ổn định tốt hơn. Về mặt cảm quan, viên nén CT10 có thành cạnh bị sứt mẻ trong quá trình bảo quản (Hình 4). Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác cho thấy magie stearat có tính kỵ nước hơn talc, kéo dài thời gian rã, giảm độ nén. Trong khi bột talc cải thiện độ trơn chảy, tăng độ cứng của viên, rút ngắn thời gian rã [11, 16, 19].

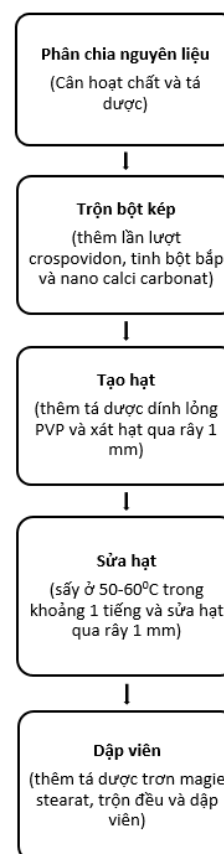


Hình 6. Độ hòa tan của 3 công thức khảo sát tá dược trơn.

Khi khảo sát về độ hòa tan của 3 CT cho thấy viên nén CT3 đạt yêu cầu về độ hòa tan, trong khi CT9 và CT10 có độ hòa tan không đồng đều ở các viên (Hình 6). Điều này cho thấy rằng tá dược trơn có ảnh hưởng rõ rệt đến sự hòa tan của dược chất, ngay cả khi viên đã rã hoàn toàn. Do đó, magie stearat được chọn làm tá dược trơn tối ưu.

Từ các kết quả trên, công thức viên nén nano calci carbonat khối lượng 150 mg, trong đó có 75 mg nano calci carbonat (50%) tương ứng khoảng 30 mg calci nguyên tố cùng với 42% tinh bột bắp, 4% crospovidon, 3% polyvinylpyrrolidone (PVP) và 1% magie stearat.

Viên nén được bào chế theo quy trình:



3.3. Kiểm nghiệm viên nén nano calci carbonat

Viên nén bào chế theo công thức tối ưu được kiểm nghiệm các yêu cầu về viên nén, định tính và định lượng. Kết quả kiểm nghiệm viên nén được trình bày ở Bảng 5.

Bảng 5. Kết quả kiểm nghiệm viên nén thành phẩm

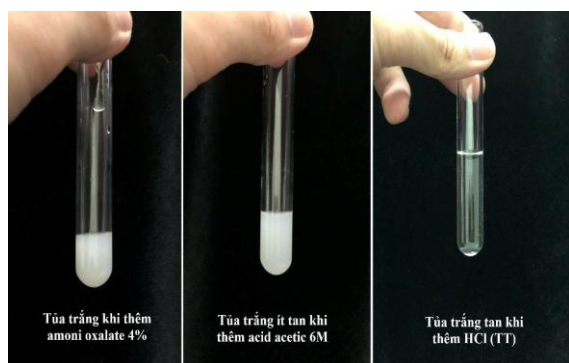
Yêu cầu	Kết quả
Độ đồng đều khối lượng	20 viên đều nằm trong khoảng chênh lệch cho phép so với khối lượng trung bình
Độ rã	6 viên đều rã hoàn toàn trước 15 phút
Độ hòa tan	6 viên thử đều cho phần trăm giải phóng hoạt chất lớn hơn 70%
Độ mài mòn	0,08% (<1%)
Độ cứng	Độ cứng viên trung bình là 53 N

Định tính

- Tiến hành định tính calci theo mục phương pháp đánh giá và kết quả được thể hiện ở Hình 7.

Định lượng

- Tiến hành định lượng theo mục phương pháp đánh giá và kết quả thể hiện ở Bảng 6.



Hình 7. Kết quả định tính calci trong viên nén thành phẩm.

Bảng 6. Kết quả định lượng hàm lượng calci của viên nén thành phẩm

STT	Abs trung bình	Khối lượng cân (g)	Hàm lượng (%)
1	0,500	0,2504	99,49
2	0,517	0,2502	106,31
3	0,508	0,2502	102,55
Hàm lượng calci trung bình			102,78%

Nhận xét:

Viên nén theo công thức tối ưu đạt đầy đủ các tiêu chuẩn chất lượng: khối lượng đồng đều, độ rã dưới 15 phút, độ hòa tan trên 70%, độ mài mòn dưới 1% và độ cứng trung bình 53 N. Thử

nghiệm định tính cho kết quả đặc trưng của calci, trong khi định lượng cho thấy hàm lượng calci đạt trung bình 102,8%, nằm trong giới hạn theo ĐĐVN V và USP–NF 2024.

Công thức tối ưu không chỉ đáp ứng các yêu cầu của ĐĐVN V về viên nén không bao mà còn tận dụng được nguồn phế phẩm vỏ trứng giàu calci, góp phần giảm chi phí nguyên liệu và bảo vệ môi trường. Hạn chế của nghiên cứu là chưa có sản phẩm bổ sung calci thương mại để đối chiếu; tuy nhiên, kết quả kiểm nghiệm cho thấy chế phẩm có tiềm năng ứng dụng thực tế, bổ sung calci đường uống.

3.4. Đánh giá đặc tính nano calci carbonat trong viên nén**3.4.1. Hình thái dưới kính hiển vi điện tử quét**

Ảnh SEM của nano calci carbonat nguyên liệu, hỗn hợp vật lý và viên nén nano calci được thể hiện ở Hình 8.

Kết quả cho thấy ở dạng nguyên liệu, nano calci carbonat được quan sát chủ yếu là cấu trúc đa diện tương ứng với dạng tinh thể calcit, một số có hình dạng gần khối cầu và kích thước khá đồng đều. Trong hỗn hợp vật lý, nano calci carbonat được trộn lẫn với các tá dược dập viên tạo thành hỗn hợp vô định hình và không phân biệt được các tiêu phân dược chất và các tá dược riêng lẻ.

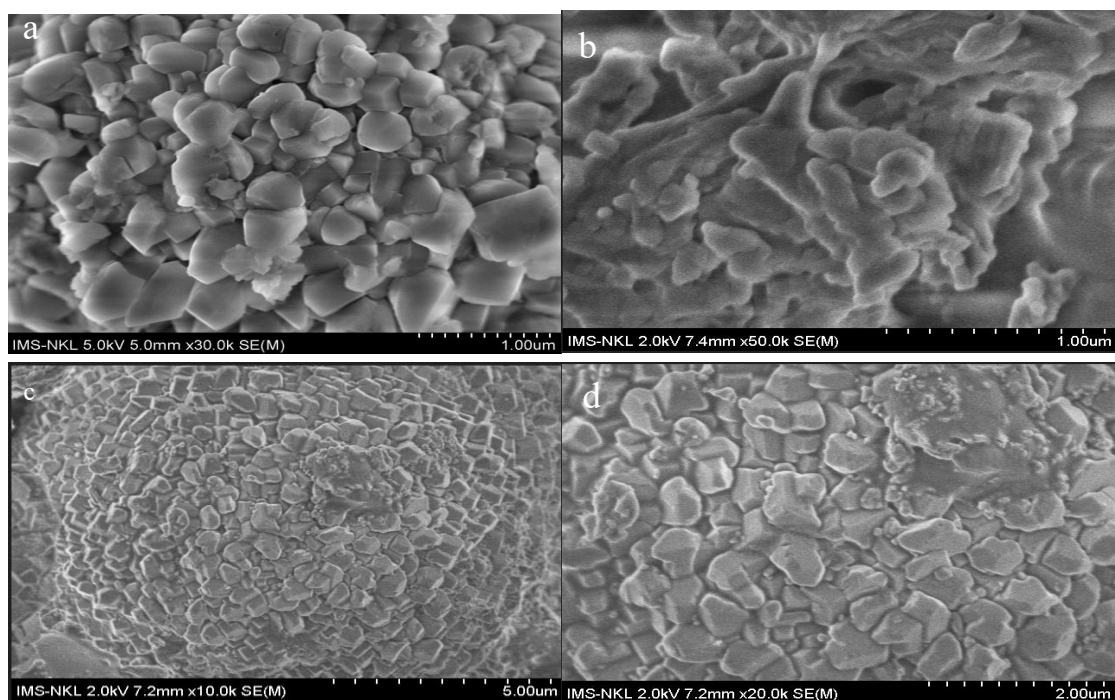
Trong khi đó, viên nén nano calci được chụp cắt ngang bề mặt viên với độ phóng đại từ 10.000 lần được quan sát cho thấy kết cấu chắc, không có khoảng trống. Điều này chứng tỏ quá trình bào chế bằng phương pháp xát hạt ướt và dập viên diễn ra hiệu quả. Cấu trúc tinh thể đa diện của nano calci vẫn được giữ nguyên, kích thước khá đồng đều, một số vùng có kết tụ nhẹ có thể do ảnh hưởng của quá trình sấy hạt và lực cơ học khi dập viên.

3.4.2. Phổ nhiễu xạ tia X.

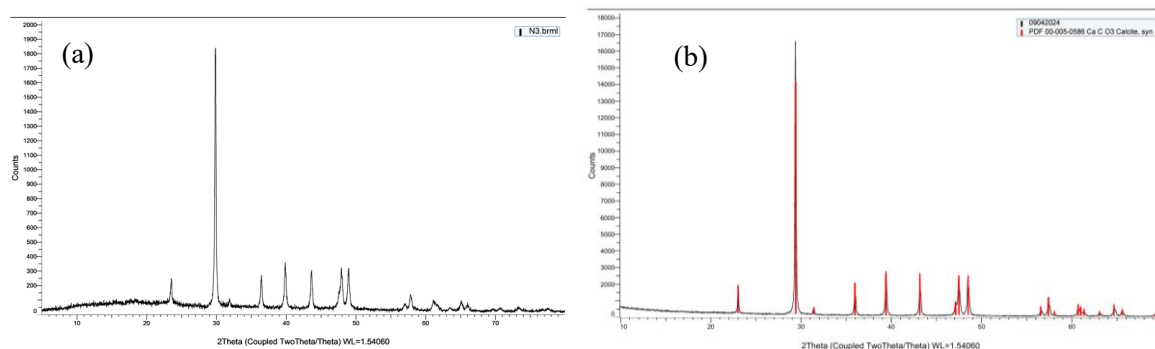
Hình 9 cho thấy phổ XRD của nano calci carbonat dạng nguyên liệu và viên nén nano calci có vị trí và cường độ các đỉnh không thay đổi, tuy nhiên dạng viên nén nano có thể bị ảnh hưởng nền hoặc do bị pha loãng với các tá dược phối hợp. Trên phổ đồ ở cả hai mẫu, dạng tinh

thể calcit chiếm ưu thế với các đỉnh đặc trưng ở các vị trí 29,4; 39,44; 43,2; 47,5; 48,5; 57,4 tương ứng với cấu trúc tinh thể (1 0 4), (1 1 3), (2 0 2), (0 1 8), (1 1 6), (1 2 2) [20]. Một số đỉnh nhỏ ở 36,4; 23,3 có thể tương ứng với các pha phụ là các dạng tinh thể aragonit và vaterit.

Không có sự khác biệt của nano calci carbonat giữa dạng nguyên liệu và dạng viên nén trên phổ XRD. Kết quả phân tích trên xác nhận rằng nano calci carbonat vẫn giữ nguyên được các đặc tính về cấu trúc dạng tinh thể trong dạng bào chế viên nén nano calci.



Hình 8. Ảnh SEM của (a) nano calci carbonat nguyên liệu (phóng đại 30.000 lần); (b) hỗn hợp vật lý (phóng đại 50.000 lần); (c,d) mặt cắt viên nén nano calci carbonat (độ phóng đại: (c) 10.000 lần, (d) 20.000 lần).



Hình 9. Phổ XRD của (a) nano calci carbonat nguyên liệu; (b) viên nén nano calci.

3.4.3. Phổ hồng ngoại

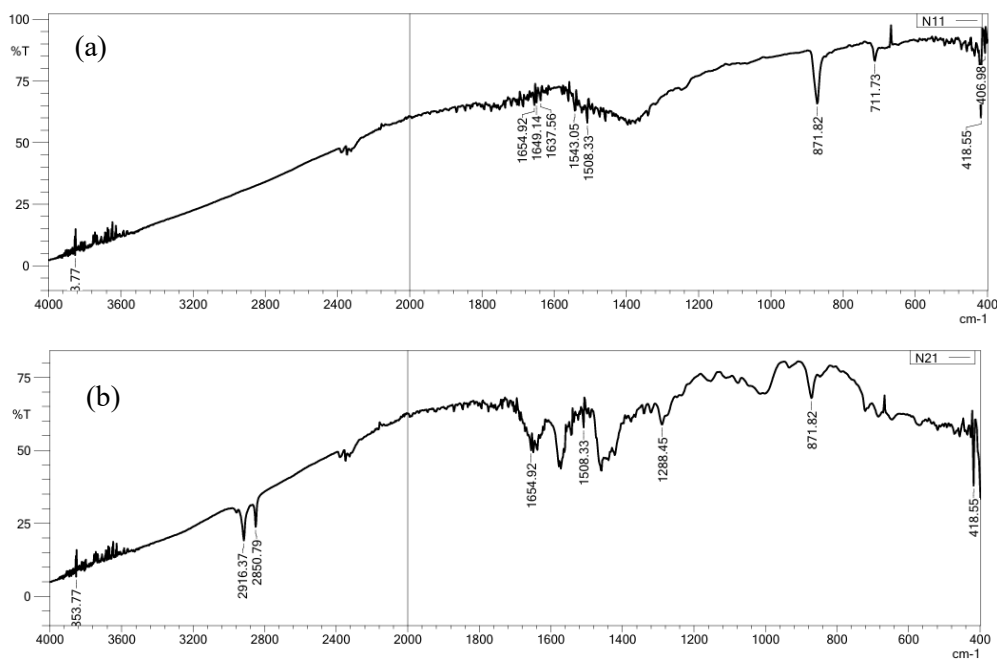
Trên phổ IR của mẫu nguyên liệu nano calci carbonat (Hình 10) có thể quan sát thấy các dao động hóa trị trong nhóm CO_3^{2-} được xác định bởi

các vân hấp thụ ở $1508,33 \text{ cm}^{-1}$; $870,703 \text{ cm}^{-1}$; $711,604 \text{ cm}^{-1}$ và $418,55 \text{ cm}^{-1}$. Bên cạnh đó cũng xuất hiện một vân hấp thụ yếu ở dải sóng $3853,77 \text{ cm}^{-1}$ là dao động hóa trị O-H từ phân tử

nước bị hấp phụ. Các dữ liệu hoàn toàn tương đồng với dữ liệu phổ IR trong các nghiên cứu trước đó về calci carbonat [21].

Trong dạng bào chế viên nén nano calci, các dao động hóa trị trong nhóm CO_3^{2-} được quan sát ở $1508,33 \text{ cm}^{-1}$; $871,82 \text{ cm}^{-1}$ và $418,55 \text{ cm}^{-1}$. Kết quả này cho thấy calci carbonat vẫn giữ nguyên được cấu trúc ban đầu. Bên cạnh đó, trên phổ đồ

cũng xuất hiện một số vân hấp thụ mới cho thấy sự hiện diện của các tá dược phối trộn như $2916,37 \text{ cm}^{-1}$; $2850,79 \text{ cm}^{-1}$ (vC-H), $1654,92 \text{ cm}^{-1}$ (vC=O), $1288,45 \text{ cm}^{-1}$ (vC-N). Điều này chứng tỏ khả năng tương thích giữa nano calci carbonat và các tá dược được sử dụng trong công thức bào chế; cũng như không có sự thay đổi đáng kể về tính toàn vẹn hóa học của calci carbonat trong viên nén.



Hình 10. Phổ IR của (a) nano calci carbonat nguyên liệu; (b) viên nén nano calci.

3.4.4. Phân tích nhiệt quét vi sai

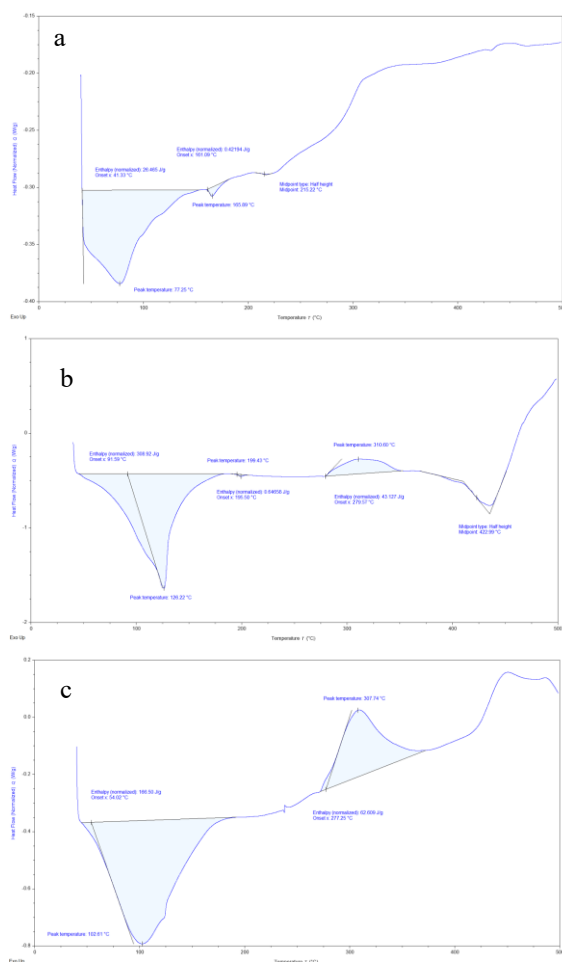
Kết quả giản đồ DSC của nano calci carbonat nguyên liệu (Hình 11a) cho thấy nano calci carbonat nguyên liệu có 2 đỉnh nội nhiệt: 1 đỉnh ở $77,25^\circ\text{C}$, liên quan đến quá trình mất nước hấp phụ (mẫu chưa khô hoàn toàn và chứa lượng nước hấp phụ đáng kể) và 1 đỉnh nhỏ ở $165,89^\circ\text{C}$, liên quan đến sự mất nước sâu hơn ở các hạt nano calci có dạng vaterit và aragonit. Điều này phù hợp khi phân tích phổ XRD cho thấy mẫu nano calci carbonat tổng hợp được có thành phần chủ yếu là dạng calcit và có lượng nhỏ pha phụ aragonit và vaterit.

Trong giản đồ DSC của hỗn hợp vật lý (Hình 11b), có 4 đỉnh nhiệt được quan sát. Đỉnh nội nhiệt $126,22^\circ\text{C}$ có cường độ rất lớn, có thể là sự

chồng lấp của các đỉnh liên quan đến quá trình mất nước hấp phụ của nguyên liệu nano calci, các tá dược và các đỉnh liên quan đến các quá trình hóa mềm của PVP [22], nóng chảy của magie stearat [23], hồ hóa của tinh bột bắp [24]. Đỉnh nội nhiệt rất nhỏ ở $199,43^\circ\text{C}$ tương ứng với quá trình hóa mềm của crosspovidon [25]. Đỉnh tỏa nhiệt ở $310,60^\circ\text{C}$ tương ứng với quá trình phân hủy của PVP, tinh bột bắp, crosspovidon [22, 24]. Đỉnh nền ở $423,0^\circ\text{C}$, ở nhiệt độ này thường các hợp chất hữu cơ là các tá dược bị phân hủy hoàn toàn.

Trong giản đồ DSC của viên nén nano calci (Hình 11c) xuất hiện hai đỉnh nội nhiệt. 1 đỉnh nội nhiệt ở 102°C liên quan đến quá trình mất nước hấp phụ từ quá trình xát hạt ướt, gelatin hóa tinh bột bắp và sự hóa mềm của PVP, nóng chảy

magie stearat. So với giãn đồ của hỗn hợp vật lý, vị trí đỉnh thấp hơn ($102\text{ }^{\circ}\text{C} < 126\text{ }^{\circ}\text{C}$) và enthalpy nhỏ hơn (302 J/g và $166,5\text{ J/g}$). Đồng thời, không có xuất hiện đỉnh gần $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ của quá trình hóa mềm crosspovidon. Đỉnh tỏa nhiệt ở $307,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ tương ứng với đỉnh $310,60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ở phổ hỗn hợp vật lý nhưng có enthalpy tăng lên đáng kể (từ $43,1\text{ J/g}$ lên $62,6\text{ J/g}$). Điều này có thể trong quá trình bào chế có sự tương tác nhất định giữa các tá dược polymer như PVP, crosspovidon, tinh bột bắp tạo hệ polymer có tính chất thay đổi.



Hình 11. Phổ DSC của (a) nano calci carbonat nguyên liệu; (b) hỗn hợp vật lý; (c) viên nén nano calci.

Kết hợp với các kết quả phân tích bằng hình ảnh SEM, phổ XRD và phổ IR cho thấy nano calci carbonat vẫn giữ được hình thái và các đặc

tính đặc trưng, không xảy ra tương tác với các tá dược được lựa chọn trong công thức bào chế viên nén nano calci bằng phương pháp xát hạt ướt.

4. Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng được công thức và quy trình bào chế viên nén calci từ nano calci carbonat tổng hợp từ vỏ trứng gà bằng phương pháp xát hạt ướt. Công thức viên nén khối lượng 150 mg tối ưu gồm 50% nano calci carbonat, 42% tinh bột bắp, 4% crosspovidon, 3% PVP và 1% magie stearat, cho viên nén đạt các yêu cầu chất lượng theo Dược điển Việt Nam V và USP–NF 2024. Các kết quả phân tích SEM, XRD, IR và DSC chứng minh nano calci carbonat vẫn giữ nguyên đặc tính hình thái và cấu trúc, không có tương tác bất lợi với tá dược. Nghiên cứu đã tận dụng nguồn phế phẩm vỏ trứng làm nguyên liệu, góp phần giảm chi phí sản xuất, hạn chế ô nhiễm môi trường và mở ra hướng phát triển chế phẩm bổ sung calci có nguồn gốc tự nhiên, an toàn. Trong tương lai, cần mở rộng nghiên cứu ở quy mô lớn hơn, đồng thời tiến hành các thử nghiệm sinh khả dụng và lâm sàng để đánh giá hiệu quả bổ sung calci của viên nén so với các chế phẩm thương mại hiện có.

Tài liệu tham khảo

- [1] L. D. Tuyen, L. B. Mai et al., Recommended Nutritional Needs for Vietnamese People, Medical Publishing House, 2016, pp. 56-58 (in Vietnamese).
- [2] H. Chu, Z. Qin, J. Ma et al., Calcium-sensing Receptor (CaSR) - Mediated Intracellular Communication in Cardiovascular Diseases, Cells Vol. 11, No. 19, 2022, Article 3075, <https://doi.org/10.3390/cells11193075>.
- [3] K. Shah, S. Seeley, C. Schulz, J. Fisher et al., Calcium Channels in The Heart: Disease States and Drugs, Cells, Vol. 11, No. 6, 2022, Article 943, <https://doi.org/10.3390/cells11060943>.
- [4] D. T. N. Diep, Nutrition for Aging People, Journal of Food and Nutrition Sciences, Vol. 14, No. 4, 2018, pp. 1-6 (in Vietnamese).
- [5] D. T. N. Diep, Updated Nutrition Recommendations for Pregnancy, Journal of Food and Nutrition Sciences, Vol. 16, No. 6, 2020, pp. 3-8 (in Vietnamese).

- [6] T. Abhijit, S. Ambrish, B. Milind et al., Calcium and Calcium Salts, *Journal of the Association of Physicians India*, Vol. 65, No. 1, 2017, pp. 1-2.
- [7] W. Haiyuan, B. Peter, C. Jillian, A Comparative Study of Calcium Absorption Following A Single Serving Administration of Calcium Carbonate Powder Versus Calcium Citrate Tablets in Healthy Premenopausal Women, *Food & Nutrition Research*, No. 58, Vol. 1, 2014, Article 23229, <https://doi.org/10.3402/fnr.v58.23229>.
- [8] S. Bayda, A. Muhammad, T. Tiziano et al., The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-physical Applications to Nanomedicine, *Molecules*, Vol. 25, No. 1, 2020, Article 112, <https://doi.org/10.3390/molecules25010112>.
- [9] Z. M. Mazayen et al., Pharmaceutical Nanotechnology: from the Bench to the Market, *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 8, No. 1, 2022, Article 12, <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00400-0>.
- [10] D. T. M. Hue, P. T. Huong et al., Synthesis of Nano Calcium from Chicken Egg Shells Application in The Pharmaceutical Industry, *TNU Journal of Sciences and Technology*, Vol. 5, No. 230, 2025, pp. 316-323 (in Vietnamese).
- [11] P. T. M. Hue, V. X. Minh, Tablets, Pharmaceutical and Biopharmaceutical, Medical Publishing House, Hanoi, Vol. 2, 2021, pp. 144-204 (in Vietnamese).
- [12] P. Konečný, J. Růžicka, Complexometric Determination of Calcium with O-cresolphthalein Complexone, *Talanta*, Vol. 14, No. 7, 1967, pp. 819-825.
- [13] Ministry of Health, Vietnamese Pharmacopoeia 5, Medical Publishing House, Hanoi, 2018 (in Vietnamese).
- [14] J. S. Paul, W. G. C. Walter, C. G. C. Colin, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 8th ed., Pharmaceutical Press, London, 2017.
- [15] D. M. Morkhade, Comparative Impact of Different Binder Addition Methods, Binders and Diluents on Resulting Granule and Tablet Attributes Via High Shear Wet Granulation, *Powder Technology*, Vol. 320, 2017, pp. 114-134, <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.07.038>.
- [16] R. John, A. Julian, H. Manuel, Screening of Several Excipients for Direct Compression of Tablets: A New Perspective Based on Functional Properties, *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, Vol. 34, No. 1, 2013, pp. 17-23.
- [17] B. Alberto, B. Lorina, Q. Julian et al., Advancing The Understanding of The Tablet Disintegration Phenomenon – An Update on Recent Studies, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 598, 2021, Article 120390, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120390>.
- [18] N. Veronica, E. S. M. Lee et al., Functionality of Wet-granulated Disintegrant in Comparison to Directly Incorporated Disintegrant in A Poorly Water-soluble Tablet Matrix, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 661, 2024, Article 124467, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124467>.
- [19] I. Kuncahyo, C. Syaiful, The Influence of Magnesium Stearate, Purified Talc and Combination of Both on Ternary/Quaternary Interactive Mixture of Freely and Poorly Water-soluble Drug, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 7, No. 1, 2014, pp. 397-402.
- [20] M. E. S. I. Saraya, H. H. A. E. L. Rokbaa, Formation and Stabilization of Vaterite Calcium Carbonate by Using Natural Polysaccharide, *Advances in Nanoparticles*, Vol. 6, No. 4, 2017, pp. 158-182.
- [21] A. I. Hussein, Z. A. Ghani, A. N. C. Mat, N. A. A. Ghani, A. Husein, I. A. Rahman, Synthesis and Characterization of Spherical Calcium Carbonate Nanoparticles Derived from Cockle Shells, *Applied Sciences*, Vol. 10, No. 20, 2020, Article 7170, <https://doi.org/10.3390/app10207170>.
- [22] J. S. L. Fountaine, L. K. Prasad, C. Brough et al., Thermal Processing of PVP- and HPMC-Based Amorphous Solid Dispersions, *AAPS Pharm Sci Tech*, Vol. 17, 2016, pp. 120-132, <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0417-7>.
- [23] R.V. Haware, B. P. Vinjamuri, A. Sarkar, M. Stefik, W. C. Stagner, Deciphering Magnesium Stearate Thermotropic Behavior, *International journal of pharmaceutics*, Vol. 548, No. 1, 2018, pp. 314-324, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.07.001>.
- [24] C. Beninca, I. M. Demiate, L. G. Lacerda, M. A. S. C. Filho, M. Ionashiro, E. Schnitzler, Thermal Behavior of Corn Starch Granules Modified by Acid Treatment at 30 and 50 °C, *Eclética Química*, Vol. 33, 2008, pp. 13-18, <https://doi.org/10.1590/S010046702008000300002>.
- [25] S. Nakanishi, M. Fujii, Y. Sugamura, A. Suzuki, Y. Shibata, N. Koizumi, Y. Watanabe, Evaluation of the Physicochemical Characteristics of Crospovidone That Influence Solid Dispersion Preparation, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 413, No. 1-2, 2011, pp. 119-125, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.04.050>.