NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG CÔNG THỨC BÀO CHẾ VIÊN NANG CỨNG TÂM TRÍ KHANG CHỨA CAO DƯỢC LIỆU ĐINH LĂNG, BẠCH QUẢ, TRÀ XANH

QUÁCH THỊ QUỲNH[(1)*], ĐÀO NGUYÊN MẠNH[(1)], NGUYỄN THỊ THU THỦY[(1)], VŨ HOÀNG GIANG[(1)], TRẦN THANH TUẤN[(1)], PHẠM THỊ PHƯƠNG LIÊN[(1)], ĐỖ THỊ THUỲ TRANG[(1)], NGUYỄN HOÀNG NGÂN[(2)]

[(1)] Viện Y sinh Nhiệt đới, Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga

[(2)] Học viện Quân y

[*] Tác giả liên hệ: - Quách Thị Quỳnh

- Địa chỉ: 63 Nguyễn Văn Huyên - Nghĩa Đô - Hà Nội

- Điện thoại: 0349 835 119 ; Email:quynhqt.ndvn@gmail.com

- Điểm nổi bật:

- ✓ Nghiên cứu sử dụng các mô hình thử nghiệm *in vivo* (mô hình đánh giá khả năng chú ý và mô hình bơi kiệt sức trên động vật thực nghiệm) để sàng lọc và xác định công thức dược liệu tối ưu cho viên nang cứng Tâm trí khang.
- ✓ Công thức viên nang cứng Tâm trí khang có sự kết hợp độc đáo của ba dược liệu: đinh lăng (*Polyscias fruticose L.*), bạch quả (*Ginkgo biloba L.*) và trà xanh (*Camellia sinensis L.*).
- ✓ Xây dựng được quy trình bào chế viên nang cứng Tâm trí khang.

- Tóm tắt: Nghiên cứu này được thực hiện để bào chế viên nang cứng Tâm trí khang từ các cao dược liệu đinh lăng, bạch quả, trà xanh. Mục tiêu: Xác định tỉ lệ tối ưu cao dược liệu và thành phần tá dược trong công thức viên nang cứng Tâm trí khang. Phương pháp nghiên cứu: Sử dụng mô hình thử nghiệm trên động vật thực nghiệm và khảo sát thành phần tá dược trong viên nang. Kết quả: Tỷ lệ bột cao khô bạch quả: đinh lăng: trà xanh là 4:3:3 cho thấy hiệu quả đáng kể trong nghiên cứu đánh giá tác dụng tăng cường khả năng chú ý và tăng sức bền trên chuột nhắt trắng. Công thức viên nang cứng (500 mg) bao gồm: Bột cao khô bạch quả (180 mg), bột cao khô đinh lăng (135 mg), bột cao khô trà xanh (135 mg), lactose monohydrate (30 mg), PVP K30 (15 mg), bột talc (5 mg). Kết luận: Đã xây dựng được công thức và bào chế thành công viên nang cứng Tâm trí khang.

- Từ khoá: *Viên nang cứng Tâm trí khang, đinh lăng, bạch quả, trà xanh.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy giảm chức năng nhận thức và căng thẳng thần kinh đang trở thành vấn đề sức khỏe phổ biến dưới tác động của nhịp sống hiện đại, ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống và hiệu quả lao động. Việc tìm kiếm các giải pháp hỗ trợ từ dược liệu tự nhiên được quan tâm ngày càng tăng nhờ ưu thế về độ an toàn và khả năng sử dụng lâu dài. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định vai trò của các dược liệu trong hỗ trợ

http://doi.org/10.58334/vrtc.jtst.n40.663

bảo vệ tế bào thần kinh, cải thiện tuần hoàn não, tăng khả năng thích nghi và nâng cao hiệu suất hoạt động trí óc. Trong đó, bạch quả (*Ginkgo biloba L.*) được ghi nhận giàu flavonoid và terpen có hiệu quả trong việc cải thiện trí nhớ, tăng cường khả năng tập trung, lưu thông máu não và giảm các triệu chứng lo âu, căng thẳng [1]. Trà xanh (*Camellia sinensis L.)* chứa catechin và các hợp chất chống oxy hóa mạnh mẽ, có khả năng cải thiện sự tập trung, tỉnh táo, giảm căng thẳng, mệt mỏi [2]. Đinh lăng (*Polyscias fruticosa L.*) giàu saponin, flavonoid và vitamin nhóm B được biết đến với tác dụng tăng cường thể lực, sức dẻo dai và khả năng phục hồi sức khỏe [3].

Mặc dù tác dụng của từng dược liệu đã được chứng minh, nhưng phần lớn các sản phẩm hiện có trên thị trường hiện nay chỉ sử dụng đơn lẻ hoặc phối hợp hai thành phần bạch quả và đinh lăng, chưa có nghiên cứu hệ thống nào kết hợp trà xanh vào công thức dựa trên đánh giá về hiệu quả tăng cường chức năng nhận thức và sức bền trên mô hình động vật thực nghiệm. Do đó, việc nghiên cứu xây dựng công thức và bào chế thành công viên nang cứng Tâm trí khang phối hợp ba dược liệu trên là cần thiết và có ý nghĩa thực tiễn, góp phần phát triển sản phẩm bảo vệ sức khỏe có nguồn gốc tự nhiên, hỗ trợ nâng cao sức khỏe cộng đồng.

2. NGUYÊN VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên vật liệu nghiên cứu

Nguyên liệu

Bột cao khô đinh lăng (hàm lượng acid oleanolic đạt 0,129%), bột cao khô trà xanh (hàm lượng caffeine đạt 3,12 %) do Phòng Dược học, Viện Y sinh Nhiệt đới, Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga cung cấp đáp ứng các chỉ tiêu chất lượng. Bột cao khô bạch quả (Batch Number: HK20220508) do Công ty Shaanxi Huike Botanical Development Co., Ltd (Herb-Key/Trung Quốc) cung cấp đạt tiêu chuẩn chất lượng nhà sản xuất, hàm lượng flaovolnol glycosides đạt 26,11%.

Vật tư, hóa chất

Tủ sấy (Memmert, Đức), cân phân tích (Ohaus, Mỹ), cân kỹ thuật (Ohaus, Mỹ). Các thiết bị bào chế viên nang cứng (Trung Quốc). Buồng thử nghiệm hành vi đáp ứng với 5 lựa chọn và thiết bị thử nghiệm bơi kiệt sức trên động vật thực nghiệm. Một số thiết bị, dụng cụ khác đạt tiêu chuẩn theo quy định.

Lactose monohydrate, avicel, tinh bột, PVP K30, bột talc (Sigma - Mỹ). Vỏ nang số 0 (Việt Nam) đạt tiêu chuẩn dược dụng.

Động vật thí nghiệm

Chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh, cân nặng 20,0 ± 2,0 g do cơ sở chăn nuôi động vật thí nghiệm Vân Anh (Đan Phượng - Hà Nội) cung cấp. Động vật được nuôi ổn định trong điều kiện phòng nuôi động vật thí nghiệm, được ăn thức ăn theo tiêu chuẩn dành cho động vật nghiên cứu, nước (đun sôi để nguội) uống tự do.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp sàng lọc, lựa chọn công thức cao dược liệu

Với mục tiêu lựa chọn công thức dược liệu để bào chế viên nang cứng Tâm trí khang, nhóm nghiên cứu quan tâm tới tác dụng nâng cao năng lực hoạt động thần kinh và tác dụng tăng cường thể chất, sự bền bỉ và sức chịu đựng của chế phẩm. Tiến hành sàng lọc các công thức dược liệu dựa trên kết quả đánh giá tác dụng trên 2 mô hình: mô hình đánh giá tác dụng tăng cường khả năng chú ý và mô hình đánh giá tác dụng làm tăng sức bền trên động vật thí nghiệm.

Dựa theo tính chất của mỗi loại dược liệu (đinh lăng, trà xanh, bạch quả), liều dùng trong một số nghiên cứu đã công bố [3-7], nhóm nghiên cứu bào chế viên nang cứng với khối lượng cao dược liệu 450 mg/viên; liều dự kiến có tác dụng trên người là 04 viên/ngày, từ đó quy đổi sang liều trên chuột nhắt là 432 mg/kg/ngày. Xây dựng 05 công thức bào chế để sàng lọc (Bảng 1) và lựa chọn công thức phù hợp nhất.

Bảng 1. Các công thức dược liệu sử dụng trong sàng lọc

Tên công thức	Khối lượng cao khô dược liệu trong công thức		
	Cao khô Bạch quả	**Cao khô Đinh lăng**	**Cao khô Trà xanh**
CT1	259,2 mg (60%)	86,4 mg (20%)	86,4 mg (20%)
CT2	86,4 mg (20%)	86,4 mg (20%)	259,2 mg (60%)
CT3	86,4 mg (20%)	259,2 mg (60%)	86,4 mg (20%)
CT4	172,8 mg (40%)	129,6 mg (30%)	129,6 mg (30%)
CT5	129,6 mg (30%)	172,8 mg (40%)	129,6 mg (30%)

Cân chính xác khối lượng của mỗi loại cao khô (Bảng 1) sao cho tổng số cao khô của mỗi công thức là 432 mg. Hỗn hợp cao khô được phân tán đều trong nước cất vừa đủ 100 mL mẫu thử. Các mẫu thử được chuẩn bị ngay trước khi cho chuột uống. Chuột được cho uống mẫu thử với liều 0,1 mL/10 g, cho uống bằng kim cong đầu tù chuyên dụng đưa chế phẩm trực tiếp vào dạ dày chuột.

- Phương pháp sàng lọc tác dụng tăng cường khả năng chú ý

Nghiên cứu sàng lọc tác dụng tăng cường khả năng chú ý của các công thức dược liệu được tiến hành trên mô hình thử nghiệm thời gian đáp ứng với 5 lựa chọn (5 Choice Serial Reaction Time Task- The 5CSRTT) [8]. Chuột nhắt trắng, 60 con, chủng Swiss, cân nặng 20,0 ± 2,0 g, khỏe mạnh, được chia ngẫu nhiên thành 6 lô, mỗi lô 10 con. Lô 1 (chứng sinh học): uống nước cất. Các lô từ lô 2 đến lô 6 lần lượt uống mẫu thử của các công thức từ CT1 đến CT5 với các tỷ lệ cao khô dược liệu được trình bày ở Bảng 1. Chuột được làm quen với người làm thí nghiệm và điều kiện thí nghiệm 7 ngày trước khi đưa vào nghiên cứu, sau đó đưa vào huấn luyện hành vi đáp ứng với 5 lựa chọn trên thiết bị đánh giá khả năng chú ý. Chuột được huấn luyện trên thiết bị hàng ngày cho đến khi có được tỷ lệ đáp ứng đúng trên 80%.

Chuột được nhịn đói 12 giờ trước khi cho vào buồng thử nghiệm. Tiến hành thử nghiệm ở các lô tại thời điểm trước khi cho uống chế phẩm. Sau đó, cho uống chế phẩm theo phân lô hàng ngày, trong 07 ngày. Ngày thứ 07, sau khi chuột uống 60 phút, tiến hành đánh giá thử nghiệm.

Chỉ tiêu theo dõi: Đánh giá sự thay đổi tỷ lệ đáp ứng đúng và thời gian trễ trong đáp ứng với kích thích.

+ Tỷ lệ đáp ứng đúng: Là tỷ lệ số lần động vật thực hiện đúng trên tổng số đáp ứng (đúng và sai), không tính các lần bỏ lỡ. Chỉ số này phản ánh mức độ động vật có thể duy trì khả năng chú ý và phản ứng chính xác với tín hiệu kích thích ngắn.

Cách xác định phần trăm tăng tỷ lệ đáp ứng so với lô chứng:

$$\%\ tăng = \frac{A_{thử} - A_{chứng}}{A_{chứng}} \quad (1)$$

Trong đó: $A_{thử}$: Tỉ lệ đáp ứng đúng của lô thử nghiệm;

$A_{chứng}$: Tỉ lệ đáp ứng đúng của lô chứng.

+ Thời gian trễ đáp ứng đúng là khoảng thời gian tính từ lúc bắt đầu xuất hiện kích thích (đèn sáng ở một lỗ bất kỳ) đến khi động vật thực hiện đáp ứng đúng. Thời gian trễ càng ngắn chứng tỏ tốc độ xử lý và quyết định hành động của động vật càng cao.

Công thức tính phần trăm giảm thời gian trễ đáp ứng đúng so với lô chứng:

$$\%\ giảm = \frac{T_{chứng} - T_{thử}}{T_{chứng}} \quad (2)$$

Trong đó: $T_{chứng}$: Thời gian trễ đáp ứng đúng của lô chứng;

$T_{thử}$: Thời gian trễ đáp ứng đúng của lô thử nghiệm.

- Phương pháp sàng lọc tác dụng tăng sức bền

Sàng lọc tác dụng tăng sức bền của các công thức dược liệu được đánh giá bằng thử nghiệm chuột bơi kiệt sức theo phương pháp của Brekhman [9,10]. Chuột nhắt trắng, 60 con khoẻ mạnh, chia ngẫu nhiên thành 6 lô, mỗi lô 10 con tương tự như thử nghiệm 5CSRTT.

Chuột được mang vào đuôi gia trọng bằng 5% thể trọng, bơi trong thùng nước có dung tích 20 lít, đường kính 30 cm, chiều cao cột nước 25 cm, nhiệt độ 29 ± 1 ºC. Chuột được cho bơi lần 1, thời gian bơi lần 1 (T1) tính từ khi chuột được thả vào thùng nước, bơi đến khi chìm khỏi mặt nước 20 giây và không trồi lên được nữa, lúc đó vớt chuột ra thấm khô, cho chuột nghỉ 5 phút.

Cho chuột uống chế phẩm, sau 60 phút cho chuột bơi lần 2 (T2) và ghi nhận thời gian bơi lần 2. Tiếp tục cho chuột uống trong 7 ngày, mỗi ngày một lần vào một giờ nhất định, đến ngày thứ 7, sau khi uống 60 phút, cho chuột bơi lần 3 (T3) và ghi nhận thời gian bơi lần 3.

Chỉ tiêu theo dõi: Xác định thời gian bơi lần 1 (T1), thời gian bơi lần 2 (T2) và thời gian bơi lần 3 (T3) của mỗi chuột. So sánh thời gian bơi giữa các lô. Tác dụng

tăng sức bền được đánh giá khi thời gian bơi của lô thử lớn hơn thời gian bơi của lô chứng sinh học.

2.2.2. Phương pháp xây dựng công thức bào chế viên nang cứng Tâm trí khang

Tiến hành khảo sát thành phần các tá dược để tạo thành viên nang có khối lượng 500 mg/viên (450 mg bột dược liệu, 50 mg tá dược).

Căn cứ để lựa chọn công thức bào chế:

+ Độ rã của viên: Theo DĐVN V, PL 1.13 và 11.6 [4].

+ Độ đồng đều khối lượng: Theo DĐVN V, PL 11.3 [4].

2.2.3. Phương pháp bào chế viên nang cứng Tâm trí khang

Sau khi xác định được tỉ lệ cao dược liệu (mục 2.2.1) và tỉ lệ tá dược (mục 2.2.2). Tiến hành bào chế viên nang cứng Tâm trí khang quy mô 2000 viên/mẻ bằng máy vô nang bán tự động. Các thành phần được cân riêng biệt theo từng lần khảo sát. Trộn đều bột nguyên liệu và tá dược độn bằng máy trộn lập phương tạo ra khối bột kép. Tiến hành xát hạt ướt bằng cách thêm từ từ dung dịch PVP K30 hòa tan trong ethanol 70% (tỉ lệ 1:6 w/v) vào khối bột, trộn đều và xát hạt qua rây 1 mm. Cốm được sấy ở nhiệt độ 50°C đến khi đạt độ ẩm thích hợp (dưới 5%). Sau sấy, hạt được sửa qua rây có kích thước 0,5 mm. Bổ sung tá dược trơn và trộn đều. Tiến hành đóng nang vào nang cứng số 0 màu xanh lá cây. Viên nang cứng sau khi đóng được đem đi kiểm tra chất lượng.

2.2.4. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và SPSS 20.0. Số liệu được trình bày dưới dạng MEAN ± SD. So sánh sự khác biệt của giá trị trung bình giữa các lô sử dụng test One-way ANOVA (LDS test); so sánh sự khác biệt giữa các thời điểm trong cùng lô sử dụng test Paired Samples T test. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Xác định các tính chất lý hóa của sản phẩm, tiến hành lặp lại 3 lần.

2.2.5. Đạo đức nghiên cứu

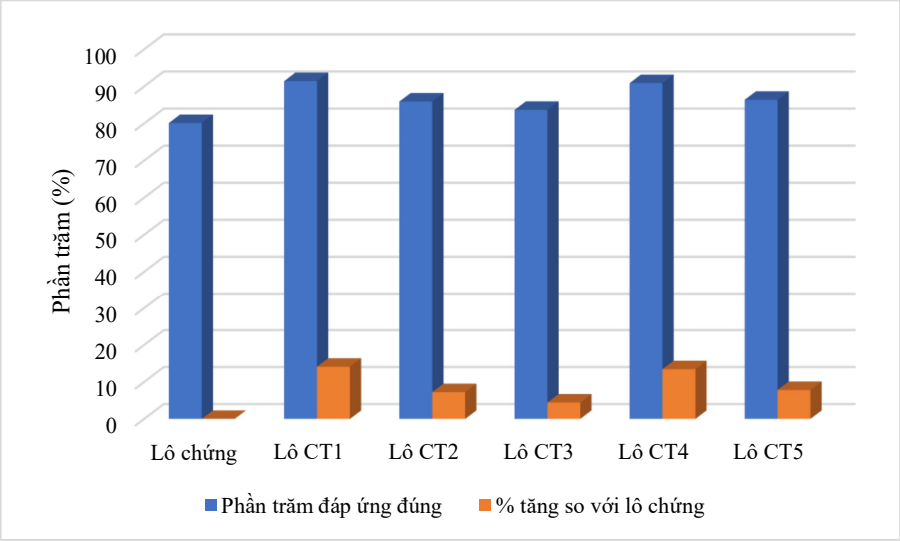
Nội dung thử nghiệm trên động vật trong nghiên cứu này đã được Hội đồng đạo đạo đức trên động vật của Học viện Quân y phê duyệt và cấp giấy chứng nhận số 07/2023/CNChT-HĐĐĐV ngày 15/10/2023. Động vật luôn được chăm sóc trong điều kiện vệ sinh sạch sẽ, cung cấp thức ăn và nước uống theo tiêu chuẩn. Các quy trình và thao tác thực hiện theo quy định chung của động vật thí nghiệm.

3. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả xây dựng công thức dược chất

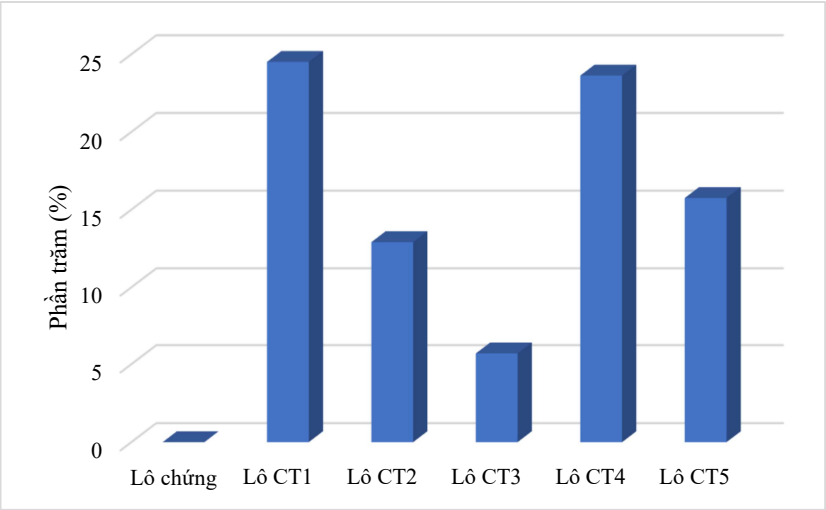
- Kết quả sàng lọc tác dụng tăng cường khả năng chú ý

Kết quả đánh giá tác dụng tăng cường khả năng chú ý trên mô hình động vật thực nghiệm được trình bày ở Hình 1.



Hình 1. Phần trăm đáp ứng đúng của các lô chuột sau khi uống chế phẩm.

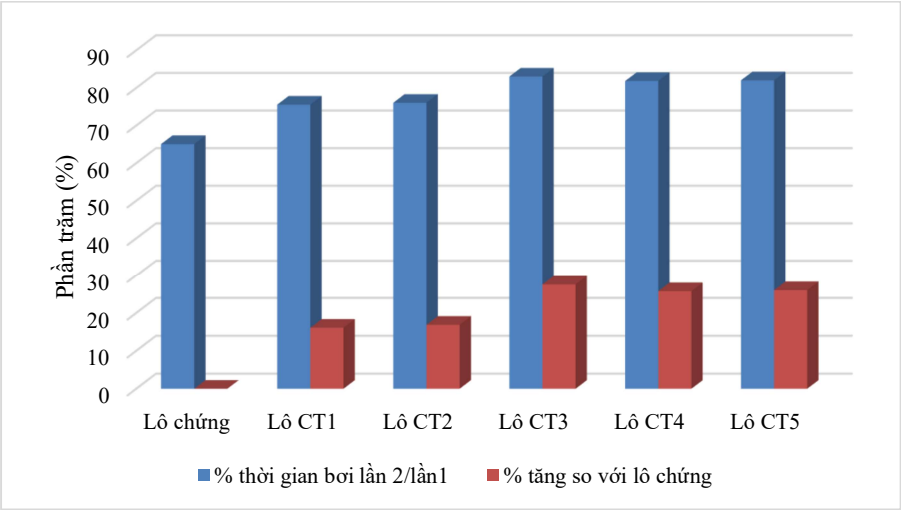
Từ Hình 1 ta thấy sau 7 ngày uống chế phẩm, các công thức CT1 và CT4 cho thấy hiệu quả tăng cường khả năng chú ý rõ rệt nhất. Cụ thể, công thức CT1 có tỷ lệ đáp ứng đúng đạt 91,42% (tăng 14,10% so với lô chứng), công thức CT4 có tỷ lệ đáp ứng đúng 90,89% (tăng 13,44% so với lô chứng). Các công thức CT2 và CT5 cũng có cải thiện khả năng chú ý ($p < 0,05$) nhưng ở mức độ thấp hơn so với CT1 và CT4. Công thức CT3 tuy có xu hướng tăng tỷ lệ đáp ứng đúng, song sự khác biệt không đạt mức ý nghĩa thống kê so với lô chứng ($p > 0,05$).



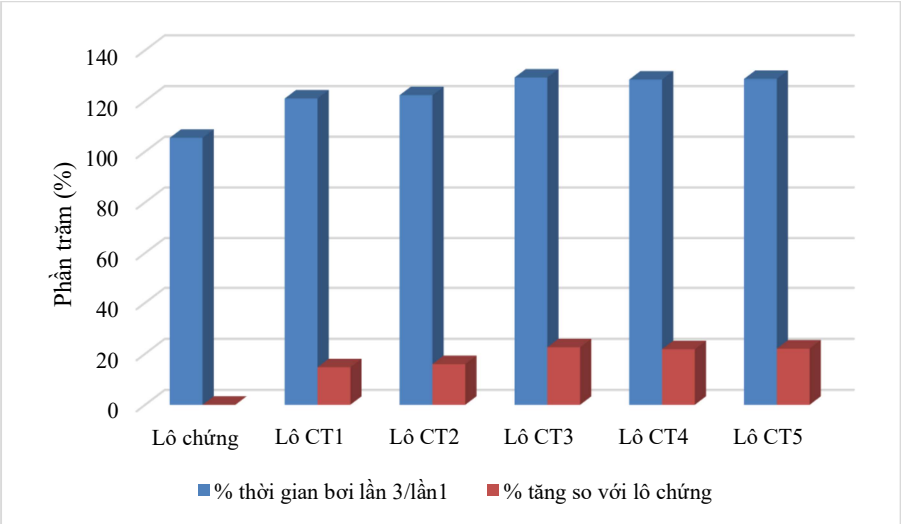
Hình 2. Phần trăm giảm thời gian trễ đáp ứng đúng so với lô chứng sau khi uống chế phẩm.

Thời gian trễ trong đáp ứng với kích thích cũng là một chỉ số quan trọng để đánh giá khả năng chú ý. Kết quả nghiên cứu cho thấy CT1 và CT4 tiếp tục là hai công thức hiệu quả nhất, giúp giảm thời gian trễ rõ rệt (24,51% và 23,63% so với lô chứng, $p < 0,01$). Nhóm chuột uống CT5 và CT2 đạt mức cải thiện trung bình: thời gian trễ giảm lần lượt là 15,75% và 12,91% so với lô chứng. Công thức CT3 không cho thấy tác dụng đáng kể lên thời gian phản ứng ($p > 0,05$).

- Kết quả sàng lọc tác dụng tăng sức bền: Kết quả sàng lọc tác dụng tăng sức bền trên mô hình chuột bơi kiệt sức được thể hiện ở Hình 3 và Hình 4.



Hình 3. Kết quả tác dụng chống mệt mỏi, phục hồi sức lực sau khi uống chế phẩm 60 phút.



Hình 4. Kết quả tác dụng chống mệt mỏi, phục hồi sức lực sau khi uống chế phẩm 7 ngày.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau khi uống chế phẩm 60 phút (T2) các lô chuột chưa phục hồi sức lực như thời điểm ban đầu (T1), phần trăm bơi lần 2/lần 1 dưới 95%. Nhưng sau 7 ngày nghiên cứu (T3) đã thấy được tác dụng tăng sức bền của chế phẩm, phần trăm bơi lần 3/lần 1 đều đạt trên 120%. So với lô chứng, các công thức CT3, CT4, CT5 có tác dụng tăng sức bền rõ rệt, thể hiện thông qua chỉ số làm tăng phần trăm thời gian bơi so với lần 1 cả sau khi uống một liều duy nhất cũng như sau khi uống liên tục trong 7 ngày, tăng trên 20% ($p < 0,01$). Các công thức CT1, CT2 cũng làm tăng sức bền của chuột sau khi sử dụng chế phẩm nhưng mức độ tăng ít hơn (dưới 20%), sự khác biệt chỉ đạt với $p < 0,05$.

Kết hợp giữa kết quả sàng lọc về tác dụng tăng cường chú ý (công thức CT1 và CT4) và kết quả sàng lọc về tác dụng tăng sức bền (công thức CT3, CT4, CT5), cho thấy công thức CT4 có tác dụng tốt nhất và được lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.

3.2. Kết quả xây dựng công thức viên nang cứng Tâm trí khang

- Ảnh hưởng của tá dược độn đến chất lượng của viên nang.

Để khảo sát sự ảnh hưởng của tá dược độn đến chất lượng viên nang, nghiên cứu cố định khối lượng bột cao khô bạch quả, đinh lăng, trà xanh, PVP K30 và bột talc. Tiến hành khảo sát các công thức F1, F2 và F3. Kết quả được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của tá dược độn đến chất lượng của viên nang.

Thành phần	Công thức khảo sát		
	F1	**F2**	**F3**
Bột cao khô bạch quả (mg)	180	180	180
Bột cao khô đinh lăng (mg)	135	135	135
Bột cao khô trà xanh (mg)	135	135	135
Bột talc (mg)	5	5	5
PVP K30 (mg)	10	10	10
Tinh bột (mg)	35	0	0
Lactose monohydrat (mg)	0	35	0
Avicel (mg)	0	0	35

Thành phần	Công thức khảo sát		
	F1	F2	F3
Khối lượng viên nang cứng (mg)	495 ± 3	501 ± 4	498 ± 3
Chỉ số nén CI	26,2 ± 1,5	21,0 ± 1,2	24,0 ± 1,5
Độ rã (phút)	13, 5 ± 0,4	9,6 ± 0,3	11,8 ± 0,5
Cảm quan			

Kết quả nghiên cứu cho thấy, việc lựa chọn tá dược độn có ảnh hưởng đến chất lượng của viên nang cứng. Công thức F2 sử dụng lactose monohydrat làm tá dược độn đảm bảo được độ đồng đều về khối lượng của viên nang, cho chỉ số nén CI thấp nhất (21,0 ± 1,2) và thời gian rã ngắn nhất (9,6 ± 0,3 phút) trong các công thức khảo sát. Ở công thức F1 sử dụng tinh bột mặc dù cho khối lượng của viên nang đảm bảo theo yêu cầu của Dược điển (chênh lệch so với khối lượng trung bình < 7,5%) tuy nhiên chỉ số nén CI cao hơn (26,2 ± 1,5) và thời gian rã dài hơn (13,5 ± 0,4 phút) so với các công thức còn lại. Công thức F3 sử dụng avicel cho các chỉ tiêu trung bình giữa hai công thức. Như vậy, sử dụng tá dược độn lactose monohydrat cho thấy hiệu quả trong việc cải thiện độ trơn chảy của khối bột, đảm bảo khối lượng viên đồng đều và rút ngắn thời gian rã, từ đó đáp ứng tốt các yêu cầu về chất lượng viên nang trong nghiên cứu. Do đó, công thức F2 được lựa chọn cho những khảo sát tiếp theo.

- Ảnh hưởng tá dược dính đến chất lượng viên nang.

Để khảo sát ảnh hưởng của tá dược dính tới thời gian rã của viên nang, chúng tôi sử dụng PVP K30/ethanol với các hàm lượng khác nhau tương ứng với các công thức F2, F4, F5, F6. Khối lượng bột cao khô bạch quả, đinh lăng, trà xanh và bột talc được cố định trong các công thức.

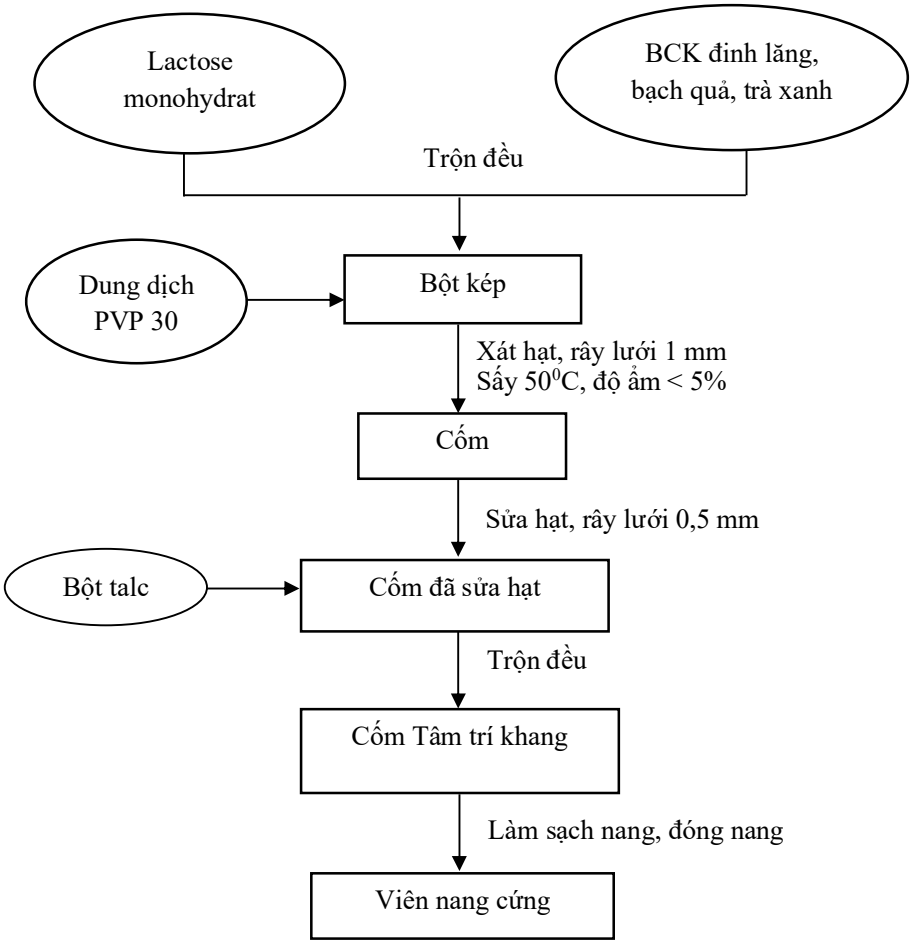
Bảng 4. Ảnh hưởng tá dược dính đến chất lượng viên nang

Thành phần	Công thức khảo sát			
	F2	F4	F5	F6
Bột cao khô bạch quả (mg)	180	180	180	180

Bột cao khô đinh lăng (mg)	135	135	135	135
Bột cao khô trà xanh (mg)	135	135	135	135
Lactose monohydrat (mg)	35	30	25	20
PVP K30 (mg)	10	15	20	25
Bột talc (mg)	5	5	5	5
Khối lượng viên nang cứng (mg)	501 ± 4	500 ± 3	497 ± 3	495 ± 4
Tỷ lệ hạt qua rây 0,5 mm (%)	81,2 ± 2,1	76,1 ± 1,8	45,3 ± 2,3	34,7 ± 5,1
Chỉ số nén CI	21,3 ± 1,2	17,8 ± 1,3	23,0 ± 1,5	21,4 ± 1,2
Độ rã (phút)	9,6 ± 0,3	9,7 ± 0,4	12,5 ± 0,3	13,8 ± 0,5
Cảm quan				

Từ Bảng 4 cho thấy, các công thức khảo sát đều đạt yêu cầu về độ đồng đều khối lượng. Công thức F2 có tỷ lệ hạt qua rây cao nhất 81,2 ± 2,1% và giảm dần đến công thức F6 (34,7 ± 5,1%). Về thời gian rã, các công thức có hàm lượng PVP K30 cao cũng có thời gian rã kéo dài hơn, cụ thể F2 có thời gian rã ngắn nhất (9,6 ± 0,3 phút), trong khi F6 có thời gian rã dài nhất (13,8 ± 0,5 phút). Ở công thức F4 với hàm lượng PVP K30 là 15 mg đạt được độ trơn chảy của khối bột tốt, thể hiện qua chỉ số nén CI chỉ ở mức 17,8 ± 1,3 thấp nhất trong bốn công thức khảo sát. So với các công thức còn lại, công thức F4 vừa duy trì tỷ lệ hạt mịn cao (76,1 ± 1,8%), vừa giữ được thời gian rã ngắn (9,7 ± 0,4 phút), đồng thời tối ưu hóa độ trơn chảy của bột, hạn chế hiện tượng vón cục hoặc tắc nghẽn trong thiết bị đóng nang, do đó công thức F4 được lựa chọn là công thức bào chế viên nang cứng Tâm trí khang.

Thành phần công thức viên nang cứng Tâm trí khang 500 mg gồm: Bột cao khô bạch quả (180 mg), bột cao khô đinh lăng (135 mg), bột cao khô trà xanh (135 mg), lactose monohydrate (30 mg), PVP 30 (15 mg), bột talc (5 mg).



Hình 5. Sơ đồ bào chế viên nang cứng Tâm trí khang.

4. BÀN LUẬN

4.1. Kết quả xây dựng công thức dược chất

- Kết quả sàng lọc tác dụng tăng cường khả năng chú ý.

Kết quả sàng lọc cho thấy hai công thức có tỷ lệ cao khô bạch quả lớn hơn (CT1: 60%; CT4: 40%) cải thiện rõ rệt khả năng chú ý trên mô hình động vật. Tác dụng này phù hợp với cơ chế đã được chứng minh của chiết xuất bạch quả chuẩn hóa (EGb 761), bao gồm tăng cường dẫn truyền cholinergic thông qua ức chế cholinesterase, đồng thời bảo vệ thần kinh và ổn định chức năng ty thể, qua đó hỗ trợ các miền nhận thức liên quan đến học tập và ghi nhớ [1,11,12]. Bên cạnh vai trò trung tâm của bạch quả, đinh lăng đóng góp nền tảng chống stress và phục hồi thể lực, trong đó saponin có hoạt tính đối kháng thụ thể NMDA và ức chế cholinesterase, tạo nên tác dụng hiệp đồng góp phần bảo vệ thần kinh và cải thiện chứng mất trí nhớ [3,13].

Sự hiện diện của trà xanh bổ sung thêm cơ chế bảo vệ thần kinh thông qua catechin (đặc biệt EGCG), quercetin và vitamin C, giúp giảm stress oxy hóa và viêm, duy trì chức năng nhận thức và tăng mức độ tỉnh táo nhờ hàm lượng caffeine vừa phải [14,15].

- Kết quả sàng lọc tác dụng tăng sức bền.

Kết quả nghiên cứu cho thấy các công thức có tác dụng tăng sức bền tốt (CT3, CT4, CT5) đều có tỷ lệ cao khô đinh lăng cao (lần lượt là 60%, 30% và 40%) so với các công thức còn lại (chỉ chứa 20%). Điều này nhấn mạnh vai trò trung tâm của đinh lăng trong việc giảm mệt mỏi và cải thiện phục hồi sau gắng sức [3,13,16]. Đồng thời, sự có mặt của bạch quả góp phần tăng cường lưu thông máu, giảm tổn thương tế bào do stress oxy hóa; một số nghiên cứu lâm sàng cũng ghi nhận sự cải thiện nhẹ VO2max, tăng khả năng chống oxy hóa và thúc đẩy phục hồi thần kinh sau vận động ở người khỏe mạnh [17,18]. Trà xanh giàu catechin (đặc biệt EGCG) đã được chứng minh giảm tổn thương cơ và stress oxy hóa, cải thiện chức năng thần kinh - cơ sau vận động kéo dài với cường độ cao [19,20].

Như vậy, qua kết quả nghiên cứu cho thấy sự phối hợp giữa bạch quả, đinh lăng và trà xanh tạo nên hiệu ứng hiệp đồng, giúp cải thiện các chỉ số hành vi về chú ý và tăng sức bền trên động vật thực nghiệm.

4.2. Kết quả xây dựng công thức viên nang cứng Tâm trí khang

Dựa vào kết quả khảo sát các chỉ tiêu về độ rã và độ đồng đều khối lượng của viên nang cứng để lựa chọn ra công thức bào chế viên nang cứng Tâm trí khang. Đây là các chỉ tiêu thường được lựa chọn để nghiên cứu bào chế và tiêu chuẩn hóa viên nang cứng từ dược liệu [21].

- Ảnh hưởng của tá dược độn đến chất lượng của viên nang.

Trong nghiên cứu này, ba công thức viên nang chứa các loại tá dược độn khác nhau đã được so sánh (F1, F2, F3) nhằm đánh giá ảnh hưởng của từng tá dược đến các đặc tính của viên nang. Kết quả cho thấy công thức F1 sử dụng tinh bột làm tá dược độn tạo ra khối bột tơi xốp nhưng độ trơn chảy kém, gây khó khăn cho quá trình đóng nang. Đồng thời, do cơ chế rã vi mao quản và hiện tượng nén chặt trong nang, thời gian rã của viên nang F1 kéo dài đáng kể (13,5 ± 0,4 phút), không đáp ứng tốt yêu cầu giải phóng dược chất. Công thức F3 sử dụng avicel cho thấy khả năng tạo hạt và sấy khô tốt, tuy nhiên tính hút ẩm mạnh của avicel khiến khối bột dễ vón cục, làm mềm vỏ nang gelatin, ảnh hưởng đến độ ổn định sản phẩm cũng như độ trơn chảy và thời gian rã so với công thức F2. Đáng chú ý, công thức F2 sử dụng lactose monohydrat làm tá dược độn đã khắc phục được các nhược điểm trên, thể hiện qua độ trơn chảy tốt nhất (chỉ số nén CI = 21,0 ± 1,2), quá trình đóng nang thuận lợi, khối lượng viên đồng đều (501 ± 4 mg) và thời gian rã ngắn nhất (9,6 ± 0,3 phút). Lactose monohydrat còn có ưu điểm về tính ổn định, ít hút ẩm, vị ngọt dịu và khả năng phối hợp tốt với các dược chất cũng như tá dược khác, phù hợp với tiêu chuẩn của các dược điển quốc tế [22]. Do đó, dựa trên các đặc tính công nghệ và dữ liệu thực nghiệm, lactose monohydrat được lựa chọn là tá dược độn tối ưu cho công thức viên nang cứng Tâm trí khang.

- Ảnh hưởng tá dược dính đến chất lượng viên nang.

Polyvinylpyrrolidone (PVP) là tá dược được sử dụng rộng rãi trong ngành dược phẩm và mỹ phẩm nhờ khả năng tạo màng và liên kết các tiểu phân bột, giúp tăng độ bền của các chế phẩm [22]. Kết quả nghiên cứu trong Bảng 4 cho thấy hàm lượng tá dược dính PVP K30 có ảnh hưởng đáng kể đến các tính chất của viên nang. Khi tăng PVP K30 từ 10 mg (F2) lên 25 mg (F6), tỷ lệ hạt qua rây 0,5 mm giảm mạnh từ 81,2 ± 2,1% xuống còn 34,7 ± 5,1%. Cho thấy khối bột trở nên kết dính nhiều hơn và tạo hạt lớn hơn, làm giảm độ tơi xốp và khả năng trơn chảy của chế phẩm. Kết quả này tương đồng với Kurakula và cộng sự (2020) khi nghiên cứu, đánh giá về tác dụng của hợp chất này trong các sản phẩm y dược [23]. Về thời gian rã, tất cả các công thức bào chế đều phù hợp theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V với thời gian rã dưới 30 phút [4]. Đánh giá về độ trơn chảy, giá trị CI của công thức F4 thấp nhất (17,8 ± 1,3) phản ánh độ trơn chảy vượt trội của khối bột, giúp quá trình đóng nang diễn ra thuận lợi, tăng độ đồng đều khối lượng viên và hạn chế hiện tượng vón cục hoặc tắc nghẽn trong thiết bị. Độ trơn chảy tốt là yếu tố quyết định đảm bảo hiệu suất sản xuất ổn định và chất lượng viên nang đồng nhất, đặc biệt trong bào chế quy mô công nghiệp [24]. Trong hệ công thức khảo sát, tỉ lệ PVP K30 tăng đồng thời lactose monohydrat giảm tương ứng, cũng làm ảnh hưởng tới chất lượng bột đóng nang. Công thức F2 có tỉ lệ lactose monohydrat cao nhất (35mg) tạo ra bột cốm tơi mịn nên dễ tạo bụi và bị hút ẩm so với các công thức còn lại. Hạt quá mịn sẽ tạo nguy cơ dòng chảy kém ổn định do phần mịn cao gây ma sát lớn, dễ dẫn đến biến thiên khối lượng khi đóng nang ở quy mô lớn hơn. Ở công thức F4 sử dụng 15 mg PVP K30, lactose giảm xuống 30 mg tạo ra bột cốm trơn chảy tốt, tỉ lệ hạt qua rây cao (76,1 ± 1,8%) khối lượng viên nang đồng đều (500 ± 3 mg).

Như vậy, công thức F4 là công thức phù hợp được lựa chọn để bào chế viên nang cứng Tâm trí khang, với các thành phần: Bột cao khô bạch quả (180 mg), bột cao khô đinh lăng (135 mg), bột cao khô trà xanh (135 mg), lactose monohydrate (30 mg), PVP 30 (15 mg), bột talc (5 mg). Viên nang cứng Tâm trí khang được bào chế đáp ứng các yêu cầu theo Dược điển Việt Nam V về độ đồng đều khối lượng và thời gian rã.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng công thức và bào chế thành công viên nang cứng Tâm trí khang. Xác định được tỷ lệ phối hợp tối ưu bột cao khô bạch quả : đinh lăng : trà xanh là 4:3:3 dựa trên sàng lọc dược lý ở động vật thực nghiệm, cho thấy sự cải thiện rõ rệt khả năng chú ý và tăng sức bền. Công thức bào chế viên nang cứng khối lượng 500 mg được xây dựng gồm: Bột cao khô bạch quả (180 mg), bột cao khô đinh lăng (135 mg), bột cao khô trà xanh (135 mg), lactose monohydrate (30 mg), PVP 30 (15 mg), bột talc (5 mg). Chế phẩm đáp ứng các yêu cầu theo Dược điển Việt Nam V đối với dạng bào chế viên nang cứng về độ đồng đều khối lượng và thời gian rã.

Lời cảm ơn : *Bài báo được nằm trong khuôn khổ đề tài: "Nghiên cứu bào chế viên nang cứng Tâm trí khang hỗ trợ tăng cường hoạt động thần kinh cho các lực lượng đặc thù'' thuộc Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga có sự phối hợp thực hiện với Khoa Dược lý/ Học viện Quân y.*

Tuyên bố về đóng góp của tác giả: *Quách Thị Quỳnh: Xây dựng tổng quan, soạn bản thảo bài báo. Đào Nguyên Mạnh: Rà soát và chịu trách nhiệm nội dung bản thảo. Nguyễn Thị Thu Thuỷ, Vũ Hoàng Giang: Chuẩn bị nguyên liệu, khảo sát ảnh hưởng của các loại tá dược đến chất lượng viên nang cứng Tâm trí khang. Đỗ Thị Thuỳ Trang, Phạm Thị Phương Liên: Xây dựng quy trình bào chế viên nang cứng Tâm trí khang. Nguyễn Hoàng Ngân, Trần Thanh Tuấn: Đánh giá sàng lọc công thức dược liệu trên mô hình động vật thí nghiệm.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. S. K. Singh, S. Srivastav, R. J. Castellani, G. Plascencia-Villa and G. Perry, *Neuroprotective and Antioxidant Effect of Ginkgo biloba Extract Against AD and Other Neurological Disorders,* Neurotherapeutics, Vol. 16, No. 3, Jul., pp. 666-674, 2019. DOI: 10.1007/s13311-019-00767-8.
2. J. L. Williams etal., *The Effects of Green Tea Amino Acid L-Theanine Consumption on the Ability to Manage Stress and Anxiety Levels: a Systematic Review,* Plant Foods for Human Nutrition, Vol. 75, No. 1, Mar., pp. 12-23, 2020. DOI: 10.1007/s11130-019-00771-5.
3. Đỗ Văn Mãi, *Nghiên cứu thành phần hoá học và một số tác dụng sinh học của cây đinh lăng (Polyscias fruticosa (L.) Harms)*, Luận án Tiến sĩ Dược học. Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh, 2022.
4. Bộ Y tế, *Dược điển Việt Nam V.* Nhà xuất bản Y học, 2017.
5. G. Koffuor et al, *Anti-inflammatory and safety assessment of Polyscias fruticosa (L.) Harms (Araliaceae) leaf extract in ovalbumin-induced asthma,* The Journal of Phytopharm, Vol. 3, No. 5, pp. 337-342, 2014.
6. O. T. Carmichael et al., *A combination of essential fatty acids, Panax ginseng extract, and green tea catechins modifies brain fMRI signals in healthy older adults,* The Journal of nutrition, health and aging, Vol. 22, No. 7, pp. 837-846, 2018. DOI: 10.1007/s12603-018-1028-2
7. Yuzhou Wu, Shuqin Li, Wei Cui, Xiuguang Zu, Jun Du and Fengfei Wang, *Ginkgo biloba extract improves coronary blood flow in healthy elderly adults: role of endothelium-dependent vasodilation,* Phytomedicine, Vol. 15, No 3, Mar., pp. 164-169, 2008. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.12.002
8. Samuel K Asinof, Tracie A Paine, *The 5-Choice Serial Reaction Time Task: A Task of Attention and Impulse Control for Rodents*, Journal of Visualized Experiments, Vol. 10, No. 90, pp. 51574, 2014. DOI: 10.3791/51574
9. I. I. Brekhman, *Eleutherococcus senticosus: A new medicinal herb of the Araliaceae family*, Proc Int Pharmacol Meeting, Vo. 7, pp. 97-102, 1965.
10. Trần Bá Luân, Tô Trung Kiên, Ngô Quỳnh Như, Trương Quang Đạt, Lê Văn Minh và Nguyễn Hoàng Minh, *Tác dụng tăng lực và tăng cường miễn dịch của Sâm Lai Châu (Panax vietnamensis var. fuscidiscus),* Tạp chí Khoa học Trường Đại học

Quốc tế Hồng Bàng, số 31, tr. 105-110, 2024. DOI: 10.59294/HIUJS.31.2024.670.

11. L. Zhang et al, *Identification of Human Acetylcholinesterase Inhibitors from the Constituents of EGb761 by Modeling Docking and Molecular Dynamics Simulations*, Comb Chem High Throughput Screen, Vol. 21, No.1, pp. 41-49, 2018. DOI: 10.2174/1386207320666171123201910

12. Carlo Tomino et al., *Mild Cognitive Impairment and Mild Dementia: The Role of Ginkgo biloba (EGb 761®),* Pharmaceuticals, Vol. 14, No. 4, Apr., 305, 2021. DOI: 10.3390/ph14040305

13. Dao Thi Anh Phan, Hien Phung Le, Tran Huyen Tran, Ut Van Le, Minh Van Le and Trieu Hai Ly, *Ameliorative role of Polyscias fruticosa leaf extract in aluminum chloride-induced neurotoxicity flies possibly mediated by N-methyl-d-aspartate receptor antagonistic and anticholinesterase active compounds,* Journal of Natural Medicines, 2025. DOI: 10.1007/s11418-025-01928-0.

14. Tiantian Zhao, Chao Li, Shuai Wang and Xinqiang Song, *Green tea (Camellia sinensis): A review of its phytochemistry, pharmacology, and toxicology,* Molecules, Vol. 27, No. 12, Jun., p. 3909, 2022. DOI: 10.3390/molecules27123909

15. Fei Fei, Ning Su, Xia Li and Zhou Fei, *Neuroprotection mediated by natural products and their chemical derivatives,* Neural Regeneration Research, Vol. 15, No. 11, pp. 2008-2015, 2020. DOI: 10.4103/1673-5374.282240

16. Hai Trieu Ly, Thi Thu Huong Nguyen, Van Minh Le, Bich Thao Lam, Thi Thu Trinh Mai and Thi Phuong Thao Dang, *Therapeutic Potential of Polyscias fruticosa (L.) Harms Leaf Extract for Parkinson's Disease Treatment by Drosophila melanogaster Model,* Oxid Med Cell Longev, Vol. 2022:5262677, 2022. DOI: 10.1155/2022/5262677

17. Yan Bing, Wang Zhaobao, *Effects of Ginkgo biloba extract on free radical metabolism of liver in mice during endurance exercise,* African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, Vol. 7, No. 4, pp. 291-295, 2010. DOI: 10.4314/ajtcam.v7i4.56691

18. Ewa Sadowska-Krępa, Barbara Kłapcińska, Ilona Pokora, Przemysław Domaszewski, Katarzyna Kempa and Tomasz Podgórski, *Effects of Six-Week Ginkgo biloba Supplementation on Aerobic Performance, Blood Pro/Antioxidant Balance, and Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor in Physically Active Men,* Nutrients, Vol. 9, No. 8, p. 803, 2017. DOI: 10.3390/nu9080803

19. Hadi Nobari, Saber Saedmocheshi, Linda H Chung, Katsuhiko Suzuki, Marcos Maynar-Mariño and Jorge Pérez-Gómez, *An Overview on How Exercise with Green Tea Consumption Can Prevent the Production of Reactive Oxygen Species and Improve Sports Performance*, Int J Environ Res Public Health, Vol. 19, No. 1, p. 218, 2021. DOI: 10.3390/ijerph19010218

20. Willian da Silva, Álvaro S Machado, Mauren A Souza, Pâmela B Mello-Carpes and Felipe P Carpes, *Effect of green tea extract supplementation on exercise-induced delayed onset muscle soreness and muscular damage*, Physiol Behav,

Vol. 194, pp.77-82, 2018. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.05.006

21. S. Nasreen, N. Narayanan, *Evaluation of preformulation and formulation parameters of an antistress herbal capsule,* International Journal of Pharma and Bio Sciences, Vol. 2, No. 1, pp. 867-877, 2011.
22. R.C Rowe, P.J. Sheskey and M.E. Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients,* 7th ed.. Pharmaceutical Press, American Pharmacists Association, 2012, 1064 p.
23. Mallesh Kurakula, GSN Koteswara Rao, *Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, Vol. 60, p. 102046, 2020, DOI: 10.1016/j.jddst.2020.102046
24. Mila Kovačević, Alenka Zvonar Pobirk and Ilija German Ilić, *The effect of polymeric binder type and concentration on flow and dissolution properties of SMEDDS loaded mesoporous silica-based granules,* European Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 193, p. 106582, 2024. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106582

ABSTRACT

RESEARCH ON THE FORMULATION OF TAM TRI KHANG HARD CAPSULES CONTAINING HERBAL EXTRACTS OF POLYSCIAS FRUTICOSA, GINKGO BILOBA AND CAMELLIA

This study was conducted to develop Tam tri khang hard capsules containing *Polyscias fruticose L.*, *Ginkgo biloba L.*, and green tea (*Camellia sinensis L.*) extracts. Objective: To determine the optimal formula for herbal extract content, excipient composition, and a successful manufacturing process of Tam tri khang hard capsules. Methods: Animal experimental models were employed to evaluate the formulation, and the excipient composition of hard capsules was systematically investigated. Results: The ratio of Ginkgo biloba dry extract powder: Polyscias fruticosa dry extract powder: green tea dry extract powder of 4:3:3 produced significant improvements in memory and physical strength in mice. The hard capsule formulation (500mg) consisted of Ginkgo biloba dry extract powder (180 mg), Polyscias fruticosa dry extract powder (135 mg), green tea dry extract powder (135 mg), lactose monohydrate (30 mg), PVP K30 (15 mg), and talc (5 mg). Conclusion: The formulation was established and Tam tri khang hard capsules were successfully manufactured.

Keywords: *Tam tri khang hard capsules, Ginkgo biloba L., Polyscias fruticose L., Camellia sinensis L.*

Nhận bài ngày 19 tháng 6 năm 2025
Phản biện xong ngày 30 tháng 7 năm 2025
Hoàn thiện ngày 23 tháng 9 năm 2025