

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NANG CỨNG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ TIM MẠCH TỪ CÚC LƯƠNG, MỘC ĐAN VÀ THÔNG ĐẤT

STUDY ON PROCESS FOR PRODUCTION OF HARD CAPSULE USING TO SUPPORT TREATMENT CARDIOVASCULAR DISEASES USING *Cratoxylum formosum* Dyer., *Gardenia Jasminoides* Ellis., *Lycopodium cernuum* L.

Nguyễn Thị Thanh Mai^{1,*}, Nguyễn Viết Toàn²

DOI: <https://doi.org/10.57001/huih5804.2023.023>

TÓM TẮT

Hợp chất CFE1 (*Hyperoside*) được phân lập từ cao chiết EtOAc cúc lương, cùng với những nghiên cứu chứng minh sự có mặt của genipin, geniposide, crocetin trong mộc đan và huperzin A có trong thông đất. Những hợp chất này đều có hoạt tính sinh học đáng quý như kháng viêm, chống oxy hóa tốt, có khả năng hoạt huyết, điều trị xơ vữa động mạch và các bệnh lý liên quan đến tim mạch khác. Do đó, viên nang cứng đã được bào chế từ cúc lương kết hợp cùng mộc đan và thông đất, giúp hỗ trợ điều trị các bệnh lý về tim mạch. Với các chỉ tiêu hóa lý như độ đồng đều về khối lượng của viên nang, độ rã, độ ẩm, độ tro đều đạt tiêu chuẩn của chế phẩm viên nang theo quy định của Bộ Y tế và Dược điển Việt Nam IV. Từ đó mở ra thêm các hướng nghiên cứu mới sử dụng các loại nguyên liệu này trong việc điều trị các bệnh lý về tim mạch khác.

Từ khóa: Cúc lương, Mộc đan, Thông đất, *Hyperoside*, viên nang cứng, bệnh lý tim mạch.

ABSTRACT

The compound CFE1 (*Hyperoside*) was isolated from EtOAc extract of *Cratoxylum formosum* Dyer., together with studies proving the presence of genipin, geniposide, crocetin in *Gardenia Jasminoides* Ellis. and huperzin A in *Lycopodium cernuum* L. These compounds have valuable biological activities such as anti-inflammatory, antioxidant, blood activator, treatment of atherosclerosis, and other cardiovascular diseases. Therefore, hard capsules have been prepared from 3 materials, helping to support the treatment of cardiovascular diseases. In addition, hard capsules have been successfully prepared from 3 materials with physico-chemical criteria such as the uniformity of the capsule's mass, disintegration, content of moisture, ash. The standards of capsule preparation followed the regulations of the Ministry of Health and Vietnamese Pharmacopoeia IV. Thereby, it has opened up new directions of research to use 3 these materials in supplements and drugs to support the treatment of other cardiovascular diseases.

Keywords: *Cratoxylum formosum* Dyer., *Gardenia Jasminoides* Ellis., *Lycopodium cernuum* L., *Hyperoside*, hard capsule, cardiovascular diseases.

1. MỞ ĐẦU

Bệnh lý tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh và tử vong trên toàn thế giới, gây ảnh hưởng đến sức khỏe, đời sống và sinh hoạt của người bệnh. Ước tính có khoảng 62 triệu người mắc các chứng bệnh về tim mạch và 50 triệu người bị tăng huyết áp ở Mỹ. Theo thống kê của WHO, năm 2000, có khoảng 946.000 ca tử vong là do bệnh tim mạch, chiếm 39% tổng số ca tử vong ở Mỹ [1]. Theo thống kê của Hội tim mạch Việt Nam cho thấy, các bệnh lý về tim mạch đã cướp đi khoảng 200.000 sinh mạng người mỗi năm và cứ 3 người trưởng thành thì có 1 người có nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Các nguyên nhân gây nên bệnh lý này thường phụ thuộc nhiều vào thói quen sinh hoạt của người bệnh như hút thuốc, thừa cân, căng thẳng, tăng Cholesterol máu, tăng huyết áp,...[2]. Việc sử dụng các loại rượu bia, nước giải khát công nghiệp như hiện nay đang tạo ra rất nhiều vấn đề về việc thừa cân, béo phì. Từ đó dẫn đến việc tăng huyết áp, làm tăng nguy cơ đột quỵ, nhồi máu cơ tim, suy tim và suy thận [3].

Nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới đã công bố minh chứng về khả năng và công dụng của cúc lương, thông đất và mộc đan trong việc điều trị các bệnh u xơ, xơ vữa động mạch. Cúc lương hay còn được gọi là lành ngạnh nhỏ, chứa chủ yếu là flavonoids, tannin, saponin (triterpen), hợp chất phytosterol, đường khử, acid hữu cơ. Trong đó, các hợp chất flavonoids trong cúc lương có khả năng chống oxy hóa mạnh [4]. Theo y học cổ truyền, cúc lương được dùng điều trị xơ vữa động mạch, thiếu năng tuần hoàn não, bên cạnh đó cúc lương còn có tác dụng tăng cường trí nhớ, bảo vệ tế bào não, tăng cường tiêu hóa, giúp ăn ngon ngủ tốt, tăng cường sức khỏe, chống lão hóa, tăng tuổi thọ và phòng ngừa ung thư,...[5]. Một số nghiên cứu cho thấy dịch chiết từ thân và lá của cúc lương có khả năng chống oxy hóa, kháng khuẩn [6], kim hãm peroxid hóa lipid màng tế bào gan [7], có tác dụng hoạt huyết, làm lưu thông máu và giảm đông máu [5]. Tại Nhật Bản, cúc lương đã được bào chế thành thuốc làm tăng trí nhớ, chống lão hóa và mất ngủ ở người già. Thông đất (*Lycopodium cernuum* L.) được sử dụng nhiều trong việc cải thiện các triệu chứng lên quan tới tim mạch, hệ thống thần kinh cơ hoặc các triệu chứng liên quan đến sốt, xuất huyết, căng thẳng, tiểu ra

¹Khoa Công nghệ hóa học, Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội

²Viện Công nghệ Môi trường, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

*Email: mainguyen65hb@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/12/2022

Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 05/02/2023

Ngày chấp nhận đăng: 24/02/2023

máu và tâm thần phân liệt. Hợp chất huperzin A có trong thông đất được chứng minh là có khả năng đi qua tế bào máu não, có tác dụng tích cực trong việc ngăn chặn sự suy giảm trí nhớ của người cao tuổi và người bệnh mắc Alzheimer [8]. Ngoài ra, Mộc đàn (*Gardenia Jasminoides* Ellis.) để trị đau nóng vùng dạ dày, tiêu ra máu, tiểu tiện không thông. Hạt mộc đàn dùng để trị viêm bàng quang cấp tính, tiểu ra máu [4, 9]. Theo nghiên cứu của dược lý hiện đại, mộc đàn có tác dụng kháng khuẩn, chống viêm, hạ áp, ức chế hệ thần kinh trung ương, giảm đau, an thần [4, 10]. Các cao chiết cồn từ mộc đàn đã được chứng minh có tác dụng ức chế sản sinh NO và TNF- α [11]. Hợp chất genipin và crocetin có trong mộc đàn thể hiện khả năng ức chế quá trình sản xuất NO trong các đại thực bào hoạt hóa lipopolysaccharide mạnh với giá trị IC₅₀ lần lượt là 11,14 \pm 0,67 và 5,99 \pm 0,54 μ M [12].

Do đó, trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành bào chế viên nang cứng từ cúc lương, thông đất và mộc đàn, nhằm mục đích hỗ trợ điều trị các bệnh lý về tim mạch. Đồng thời xác định các chỉ tiêu hóa lý của chế phẩm viên nang các phương pháp được quy định trong DĐVN IV.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất, thiết bị

Hóa chất: Ethanol (EtOH), *n*-hexane, ethyl acetate (EtOAc), methanol (MeOH), độ tinh khiết 99%, Sigma Aldrich. Bản mỏng TLC Silica gel 60 F254 (Merck, Damstadt, Đức).

Thiết bị: Phổ NMR được đo trong dung môi DMSO trên máy Bruker Avance (Brucker, Berlin, Đức) tại tần số 500MHz tại viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2. Chuẩn bị nguyên liệu

Cúc lương (*Cratoxylum formosum* Dyer.) được thu hái tại thành phố Thái Nguyên. Sau khi thu hái, mẫu được chuyển vào một buồng kín của tủ sấy chân không Memmert VO200 (Memmert, Berlin, Đức) tại công ty CZ Pharma ở 40°C, 10mbar, và sấy khô cho đến khi độ ẩm dưới 10%. Sau đó, mẫu được chuyển qua nghiền nhỏ bằng thiết bị nghiền búa với sàng 60 mesh và được lưu trữ trong hộp kín.

Mộc đàn (*Gardenia Jasminoides* Ellis.): mẫu được tách hạt và vỏ quả, chuyển sang buồng kín của tủ sấy chân không Memmert VO200 (Memmert, Berlin, Đức) ở nhiệt độ 45°C, 10 mbar và sấy cho đến khi độ ẩm 30%. Sau đó, mẫu được bảo quản trong túi kín để tránh hiện tượng hút ẩm trong quá trình nghiên cứu.

Thông đất (*Lycopodium cernuum* L.): mẫu bao gồm thân, rễ và lá, sau khi sơ chế rửa sạch thái nhỏ mẫu được chuyển sang buồng kín của máy sấy chân không với chế độ bơm: áp suất 10mbar, nhiệt độ 40- 45°C, sấy cho đến khi hàm lượng ẩm đạt 10% rồi nghiền bằng thiết bị nghiền búa.

2.3. Bào chế viên nang cứng

Cao cúc lương, thông đất, mộc đàn được sấy thăng hoa bằng máy đông khô Lyovapor L300 (BUCHI, BÜCHI Labortechnik AG, Thụy Sĩ), sau đó nghiền thành dạng bột mịn. Tiến hành trộn bột cao dược liệu và tá dược theo kỹ

thuật trộn đồng lượng trong máy trộn đồng nhất để đảm bảo hoạt chất được phân phối đồng đều trong 30 phút. Bột dược liệu sau khi trộn, được sấy khô ở 50°C trong 1 giờ. Tiến hành đóng vào nang cứng số 0, màu cam bằng máy đóng nang bán tự động. Viên nang cứng sau khi đóng được bảo quản trong hộp kín để tránh bị ẩm.

Bảng 1. Thành phần bào chế viên nang [13]

STT	Nguyên liệu	ĐVT	Khối lượng
1	Cao cúc lương	mg	400
2	Cao thông đất	mg	50
3	Cao mộc đàn	mg	50
4	Gelatin	mg	80

2.4. Xây dựng chỉ tiêu cơ sở cho viên nang

• *Phương pháp phân tích cảm quan*: Chất lượng và hình thức cảm quan của sản phẩm được đánh giá thông qua vị giác và thị giác.

• *Phương pháp hóa lý*

- Xác định độ đồng đều khối lượng viên nang theo DĐVN IV, phụ lục 11.3

- Xác định độ rã theo DĐVN IV, phụ lục 11.6.

- Xác định độ ẩm, độ tro theo DĐVN IV bằng phương pháp cân đến trọng lượng không đổi.

• *Phương pháp xác định chỉ tiêu vi sinh vật*

- Xác định tổng số vi sinh vật hiếu khí theo TCVN 4884-1:2015.

- Xác định vi khuẩn *E. coli* theo TCVN 7924-2:2008.

- Xác định vi khuẩn *Coliforms* theo TCVN 6848:2007.

- Xác định tổng số bào tử nấm men, nấm mốc theo TCVN 8275-2:2010.

2.5. Phân lập và xác định hợp chất trong cúc lương

300 (g) cúc lương bao gồm lá và cành được nghiền nhỏ, sau đó ngâm chiết với EtOH 70°. Dịch trích ly được thu hồi và cất thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được cao EtOH. Chiết phân bố lần lượt với *n*-hexan và Ethyl acetate thu được hai loại cao tương ứng. Cao ethyl acetat (EtOAc) 3g được phân tích trên cột sắc ký silicagel rửa giải bằng phương pháp gradient tăng dần từ *n*-hexan đến CH₂Cl₂/MeOH (1:1) thu được 6 phân đoạn ký hiệu từ CF1 đến CF6. Phân đoạn CF3 (200mg) được đưa lên cột silicagel, rửa giải bằng phương pháp gradient hệ dung môi từ *n*-hexan đến MeOH, thu được 5 phân đoạn ký hiệu từ CF3.1 đến CF3.5. Phân đoạn CF3.3 (110 mg) được đưa lên cột silicagel rửa giải bằng phương pháp gradient tăng dần đến CH₂Cl₂/MeOH (1:1), sau đó rửa bằng MeOH thu được 3 phân đoạn ký hiệu từ CF3.3.1 đến CF3.3.3. Sau đấy rửa phân đoạn CF3.3.2 (50mg) bằng dung môi acetone và methanol lạnh thu được chất CFE1.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Kết quả bào chế viên nang cứng

Trong việc bào chế viên nang cứng, nhóm tác giả sử dụng thành phần chính là cúc lương. Trong đồng y, đây là

loại thảo dược có vị ngọt, kèm theo chút vị chát và chua, được sử dụng hầu hết trong các trường hợp thanh nhiệt, giải độc, hỗ trợ cải thiện tình trạng tiêu hóa. Đặc biệt, cúc lương thể hiện công dụng rõ nhất trong việc điều trị các bệnh như cao huyết áp, suy nhược cơ thể, tiêu chảy, viêm ruột, chữa tiểu đường, trị chứng xơ vữa động mạch, bảo vệ tế bào não, tăng cường tuần hoàn não,... Các hoạt chất có khả năng chống oxy hóa trong cây cúc lương có khả năng loại bỏ các gốc tự do, đồng thời có công dụng làm tan các cục máu đông trong thành mạch, bảo vệ tim mạch trước những tác nhân gây nguy hiểm cũng như phòng ngừa nhồi máu cơ tim. Ngoài ra, nó còn được sử dụng để giúp giải tỏa căng thẳng, an thần, cải thiện tình trạng lão hóa và bồi bổ cơ thể, nâng cao sức đề kháng.

Bên cạnh đó, để tăng tác dụng hỗ trợ điều trị, nhóm tác giả có phối ngũ cùng thông đất (*Lycopodiella cernua*), và mộc đàn (*Gardenia jasminoides* Ellis.)

Thông đất là loài thảo mộc có hoạt tính sinh học đa dạng, Vị đắng, cay, có tính hàn và không độc. Bồi bổ khí huyết trong đông y, trừ phong thấp và lợi niệu [14]. Đặc biệt trong thành phần của cây có chứa hợp chất huperzine A [15]. Chất này có thể dễ dàng thâm nhập qua hàng rào máu não và tác động trực tiếp lên các tế bào thần kinh não bộ [16]. Huperzine A làm cường dẫn truyền thần kinh, ngăn chặn hình thành các mảng bám, đám rối trong não, nuôi dưỡng tế bào não.

Kết hợp cùng mộc đàn tránh mảng xơ vữa ngăn chặn nhồi máu não [17, 18]. Dịch chiết từ nước nóng của mộc đàn mặc dù không kích thích tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu trong quá trình nuôi cấy, nhưng lại kích thích có chọn lọc tăng sinh tế bào nội mô, do đó có thể ngăn ngừa xơ cứng động mạch và huyết khối [19]. Hợp chất crocin được phân lập từ cận chiết nước từ mộc đàn được phát hiện có tác dụng chống tăng lipid máu bằng cách ức chế chọn lọc hoạt động của lipase tuyến tụy, từ đó nâng cao khả năng hạ axit trong máu của crocin lên men với vi khuẩn axit lactic [20, 21]. Geniposide được chứng minh có khả năng làm giảm viêm bằng cách ức chế MeCP2 (methyl cytosine binding protein-2) trong chuột bị tổn thương gan cấp tính do CCl₄ gây ra và các tế bào THP-1 được xử lý với LPS [22]. Geniposide có thể là thuốc chống viêm tiềm năng để điều trị tổn thương gan cấp tính, tổn thương phổi cấp tính và viêm vú 22,31 Theo nghiên cứu của Đại học Kobe Gakuin - Nhật Bản, hoạt chất crocetin trong mộc đàn có tác dụng hạ huyết áp và chống huyết khối.

Các chỉ tiêu của viên nang được đánh giá và trình bày như sau:

Đánh giá cảm quan: viên nang màu cam, bột dược liệu màu xám tro, mùi thơm đặc trưng của dược liệu, vị hơi đắng và chát.

Độ đồng đều khối lượng viên nang: kết quả khảo sát độ đồng đều về khối lượng viên nang được trình bày trong bảng 2.

Kết quả từ bảng 2 cho thấy độ, chính xác và độ lặp lại tương đối trong quá làm viên nang là RSD% < 4%; quá trình

đóng có độ ổn định khối lượng, không bị chênh lệch nhau quá nhiều, dẫn đến việc sử dụng viên nang hỗ trợ điều trị bệnh tiểu đường không bị ảnh hưởng bởi khối lượng của viên nang.

Bảng 2. Kết quả kiểm nghiệm độ đồng đều về khối lượng

TT	Khối lượng nang thuốc	Khối lượng nang rỗng	Khối lượng bột thuốc	% so với KLTB	% chênh lệch so với KLTB
1	582,7	80,1	502,6	99,928	0,072
2	584,1	80,3	503,8	100,167	0,167
3	581,9	80,2	501,7	99,749	0,251
4	582,7	79,8	502,9	99,988	0,012
5	583,4	80,0	503,4	100,087	0,087
6	582,3	80,1	502,2	99,849	0,151
7	584,7	79,9	504,8	100,366	0,366
8	586,5	80,4	506,1	100,624	0,624
9	581,6	80,3	501,3	99,670	0,330
10	585	79,8	505,2	100,445	0,445
11	581,3	79,6	501,7	99,749	0,251
12	581,2	80,1	501,1	99,630	0,370
13	582,3	80,2	502,1	99,829	0,171
14	582,6	80,0	502,6	99,928	0,072
15	582,7	79,9	502,8	99,968	0,032
16	582,9	79,7	503,2	100,048	0,048
17	581,9	80,2	501,7	99,749	0,251
18	583,3	79,8	503,5	100,107	0,107
19	582,6	80,3	502,3	99,869	0,131
20	584,4	80,2	504,2	100,247	0,247
Trung Bình			502,96		

SD (%) 1,34
RSD (%) 0,27

Độ rã, độ ẩm, độ tro: mẫu chế phẩm viên nang cứng được điều chế từ cao chiết cúc lương kết hợp với cao thông đất và mộc đàn được xác định độ ẩm, độ tro và thời gian rã. Kết quả được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Kết quả đo độ phân rã, độ ẩm, độ tro

Chỉ tiêu	Lần đo			Trung bình	SD (%)	RSD (%)
	1	2	3			
Thời gian rã (phút)	22	22	22	22	0	0
Độ ẩm (%)	3,86	3,89	3,85	3,87	0,02	0,54
Độ tro (%)	10,27	10,32	10,36	10,32	0,05	0,44

Từ bảng 3 cho thấy, chế phẩm viên nang cứng có thời gian rã < 30 phút; độ ẩm đạt 3,87% và độ tro đạt khoảng 10,32% đã đạt yêu cầu về TCVN theo ĐVN IV.

Chỉ tiêu vi sinh vật

Kết quả đánh giá các chỉ tiêu vi sinh vật trong bảng 4 cho thấy, các chỉ tiêu vi sinh vật như tổng số vi sinh vật hiếu khí, tổng số bào tử nấm men, nấm mốc, vi khuẩn *E. coli* và *Coliforms* có trong mẫu chế phẩm viên nang cứng được bào chế từ cúc lương đều ở dưới ngưỡng phát hiện (LOD = 10) được quy định trong TCVN.

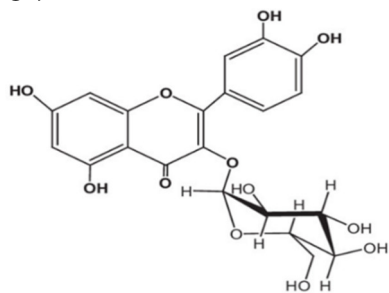
Bảng 4. Kết quả đánh giá chỉ tiêu vi sinh vật

STT	Chỉ tiêu thử nghiệm	Phương pháp phân tích	Kết quả	Đơn vị tính
1	Tổng số vi sinh vật hiếu khí	TCVN 4884-1:2015	Không phát hiện (LOD=10)	CFU/g
2	<i>E. coli</i>	TCVN 7924-2:2008	Không phát hiện (LOD=10)	CFU/g
3	<i>Coliforms</i>	TCVN 6848:2007	Không phát hiện (LOD=10)	CFU/g
3	Tổng số bào tử nấm men, nấm mốc	TCVN 8275-5:2010	Không phát hiện (LOD=10)	CFU/g

3.2. Hợp chất CFE1

Trong quá trình bào chế viên nang cứng từ 3 loại nguyên liệu là cúc lương, mộc đàn và thông đất, nhóm nghiên cứu đã chứng minh được sự có mặt của hợp chất *Hyperoside* có trong cúc lương. Chất **CFE1-Hyperoside** được phân lập dưới dạng tinh thể màu vàng, hình cầu, điểm nóng chảy khoảng 232 - 233°C. Cấu trúc của hợp chất **CFE1** được xác định thông qua phổ ¹H-NMR, từ đó khẳng định hợp chất **CFE1** là *Hyperoside (Quercetin-3-O-galactoside)*, dữ liệu phổ hoàn toàn phù hợp với dữ liệu phổ của hợp chất này đã được công bố trước đây bởi Hye-Jin Park và cộng sự [24].

Theo các nghiên cứu đã công bố cho thấy *Hyperoside* là một hợp chất có nhiều hoạt tính sinh học đáng quý như: chống oxy hóa, chống ung thư đặc biệt là khả năng làm giảm mức độ chấn thương não do thiếu oxy-glucose do thiếu máu cục bộ và làm giảm mức độ tổn thương tế bào thần kinh do thiếu oxy do tăng nồng độ NO và Ca²⁺ trong tế bào não [25]. *Hyperoside* có khả năng bảo vệ các tế bào PC12 chống lại độc tính tế bào gây ra bởi hydrogen peroxide (H₂O₂) và tertbutylhydroperoxide (t-BuOOH), và cũng bảo vệ các tế bào nguyên bào sợi phổi khỏi stress oxy hóa do H₂O₂ gây ra.



Hình 1. CFE1- Hyperoside (Quercetin-3-O-galactoside)

Bảng 5. Dữ liệu phổ NMR

Vị trí	¹ H	¹³ C	Hyperoside
2	-	156,7	158,33
3	-	133,9	133,45
4	-	178,0	177,43
5	12,62 (1H, s, HO-5)	161,22	161,22
6	6,19 (1H, d, J = 1,9, H-6)	99,1	98,78
8	6,41 (1H, d, J = 1,9, H-8)	94,0	93,56
9	-	156,8	158,18
10	-	104,4	103,79

1'	-	121,55	121,06
2'	7,67 (1H, d, J = 2,1, H-2')	116,4	115,18
3'	-	145,3	144,85
4'	-	148,9	148,52
5'	6,82 (1H, d, J = 8,0, H-5')	115,6	115,91
6'	7,52 (1H, dd, J = 2,1, 8,0, H-6')	122,5	121,99
1''	5,37 (1H, d, J = 7,7, H-1'')	102,2	101,82
2''	3,58 (1H, dd, J = 8,0, 9,3, H-2'')	71,7	71,20
3''	-	73,6	73,19
4''	3,65 (1H, d, J = 3,2, H-4'')	68,4	67,92
5''	-	76,3	76,45
6''	3.55 (1H, dd, J = 5,6, 10,1, H-6'')	60,6	60,13

Trên phổ ¹H-NMR (500MHz, DMSO, δ ppm) của **CFE1** cho thấy sự xuất hiện 10 tín hiệu cộng hưởng từ proton, trong đó: 12.62 (1H, s, HO-5), 6.19 (1H, d, J = 1.9, H-6), 6.41 (1H, d, J = 1.9, H-8), 7.67 (1H, d, J = 2.1, H-2'), 6.82 (1H, d, J = 8.0, H-5'), 7.52 (1H, dd, J = 2.1, 8.0, H-6'), 5.37 (1H, d, J = 7.7, H-1''), 3.58 (1H, dd, J = 8.0, 9.3, H-2''), 3.65 (1H, d, J = 3.2, H-4''), 3.55 (1H, dd, J = 5.6, 10.1, H-6'').

Trên phổ ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) của **CFE1** có tín hiệu cộng hưởng của 20 nguyên tử carbon: δ 178,0 (C-4), 164,6 (C-7), 161,22 (C-5), 156,8 (C-9), 156,7 (C-2), 148,9 (C-4'), 145CC3 (C-3'), 133,9 (C-3), 122,5 (C-6'), 121,55 (C-1'), 116,4 (C-2') 115, (C-5'), 104,4 (C-10), 102,2 (C-1''), 99,1 (C-6), 94,0 (C-8), 76,3 (C-5''), 73,6 (C-3''), 71,7 (C-2''), 68,4 (C-4''), 60,6 (C-6'').

Ngoài ra, một số hợp chất khác như genipin, geniposide, crocetin có trong mộc đàn, hay huperzin A có trong thông đất cũng có tác dụng chống oxy, kháng viêm tương tự. Khi kết hợp các loại nguyên liệu này với nhau sẽ làm tăng khả năng chống oxy hóa, kháng viêm và hơn hết là khả năng chống xơ vữa động mạch, ức chế hệ thần kinh trung ương, tăng tuần hoàn máu não,...

4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, đã bào chế thành công viên nang cứng từ cao cúc lương kết hợp với thông đất, mộc đàn. Chứng minh được sự có mặt của hợp chất hyperoside có trong cúc lương, cùng với genipin, geniposide, crocetin trong mộc đàn. Với các chỉ tiêu hóa lý độ rắn, độ ẩm đạt 3,87%; độ tro đạt khoảng 10,32%; vi sinh vật hiếu khí, vi khuẩn *E. coli*, *Coliforms* và bào tử nấm men, nấm mốc (không phát hiện). Các kết quả của nghiên cứu này tạo tiền đề cho các nghiên cứu sâu hơn, nhằm hướng tới mục tiêu tìm ra và phân lập được các hợp chất có hoạt tính sinh học cao và mở ra thêm hướng đi mới cho các chế phẩm hỗ trợ điều trị các bệnh lý về tim mạch sau này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. Elizabeth G. Nabel, 2003. *Cardiovascular Disease*. New England Journal of Medicine. 349(1): p. 60-72.
 [2]. Pandav R Chandra V, Laxminarayan R, et al. Neurological Disorders. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., 2006. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. Washington (DC). Chapter 33. Co-published by

Oxford University Press, New York.: Disease Control Priorities in Developing Countries. 2nd edition. Washington (DC).

[3]. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002. *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. *Jama*. 288(23): p. 2981-97.

[4]. Do Tat Loi, 2000. *Nhung cay thuoc va vi thuoc Viet Nam*. Medical Publishing House, Hanoi.

[5]. Nguyen Liem, Trieu DuyDiet, Do Van Binh, 1996. *Nghien cuu tac dung chong oxy hoa (antioxydant in vitro) cua mot so cay thuoc Viet Nam*. *Cong trinh nghien cuu khoa hoc quan su*, 3: p. 30-33.

[6]. S. Boonsri, C. Karalai, C. Ponglimanont, A. Kanjana-opas, K. Chantrapromma, 2006. *Antibacterial and cytotoxic xanthones from the roots of Cratoxylum formosum*. *Phytochemistry*. 67(7): p. 723-7.

[7]. Xue-Li Cao, Yu Tian, Tian-You Zhang, Yoichiro Ito, 2000. *Supercritical fluid extraction of catechins from Cratoxylum prunifolium Dyer and subsequent purification by high-speed counter-current chromatography*. *Journal of Chromatography A*. 898(1): p. 75-81.

[8]. Tzong-Yuan Wu, Chip-Ping Chen, Tzzy-Rong Jinn, 2011. *Traditional Chinese Medicines and Alzheimer's Disease*. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 50(3): p. 408.

[9]. Do Huy Bich, 2001. *Cay thuoc va dong vat lam thuoc o Viet Nam - Tap 1*. Science and Technics Publishing House, Hanoi.

[10]. Hanoi University of Pharmacy, 2006. *Bai giang Duoc lieu - Tap I*.

[11]. Trinh Pham Thi Nhat, Ngoc Anh Hoang, Van Tan Phan, Thanh Danh Tong, Minh An Tran Nguyen, Tram Kim Thi Pham, Dung Tien Le, 2022. *Chemical constituents and anti-inflammatory activity of the fructus gardeniae (Gardenia Jasminoides Ellis)*. *Science and Technology Development Journal - Natural Sciences*. 6(1): p. 1819-1826.

[12]. K. Peng, L. Yang, S. Zhao, L. Chen, F. Zhao, F. Qiu, 2013. *Chemical constituents from the fruit of Gardenia jasminoides and their inhibitory effects on nitric oxide production*. *Bioorg Med Chem Lett*. 23(4): p. 1127-31.

[13]. Ngo Tinh, Tran Vu Phi, 2009. *Toan bo nhung phuong thuoc bi truyen dan gian Trung Hoa*. Danang Publishing House.

[14]. Do Huy Bich, 2006. *Cay thuoc va dong vat lam thuoc o Viet Nam - Tap 2*. Science and Technics Publishing House, Hanoi.

[15]. Jun'ichi Kobayashi, Hiroshi Morita, 2005. *The Lycopodium Alkaloids*, in *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. G. A. Cordell, Editor, Academic Press. p. 1-57.

[16]. R. Wang, H. Yan, X. C. Tang, 2006. *Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine*. *Acta Pharmacol Sin*. 27(1): p. 1-26.

[17]. Sharp K.M, 2020. *The Latest Science: Cognitive Supplement Can Help People Boost Productivity, Think Faster, and Keep the Brain Healthy*. OptimiZing for Adults.

[18]. J. Li, X. Meng, F. Li, J. Liu, M. Ma, W. Chen, 2021. *Huperzine A combined with hyperbaric oxygen on the effect on cognitive function and serum hypoxia-inducible factor-1 α Level in elderly patients with vascular dementia*. *Am J Transl Res*. 13(6): p. 6897-6904.

[19]. Hayashi T. Kaji T., Nsimba M., Kaga K., Ejiri N., Sakuragawa N, 1991. *Gardenia Fruit Extract Does Not Stimulate the Proliferation of Cultured Vascular Smooth Muscle Cells, A10*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 39(5): p. 1312-1314.

[20]. I. A. Lee, J. H. Lee, N. I. Baek, D. H. Kim, 2005. *Antihyperlipidemic effect of crocin isolated from the fructus of Gardenia jasminoides and its metabolite crocetin*. *Biol Pharm Bull*. 28(11): p. 2106-10.

[21]. L. Sheng, Z. Qian, S. Zheng, L. Xi, 2006. *Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase*. *Eur J Pharmacol*. 543(1-3): p. 116-22.

[22]. Tao-Tao Ma, Xiao-Feng Li, Wan-Xia Li, Yang Yang, Cheng Huang, Xiao-Ming Meng, Lei Zhang, Jun Li, 2015. *Geniposide alleviates inflammation by suppressing MeCP2 in mice with carbon tetrachloride-induced acute liver injury and LPS-treated THP-1 cells*. *International immunopharmacology*. 29(2): p. 739-747.

[23]. X. Song, W. Zhang, T. Wang, H. Jiang, Z. Zhang, Y. Fu, Z. Yang, Y. Cao, N. Zhang, 2014. *Geniposide plays an anti-inflammatory role via regulating TLR4 and downstream signaling pathways in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice*. *Inflammation*. 37(5): p. 1588-98.

[24]. Hye-Jin Park, Ha-Neul Kim, Chul Young Kim, Min-Duk Seo, Seung-Hoon Baek, 2021. *Synergistic Protection by Isoquercitrin and Quercetin against Glutamate-Induced Oxidative Cell Death in HT22 Cells via Activating Nrf2 and HO-1 Signaling Pathway: Neuroprotective Principles and Mechanisms of Dendropanax morbifera Leaves*. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 10(4): p. 554.

[25]. Aun Raza, Xiuquan Xu, Huifang Sun, Jian Tang, Zhen Ouyang, 2017. *Pharmacological activities and pharmacokinetic study of hyperoside: A short review*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 16: p. 483.

AUTHORS INFORMATION

Nguyen Thi Thanh Mai¹, Nguyen Viet Toan²

¹Faculty of Chemical Technology, Hanoi University of Industry

²Institute of Environmental Technology, Vietnam Academy of Science and Technology