

NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ CHẾ PHẨM VIÊN NANG CỨNG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH LÝ PHONG THẤP TỪ MỘC LAM TỬ ĐƯỢC THU HÁI TẠI TỈNH NINH BÌNH

Đến tòa soạn 28-12-2022

Nguyễn Thị Thanh Mai, Vũ Thị Phương

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

*Email: phuong1904ht@gmail.com

SUMMARY

STUDY ON FOR PREPARATION OF HARD CAPSULES SUPPORTING THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES FROM FICUS PUMILA L. COLLECTED IN NINH BINH PROVINCE

From the extract of Ficus pumila L., two compounds were isolated by column chromatography: Kaempferol (FPE1) and Naringenin (FPE2). Besides, hard capsules have been successfully prepared from Ficus pumila L.: supporting the treatment of rheumatic diseases, and reducing pain. The physico-chemical indicators such as the uniformity of the capsule's mass, disintegration, the content of moisture, ash were followed the regulations of the Ministry of Health and Vietnamese Pharmacopoeia IV.

Keywords: *Ficus pumila L., Kaempferol, Naringenin, hard capsule, rheumatic diseases*

1. MỞ ĐẦU

Bệnh lý về phong thấp tuy ít khi gây tử vong nhưng là một trong những nhóm bệnh có khả năng để lại nhiều di chứng, tàn tật và ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống của con người. Theo thống kê năm 2013 của Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh Hoa Kỳ (CDC), tại Mỹ có khoảng 52,5 triệu người trưởng thành được chẩn đoán mắc bệnh phong thấp (chiếm 22,7% tổng số người trưởng thành) và 22,7 triệu người (9,8%) bị hạn chế vận động. Ước tính đến 2040, con số này sẽ tăng lên 78,4 triệu người (chiếm 25,9% người trưởng thành), tần suất mắc bệnh của Việt Nam là 46,7% ở người trên 60 tuổi [1]. Các nguyên nhân gây nên bệnh lý này thường phụ thuộc vào yếu tố di truyền, yếu tố môi trường nhiều và thói quen sinh hoạt của người bệnh [2]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã công bố minh chứng về khả năng và công dụng của mộc lam tử, tục cốt

đăng và cầu tích trong việc điều trị các bệnh phong thấp, đau nhức xương khớp.

Mộc lam tử hay còn gọi là *Ficus pumila L.*, thuộc họ Dâu tằm (*Moraceae*), chứa chủ yếu là flavonoids, phenolic acid, terpenoit, alcohol, và steroid. Trong đó, các hợp chất flavonoids trong mộc lam tử có khả năng chống oxy hóa mạnh [3]. Theo Y học cổ truyền, mộc lam tử sử dụng để chữa đau lưng, tắc tia sữa, phong thấp, đau khớp...[4,5]. Năm 2021, Zhi-Yong Qi, và cộng sự đã cho thấy các hợp chất hoạt tính sinh học, bao gồm acid phenolic, flavonoid, terpenoit, rượu và steroid được chiết xuất từ thân, lá, hoa và quả của mộc lam có nhiều hoạt tính sinh học như: chống oxy hóa, kháng viêm, kháng khuẩn, kháng u, hạ đường huyết và bảo vệ tim mạch [3]. Tục cốt đăng (*Tinospora sinensis Merr*) được sử dụng trong việc kiểm soát chứng tăng đường huyết, tiểu đường và tình trạng liên quan của stress oxy

hóa [6]. Ngoài ra, cầu tích (*Cibotium barometz*) được sử dụng làm chất chống viêm và giảm đau, để điều trị loét, thấp khớp, thương hàn và ho [7]. Một nghiên cứu chỉ ra rằng chiết xuất *Cibotium barometz* có thể là một loại thuốc thay thế tiềm năng để phòng ngừa và điều trị chứng loãng xương sau mãn kinh [8]. Hợp chất Kaempferol và Naringenin có trong mộc lam từ khả năng chống oxy hóa, chống viêm và phá vỡ cơ chế phân tử của chúng. Kaempferol có tác dụng chống tăng sinh mạnh hơn trên tế bào HepG2 ($IC_{50} = 30,92 \mu M$), tế bào CT26 ($IC_{50} = 88,02 \mu M$) và tế bào B16F1 ($IC_{50} = 70,67 \mu M$) [9]. Bên cạnh đó, Naringenin có khả năng ức chế bạch cầu, chống oxy hóa bằng cách kích hoạt Nrf2 gây ra biểu hiện HO-1 và ngăn chặn sự hoạt hóa của NF-kB trong đại thực bào [10].

Trong nghiên cứu này, nhóm tác giả đã tiến hành bào chế chế phẩm viên nang cứng hỗ trợ điều trị các bệnh lý phong thấp. Đồng thời đánh giá các chỉ tiêu hóa lý trong chế phẩm viên nang được xác định theo các phương pháp được quy định trong ĐDVN 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-*d*₆ trên máy Bruker Avance (Brucker, Berlin, Đức) tại tần số 600 MHz cho ¹H-NMR và 150 MHz cho ¹³C-NMR tại viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2. Chuẩn bị nguyên liệu: Mộc lam từ được thu hái vào tháng 5 năm 2022 tại tỉnh Ninh Bình. Sau khi thu hái, mẫu được chuyển vào một buồng kín của tủ sấy chân không ở 40°C, 10 mbar, 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 để tránh hiện tượng ẩm trong quá trình nghiên cứu.

Cây tục cốt đằng và cầu tích sau khi thu hái được làm sạch, hong khô, sau đó chuyển vào

buồng sấy chân không trong điều kiện 45°C, 10 mbar; sấy cho đến hàm lượng ẩm đạt dưới 10%. Sau đó, mẫu được chuyển qua nghiền nhỏ được lưu trữ trong hộp kín để tránh hiện tượng ẩm trong quá trình nghiên cứu.

2.3. Phân lập bằng sắc ký cột: 500g mộc lam từ ngâm chiết với EtOH 70°, quá trình chiết thực hiện ở nhiệt độ phòng (3 lần x 1,2L). Lọc dịch chiết, cất quay thu hồi dung môi dưới áp suất giảm thu được cao chiết EtOH(40,31g). Lần lượt chiết phân bố với *n*-hexan và EtOAc thu được cao *n*-hexan (2,765 g) và cao EtOAc (7,247g). Cao EtOAc được đưa lên sắc ký cột silica gel, rửa giải bằng hệ dung môi với độ phân cực tăng dần từ *n*-hexan đến EtOAc, MeOH thu được 8 phân đoạn (FPE1-FPE8). Từ phân đoạn FPE6 (1,29g) đưa lên cột silicagel rửa giải bằng phương pháp gradient tăng dần đến CH₂Cl₂/MeOH (1:1) thu được 5 phân đoạn (FPE6.1-FPE6.5). Phân đoạn FPE 6.3 (1,03g) đưa lên cột silicagel, rửa giải với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH với tỉ lệ 98:1 đến 8:2 thu được 4 phân đoạn ký hiệu từ FPE 6.3.1 đến FPE6.3.4. Từ phân đoạn FPE6.3.3 (0,79g) đưa lên cột, rửa giải hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH với tỉ lệ 99:1 đến 9:1 thu được 3 phân đoạn (FPE6.3.3.1 đến FPE6.3.3.3). Rửa và kết tinh phân đoạn FPE 6.3.3.2 (253 mg) bằng methanol thu được hợp chất **FPE1**. Phân đoạn FPE4 (1,05g) được đưa lên cột silica gel với hệ dung môi rửa giải tăng dần (CH₂Cl₂-MeOH, 10/1 - 0/1, v/v) thu được 4 phân đoạn (FPE4.1 đến FPE4.4). Phân đoạn FPE4.2 (0,98g) đưa lên cột silicagel, rửa giải với hệ dung môi CH₂Cl₂/MeOH với tỉ lệ 98:2 đến 9:1 thu được 3 phân đoạn (FPE4.2.1 đến FPE4.2.3). Phân đoạn 4.2.2 (123,6 mg) kết tinh lại, rửa bằng dung môi methanol và acetone thu được hợp chất **FPE2**.

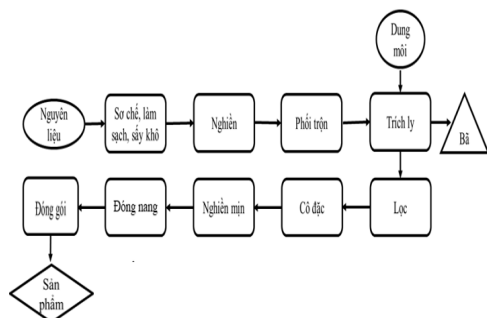
2.4. Bào chế viên nang cứng

Cao mộc lam từ, tục cốt đằng và cầu tích sau khi sấy thăng hoa tại -105°C, áp suất đạt 0,1 mbar trong 48 giờ, được nghiền mịn thành bột. Cân lần lượt từng nguyên liệu từ khối lượng thấp nhất đến cao nhất, bảo quản trong hộp sạch, được lau cồn 70°. Tiến hành trộn bột cao được liệu và tá được theo kỹ thuật trộn đồng

lượng trong máy trộn đồng nhất để đảm bảo hoạt chất được phân phối đồng đều, thời gian trộn là 30 phút. Bột được liêu sau khi trộn, được sấy khô ở 50°C trong 1 giờ. Tiến hành đóng nang cứng số 0, màu trắng xanh, bằng máy đóng nang bán tự động, máy phải được vệ sinh bằng cồn 70° trước ca đóng gói 30 phút. Lọ được làm sạch bằng cách rửa bằng cồn. Hỗn hợp nguyên liệu gồm mộc lam tử, tục cốt đằng và cầu tích được phối trộn theo tỉ lệ được trình bày trong bảng 1. Cao chiết hỗn hợp nguyên liệu được nghiền, xay mịn và rây qua rây có mắt sàng 60 Mesh. Phần bột sau khi nghiền mịn, đóng nang và đóng gói theo sơ đồ 1.

Bảng 1. Thành phần bào chế viên nang

STT	Nguyên liệu	ĐVT	Khối lượng
1	Mộc lam tử	mg	375
2	Tục cốt đằng	mg	47
3	Cầu tích	mg	78
4	Gelatin	mg	80



Sơ đồ 1. Sơ đồ quy trình bào chế viên nang

2.5. Chỉ tiêu đánh giá viên nang cứng từ mộc lam tử

- * Tính chất cảm quan: Hình thức cảm quan của sản phẩm được đánh giá thông qua vị giác và thị giác.
- * Độ đồng đều khối lượng: Chỉ tiêu được thử nghiệm theo ĐDVN IV, phụ lục 11.3 đạt yêu cầu $\pm 7,5\%$.
- * Độ ẩm, độ tro: thử nghiệm theo ĐDVN IV bằng phương pháp cân đến khối lượng không đổi.
- * Độ tan rã: theo ĐDVN IV, phụ lục 11.6, yêu cầu: Không quá 30 phút.
- * 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.

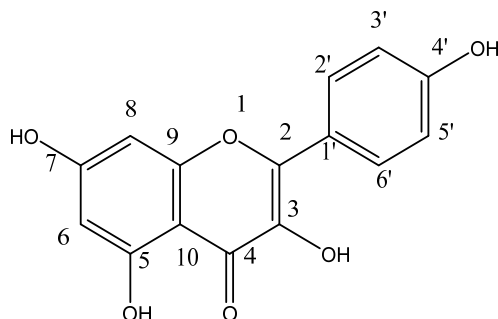
Xác định vi khuẩn Coliform theo TCVN 6848:2007.

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

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Hợp chất được phân lập bằng phương pháp sắc ký cột

3.1.1. Hợp chất FPE1



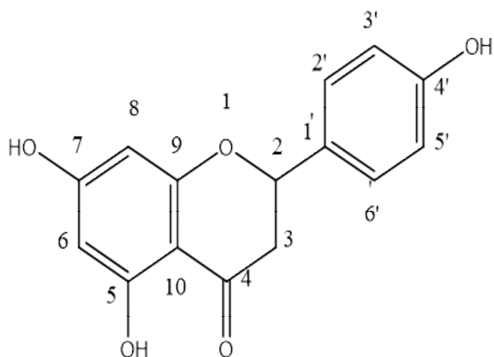
Hợp chất **FPE1**: $^1\text{H-NMR}$ (600Hz, DMSO): δ_H 12,46 (5-OH, s); 10,75 (3-OH, s); 10,07 (7-OH, s); 9,35 (4'-OH, s); δ_H 6,92 (2H, d, H-2, H-6', $J = 6\text{Hz}$); 6,43 (1H, d, H-3', H-5', $J = 5\text{Hz}$); δ_H 8,04 (2H, dd, H-8, $J = 7,5\text{ Hz}$); 6,18 (1H, d, H-6, $J = 1,5\text{Hz}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO): δ_C 146,7 (C-2); 135,6 (C-3); 175,8 (C-4); 160,6 (C-5); 98,1 (C-6); 163,8 (C-7); 93,4 (C-8); 159,1 (C-9); 103,0 (C-10); 121,6 (C-1'); 129,4 (C-2', C-6'); 115,3 (C-3', C-5'); 156,1 (C-4').

Trên phổ $^1\text{H-NMR}$ của FPE1 có tín hiệu cộng hưởng dưới dạng doublet của 6 proton trong vòng thơm tại δ_H 6,18ppm (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 8,04ppm (2H, dd, $J = 7,5\text{ Hz}$), 6,92ppm (2H, d, $J = 6\text{Hz}$) và 6,43 (1H, d, $J = 5\text{Hz}$) và bốn nhóm hydroxyl tại δ_H 10,75ppm, 12,46ppm, 10,07ppm, 9,35ppm.

Trên phổ $^{13}\text{C-NMR}$ có tín hiệu cộng hưởng của nhóm carbonyl tại δ_C 175,8ppm và của 14 nguyên tử cacbon bao gồm 12 cacbon thuộc vòng benzen tại δ_C 160,6ppm, 163, 8ppm, 159,1ppm, 156,1ppm, 129,4ppm, 121,6ppm, 103,0ppm, 115,3ppm, 98,1ppm, 93,4ppm, 2 cacbon thuộc vòng oxepine tại δ_C 146,7 ppm, 135,6ppm.

Từ dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ so sánh đối chiếu của nhóm tác giả Darshan R Telange đã chứng minh cấu trúc của **FPE1** là Kaempferol [12].

3.1.2. Hợp chất FPE2



Hợp chất **FPE2**: $^1\text{H-NMR}$ (600Hz, DMSO): δ_{H} 12,14 (7-OH, s); 10,75 (5-OH, s); 9,56 (4'-OH, s); δ_{H} 7,32 (2H, d, H-2', H-6', $J = 8,4\text{Hz}$); 6,80 (2H, d, H-3', H-5', $J = 8,4\text{Hz}$); δ_{H} 5,88 (1H, s, H-8), 5,44 (1H, d, H-6, $J = 15,6\text{Hz}$); 3,34 (1H, s, H-2); 2,70 (1H, d, $J = 19,8\text{Hz}$, Ha-3), 3,27 (1H, d, $J = 29,4\text{Hz}$, Hb-3). $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO): δ_{C} 78,3 (C-2); 41,9 (C-3); 196,2 (C-4); 163,4 (C-5); 95,7 (C-6); 166,6 (C-7); 94,9 (C-8); 162,8 (C-9); 115,1 (C-10); 128,8 (C-1'); 128,2 (C-2', C-6'); 101,7 (C-3', C-5'); 157,6 (C-4').

Phổ $^1\text{H-NMR}$ xuất hiện tín hiệu cộng hưởng 3 nhóm hydroxyl tại δ_{H} 12,14ppm, 10,754ppm, 9,560ppm và 4 proton trong vòng thơm tại δ_{H} 7,32ppm, 6,802ppm, hai proton thể dạng *meta* tại δ_{H} 5,883ppm, 5,448ppm, của một nhóm metin tại δ_{H} 3,34ppm và một nhóm metylen tại δ_{H} 2,701ppm- 3,277ppm.

Trên phổ $^{13}\text{C-NMR}$ có tín hiệu cộng hưởng của nhóm cacbonyl tại δ_{C} 196,29ppm và của 14 nguyên tử cacbon bao gồm 12 cacbon thuộc vòng benzen và 2 cacbon thuộc vòng oxepan.

Từ dữ kiện phổ $^1\text{H-NMR}$ và $^{13}\text{C-NMR}$ so sánh đối chiếu của Lane đã chứng minh cấu trúc hợp chất của **FPE2** là Naringenin [13].

3.2. Kết quả bào chế viên nang từ mộc lam tử

Trong quá trình bào chế viên nang cứng đã sử dụng mộc lam tử làm thành phần chính. Trong

đông y, đây là loại dược liệu có vị ngọt, kèm theo ít vị chát và tính bình, được sử dụng để chữa phong thấp, đau nhức chân tay và đau đầu chóng mặt [11]. Đặc biệt, mộc lam tử có công dụng rõ nhất trong việc điều trị các bệnh như: đau nhức xương khớp, phong thấp, giải độc, tiêu hóa, hạ đường huyết, bảo vệ đường tiêu hóa và bảo vệ gan... Các hoạt chất có khả năng chống oxy hóa trong cây mộc lam tử có khả năng loại bỏ gốc tự do làm tăng khả năng bảo vệ trước những tác nhân gây nguy hiểm. 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 khả năng hỗ trợ điều trị, nhóm tác giả đã phối trộn cùng tục cốt đằng (*Tinospora sinensis* Merr), và cầu tích (*Cibotium barometz*).

Tục cốt đằng là một loại dược liệu có hoạt tính sinh học đa dạng, vị đắng có tính mát. Bồi bổ khí huyết trong Đông y, tiêu viêm, thư cân hoạt lạc, trừ phong thấp, khu phong và mạnh gân cốt [11].

Kết hợp cùng cầu tích giúp tăng hấp thu calci, photpho, các chất vi lượng, chống còi xương, trừ phong thấp, giảm đau, lợi tiểu. Bên cạnh đó còn có khả năng kháng khuẩn, chống viêm [11]. Kaempferol và Naringenin được chứng minh làm giảm viêm và khả năng chống oxy hóa bằng cách ức chế chức năng của tế bào viêm cũng như ức chế biểu hiện của các cytokine viêm [9,10].

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

3.2.1. Tính chất cảm quan

Bột màu xám nâu, viên nang màu trắng xanh, mùi thơm đặc trưng của dược liệu, vị hơi đắng và chát.

3.2.2. Độ đồng đều về khối lượng

Kết quả khảo sát độ đồng đều về khối lượng viên nang được trình bày trong bảng 2

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	584,5	80,6	503,9	99,931	0,069
2	582,9	80,2	502,7	100,169	0,169
3	585,4	80,1	505,3	99,654	0,346
4	583,3	80,4	502,9	100,129	0,129
5	586,7	79,9	506,8	99,359	0,641
6	582,2	80,3	501,9	100,329	0,329
7	582,4	80,2	502,2	100,269	0,269
8	584,3	79,6	504,7	99,772	0,228
9	584,1	79,8	504,3	99,851	0,149
10	585	80,5	504,5	99,812	0,188
11	582,6	79,6	503	100,109	0,109
12	582,5	80,1	502,4	100,229	0,229
13	583,6	80,2	503,4	100,030	0,030
14	583,3	80,0	503,3	100,050	0,050
15	584,4	79,8	504,5	99,812	0,188
16	581,6	80,1	502,2	100,269	0,269
17	581,8	80,4	501,4	100,429	0,429
18	583,7	79,7	503,8	99,950	0,050
19	583,5	80,2	503,3	100,050	0,050
20	584,9	80,8	504,5	99,812	0,188
Trung Bình			503,55		
SD (%)			1,30		
RSD (%)			0,26		

Kết quả khảo sát độ đồng đều khối lượng của viên nang, thu được sau 20 lần từ bảng 2 cho thấy độ chính xác và độ lặp lại cao với độ lệch chuẩn tương đối trong quá trình làm viên nang cứng 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 phong thấp không bị ảnh hưởng bởi khối lượng viên nang

3.2.3. Độ phân rã, độ ẩm, độ tro

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)	21	21	21	21	0	0
Độ ẩm (%)	3,15	3,18	3,16	3,16	0,02	0,63
Độ tro (%)	10,34	10,39	10,43	10,38	0,04	0,38

Kết quả từ bảng 3 cho thấy chế phẩm viên nang cứng có thời gian rã < 30 phút, đạt yêu cầu về độ tan rã của viên nang theo ĐVN IV.

Độ tro của chế phẩm trung bình khoảng 10,38% so với khối lượng chế phẩm. Từ kết quả trên cho thấy chỉ tiêu độ tro của chế phẩm: không quá 15%, đạt yêu cầu về độ tro của viên nang theo ĐVN IV.

Độ ẩm trung bình của chế phẩm một lam từ vào khoảng 3,16%, đây là độ ẩm tương đối an toàn. Vì vậy có thể giữ tốt được nguyên liệu trong quá trình bảo quản, tránh sự xâm nhập của vi sinh vật và nấm mốc.

3.2.4. Hàm lượng kim loại nặng

Bảng 4. Kết quả khảo sát hàm lượng kim loại nặng

STT	Tên kim loại nặng	Đơn vị tính	Kết quả
1	Cadimi (Cd)	$\mu\text{g/kg}$	Không phát hiện
2	Chì (Pb)	$\mu\text{g/kg}$	Không phát hiện
3	Thủy ngân (Hg)	$\mu\text{g/kg}$	Không phát hiện

Kết quả cho thấy hàm lượng kim loại nặng trong chế phẩm viên nang cứng được bảo chế từ một lam từ kết hợp với tực cốt đẳng và cấu trúc như trong bảng trên là hàm lượng cho phép sử dụng, an toàn, không ảnh hưởng đến

sức khỏe con người. Nên chế phẩm mộc lam từ có thể dùng dưới dạng viên nang cứng dựa vào quyết định của Bộ Y tế số 11776-15/2017/QĐ-BYT năm 2017 của bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành quy định giới hạn tối đa ô nhiễm hóa học trong thực phẩm với hàm lượng các kim loại nặng cho phép trong thực phẩm.

3.2.5. Chỉ tiêu vi sinh vật

Bảng 5. 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	Coliforms	TCVN 6848:2007	Không phát hiện (LOD=10)	CFU/g
4	Tổng số bào tử nấm men, nấm mốc	TCVN 8275-5:2010	Không phát hiện (LOD=10)	CFU/g

Kết quả đánh giá các chỉ tiêu vi sinh vật được thể hiện trong bảng 5. Kết quả 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 bảo chế từ mộc lam từ đều ở dưới ngưỡng phát hiện (LOD = 10) được quy định trong TCVN

4. KẾT LUẬN

Từ mẫu mộc lam từ được thu hái trên địa bàn tỉnh Ninh Bình bằng phương pháp sắc ký cột và dựa trên dữ liệu phổ ¹H-NMR, ¹³C-NMR đã phân lập được 2 hợp chất: Kaempferol và Naringenin.

Bên cạnh đó, đã bào chế thành công viên nang cứng từ mộc lam từ, tục cốt đẳng, cầu tích với các chỉ tiêu hóa lý về độ rã, độ ẩm đạt 3,16 %; độ tro đạt khoảng 10,38 %, vi sinh vật hiếu khí, vi khuẩn *E. coli*, Coliforms và bào tử nấm men, nấm mốc (không phát hiện) và không phát hiện hàm lượng 3 kim loại nặng trong mẫu viên nang (Cd, Pb, Hg). Các kết quả nghiên cứu này, 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 phong thấp, đau nhức xương khớp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Trần Thị Thúy Hoàng, (2020). *Phân loại bệnh khớp điều trị nội trú tại khoa miễn dịch - dị ứng - khớp bệnh viện nhi trung ương*, NXB Trường đại học Y Hà Nội.
- [2] David T. Felson, (2000). *Osteoarthritis: New Insights. Part 1: The Disease and Its Risk Factors* Disease and Its Risk Factor.
- [3] Zhi-Yong Qi, Jia-Ying Zhao, Fang-Jun Lin 1, Wan-Lai Zhou and Ren-You Gan, (2021). Bioactive Compounds, therapeutic activities, and applications of *Ficus pumila* L.
- [4] Đỗ Tất Lợi, (2004). *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, 854-855.
- [5] Đỗ Huy Bích, Đặng Quang Trung, Bùi Xuân Chương, Nguyễn Thượng Đông, Đỗ Trung Đàm, Phạm Văn Hiến, Vũ Ngọc Lộ, Phạm Duy Mai, Phạm Kim Mãn, Đoàn Thị Nhu, *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, NXB Khoa học và kỹ thuật Hà Nội, **tập II**, tr.1006.
- [6] Anindita Banerjee, Bithin Maji, Sandip Mukherjee, Kausik Chaudhuri, Tapan Seal, (2017). In Vitro Antidiabetic and Anti-oxidant Activities of Methanol Extract of *Tinospora Sinensis*, p. 61-67.
- [7] Yunn WenHeng, Jun JieBan, Kong SooKhoo, Nam WengSit, (2020). Biological activities and phytochemical content of the rhizome hairs of *Cibotium barometz* (Cibotiaceae), 153.
- [8] XiongZhao, Zi-XiangWu, YangZhang, Ya-BoYan, QiangHe, Peng-ChongCao, WeiLei, (2011). Anti-osteoporosis activity of *Cibotium barometz* extract on ovariectomy-induced bone loss in rats. **137(3)**.
- [9] Jingqiu Wang, Xianying Fang, Lin Ge, Fuliang Cao, Linguo Zhao, Zhenzhong Wang và Wei Xiao, (2018). Antitumor, antioxidant and anti-inflammatory activities of kaempferol and its corresponding glycosides and the enzymatic preparation of kaempferol.
- [10] Patel, (2014). Naringenin is a flavonoid that belongs to the flavanone family and is found principally in citrus fruits and tomatoes skin.
- [11] Đỗ Huy Bích, (2006). *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*. NXB Khoa học Kỹ thuật, **Tập 1**, 366-367, 636-637.
- [12] Darshan R Telange, Arun T Patil, Anil Pethe, Amol Tatode, (2016). Kaempferol-Phospholipid Complex: Formulation, and Evaluation of Improved Solubility, In Vivo Bioavailability, and Antioxidant Potential of Kaempferol, **7(4)**.
- [13] Lane GA, Newman RH, (1986), Isoflavones from *Lupinus angustifolius* root. *Phytochemistry*, **26(1)**, pp.295-300.