



Original Article

## Preparation of Green Tea Effervescent Tablets

Dang Thi Ngan<sup>1,2,\*</sup>, Bui Mai Ngoc<sup>1</sup>, Ha Thi Thanh Huong<sup>1</sup>, Nguyen Thi Hai Yen<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*VNU School of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

<sup>2</sup>*VAST Hanoi University of Science and Technology,  
A21 Building, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Ha Noi, Vietnam*

Received 25 June 2020

Revised 10 August 2020; Accepted 12 August 2020

**Abstract:** This study aims to prepare green tea effervescent tablets with high EGCG content to retain the antioxidant and antibacterial effects of green tea as well as to diversify green tea product lines. The green tea effervescent tablets, prepared in the study by the method of wet granulation and stamping, met the general quality standards for effervescent tablets according to Vietnam Pharmacopoeia V with the content of EGCG, quantified by HPLC, reaching  $8.423 \pm 0.023\%$ .

**Keywords:** Green tea, effervescent tablets, epigallocatechin gallate, HPLC.

\* Corresponding author.

E-mail address: [dangngan240494@gmail.com](mailto:dangngan240494@gmail.com)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4258>

# Nghiên cứu bào chế viên sủi trà xanh

Đặng Thị Ngân<sup>1,2,\*</sup>, Bùi Mai Ngọc<sup>1</sup>, Hà Thị Thanh Hương<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hải Yên<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Trường Đại học Khoa học và công nghệ Hà Nội, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 25 tháng 06 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 10 tháng 8 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 12 tháng 08 năm 2020

**Tóm tắt:** Trà xanh từ lâu đã trở thành thức uống quen thuộc của người Việt với nhiều tác dụng như kháng khuẩn mạnh, giải độc, tăng cường năng lượng, thanh lọc cơ thể. Dạng bào chế viên sủi được nghiên cứu phát triển nhằm đa dạng thêm các dòng sản phẩm từ trà, viên sủi có hàm lượng EGCG cao làm tăng hiệu quả chống oxy hóa, kháng khuẩn vốn có trong trà xanh. Bằng phương pháp xát hạt ướt, đập thẳng và các nghiên cứu tối ưu hóa, đã lựa chọn được công thức bào chế viên sủi trà xanh đạt các tiêu chuẩn chất lượng theo DĐVN. Hàm lượng EGCG được định lượng bằng HPLC đạt  $8,423 \pm 0,023\%$ .

**Từ khóa:** Trà xanh, viên sủi, epigallocatechin gallat- EGCG, HPLC.

## 1. Mở đầu

Cây trà (*Camellia sinensis*) có một vị trí đặc biệt trong nền kinh tế và đời sống của người Việt Nam [1]. Ngoài giá trị dinh dưỡng, nó còn là cây công nghiệp lâu năm, có đời sống kinh tế lâu dài, mau cho sản phẩm, cho hiệu quả kinh tế cao. Thành phần hóa học trong trà xanh gồm cafein, polyphenol, catechin (epigallocatechin gallat-EGCG), L-theanin... Các nghiên cứu cho thấy trà xanh làm tăng tuần hoàn máu, tăng cường chức năng hoạt động của thận và giúp tế bào AND tái tạo, giảm bớt các đột biến gen có thể gây ung thư, chữa bệnh sâu răng, kích thích hệ thần kinh trung ương [2,3]. Ngoài ra, bổ sung các hoạt chất sinh học có trong trà xanh nhằm tăng cường sức đề kháng, giải độc gan, thanh lọc cơ thể giúp loại bỏ những độc tố, tạp chất; tăng cường năng lượng, thúc đẩy quá trình trao đổi chất của cơ thể, giúp ngăn ngừa quá trình lão hóa... Đặc biệt, EGCG trong trà xanh tạo nên hoạt tính kháng khuẩn mạnh của trà xanh [4-6].

Trong thời đại văn hóa giao thoa, cách thức uống trà cũng vì thế mà được thay đổi cho phù hợp để đạt được tiêu chí giữ nguyên được công dụng chính của trà xanh, mang đúng hương vị truyền thống và thuận tiện cho người dùng trong cách sử dụng. Đáp ứng nhu cầu đó, trên thị trường hiện nay có rất nhiều chế phẩm được bào chế từ nguyên liệu trà xanh, tuy nhiên chưa có nhiều dạng bào chế viên sủi trà xanh [7,8]. Trên cơ sở đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu bào chế viên sủi trà xanh với mục tiêu bào chế viên sủi trà xanh và đánh giá hàm lượng EGCG trong viên sủi bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu, dung môi, hóa chất

Mẫu nghiên cứu là bột trà xanh nguyên chất độ ẩm 6% (sản xuất 09/2019 tại Công ty TNHH sản xuất và thương mại matcha Xuân Trường).

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: dangngan240494@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4258>

Các loại tá dược acid citric khan, lactose, simethicon, Tween 80, Crosspovidone, EtOH 96°, natri bicarbonat, aspartam, PVP-K30, PEG-6000.

Dung môi và hóa chất chạy HPLC: methanol tinh khiết dùng cho HPLC (Merck, Đức), nước cất 2 lần. Chất chuẩn epigallocatechin gallat EGCG (Wako Chemicals, Nhật Bản, độ tinh khiết 98%)

## 2.2. Thiết bị dụng cụ

Tủ sấy Memmert Binder-FD115, cân kỹ thuật Precisa BJ 610C, cân phân tích Precisa 262SMA-FR, máy dập viên 1 chày TDP5, máy sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC sử dụng hệ thống Agilent 1260 Series Infinity của Agilent Technologies, Hoa Kỳ với detector DAD và bộ phận bơm mẫu tự động.

## 3. Phương pháp nghiên cứu

### 3.1. Bào chế viên sủi trà xanh

Lựa chọn tá dược [9,10]: việc lựa chọn tá dược để xây dựng công thức dập viên là một khâu quan trọng trong quá trình sản xuất viên sủi, vì tá dược ảnh hưởng trực tiếp đến tính sinh khả dụng của viên. Tiến hành bào chế viên sủi theo phương pháp tạo hạt ướt, các giai đoạn như sau:

Bước 1: cân dược chất và tá dược (xay, nghiền, rây dược chất và tá dược đến độ mịn thích hợp (nếu cần)).

Bước 2: trộn thành hỗn hợp bột kếp đồng nhất.

Bước 3: thêm tá dược dính lỏng, nhào trộn thành khối ẩm đủ để xát hạt.

Bước 4: xát hạt qua rây thích hợp.

Bước 5: sấy hạt ở 50°C tới độ ẩm thích hợp (khoảng 2%).

Bước 6: sửa hạt, trộn với tá dược rã ngoài (nếu có) và tá dược trơn.

Bước 7: dập viên trong điều kiện phòng thí nghiệm được kiểm soát độ ẩm và nhiệt độ đặc biệt là độ ẩm tương đối phải < 40%, nhiệt độ khoảng 25°C. Nếu độ ẩm cao, phản ứng sủi bọt có thể xảy ra ngay trong quá trình bào chế.

### 3.2. Đánh giá chất lượng viên sủi

Các yêu cầu kỹ thuật của viên sủi bọt được đánh giá bao gồm: tính chất, độ rã, độ đồng đều khối lượng, độ hòa tan (tiến hành theo các phương pháp thử tương ứng ghi trong Phụ lục 1.20, 11.3, 11.4 Dược điển Việt Nam V) [11]. Đối với phép thử độ hòa tan, kết quả các mức độ tan được xác định theo thang đo Likert từ 1= rất kém, 2= kém, 3= trung bình, 4= tốt, 5= rất tốt.

### 3.3. Định lượng EGCG trong viên sủi trà xanh bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC

Hàm lượng EGCG trong viên sủi trà xanh được định lượng bằng phương pháp HPLC [12] với các điều kiện như sau: Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, Mỹ) với detector DAD và bộ phận bơm mẫu tự động, cột sắc ký: Agilent Eclipse Plus C18 (φ 4,6 × 250 mm; cỡ hạt 5μm), bước sóng đo của detector DAD là 256 nm, tốc độ dòng 0,5 ml/phút, thể tích bơm mẫu 20μl, nhiệt độ cột: 25°C, pha động là hệ dung môi methanol: nước theo tỉ lệ thể tích 30:70.

Chuẩn bị mẫu EGCG đối chiếu: dung dịch chuẩn EGCG với nồng độ gốc 25 mg/ml pha loãng bằng MeOH thành dãy dung dịch có nồng độ 25÷250 μg/ml.

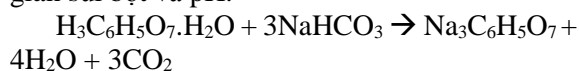
Chuẩn bị mẫu thử: Cân chính xác khối lượng của viên sủi và nghiền thành bột mịn. Dùng cân phân tích cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,10 g cho vào bình định mức 10 ml, thêm 8ml methanol, lắc siêu âm sau đó thêm methanol vừa đủ thể tích, lắc đều và lọc thu được dung dịch mẫu thử đem phân tích HPLC.

## 4. Kết quả và bàn luận

### 4.1. Bào chế viên sủi

Công thức viên sủi 3 gam được tạo thành theo tỷ lệ cân bằng hóa học từ acid citric và natri bicarbonat dựa trên phản ứng hóa học, sau đó các nguyên liệu thành phần của công thức đã được

cân theo khối lượng bao gồm bột trà xanh 16 %, lactose 20 %, crosspovidone 10 %, tween 80 1 %, còn 96° (một lượng rất nhỏ để làm tá dược dính trước khi xát hạt). Sau khi chuẩn bị hỗn hợp thích hợp, tiếp tục thêm PEG 6000 4 % để tạo hạt, sau đó nén hỗn hợp bằng máy dập viên. Để tối ưu hóa công thức, cần tiến hành khảo sát tỷ lệ thành phần acid citric và natri bicarbonat dựa trên phản ứng cân bằng hóa học. Kết quả khảo sát được đánh giá theo ba yếu tố độ hòa tan, thời gian sủi bọt và pH.



Kết quả trên cho thấy công thức F4 cho ra viên sủi có thời gian sủi bọt là  $4 \pm 0.51$  phút và độ hòa tan là rất tốt (Bảng 1).

Lựa chọn tỷ lệ tá dược độn và tá dược siêu rã, tron: Sau khi lựa chọn được công thức có hàm lượng acid citric và natri bicarbonat thích hợp. Để công thức đạt độ rã và độ hòa tan hoạt chất nhanh, đề tài xây dựng và khảo sát 3 công thức (C1, C2, C3) cho viên sủi 3gam để tối ưu hóa công thức như sau (Bảng 2).

Lựa chọn tỷ lệ tá dược độn và tá dược siêu rã, tron: Sau khi lựa chọn được công thức có hàm lượng acid citric và natri bicarbonat thích hợp. Để công thức đạt độ rã và độ hòa tan hoạt chất nhanh, đề tài xây dựng và khảo sát 3 công thức (C1, C2, C3) cho viên sủi 3gam để tối ưu hóa công thức như sau (Bảng 2).

Bảng 1. Ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược sủi bọt đến một số đặc tính của viên nén bào chế

Công thức	Acid citric	Natri bicarbonat	Thời gian sủi bọt (phút)	pH	Độ hòa tan
F1	0,5	0,5	$6 \pm 0,51$	$5,9 \pm 1,5$	3
F2	0,5	1	$3 \pm 0,52$	$6,1 \pm 0,2$	3
F3	1	1	$4 \pm 0,83$	$5,9 \pm 0,1$	4
F4	1	1,5	$4 \pm 0,51$	$5,6 \pm 0,7$	5
F5	1	0,5	$2 \pm 0,81$	$5,8 \pm 0,2$	4
F6	1,5	1,5	$2 \pm 1,13$	$5,9 \pm 1,0$	4
F7	1,5	1	$4 \pm 0,71$	$5,7 \pm 0,4$	3

Bảng 2. Các công thức viên sủi trà xanh C1, C2, C3

Thành phần	Bột trà xanh	Acid citric khan	Natri bicarbonat	Tween 80	Lactose	Crosspovidone	Aspartam	PEG 6000 (bột)	Còn 96°	
Công thức (%)	C1	16,5	18,5	28,7	1,0	19,1	11,2	1,7	3,3	Vừa đủ
	C2	16,5	18,5	28,7	1,0	23,1	7,3	1,7	3,3	Vừa đủ
	C3	16,5	18,5	28,7	1,0	20,5	9,9	1,7	3,3	Vừa đủ

#### 4.2. Đánh giá chất lượng viên sủi bào chế được



Hình 1. Hình ảnh viên sủi trà xanh (công thức 3).

## a. Đặc điểm, tính chất, độ rã

Bảng 3. Kết quả khảo sát đặc tính viên sủi trà xanh

Đặc tính		C1	C2	C3
Tính chất		Viên màu xanh, cạnh và thành viên sứt mẻ	Viên màu xanh, viên lành lặn, nhẵn bóng, đồng nhất	Viên màu xanh, lành lặn, nhẵn bóng, đồng nhất
Đường kính (mm)		20	20	20
Độ rã (phút)	Mẫu 1	3,68	5,25	4,34
	Mẫu 2	3,94	4,96	4,5
	Mẫu 3	3,47	5,78	4,15
	Mẫu 4	3,22	4,82	4,76
	Mẫu 5	3,91	5,15	4,25
	Mẫu 6	4,12	4,94	4,28
	Trung bình	3,723	4,94	4,28

## b. Độ đồng đều khối lượng

Bảng 4. Kết quả khảo sát độ đồng đều khối lượng của viên sủi trà xanh

Công thức	C1		C2		C3	
Khối lượng viên (g)	2,983	2,827	2,968	2,809	2,983	2,743
	2,956	2,726	2,786	2,967	2,958	2,983
	2,894	2,963	2,828	2,891	2,895	2,758
	2,835	2,772	2,736	2,854	2,836	2,921
	2,918	2,931	2,958	2,926	2,718	2,78
	2,952	2,858	2,774	2,942	2,962	2,953
	2,738	2,988	2,928	2,734	2,789	2,706
	2,978	2,745	2,861	2,988	2,984	2,811
	2,881	2,856	2,987	2,884	2,896	2,748
	2,713	2,964	2,756	2,856	2,756	2,953
KLTB (g)	2,874		2,871		2,857	
RSD (%)	3,27		2,97		3,56	

Kết quả nghiên cứu cho thấy, công thức 1 cho viên sủi có độ rã tốt nhưng viên bị bong mặt khi ra khỏi cối. Công thức 2 tạo viên sủi cứng, đẹp nhưng độ rã không đạt. Công thức 3 tạo viên sủi cứng, đẹp, độ rã tốt. Nguyên nhân thường do khối không khí trong hạt bị nén mạnh nhưng không thoát ra được và tạo thành một lớp đệm không khí, lớp đệm này trương nở nhanh ở thời kỳ giải nén. Hiện tượng này thường gặp khi khối hạt có quá nhiều bột mịn hoặc khoảng cách giữa chày và cối quá nhỏ (loại trừ nguyên nhân này). Các nguyên nhân khác có thể là do thiếu tá dược trơn hoặc hàm ẩm của hạt quá cao. Khắc phục nhược điểm này có thể tăng lượng tá dược dính, thêm tá dược dính khô hoặc thay đổi tỷ lệ tá dược

trơn bóng. Cả 3 công thức đều đạt chỉ tiêu độ đồng đều khối lượng.

Trong phương pháp nghiên cứu này, ngoài việc đã lựa chọn tá dược sủi bột (acid citric và natri bicarbonat) với độ hòa tan và pH thích hợp, việc thay đổi tỷ lệ tá dược siêu rã, trơn (Crosspovidone) và tá dược độn (lactose) giúp viên sủi đạt độ rã và độ hòa tan hoạt chất nhanh. Kết quả nghiên cứu cho thấy công thức 3 cho viên sủi đạt các chỉ tiêu chất lượng. Tiếp tục khảo sát đánh giá hàm lượng EGCG trong viên sủi trà xanh xây dựng theo công thức số 3 được thể hiện trong Bảng 5.

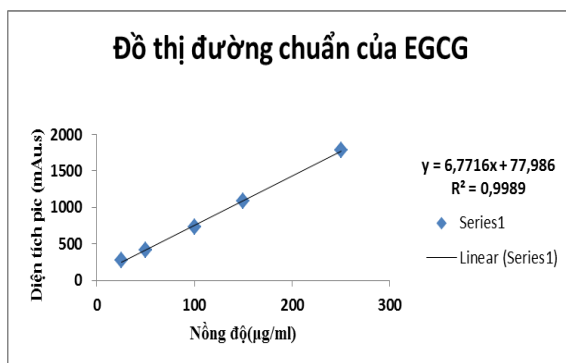
c. Định lượng EGCG trong viên sủi trà xanh

Dựa trên phương pháp định lượng EGCG bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC đã xây dựng, tiến hành xây dựng phương trình đường chuẩn của EGCG để tính hàm lượng EGCG trong viên sủi trà xanh.

Kết quả thu được phương trình đường chuẩn  $y = 6,7716x + 77,986$  với hệ số tương quan  $R^2 = 0,9989$  (Bảng 5 và Hình 2). Trong khoảng nồng độ khảo sát 25÷250 µg/ml có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa diện tích pic và nồng độ EGCG với hệ số tương quan rất cao.

Bảng 5. Kết quả khảo sát sự tương quan tuyến tính giữa diện tích pic và nồng độ của EGCG

TT	Nồng độ (µg/ml)	Diện tích pic(mAU.min)
1	25	270,479
2	50	414,762
3	100	726,751
4	150	1087,73
5	250	1783,89



Hình 2. Đồ thị đường chuẩn tuyến tính giữa diện tích pic và nồng độ của EGCG.

Bảng 6. Kết quả xác định hàm lượng EGCG trong mẫu viên sủi trà xanh

Viên	Diện tích pic (mAU.min)	Khối lượng viên sủi trà xanh (g)	Hàm lượng EGCG (%)
1	1409,6	2,956	8,063
2	1395,8	2,743	8,600
3	1467,81	2,983	8,334
4	1449,75	2,896	8,478
5	1372,63	2,811	8,244
6	1474,84	2,921	8,560
7	1503,13	2,963	8,610
8	1423,52	2,836	8,493
Trung bình			8,423
RSD (%)			0,023

Nhận xét: Hàm lượng EGCG trong viên sủi trà xanh bào chế được là  $8,423 \pm 0,023$  %. Theo các nghiên cứu đã được công bố, hàm lượng EGCG có nồng độ cao nhất khoảng 9-13% lượng chất khô trong bột trà xanh [13-14]. Như vậy, bước đầu có thể khẳng định viên sủi trà xanh bào chế được vẫn giữ nguyên được hàm lượng hoạt chất có tác dụng sinh học chính của trà xanh, tuy nhiên cần tiếp tục thực hiện các nghiên cứu sinh học để đánh giá được hiệu quả của viên sủi như chống oxy hóa, kháng khuẩn.

## 5. Kết luận

Đã bào chế được viên sủi trà xanh 3 gam bằng phương pháp tạo hạt và nén trực tiếp ở quy mô phòng thí nghiệm. Viên sủi trà xanh đạt các tiêu chuẩn về viên nén, viên sủi theo quy định của Dược điển Việt Nam V. Công thức số 3 đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn, viên có màu xanh, lạnh lặn, nhãn bóng, đồng nhất, độ rã nhỏ hơn 5 phút, độ hòa tan rất tốt, đạt chỉ tiêu độ đồng đều khối lượng. Định lượng được hàm lượng EGCG trong viên sủi trà xanh là  $8,423 \pm 0,023$ %. Với công thức lựa chọn có thể áp dụng để nâng cấp quy trình bào chế ở quy mô lớn hơn nhằm áp dụng vào thực tiễn.

## Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi đề tài cơ sở của Khoa Y Dược “Nghiên cứu bào chế và đánh giá hàm lượng EGCG trong viên sủi trà xanh”, mã số: CS.19.06.

## Tài liệu tham khảo

- [1] Do Tat Loi, Vietnamese medicinal plants and herbs, Thoi Dai Publishing House, Vietnam, 2013, pp. 187-188.
- [2] Shutsung Liao, Yung-hsi Kao, Richard A.Hiipakka, Green Tea: Biochemical and Biological Basis for Health benefits, Vitamins and Hormones. 62 (2001) 09-61.  
[https://doi.org/10.1016/s0083-6729\(01\)62001-6](https://doi.org/10.1016/s0083-6729(01)62001-6).
- [3] Shuichi Masuda, Yuko Shimamura, Colin R. Martin, Effect of Green Tea on Nitrosamines: Implications for Cancer, Tea in health and disease prevention. 68 (2013) 813-820.  
<https://doi.org/10.1016/C2010-0-64948-0>
- [4] Richard S. Bruno, Joshua A. Bomser, Mario G. Ferruzzi, Antioxidant capacity of Green tea (*Camellia sinensis*). 4 (2014) 33-39.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404738-9.00004-0>.
- [5] C.J. Chang et al, Separation of catechins from green tea using carbon dioxide extraction, Food chemistry. 68 (1) (2000) 109-113.  
[https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(99\)00176-4](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(99)00176-4)
- [6] M.E. Harbowy et al, Tea chemistry, Critical reviews in plant sciences. 16 (5) (1997) 415-480.  
<https://doi.org/10.1080/07352689709701956>
- [7] Le Quan Nghiem, Huynh Van Hoa, Preparation and biopharmaceutical, Hanoi Education Publishing House, Vietnam, 2007, pp. 194-200.
- [8] S. Taymouri et al, Formulation and optimization of effervescent tablet containing bismuth sub-citrate, Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences. 8 (2) (2019) 236.  
[https://doi.org/10.4103/jrtps.JRPTPS\\_11\\_19](https://doi.org/10.4103/jrtps.JRPTPS_11_19)
- [9] A. Aslani et al, Formulation, characterization and physicochemical evaluation of potassium citrate effervescent tablets, Advanced pharmaceutical bulletin. 3 (1) (2013) 217.  
<https://doi.org/10.5681/apb.2013.036>
- [10] Herbert A Liberman, Leon Lachman, Joseph B. Schwartz, Effervescent tablets, Pharmaceutical dosage form: Tablets. 1 (2005) 285-302.  
<https://doi.org/10.1002/jps.2600790225>
- [11] Ministry of Health Portal, Vietnam pharmacopeia V, Medical Publishing House, Vietnam, 2018.
- [12] I.H.T. Guideline, Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1), International conference on harmonization, Geneva, Switzerland, 2005.
- [13] A. Bradfield et al, The catechins of green tea. Part I, Journal of the Chemical Society (Resumed). (1947) 32-36.
- [14] M.J. Lee. et al, Pharmacokinetics of tea catechins after ingestion of green tea and (-)-epigallocatechin-3-gallate by humans: formation of different metabolites and individual variability, Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 11 (10) (2002) 1025-1032.