

Nghiên cứu bào chế viên nang cứng Dưỡng tâm an thần từ dược liệu

Phùng Đức Truyền*, Nguyễn Thị Ánh Nguyệt,
Nguyễn Thị Mai và Nguyễn Thị Hương
Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nghiên cứu được tiến hành để điều chế viên nang cứng Dưỡng tâm an thần từ dược liệu thuận tiện trong việc sử dụng. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xây dựng và tối ưu hóa qui trình chiết xuất và điều chế thành viên nang cứng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Các dược liệu từ công thức Dưỡng tâm an thần. **Kết quả và bàn luận:** Thông số tối ưu: độ cồn: 60.7%; nhiệt độ: 66.7°C; thời gian 105 phút; hiệu suất 14.96%. **Nâng cỡ lô chiết xuất lên qui mô pilot:** hiệu suất trung bình: 15.24% độ cồn: 61%; nhiệt độ 70°C; thời gian chiết: 110 phút. **Điều chế viên nang cứng chứa hàm lượng cao khô trong mỗi viên nang 0.4 g tương đương với 2.5 g dược liệu.** **Kết luận:** Đề tài đã tối ưu hóa qui trình chiết xuất, điều chế viên nang cứng, nâng cỡ lô lên pilot đạt các yêu cầu của mục tiêu đề ra.

Từ khóa: Dưỡng tâm an thần, tối ưu hóa, chiết xuất, viên nang cứng

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong cuộc sống hiện đại, không chỉ là người già mà tất cả các đối tượng ở mọi lứa tuổi đều có thể bị rối loạn về sức khỏe tâm thần và mất ngủ. Mất ngủ nếu để tình trạng kéo dài sẽ gây ra nhiều hệ lụy khó lường như suy giảm trí nhớ, kém tập trung vào công việc, chán nản sinh ra cáu gắt và hệ lụy là nhiều bệnh tật khác phát sinh.

Các thuốc ngủ có nguồn gốc từ tân dược hiện nay được quản lý rất chặt chẽ do dễ bị lạm dụng vào các mục đích khác do đó những người suy nhược, mất ngủ bình thường rất khó tiếp cận. Các bài thuốc dưỡng tâm an thần từ dược liệu có tác dụng tốt [1]-[2], các thử nghiệm về độc tính, tác động trên các cơ quan và tác dụng an thần, giảm lo âu đã được nghiên cứu, chứng minh bằng thực nghiệm [3-5], tuy nhiên khi sử dụng cần phải điều chế sang dạng thuốc sắc, hãm rất mất thời gian, không phù hợp với cuộc sống hiện nay. Mặt khác, ở dạng thuốc nước không để được lâu do dễ lên men và nhiễm vi sinh, nấm mốc.

Từ các lý do trên, để nâng cao tính hiệu quả và tính tiện dụng của thuốc Y học cổ truyền trong công tác chăm sóc và bảo vệ sức khỏe nhân dân, góp phần phát triển nền Y học cổ truyền Việt Nam, đề tài: “Nghiên cứu bào chế viên nang cứng Dưỡng tâm an thần từ dược liệu” được thực hiện với các mục tiêu:

- Xây dựng và tối ưu hóa qui trình chiết xuất các dược liệu thô sang dạng cao khô.

- Xây dựng qui trình và điều chế viên nang cứng “Dưỡng tâm an thần” từ cao khô dược liệu; xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và kiểm nghiệm thành phẩm.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

+ **Nguyên liệu:** các dược liệu trong công thức (thu hái vào tháng 10/2022 tại huyện Mộc Hóa, tỉnh Long An) đã được sấy khô, độ ẩm < 5% gồm: lạc tiên; lá vông; lá dâu tằm; liên tâm; long nhãn (Các dược liệu trong bài thuốc cổ truyền [6-7]). Các tá dược: lactose, calci gluconat.

+ **Trang thiết bị:** cân kỹ thuật (Shimadzu), cân phân tích (Shimadzu), bình chiết xuất hồi lưu, bếp khuấy từ gia nhiệt (Velp, Italy), tủ sấy (Memmert Germany), bàn đóng nang cứng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Công thức cơ bản:

Lạc tiên	150 g	Lá vông	100 g
Lá dâu tằm	100 g	Liên tâm	20 g
Long nhãn	12 g		

2.2.1. Xây dựng và tối ưu hóa qui trình chiết xuất các nguyên liệu từ dạng dược liệu sang dạng cao khô:

Dung môi chiết xuất: cồn với các nồng độ khác nhau. Lượng dung môi gấp 8 lần dược liệu [8] được

Tác giả liên hệ: TS. Phùng Đức Truyền
Email: phungductruyen@gmail.com

chia làm 3 lần chiết với tỷ lệ mỗi lần là 4:2:2.

Qui trình chiết xuất: dược liệu đã sấy khô, xay thành bột thô, chiết xuất nóng với cồn, rút dịch chiết. Các dịch chiết hợp nhất, để lắng 12 giờ, gạn, lọc loại tạp. Cô dịch lọc đến dạng cao đặc sau đó đem trải cao đặc lên giấy nhôm thành lớp mỏng, sấy trong tủ sấy chân không ở 60°C đến độ ẩm 5%. Cân tính hiệu suất.

+ Chiết xuất thăm dò để tìm ra khoảng biến thiên của từng yếu tố đưa vào tối ưu.

Các thông số thăm dò:

Độ cồn: 40 - 70°

Nhiệt độ chiết xuất: 50 - 80°C

Thời gian chiết xuất: 60 - 150 phút (3 lần chiết xuất)

Thăm dò các yếu tố biến thiên khảo sát:

Các yếu tố cố định: các thành phần trong công thức cơ bản.

Mỗi mức chiết xuất 3 lần: rút dịch chiết 3 lần theo mỗi mốc thời gian. Dịch chiết được lắng, gạn, lọc, cô đến thể chất cao đặc trên bếp cách thủy dưới áp suất giảm. Cao đặc được chuyển sang giấy nhôm đã cân bì trước, sấy ở nhiệt độ 60°C đến khối lượng không đổi (độ ẩm dưới 5%, cân 3 lần khối lượng khác nhau không có ý nghĩa).

Thăm dò độ cồn chiết: các yếu tố cố định: nhiệt độ chiết xuất: 60°C, thời gian chiết 90 phút.

Yếu tố biến thiên khảo sát: độ cồn từ 40 đến 70°, khoảng biến thiên Δc = 10°.

Thăm dò nhiệt độ chiết: các yếu tố cố định: độ cồn 60°, thời gian 90 phút.

Yếu tố biến thiên khảo sát: nhiệt độ từ 50 đến 80 °C, khoảng biến thiên Δt° = 10°C.

Thăm dò thời gian chiết: các yếu tố cố định: độ cồn 65°, nhiệt độ 60°C.

Yếu tố biến thiên khảo sát: thời gian từ 60 đến 150 phút, khoảng biến thiên Δt = 30 phút.

+ Tối ưu hóa các yếu tố của qui trình chiết xuất ảnh hưởng đến hiệu suất của sản phẩm:

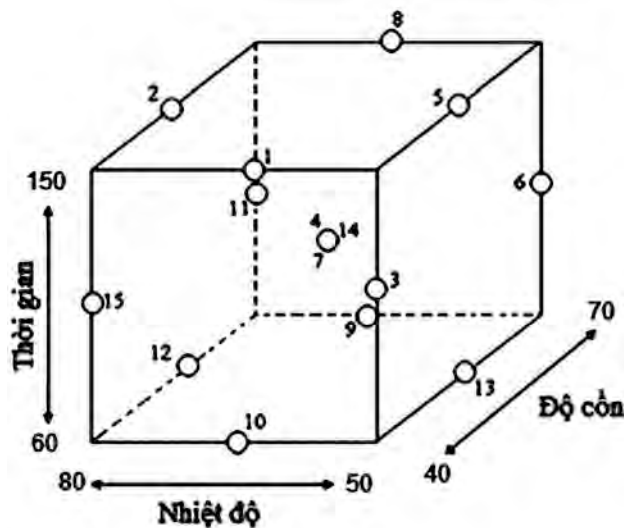
Từ kết quả thăm dò các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất chiết, tìm ra khoảng biến thiên, từ đó làm căn cứ tối ưu hóa qui trình chiết xuất trong các khoảng biến thiên này.

Ứng dụng phần mềm JMP 4.0 với mô hình Box-Behnken để thiết kế thực nghiệm theo kiểu bề mặt đáp ứng (response surface design DOE).

Các yếu tố cố định: Lạc tiên 150 g, Lá vòng 100 g, Lá dâu tằm 100 g, Liên tâm 20 g, Long nhãn 12 g.

Các yếu tố biến thiên khảo sát: từ các phản ứng thăm dò tìm ra khoảng biến thiên và mã hóa các yếu tố: độ cồn (x1), nhiệt độ (x2), thời gian (x3) tương ứng với 3 mức: mức dưới: (-); mức giữa (0); mức trên (+).

Tiến hành 15 lần chiết xuất trong đó có 3 lần lặp lại ở tâm gồm các yếu tố độc lập: x1, x2, x3, mỗi mức tiến hành 3 lần lấy giá trị trung bình. Yếu tố phụ thuộc đưa vào khảo sát là hiệu suất của cao thuốc (y1).



Hình 1. Bố trí thí nghiệm kiểu thiết kế bề mặt đáp ứng (DOE)

Tính các thông số tối ưu dựa vào phương trình:

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3 + b_4 x_1 x_2 + b_5 x_1 x_3 + b_6 x_2 x_3 + b_7 x_1^2 + b_8 x_2^2 + b_9 x_3^2$$

Hoặc sử dụng phần mềm Box-Behnken.

Xác định hệ số tương quan và ảnh hưởng của các yếu tố đến hiệu suất từ kết quả của phần mềm Box-Behnken.

Chỉ tiêu đánh giá: y1 cao nhất và có độ lặp lại.

Từ kết quả phần mềm dự báo, tiến hành 3 thí nghiệm ở điều kiện tối ưu để kiểm tra lại.

Từ kết quả tối ưu, nâng cỡ lô chiết xuất lên pilot (khoảng 100 lần).

Theo qui định cỡ lô pilot bằng 10% lô sản xuất nên nghiên cứu này nâng cỡ lô lên 100 lần với khối lượng nguyên liệu cho một lô là phù hợp và dễ áp dụng cho cơ sở sản xuất với qui mô vừa phải.

Xây dựng qui trình chiết xuất từ dược liệu thành cao khô: dược liệu → dịch chiết → loại tạp → cô dưới áp suất giảm → cao đặc → thêm lactose, xát

cốm, sấy khô đến độ ẩm < 5% → cốm chứa cao khô (lượng lactose căn cứ vào khối lượng viên và cỡ nang để tính lượng thêm vào cho phù hợp).

2.2.2. Xây dựng công thức, khảo sát tính chất của khối bột đóng nang

Cốm chứa cao thuốc thêm calci gluconat, đóng nang bằng bàn đóng nang.

2.2.3. Xây dựng quy trình và bào chế viên nang cứng

Từ thực nghiệm, xây dựng quy trình điều chế viên nang cứng.

2.2.4. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và kiểm nghiệm thành phẩm

Theo ĐVN V phụ lục 1.13.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

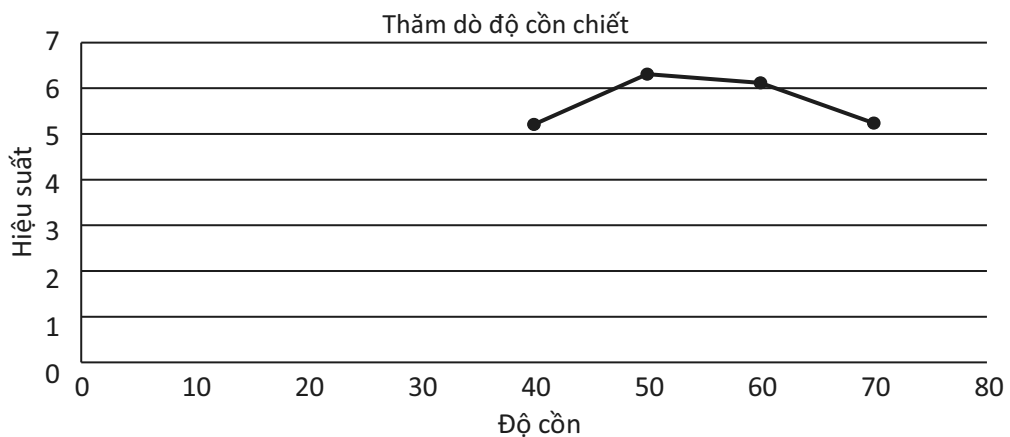
3.1. Xây dựng và tối ưu hóa qui trình chiết xuất các nguyên liệu từ dạng dược liệu sang dạng cao khô

Xác định các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất của qui trình chiết xuất: các dược liệu chiết xuất đạt tiêu chuẩn cơ sở về bộ phận dùng, độ ẩm.

Độ cồn:

Bảng 1. Ảnh hưởng của độ cồn đến hiệu suất chiết

Độ cồn	40	50	60	70
Hiệu suất	5.21	6.31	6.12	5.24



Hình 2. Ảnh hưởng của độ cồn đến hiệu suất chiết

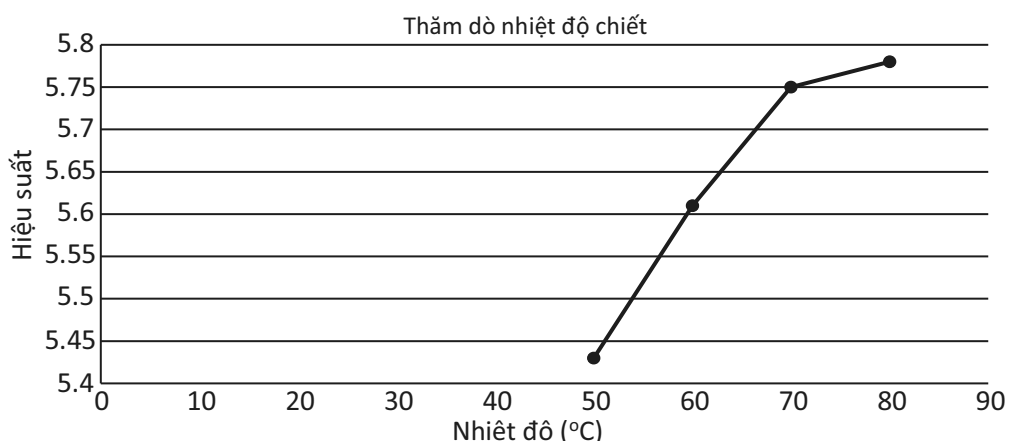
Dựa vào kết quả phân tích trong Bảng 1 và Hình 2 có thể thấy khi thay đổi độ cồn sẽ dẫn đến hiệu suất của qui trình chiết xuất bị thay đổi, hiệu suất đạt giá trị cao khi độ cồn trong khoảng 50-60°, khi độ cồn

tăng thêm thì hiệu suất giảm. Nếu chọn độ cồn ở mức thấp sẽ tăng tỷ lệ hoà tan tạp chất vào dịch chiết. Vì vậy, trong nghiên cứu quy trình chiết xuất chọn độ cồn được khảo sát trong khoảng 50-70°.

Nhiệt độ:

Bảng 2. Ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu suất chiết

Nhiệt độ (°C)	50	60	70	80
Hiệu suất	5.43	5.61	5.75	5.78



Hình 3. Ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu suất chiết

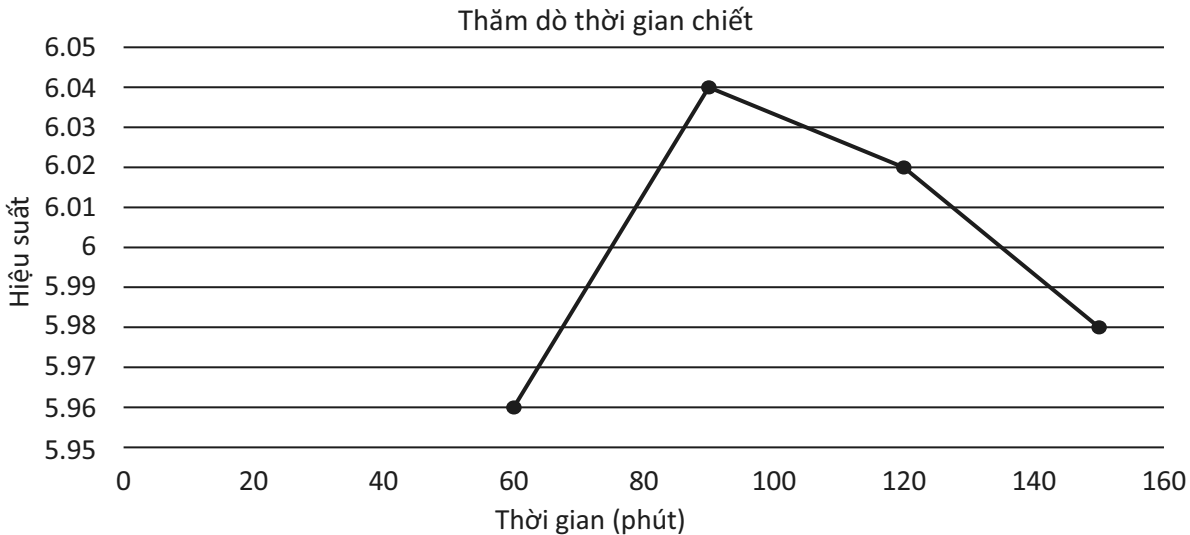
Dựa vào kết quả phân tích trong Bảng 2 và Hình 3 có thể thấy khi thay đổi nhiệt độ sẽ dẫn đến hiệu suất của qui trình chiết xuất bị thay đổi, hiệu suất đạt giá trị cao khi nhiệt độ tăng đến khoảng 70°C, khi nhiệt độ tăng thêm thì hiệu suất tăng chậm lại.

Cồn sôi ở 78.23°C, nếu tiếp tục khảo sát ở nhiệt độ cao hơn nữa sẽ làm tăng sự bay hơi của cồn dẫn đến giảm hiệu quả về kinh tế. Vì vậy, trong nghiên cứu quy trình chiết xuất chọn nhiệt độ khảo sát trong khoảng 60-80°C.

Thời gian chiết:

Bảng 3. Ảnh hưởng của thời gian đến hiệu suất chiết

Thời gian (phút)	60	90	120	150
Hiệu suất	5.96	6.04	6.02	5.98



Hình 4. Ảnh hưởng của thời gian đến hiệu suất chiết

Dựa vào kết quả phân tích trong Bảng 3 và Hình 4 có thể thấy khi thay đổi thời gian chiết sẽ dẫn đến hiệu suất của qui trình chiết xuất bị thay đổi, hiệu suất đạt giá trị cao khi thời gian tăng đến khoảng 90 phút, khi thời gian tăng thêm thì hiệu suất bắt đầu giảm.

Vi vậy, trong nghiên cứu quy trình chiết xuất chọn thời gian khảo sát trong khoảng 60-120 phút. Mỗi mức nghiên cứu tiến hành 3 lần chiết tương đương với thời gian 6 giờ. Với khoảng thời gian này các hoạt chất trong dược liệu hầu như được chiết hết.

Tối ưu hóa các yếu tố của qui trình chiết xuất ảnh hưởng đến hiệu suất

Bảng 4. Mã hóa các yếu tố biến thiên khảo sát

Yếu tố	-1	0	1	Δ
x1 Độ cồn	50	60	70	10°
x2 Nhiệt độ (°C)	60	70	80	15°C
x3 Thời gian (phút)	60	90	120	30 phút

Bố trí thí nghiệm Box-Behnken:

Bảng 5. Bố trí thí nghiệm Box-Behnken mức cơ bản kiểu bề mặt đáp ứng (DOE) và kết quả hiệu suất (%) của qui trình chiết xuất

STT	Bố trí thí nghiệm	Độ cồn (%)	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)
1	0+-	60	80	60	17.30
2	--0	50	80	90	13.92
3	+0-	70	70	60	13.32
4	+0+	70	70	120	14.71
5	++0	70	80	90	13.72
6	000	60	70	90	15.10
7	000	60	70	90	14.32

8	0++	60	80	120	14.03
9	0-+	60	60	120	14.74
10	0--	60	60	60	14.66
11	-0+	50	70	120	11.89
12	--0	50	60	90	14.03
13	+0-	70	60	90	11.83
14	000	60	70	90	15.47
15	-0-	50	70	60	13.43

Tương quan giữa các yếu tố khảo sát: $R^2 = 0.80$.

Ảnh hưởng của các yếu tố khảo sát: x_1 với tương quan nghịch, x_2 với tương quan thuận.

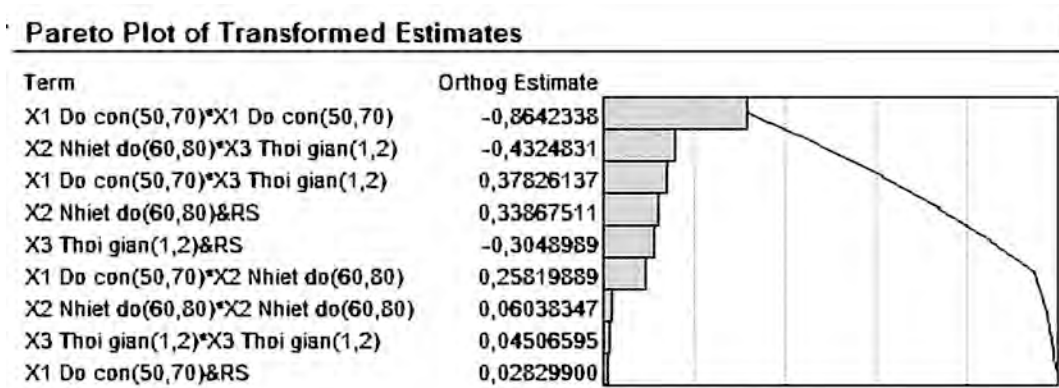
Ảnh hưởng của các yếu tố khảo sát đến y theo thứ

tự giảm dần:

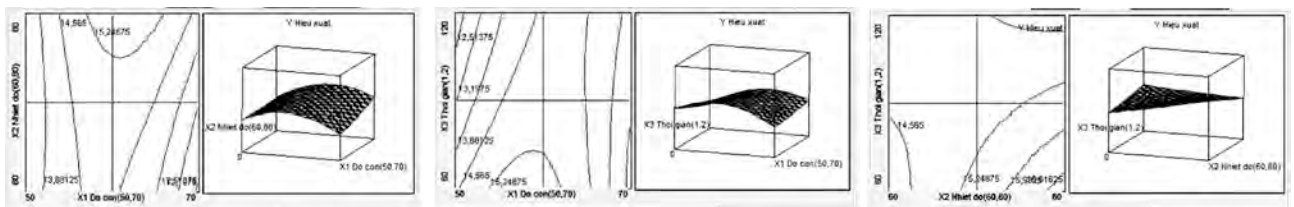
$$x_1^2; x_2 x_3; x_1 x_3; x_2; x_1 x_2; x_2^2; x_3^2; x_1;$$

Phương trình bề mặt đáp ứng theo y :

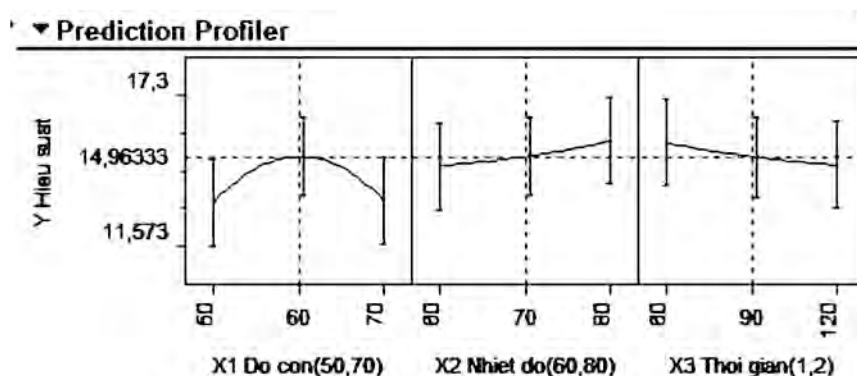
$$y = 16.99 - 2.12x_1 + 2.93x_2 - 0.02x_3 + 0.5x_1 x_2 + 0.01x_1 x_3 - 0.01x_2 x_3 - 1.72x_1^2 + 0.13x_2^2 + x_3^2$$



Hình 5. Thứ tự ảnh hưởng của các yếu tố khảo sát đến đến hiệu suất chiết (y)



Hình 6. Bề mặt đáp ứng tương tác giữa các yếu tố đến hiệu suất chiết (y)



Hình 7. Kết quả tối ưu từ bề mặt đáp ứng DOE của phần mềm JMP 4.0

Kết quả tối ưu từ bề mặt đáp ứng DOE của phần mềm JMP 4.0:

Độ cồn: 60.7°; nhiệt độ: 66.7°C; thời gian 105 phút;

hiệu suất 14.96%.

Tiến hành 3 lần chiết xuất thực nghiệm ở điều kiện tối ưu: với độ cồn: 61°; nhiệt độ 70°C; thời gian chiết: 110 phút.

Bảng 6. Hiệu suất của 3 lần chiết ở điều kiện tối ưu

Lần chiết	Hiệu suất
1	14.55
2	14.93
3	14.51
Trung bình	14.66
Dự báo	14.96

So sánh giữa kết quả bề mặt đáp ứng dự báo và chiết xuất thực nghiệm ở điều kiện tối ưu, kết quả khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p = 0.157 > 0.05$). Phần mềm dự báo điều kiện và kết quả phản ứng đúng với thực nghiệm.

Xây dựng qui trình chiết xuất từ dược liệu thành cao khô: Lạc tiên, lá dâu, lá vông, liên tâm rửa sạch, sấy khô, tán thành bột thô, trộn thêm long nhãn theo công thức. Dùng cồn 61° chiết xuất 3 lần, với mỗi lần chiết 110 phút ở nhiệt độ 70°C, rút dịch chiết. Hợp nhất dịch của 3 lần chiết để lắng, lọc, đem cô cách thủy dưới áp suất giảm thu hồi dung

môi đến thể chất cao đặc, thêm 10% lactose trộn đều, xát cốm, đem sấy khô ở 60°C đến độ ẩm ≤ 5%.

Nâng cỡ lô chiết xuất lên qui mô pilot: khối lượng các nguyên liệu gấp 100 lần mức cơ bản:

Lạc tiên	15 kg	Lá vông	10 kg
Lá dâu tằm	10 kg	Liên tâm	2.0 kg
Long nhãn	1.2 kg		

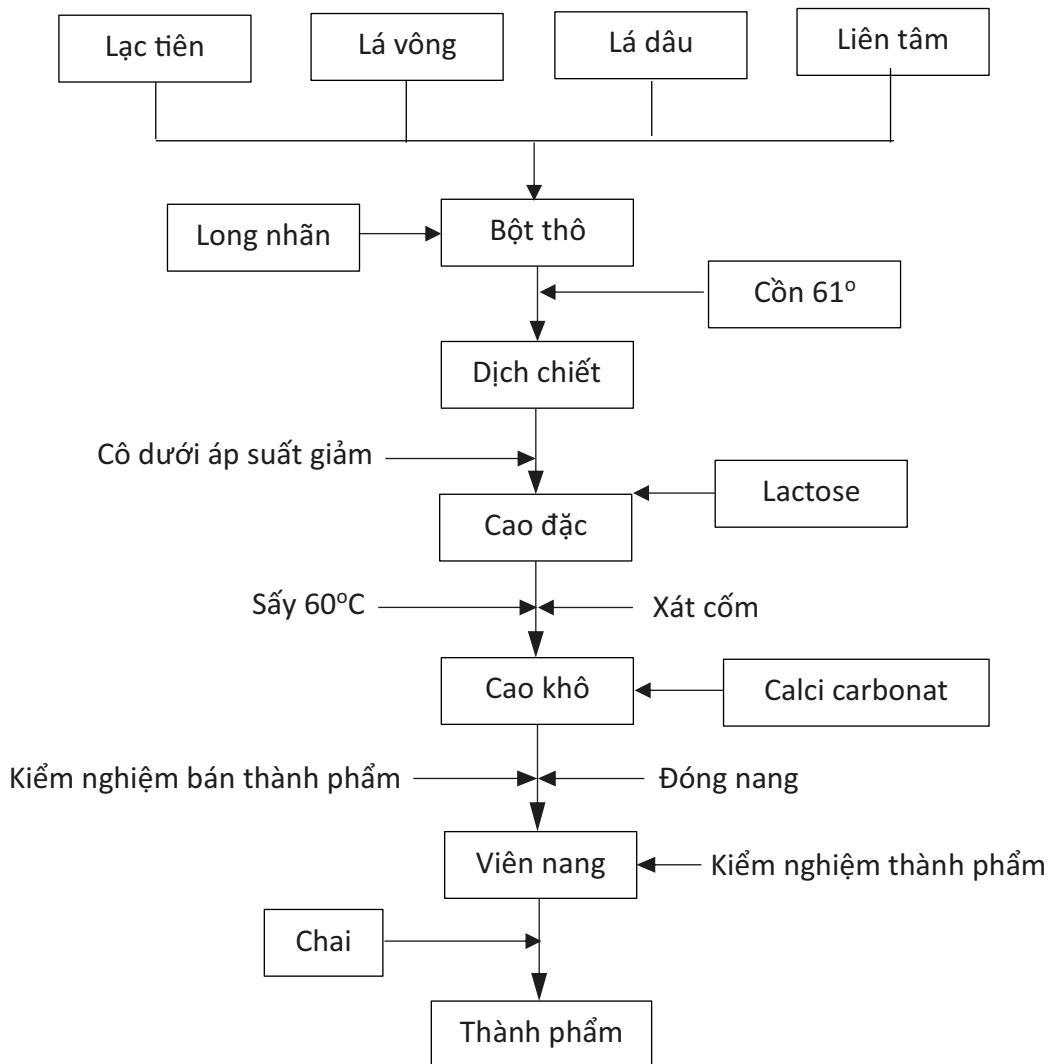
Hiệu suất trung bình: 15.24%.

Hiệu suất cỡ lô pilot cao hơn so với phần mềm dự báo là do cỡ lô lớn hơn nên tỷ lệ hao hụt ít hơn lô nhỏ khi thăm dò tối ưu.

3.2. Xây dựng công thức, khảo sát tính chất của khối bột đóng nang

Căn cứ vào tính khô tươi của cốm chứa cao khô và cỡ nang, thêm 5% calci gluconat vào cốm, trộn đều.

3.3. Xây dựng qui trình điều chế viên nang cứng Dưỡng tâm an thần



Hình 8. Lưu đồ qui trình điều chế viên nang cứng Dưỡng tâm an thần

Điều chế viên nang cứng

Cỡ nang: dùng nang số 1, dung tích 0.48 ml. Hàm lượng cao khô trong mỗi viên nang 0.4 g tương

đương với 2.5 g dược liệu.

Đóng nang bằng bàn đóng nang, mỗi lần đóng 200 viên nang.



Hình 9. Viên nang dưỡng tâm an thần

3.4. Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và kiểm nghiệm thành phẩm

Dạng thuốc: viên nang cứng.

Màu sắc, mùi vị của nguyên liệu: bột thuốc màu nâu đen nhạt, mùi thơm đặc trưng của dược liệu dùng điều chế.

Độ tan: cao khô phải tan hoàn toàn trong cồn 61°. Bột thuốc đóng trong nang phải tan hoàn toàn trong cồn 61°, trừ 1 phần không tan của calci gluconat.

Độ đồng đều khối lượng: đạt tiêu chuẩn qui định trong phụ lục 11.3 của ĐVN V.

105 phút; hiệu suất 14.96%.

Từ kết quả các thông số của phần mềm, nâng cỡ lô lên pilot, với các thông số: độ cồn: 61°; nhiệt độ: 70°C; thời gian 110 phút; hiệu suất 15.24%, kết quả đạt được hiệu suất tương đương với phần mềm đã dự báo.

Xây dựng qui trình và điều chế thuốc nang cứng từ cao khô bán thành phẩm đạt yêu cầu về độ đồng đều khối lượng.

Xây dựng tiêu chuẩn kiểm nghiệm viên nang cứng dưỡng tâm an thần.

4. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

4.1. Kết luận

Nghiên cứu đã được thực hiện và đạt được các kết quả:

Tối ưu hóa qui trình chiết xuất dược liệu từ bài thuốc Dưỡng tâm an thần bằng phần mềm Box-Behnken kiểu bề mặt đáp ứng (DOE) với các thông số tối ưu: độ cồn: 60.7°; nhiệt độ: 66.7°C; thời gian

4.2. Kiến nghị

Đề tài tiếp tục nghiên cứu những bước tiếp theo để nâng cỡ lô lên qui mô sản xuất cao hơn.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện với mã số đề tài GVTC 16.12.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Tào Duy Cần, *Thuốc nam Thuốc bắc và Các phương thang chữa bệnh*. Hà Nội: Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, tr. 333-334, 2001.

[2] Đỗ Tất Lợi, *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học. Hà Nội: Nhà xuất bản Thời đại mới, tr.782-783, 2009.

[3] Nguyễn Văn Tâm, Nguyễn Trần Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh, Đỗ Thị Phương, “Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần lên các chỉ số huyết học trên thực nghiệm”, *Journal of research in Viet Nam traditional*

medicine and pharmacy, No 48, tr. 26-35, 2016.

[4] Nguyễn Văn Tâm, Nguyễn Trần Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh, Đỗ Thị Phương, “Nghiên cứu ảnh hưởng của cao lỏng Dưỡng tâm an thần lên chức năng gan thận trên động vật thực nghiệm”, *Journal of research in Viet Nam traditional medicine and pharmacy*, No 48, tr. 70-77, 2016.

[5] Nguyễn Văn Tâm, Nguyễn Trần Giáng Hương, Phạm Thị Vân Anh, Đỗ Thị Phương, Nguyễn Thị Thanh Loan, “Nghiên cứu tác dụng an thần, giải lo âu của cao lỏng dưỡng tâm an thần trên thực

nghiệm”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 459, Số 2, tr. 215-219, 2017.

[6] Võ Văn Chi, *Từ điển cây thuốc Việt Nam*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, tr. 648; 1333-1334, 1999.

[7] Ngô Tĩnh, Trần Vũ Phi, *Toàn bộ những phương*

thuốc bí truyền dân gian Trung Hoa. Đà Nẵng: Nhà xuất bản Đà Nẵng, tr. 897-905, 1999.

[8] Từ Minh Kóong, *Kỹ thuật sản xuất dược phẩm*, tập 1. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, tr. 145-248, 2007.

Research on Tranquilizer capsules preparation from medicinal herbs

Phung Duc Truyen, Nguyen Thi Anh Nguyet,
Nguyen Thi Mai and Nguyen Thi Huong

ABSTRACT

Background: This research was conducted to prepare tranquilizer capsules from medicinal herb for convenient usage. Objectives: Developing and optimizing the extraction and preparation process of hard capsules. Materials and method: Medicinal herbs from the tranquilizer formula. Results and discussions: Optimal results: alcohol level: 60.7%; temperature: 66.7°C; duration 105 minutes; efficiency 14.96%; increasing the extraction batch size to pilot scale: average yield: 15.24% with alcohol level: 61%; temperature 70°C; Extraction time: 110 minutes. Prepare hard capsules containing dry extract in each capsule of 0.4 g, equivalent to 2.5 g of medicinal herbs. Conclusion: This research has optimized the extraction process, hard capsule preparation, pilot scale - extraction batch size increase, meeting the requirements of the set goals.

Keywords: *Tranquilizer, optimization, extraction, hard capsule*

Received: 12/11/2023

Revised: 29/11/2023

Accepted for publication: 04/12/2023