

Nghiên cứu bào chế và kiểm nghiệm viên nang cứng chứa cao chiết dược liệu Diếp cá

Formulation and evaluation of hard capsule containing *Houttuynia cordata* extract

Trần Thị Mỹ Tâm, Nguyễn Hồng Sơn, Vũ Lê Hà, Huỳnh Lời

Viện Đào tạo và Nghiên cứu Dược học, Trường Đại học Bình Dương

Tác giả liên hệ: Huỳnh Lời. Email: huynhloi@bdu.edu.vn

Tóm tắt: Diếp cá là thảo dược với nhiều lợi ích cho sức khỏe, được sử dụng rộng rãi trong việc điều trị trĩ. Mục tiêu của nghiên cứu là bào chế viên nang chứa dược liệu Diếp cá. Dược liệu Diếp cá được chiết bằng ethanol 96%. Nghiên cứu công thức viên nang với các tá dược bao gồm aerosil, avicel, natri croscarmellose, và talc. Phương pháp được dùng là xát hạt ướt. Lựa chọn công thức dựa trên tiêu chí sự thay đổi độ ẩm, độ đồng đều khói lượng, định tính, định lượng và độ rã theo DĐVN V. Hàm lượng flavonoid được xác định bằng phương pháp UV – VIS. Kết quả cho thấy tổng hàm lượng flavonoid và độ ẩm trong dịch chiết 96 % thô lần lượt là 2,1 % và 13,1 %. Công thức bào chế với 35 % cao chiết, 15 % aerosil, 47 % avicel, 2 % natri croscarmellose và 1% talc. Độ ẩm, độ đồng đều về khói lượng, định tính, định lượng và độ rã của viên nang tuân thủ các yêu cầu chuyên khảo của Dược điển Việt Nam V.

Từ khóa: *Bào chế viên nang; Diếp cá; Houttuynia cordata; Thảo dược*

Abstract: *Houttuynia cordata*, a medicinal herb with several health benefits, which is widely used for the treatment of hemorrhoid. The aim of this study is to formulate the hard capsule containing *Houttuynia cordata* extract. Herba *Houttuynia cordata* was extracted by using 96 % ethanol. The capsule was formulated by using various excipients including aerosil, avicel, natri croscarmellose, and talc. The granules were prepared by wet granulation process. The formula is selected based on various criteria such as moisture, uniformity of weight, quanlitative research, quantitative research, and disintegration of the hard capsules according to the Vietnamese Pharmacopoeia V. The amount of flavonoid was determined by UV-VIS method. Total flavonoid and moisture content in crude 96 % ethanol extract was 2.1 % and 13.1 %, respectively. The capsule contains 35 % of ethanol extract, 15% of aerosil, 47 % of avicel, 2 % of natri croscarmellose, and 1 % of talc. Moisture, uniformity of weight, quanlitative research, quantitative research, and disintegration of the capsule comply with the requirements for monographs in the Vietnamese Pharmacopoeia V.

Keywords: *Houttuynia cordata; Hard capsule formulation; Medicinal herb*

1. Đặt vấn đề

Cây Diếp cá thuộc cây thân thảo, sống lâu năm và cao khoảng 20-40 cm. Thân rễ mọc ngầm dưới đất, giúp cho cây có thể chịu được thời tiết khắc nghiệt. Thân cây có các mấu, màu lục hoặc màu tím. Lá của cây Diếp cá mọc so le, có hình dạng tim, đầu lá nhọn, mặt trên màu xanh đậm và mặt dưới màu xanh nhạt hoặc tím nhạt và có 4 lá bắc. Cụm hoa nở ở đầu ngọn thân thường có chiều dài khoảng 2-2,5 cm; mang nhiều hoa nhỏ màu vàng; không có bao hoa và mọc thành bông; hoa thường nở vào tháng 5-8. Quả nang mở ở đỉnh, hạt có hình trái xoan. Toàn cây khi vò có mùi tanh. Đây là một trong những đặc điểm giúp nhận diện cây Diếp cá [1, 2]. Diếp cá thường xuất hiện ở vùng cận nhiệt đới và nhiệt đới châu Á như Việt Nam, Nhật Bản, Trung Quốc, Ấn Độ và các nước thuộc Đông Nam Á. Ở Việt Nam, cây Diếp cá mọc ở các vùng miền núi, trung du và đồng bằng. Ngoài ra được trồng ở khắp mọi nơi để làm thuốc chữa bệnh và làm rau sống ăn kèm các món ăn khác [1, 2]. Về thành phần hóa học, Diếp cá chứa tinh dầu, flavonoid, alkaloid và một số hợp chất khác. Tinh dầu có thành phần 3-oxododecanal, methyl-n-nonyl ceton, 1-decanal, 1-dodecanal, acid caprinic, aldehyd capric. Trong Diếp cá chứa một số hợp chất flavonoid như afzelin, rutin, quercitrin, isoquercitrin, quercetin và hyperin [2], [3]. Tác dụng sinh học của Diếp cá bao gồm kháng khuẩn, kháng virus, kháng viêm, ức chế histamin và acetylcholin, lợi tiểu, chống oxy hoá, kháng tế bào ung thư, an thần, chống tiểu đường [4, 5]. [6], [2]. [7]. [8]. [9]. [10]. [11]. [12, 13]. Theo y học cổ

truyền, Diếp cá có vị hăng, chua và cay; mùi tanh và tính mát; quy vào kinh phế; có tác dụng sát trùng, thanh nhiệt, giải độc, lợi tiểu còn được dùng trong điều trị mụn nhọt và kinh nguyệt không đều. Trong dân gian, Diếp cá được sử dụng để điều trị tình trạng tụ máu về đau mắt (giã nhỏ lá và đắp lên hai mắt khi ngủ) hoặc dùng với bệnh trĩ (sắc 6 – 12 g Diếp cá để uống đồng thời sắc nước để xông và rửa) [1].

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Phần trên mặt đất cây Diếp cá tươi thu mua tại chợ Hàng Bông, phường Phú Lợi, Thủ Dầu Một, Bình Dương vào tháng 11/2023 và được định danh bằng cách so sánh hình thái của nó với hình thái mô tả trong tài liệu công bố [10]. Mẫu lá sau khi thu mua đã được loại bỏ các lá sâu và các lá hư hại. Sau đó, lá Diếp cá rửa sạch với nước, để ráo, phơi khô và được xay thành bột thô.

2.1.1. Dung môi, hóa chất, thuốc thử
Một số hóa chất như EtOH 96%, Ethyl acetat, chloroform cung cấp bởi ChemSol, Việt Nam. Avicel, aerosil, CaCO₃, Natri croscarmellose, Talc cung cấp bởi các công ty Trung Quốc. Quercetin 98% tinh khiết được cung cấp bởi Viện Kiểm Nghiệm Thuốc Tp. Hồ Chí Minh,

Vỏ nang cỡ số 0 được cung cấp bởi công ty cổ phần Dược Phẩm Cửu Long, Việt Nam

2.1.2. Dụng cụ, trang thiết bị

Các thiết bị dùng cho nghiên cứu bao gồm tủ sấy, bếp cách thủy (Memmert, Model ULM 500), cân kỹ thuật 2 số lẻ (Sartorius), cân phân tích 5 số lẻ

(Sartorius), cân xác định độ ẩm MA-45 (Satorius), đèn UV 2 bước sóng 254 nm và 365 nm (WFH-203B, Trung quốc), kính hiển vi quang học CX-21 (Olympus), Bộ đóng nang thủ công (Trung Quốc), Máy đo độ rã (PTZ-S, Đức), Máy đo quang phổ UV-VIS (DLAD SP-UV 1000, Trung Quốc), thiết bị cô quay Rotary Evaporator Taisite R-1001VN (Trung Quốc) và một số dụng cụ thông thường khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Kiểm nghiệm bột nguyên liệu Diép cá

Nguyên liệu Diép cá được kiểm các chỉ tiêu độ ẩm, định tính flavonoid bằng phản ứng cyanidin [14].

Phương pháp sắc ký lớp mỏng

Sử dụng chất chuẩn là quercetin với điều kiện sắc ký bao gồm bản mỏng silica gel 60 F254, hệ dung môi khai triển là chloroform-acid acetic-acid formic (6:2:0,5). Dung dịch thử được chuẩn bị như sau: cân 1 g bột dược liệu hòa tan với 20 ml MeOH đun nhẹ trên bếp cách thuỷ trong 15 phút sau đó tiến hành lọc và để bay hơi đến còn 1 ml dịch. Dung dịch chuẩn được chuẩn bị như sau: hòa tan 1 mg quercetin với MeOH trong bình định mức 10 ml. Cách tiến hành: châm riêng biệt từng dung dịch lên bản mỏng. Triển khai sắc ký trong bình đã bảo hoà hơi dung môi. Sau khi triển khai, bản mỏng được lấy ra và làm khô.

Quan sát bằng ánh sáng thường và soi màu ánh sáng từ ngoại bước sóng 254 nm, 365 nm. Thuốc thử hiện màu là

FeCl₃ 5 %. Yêu cầu: các vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có cùng màu sắc và giá trị R_f với các vết của dung dịch chuẩn [15].

Định lượng flavonoid toàn phần có trong nguyên liệu Diép cá

Phương pháp dùng phổ UV-VIS để xác định độ hấp thu dựa vào đường chuẩn quercetin.

Xác định bước sóng của chất chuẩn quercetin:

Mẫu chuẩn: lấy 1 mg hoà tan bằng MeOH trong bình định mức 100 ml, đo quang phổ mẫu từ bước sóng 200-500 nm.

Xây dựng đường chuẩn tuyển tính quercetin

Mẫu chuẩn: cân chính xác khoảng 1 mg quercetin chuẩn cho vào bình định mức 10 ml. Thêm một lượng MeOH vào hòa tan sau đó thêm MeOH vừa đủ 10 ml, lắc kỹ được dung dịch chuẩn có nồng độ 100 µg/ml.

Mẫu trắng: MeOH

Thuốc thử tăng màu: AlCl₃ 2 %

Pha loãng dung dịch chuẩn quercetin 100 µg/ml thành các nồng độ 50 µg/ml; 25 µg/ml; 12,5 µg/ml; 5 µg/ml và 2,5 µg/ml. Đo độ hấp thu của quercetin ở bước sóng đã khảo sát. Xây dựng đường chuẩn quercetin với các nồng độ trên. Trên trực tung ghi độ hấp thu đo được. Trên trực hoành ghi nồng độ của quercetin.

Yêu cầu: Với R₂ ≥ 0,99

Cách pha mẫu đo được tiến hành theo Bảng 1.

Bảng 1. Chuẩn bị mẫu trong định lượng Diếp cá

Mẫu	Trắng (ml)	Chuẩn (ml)	Thử (ml)
Chuẩn quercetin	0	2	0
Dịch chiết	0	0	2
MeOH	2	0	0
AlCl ₃ 2 %	2	2	2
Tổng	4	4	4

Xác định hàm lượng flavonoid trong bột lá Diếp cá tính theo quercetin

Mẫu thử: cân chính xác khoảng 0,25 g bột Diếp cá cho vào cốc có mỗ thêm 40 ml EtOH 96 %, đậy kín đem đun cách thuỷ 30 phút và tiến hành lọc. Dịch chiết thu được đem cô cắn, sau đó hoà tan cắn bằng một MeOH, lọc lại dịch chiết và cho vào bình định mức 25 ml, thêm MeOH vừa đủ, lắc đều. Tiến hành 3 lần thu được 3 mẫu thử.

Mẫu trắng: MeOH

Thuốc thử tăng màu: AlCl₃ 2 %

Đo độ hấp thu giữa mẫu trắng và mẫu thử, dựa vào phương trình đường chuẩn tính nồng độ flavonoid trong mẫu thử. Tính hàm lượng % flavonoid có trong bột Diếp cá được tính theo công thức:

$$X_b \% = \frac{C_{thử} \times K}{m_b \times (1 - h)} \times 100\%$$

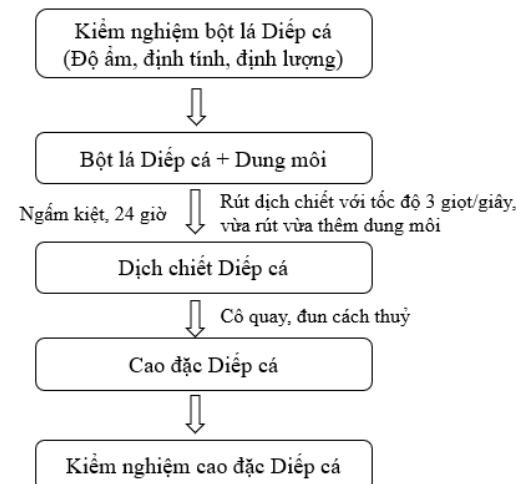
Trong đó: Xb%: hàm lượng % flavonoid có trong bột lá Diếp cá (%), C_{thử}: nồng độ flavonoid trong mẫu thử (μg/ml), K: hệ số pha loãng, mb: Khối lượng bột thực tế (μg), h: độ ẩm của bột Diếp cá (%) [16-18]..

2.2.2. Bào chế cao đặc Diếp cá

Chọn dung môi

Mục đích khảo sát dung môi là lựa chọn dung môi chiết để điều chế được cao có hàm lượng flavonoid cao nhất. Khảo sát với các dung môi gồm nước, EtOH 96 %, EtOH 70 % và EtOH 50 %. Dùng phương pháp ngâm kiệt. [17].

Quy trình chiết thể hiện ở Hình 1. Việc chọn dung môi căn cứ trên định lượng flavonoid toàn phần có trong cao chiết theo phương pháp mô tả ở trên.



Hình 1. Sơ đồ chiết cao đặc Diếp cá

Chọn tỷ lệ dung môi/dược liệu

Tiến hành: thực hiện chiết 2000 g dược liệu với dung môi thích hợp theo kết quả ở phần lựa chọn dung môi phù hợp theo khảo sát. Tiến hành khảo sát tỷ lệ dung môi/dược liệu.

Chiết dược liệu bằng phương pháp ngâm kiệt như sau:

- Làm ẩm dược liệu: làm ẩm bằng dung môi, đậy kín và để yên trong 2 giờ.
- Cho dược liệu vào bình ngâm kiệt: cho bột Diếp cá đã làm ẩm vào bình, đặt giấy lọc lên trên bề mặt dược liệu trước khi đổ dung môi để tránh trường hợp dược liệu bị xáo trộn.
- Đổ dung môi vào bình và ngâm: cho dung môi vào bình chiết ngập mặt dược

liệu khoảng 3-4 cm, ngâm trong vòng 24 giờ.

- Rút dịch chiết lần 1: Sau 24 giờ, mở khóa dịch chiết, cho dịch chiết chảy với tốc độ dòng là 3 giọt/ giây.
- Rút dịch chiết lần 2: Thêm dung môi và tiếp tục ngâm. Sau 24 giờ rút kiệt dịch chiết trong bình ngâm kiệt.

Chiết dược liệu với tỷ lệ 1/7, 1/8 và 1/9. Đo độ hấp thu dịch chiết ở mỗi tỷ lệ, xác định nồng độ mẫu thử dựa vào phương pháp đo quang phổ UV-Vis ở trên.

Hiệu suất chiết cao (H %) được tính theo công thức [14, 19]:

$$H \% = \frac{Khối lượng cao}{Khối lượng dược liệu sử dụng} \times 100\%$$

2.2.3. Kiểm nghiệm cao đặc Diếp cá

Cao đặc được kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn độ ẩm theo phụ lục 9.6 trong Dược điển Việt Nam V (ĐĐVN V), độ ẩm của cao đặc dược liệu không quá 20% [14]. Định tính flavonoid có trong cao đặc lá Diếp cá tiến hành như mô tả phần 2.2.1 với lượng cao là 0,5 g hòa tan với 20 ml MeOH. Xác định tổng hàm lượng flavonoid có trong cao đặc lá Diếp cá tính theo quercetin như mô tả phần 2.2.1 với mẫu thử là 0,175 g cao pha trong 25 ml MeOH.

2.2.4. Xây dựng công thức viên nang cứng Diếp cá

Lựa chọn liều dùng

Theo Đỗ Huy Bích, liều dùng hỗ trợ điều trị bệnh trĩ của Diếp cá từ 6 g và theo ĐĐVN V liều dùng của Diếp cá là 6-10 g [2, 14] và kết quả khảo sát để lựa chọn liều dùng mỗi ngày, là khối lượng cao tương ứng với khối lượng dược liệu cần dùng để cho tác dụng hỗ trợ điều trị.

Lựa chọn cỡ nang

Nang gelatin cỡ nang số 0 có dung tích đóng nang là 0,67 ml; khối lượng làm đầy là 530 mg với tỷ trọng là 0,8 mg/ml [20].

Khảo sát loại và tỷ lệ tá dược

Tính chất hút ẩm cao của cao dược liệu đòi hỏi phải chọn loại tá dược có khả năng hút ẩm tốt để tránh tình trạng vỏ nang bị thay đổi tính chất. Đồng thời, việc lựa chọn tỷ lệ phù hợp giữa cao dược liệu và tá dược sẽ giúp đảm bảo khả năng chịu nén của viên nang cũng như độ đồng đều trong quá trình đóng bột vào nang.

Các tá dược lựa chọn khảo sát công thức viên nang cứng được trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2. Các tá dược khảo sát

Tá dược	Tỷ lệ	Vai trò
Aerosil/CaCO ₃	15 %, 20 %	Tá dược hút
Avicel	-	Tá dược độn
Natri croscarmellose	2 %	Tá dược rã
Talc	1 %	Tá dược trộn chảy

Lựa chọn tá dược hút: aerosil/ CaCO₃ vì đây là 2 tá dược có tính hút ẩm mạnh [21].

Lựa chọn tá dược độn: avicel - một tá dược thân nước góp phần cải thiện độ rã cõm cũng như độ hòa tan. Ngoài là tá dược độn nó còn được dùng làm tá dược dính, trộn chảy và rã thuận lợi trong việc đóng nang [21]. Talc được sử dụng để tăng khả năng trộn chảy trong việc đóng khối bột vào nang thuốc [21, 22].

Lựa chọn tá dược rã: natri croscarmellose là tá dược ít độc hại và ít

Nghiên cứu bào chế và kiểm nghiệm viên nang cứng chứa cao chiết dược liệu Diếp cá

kích ứng thường dùng trong bào chế viên nang, viên nén và cốt giúp tăng độ rã và độ hoà tan [21].

Bào chế viên nang cứng Diếp cá

Sau khi lựa chọn công thức tiến hành điều chế khói bột:

+ Trộn cao đặc lá Diếp cá với tá dược hút aerosil (1)

+ Trộn đều khói bột (1) với tá dược độn đã chọn và tá dược rã natri croscarmellose. Sau khi trộn đều khói bột tiến hành xát cốt qua rây 1 mm và đem sấy cốt ở nhiệt độ 60 oC trong thời gian 2 giờ.

+ Cốt sau khi sấy xong đem sửa hạt qua rây 0,5 mm và trộn đều với tá dược tròn chảy talc.

Đóng nang: bằng phương pháp thủ công Quy trình bào chế viên nang cứng Diếp cá được mô tả cụ thể ở Hình 2.

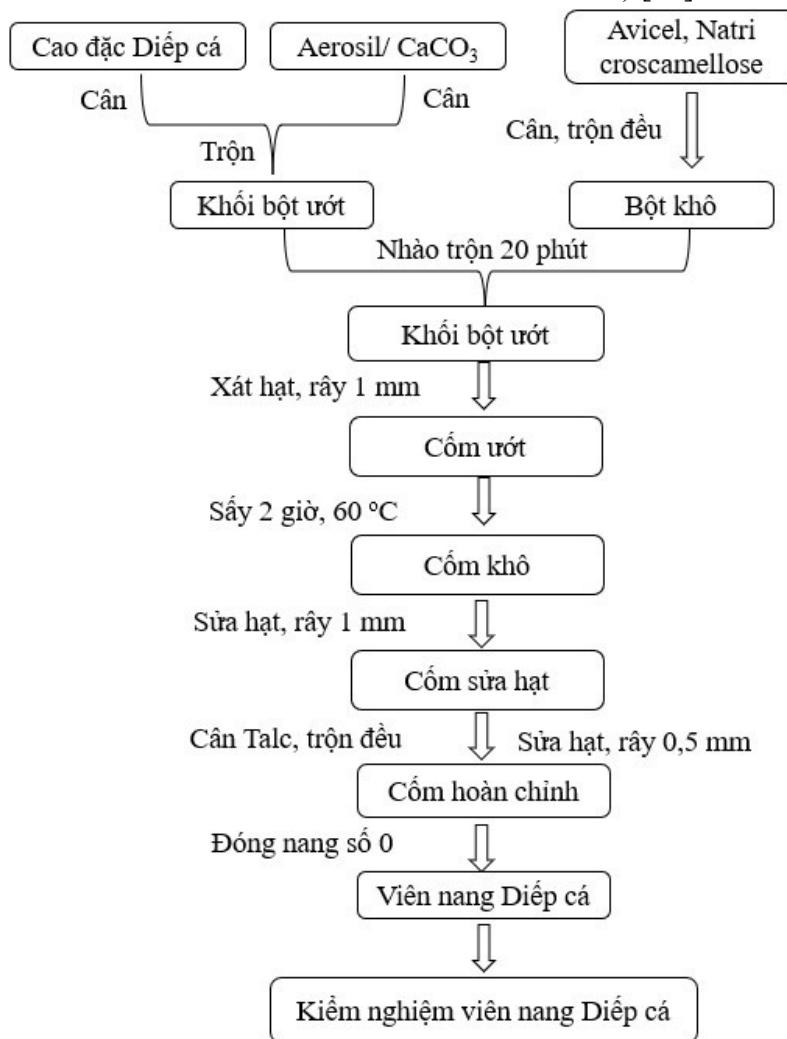
Kiểm nghiệm bán thành phẩm và thành phẩm viên nang cứng Diếp cá

Cảm quan

Tiến hành quan sát màu sắc, hình dạng, mùi vị của cốt và viên nang cứng Diếp cá.

Độ ẩm

Yêu cầu: độ ẩm $\leq 5\%$ (theo DĐVN V tại Phụ lục 1.8) [14].



Hình 2. Sơ đồ bào chế viên nang

Dộ tròn chảy của cốt

Xác định góc nghi: cân khối lượng bột xác định, cho bột chảy qua phễu lên một mặt phẳng. Khoảng cách từ phễu đến đỉnh của khối bột hình nón được cố định ở khoảng 4 cm. Đo đường kính (d) và chiều cao (h) của khối bột hình nón trên mặt phẳng. Tính góc nghi α theo công thức: [22].

$$\tan(\alpha) = 2h/d$$

Xác định khối lượng riêng trước gỗ, khối lượng riêng sau gỗ và chỉ số nén theo công thức [14].

$$d_o = \frac{m}{v_o}$$

$$d_t = \frac{m}{v_t}$$

$$CI = \frac{v_o - v_t}{v_o} \times 100\%$$

Trong đó: m: khối lượng cân (g).

v_o , v_t : thể tích ban đầu và thể tích gỗ cuối cùng

d_o , d_t : khối lượng riêng trước gỗ và sau gỗ

CI: chỉ số nén.

Dộ đồng đều khối lượng

Phương pháp 2, tại Phụ lục 11.3 theo DĐVN V. Cân khối lượng của một viên nang. Tháo rời hai nửa vỏ nang, dùng tăm bông lau sạch vỏ và cân khối lượng của vỏ. Khối lượng thuốc trong nang là hiệu số giữa khối lượng viên nang và vỏ nang. Lấy ngẫu nhiên 19 viên nang khác và tiến hành tương tự. Tính khối lượng trung bình của thuốc trong viên nang. Đánh giá độ đồng đều khối lượng. Đối với viên có $m \geq 300$ mg, độ chênh so với khối lượng trung bình là $\pm 7,5$ [14].

Định tính flavonoid trong viên nang cứng Diệp cá

Dùng sắc ký lỏng mỏng với điều kiện như 2.2.1. Dung dịch thử: cân 0,5 g bột viên nang hòa tan với 20 ml MeOH sau đó đem đun cách thuỷ trong 15 phút để nguội và tiến hành lọc, để bay hơi đến còn 1 ml dịch.

Xác định hàm lượng flavonoid trong viên nang

Phương pháp dùng UV-Vis như 2.2.1. Mẫu thử được chuẩn bị bằng cách lấy ngẫu nhiên 20 viên, nghiền và cân 0,5 g bột cho vào cốc có mỏ, thêm một lượng MeOH vào hòa tan sau đó cho vào bình định mức thêm MeOH vừa đủ 25 ml

Dộ rã

Tiến hành theo Phụ lục 11.6 theo DĐVN V.

Điều kiện thử:

- Thiết bị: máy đo độ rã 6 lõi
- Mẫu thử: 6 viên nang.
- Môi trường thử: HCl 0,1 N
- Thể tích: khoảng 900 ml.
- Nhiệt độ: (37 ± 2) °C.

Tiến hành: Đo độ rã bằng máy đo độ rã PTZ-S. Cho 6 viên nang vào 6 ống thử. Treo giá đỡ ống thử trong cốc có chứa môi trường và vận hành theo điều kiện thử. Ghi nhận thời gian rã. Mẫu thử được coi là rã khi đáp ứng một trong những yêu cầu sau:

- Không còn cắn trên mặt lưới, trừ những mảnh vỏ nang trên mặt lưới hoặc dính vào mặt dưới của đĩa, nếu sử dụng đĩa.

- Nếu còn cắn, phải là khối mềm không có nhân khô.

Yêu cầu: mẫu thử đạt yêu cầu nếu tất cả 6 viên đều rã trong vòng 30 phút. Nếu có 1 đến 2 viên không rã, lặp lại phép thử với 12 viên khác. Mẫu thử đạt yêu

cầu nếu không dưới 16 trong số 18 viên thử rã [14].

3. Kết quả nghiên cứu

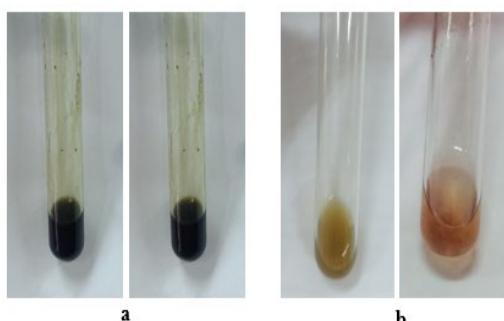
3.1. Kiểm nghiệm bột nguyên liệu Diếp cá

3.1.1. Độ ẩm

Độ ẩm dược liệu trung bình là 9,86 % đạt theo yêu cầu (độ ẩm $\leq 13\%$ theo DĐVN V).

3.1.2. Định tính

Flavonoid có trong mẫu bột lá Diếp dùng ứng cyanidin. Phản ứng tiến hành với dịch EtOH 96% sẽ khó quan sát màu do có diệp lục. Để loại bỏ màu diệp lục, cân 1 g bột dược liệu, thêm 10 ml EtOH, đun cách thủy 10 phút và tiến hành lọc. Lấy 3 ml dịch lọc, tiến hành đun tới cẩn thận khoảng 2-3 ml nước cất sau đó đun nóng khuấy kỹ và lọc lấy dịch làm phản ứng (Hình 3)



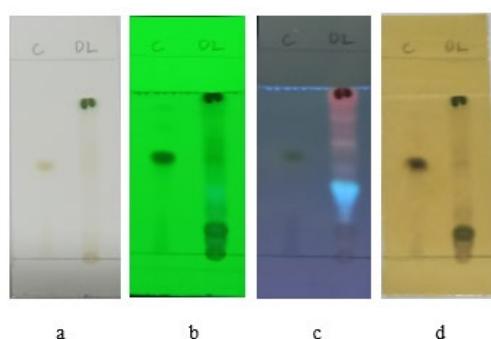
Hình 3. Phản ứng cyanidin của dịch chiết bột lá Diếp cá

Ghi chú: a, Phản ứng trước khi loại diệp lục; b, Phản ứng sau khi loại diệp lục, ống chứng bên trái.

3.1.3. Sắc kí lớp mỏng

Bảng 3. Độ hấp thu của quercetin theo nồng độ tương ứng

Nồng độ quercetin ($\mu\text{g/ml}$)	50	25	12,5	5	2,5
Độ hấp thu của quercetin	2,76	1,48	0,73	0,26	0,13



Hình 4. Kết quả sắc khí lớp mỏng dịch chiết bột lá Diếp cá

Ghi chú: a: Ánh sáng thường; b: UV, bước sóng 254 nm; c: UV, bước sóng 365 nm; d: Nhúng qua dung dịch FeCl_3 5 %

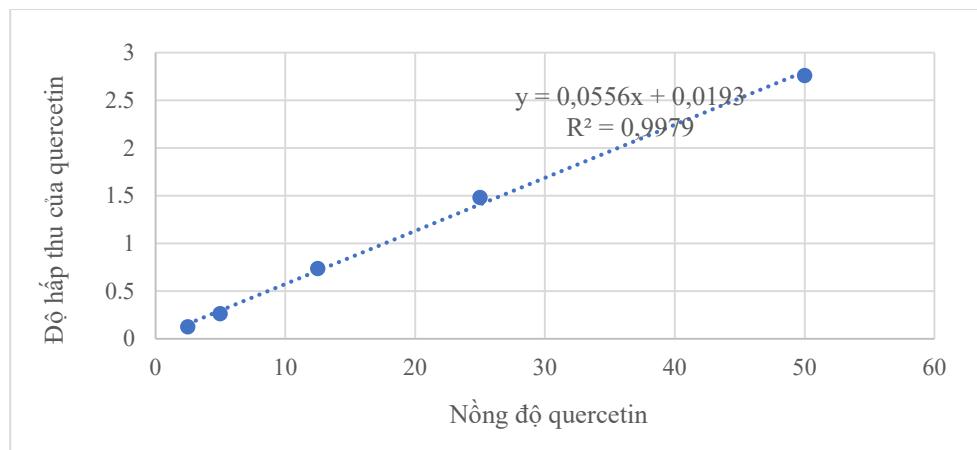
Vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử có cùng màu sắc và Rf ($Rf = 0,54$) giống với vết của dung dịch chuẩn. Vì vậy dịch chiết lá Diếp cá có chứa quercetin ($Rf = 0,54$).

3.1.4. Xác định bước sóng của chất chuẩn quercetin

Quercetin có đỉnh hấp thu cực đại và ít bị ảnh hưởng bởi các tạp chất ở bước sóng 440 nm. Vì vậy chọn bước sóng 440 nm để đo UV các mẫu định lượng.

3.1.5. Xây dựng đường chuẩn tuyến tính quercetin

Phương trình đường chuẩn quercetin được xây dựng với 5 mẫu dung dịch có nồng độ giảm dần từ 50 $\mu\text{g/ml}$; 25 $\mu\text{g/ml}$; 12,5 $\mu\text{g/ml}$; 5 $\mu\text{g/ml}$ và 2,5 $\mu\text{g/ml}$ được trình bày trong Bảng 3 và Hình 5.



Hình 5. Phương trình hồi quy tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thu của quercetin
 Phương trình hồi quy tuyến tính giữa nồng độ và độ hấp thu của quercetin là $y = 0,0556x + 0,0193$ với $R^2 = 0,9979$ đạt yêu cầu với ($R^2 \geq 0,99$). Xác định hàm lượng flavonoid trong mẫu bột lá Diệp cá
 Hàm lượng % flavonoid trong mẫu thử (theo quercetin) được trình bày ở Bảng 4.

Bảng 4. Hàm lượng flavonoid trong mẫu bột lá Diệp cá tính theo quercetin Lần đo	Lần 1	Lần 2	Lần 3
Khối lượng bột (g)	0,253	0,259	0,249
Độ hấp thu mẫu bột	1,339	1,347	1,327
Nồng độ mẫu bột ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	23,736	23,879	23,519
Hàm lượng flavonoid trong mẫu bột Diệp cá (theo quercetin) (%)	0,421	0,423	0,417
Hàm lượng trung bình (%)	0,42		

Bảng 5. Nồng độ flavonoid trong mẫu dịch chiết Diệp cá

Lần	Dịch chiết mẫu thử (EtOH% hay nước)	Độ hấp thu mẫu dịch chiết	Nồng độ flavonoid trong mẫu thử ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
1	96 %	1,336	23,681
2	96 %	1,347	23,879
3	96 %	1,328	23,537
1	70 %	1,031	18,196
2	70 %	1,038	18,321
3	70 %	1,029	18,160
1	50 %	0,683	11,937
2	50 %	0,713	12,476
3	50 %	0,698	12,206
1	Nước	0,347	5,894
2	Nước	0,377	6,433
3	Nước	0,351	5,965

Hàm lượng % flavonoid trong mẫu bột lá Diếp cá (theo quercetin) là 0,42 %.

3.2. Bào chế cao đặc Diếp cá

3.2.1. Lựa chọn dung môi

Sau khi tiến hành khảo sát với các dung môi gồm EtOH 96 %, EtOH 70 %, EtOH 50 % và nước cho thấy kết quả khi chiết dược liệu với EtOH 96 % sẽ cho nồng độ flavonoid tối ưu và nhiều nhất. Vì vậy sẽ chọn EtOH 96 % làm dung môi để tiến hành chiết bột lá Diếp cá.

Sau khi tiến hành khảo sát với 4 dung môi EtOH 96 %, EtOH 70 %, EtOH 50 % và nước cho thấy kết quả khi chiết dược liệu với EtOH 96 % sẽ cho nồng độ flavonoid tối ưu và nhiều nhất. Vì vậy sẽ chọn EtOH 96 % làm dung môi để tiến hành chiết bột lá Diếp cá.

3.2.2. Khảo sát tỷ lệ dung môi

Khảo sát tỷ lệ dược liệu/dung môi với các tỷ lệ kết quả được trình bày ở Bảng 6.

Bảng 6. Khảo sát tỷ lệ dược liệu/dung môi

Tỷ lệ	1/7	1/8	1/9
Độ hấp thu mẫu thử	1,338	1,074	1,064
Nồng độ mẫu dịch chiết ($\mu\text{g/ml}$)	23,71 7	18,96 9	18,789
Hàm lượng flavonoid trong mẫu thử (theo quercetin) (%)	0,411	0,334	0,333

Kết quả khảo sát tỷ lệ dịch chiết bột lá Diếp cá với các tỷ lệ khác nhau, nhận thấy tỷ lệ dược liệu/dung môi 1/7 so với tỷ lệ 1/8 và 1/9 cho hàm lượng flavonoid cao hơn, còn giữa tỷ lệ 1/8 và 1/9 hàm lượng flavonoid chênh lệch không đáng kể. Vì vậy chọn tỷ lệ dược liệu/dung môi là 1/8 để tiến hành chiết dược liệu Diếp cá. Hiệu suất chiết 13,35%.

3.3. Kiểm nghiệm cao đặc lá Diếp cá

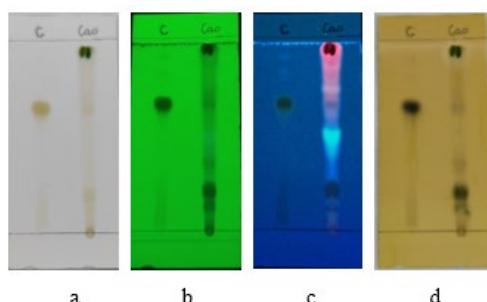
3.3.1. Cảm quan

Cao chiết lá Diếp cá có màu xanh đen và mùi đặc trưng của dược liệu.

3.3.2. Đo độ ẩm của cao đặc lá Diếp cá

Cao Diếp cá có độ ẩm là trung bình 13,17 % đạt theo yêu cầu (độ ẩm $\leq 20\%$, DĐVN V).

3.3.3. Định tính hoạt chất flavonoid có trong cao đặc lá Diếp cá



Hình 6. Kết quả sắc ký lớp mỏng cao lá Diếp cá

Ghi chú: a: Ánh sáng thường; b: UV, bước sóng 254 nm; c: UV, bước sóng 365 nm; d: Nhúng thuốc thử FeCl_3 5 % Vết sắc ký đồ của dung dịch thử có cùng màu sắc và Rf giống với vết của dung dịch chuẩn. Vì vậy cao lá Diếp cá có chứa quercetin (Hình 6).

3.3.4. Hàm lượng flavonoid có trong cao đặc Diếp cá tính theo quercetin

Bảng 7. Hàm lượng flavonoid trong mẫu cao lá Diếp cá (theo quercetin)

	Lần 1	Lần 2	Lần 3
Khối lượng cao (g)	0,174	0,176	0,175
Độ hấp thu mẫu cao	1,221	1,238	1,230
Nồng độ mẫu cao ($\mu\text{g/ml}$)	21,613	21,919	21,775
Hàm lượng flavonoid trong mẫu cao (theo quercetin) (%)	2,145	2,152	2,149
Hàm lượng trung bình (%)	2,148		

Hàm lượng % flavonoid trong cao Diếp cá (theo quercetin) là 2,148 %. (Bảng 7).

3.4. Xây dựng công thức viên nang cứng Diếp cá

3.4.1. Lựa chọn liều dùng

Dựa vào hiệu suất chiết cao, liều dùng lựa chọn là 0,8-1,3 g cao/ngày tương đương 4 – 7 viên/ngày (1 viên chứa 0,175 g cao đặc).

3.4.2. Khảo sát loại và tỷ lệ tá dược

Khảo sát loại tá dược và tỷ lệ tá dược được trình bày cụ thể ở bảng 8.

Bảng 8. Công thức khảo sát tá dược (CT1-CT4)

Thành phần	Công thức (CT) 1 viên			
	CT1	CT2	CT3	CT4
Cao Diếp cá (%)	50	50	50	50
Avicel (%)	33	33	33	33
Aerosil (%)	15	-	20	-
CaCO ₃ (%)	-	15	-	20
Natri croscarmellose (%)	2	2	2	2

Ghi chú: (-): không có, CT: công thức
Chuẩn bị nguyên liệu và bào ché từng công thức theo Bảng 8 quan sát hiện tượng khối bột trong giai đoạn xát hạt ướt. Sau khi trộn tất cả tá dược kết quả nhận thấy cả 4 công thức đều là khối bột nhão ướt và không xát hạt qua rây được. Tiến hành khảo sát thêm các công thức bằng cách giảm lượng cao nhưng vẫn giữ nguyên tá dược hút sau đó tiến hành khảo sát theo Bảng 9 và quan sát khối bột.

Bảng 9. Công thức khảo sát tá dược (5-8)

Thành phần	Công thức 1 viên			
	CT5	CT6	CT7	CT8
Cao Diếp cá (%)	35	35	35	35
Avicel (%)	48	48	43	43
Aerosil (%)	15	-	20	-
CaCO ₃ (%)	-	15	-	20
Natri croscarmellose (%)	2	2	2	2

Ghi chú: (-): không có, CT: công thức
Kết quả nhận thấy sau khi khảo sát CT5 tạo khối bột dẻo, xát hạt dễ dàng qua rây, cối thành sợi đều và đẹp; CT7 tạo khối bột hơi khô, xát hạt qua rây dễ dàng nhưng cối vụn nát không thành sợi; CT6 và CT8 tạo khối bột nhão ướt, xát hạt qua rây bị dính thành khối lớn. Vì vậy chọn CT5 để tiến hành khảo sát các chỉ tiêu tiếp theo. Sản phẩm trong CT5 đì sấy ở 60 oC trong 2 giờ, cối CT5 khô và sửa hạt dễ dàng qua rây. Cối sau khi sửa hạt được thêm talc và tiến hành kiểm nghiệm bán thành phẩm.

3.4.3. Bào ché viên nang cứng Diếp cá
Công thức được lựa chọn bào ché viên nang cứng Diếp cá được trình bày ở Bảng 10.

Bảng 10. Công thức bào ché viên nang Diếp cá được lựa chọn

Thành phần	Công thức 1 viên (%)	Công thức 1 viên (mg)	Công thức 100 viên (g)
Cao Diếp cá	35	175	17,5
Avicel	47	235	23,5
Aerosil	15	75	7,5
Natri croscarmellose	2	10	1
Talc	1	5	0,5
Tổng	100	500	50

Tiến hành bào ché viên nang cứng Diếp cá theo công thức ở Bảng 10 và kiểm nghiệm các chỉ tiêu cảm quan, độ ẩm, độ trơn chảy, độ đồng đều khối lượng, độ rã, định tính và định lượng.

3.5. Kiểm nghiệm bán thành phẩm và thành phẩm viên nang cứng Diếp cá

3.5.1. Cảm quan

Viên nang cứng số 0, có màu hồng đậm; cối Diếp cá trong viên có màu xanh

Nghiên cứu bào chế và kiểm nghiệm viên nang cứng chứa cao chiết dược liệu Diếp cá

đen, có mùi đặc trưng của dược liệu, có vị đắng nhẹ (Hình 7).



Hình 7. Cốm trước khi sửa (A), Cốm sau khi sửa (B) và Viên nang Diếp cá (C)

3.5.2. Độ ẩm

Độ ẩm cốm Diếp cá trung bình 3,15% ($\leq 5\%$), do đó cốm Diếp cá đạt chỉ tiêu về độ ẩm.

3.5.3. Độ trơn chảy của cốm

Góc nghỉ trung bình của cốm là $31^{\circ}53'$ có độ trơn chảy tốt.

3.5.4. Chỉ số nén của cốm

Bảng 11. Kết quả đánh giá chỉ số nén của cốm

Lần đo	Khối lượng (g)	Thể tích ban dầu (v ₀)	Thể tích gõ cuối cùng (v _t)	Khối lượng riêng trước gõ (d ₀)	Khối lượng riêng sau gõ (d _t)	Chỉ số nén (CI)	Đánh giá CI
Lần 1	25	38	33	0,657	0,757	13,157	Tốt
Lần 2	25	40	34	0,635	0,735	15	Tốt
Lần 3	25	39	34	0,639	0,735	12,821	Tốt

Chỉ số nén đạt mức độ tốt (Bảng 11).

3.5.5. Độ đồng đều khối lượng

Bảng 12. Độ đồng đều khối lượng viên nang cứng Diếp cá

STT	M1 (g)	M2 (g)
1	0,589	0,494
2	0,586	0,492
3	0,587	0,490
4	0,588	0,497
5	0,606	0,507
6	0,597	0,500
7	0,582	0,492
8	0,589	0,495
9	0,588	0,491
10	0,587	0,495
11	0,612	0,511
12	0,588	0,490
13	0,589	0,492
14	0,591	0,494
15	0,589	0,490
16	0,611	0,513
17	0,590	0,496
18	0,604	0,508
19	0,588	0,495
20	0,587	0,495
KLTB (g) \pm SD		0,4969 \pm 0,007
RSD (%)		1,41
Max (g)		0,513
Min (g)		0,490

Khối lượng viên nang = M1, Khối lượng cám trong nang = M2

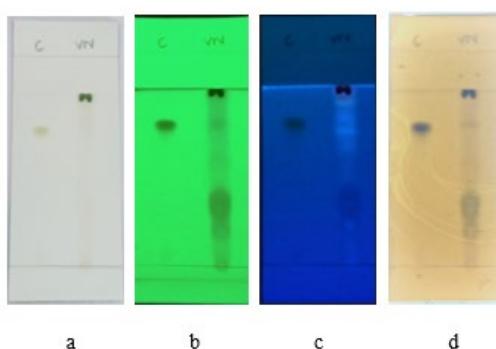
Ghi chú: KL: khối lượng, KLTB \pm SD: khối lượng trung bình \pm độ lệch chuẩn, RSD: độ lệch chuẩn tương đối, Max: khối lượng lớn nhất, Min: khối lượng nhỏ nhất

Độ lệch chuẩn tương đối là 1,41% nhỏ hơn quy định là 7,5%, khối lượng trung bình viên trong giới hạn 0,490 – 0,513g.

Viên nang cứng Diếp cá đạt chỉ tiêu về độ đồng đều khối lượng.

3.5.6. Định tính flavonoid trong viên nang cứng Diếp cá

Bản mỏng thu được sau khi triển khai sắc ký dịch chiết cám Diếp cá trong công thức lựa chọn được trình bày ở Hình 8.



Hình 8. Kết quả sắc ký lát mỏng dịch chiết cám Diếp cá

Ghi chú: a: Ánh sáng thường; b: UV, bước sóng 254 nm; c: UV, bước sóng 365 nm; d: Nhúng thuốc thử $FeCl_3$ 5 %. Vết trên sắc ký đồ của dung dịch thử có cùng màu sắc và Rf lần lượt giống với vết của dung dịch chuẩn. Vì vậy cám bào chế viên nang Diếp cá vẫn có quercetin

3.5.7. Xác định tổng hàm lượng flavonoid trong viên nang Diếp cá tính theo quercetin

Bảng 13. Hàm lượng flavonoid Diếp cá trong công thức đã chọn

Lần đo	Lần 1	Lần 2	Lần 3
Khối lượng cân (g)	0,505	0,509	0,502
Khối lượng cao tương ứng (g)	0,176	0,178	0,175
Độ hấp thu mẫu viên nang	1,326	1,359	1,318
Nồng độ mẫu viên nang ($\mu\text{g/ml}$)	23,501	24,095	23,358
Hàm lượng flavonoid trong mẫu viên nang (theo quercetin) (%)	2,068	2,096	2,067
	TB: 2,077		
% hàm lượng hoạt chất	96,275	97,579	97,625

Hàm lượng flavonoid toàn phần tính theo quercetin là 2,077% (Bảng 13).

3.5.8. Độ rã

Độ rã viên nang cứng Diếp cá được trình bày ở Bảng 14.

Bảng 14. Độ rã viên nang Diếp cá công thức đã chọn

	Thời gian rã
Viên thứ 1	11 phút 18 giây
Viên thứ 2	11 phút 27 giây
Viên thứ 3	11 phút 16 giây
Viên thứ 4	11 phút 32 giây
Viên thứ 5	11 phút 16 giây
Viên thứ 6	11 phút 10 giây
Trung bình	11 phút 19 giây

Thời gian rã của viên nang cứng Diếp cá đều dưới 30 phút. Vì vậy viên nang cứng Diếp cá đạt yêu cầu chỉ tiêu về độ rã.

3.6. Bảo quản

Viên nang cứng chứa dược liệu Diếp cá được bảo quản ở nơi khô ráo, thoáng mát và tránh ánh sáng trực tiếp hoặc nơi có nhiệt độ, độ ẩm cao.

3.7. Liều dùng

Trong 1 viên có 175 mg cao, với hiệu suất chiết cao 13,35% sẽ tương ứng với

1311 mg dược liệu. Mỗi lần dùng 6-10 g dược liệu tương ứng với 5-8 viên mỗi ngày tương ứng với 18-29 mg flavonoid toàn phần tính theo quercetin.

4. Bàn luận

Theo DĐVN V, phương pháp chiết xuất Diếp cá là phương pháp chiết nóng [23] nhưng phương pháp này ảnh hưởng đến độ ổn định của các hoạt chất không bền với nhiệt. Theo nghiên cứu của Huỳnh Kim Diệu với đề tài “Hoạt tính kháng khuẩn gây bệnh trên cá của một số cây thuốc nam ở đồng bằng sông Cửu Long” có hiệu suất chiết xuất cao Diếp cá với dung môi MeOH bằng phương pháp ngâm trong 5 ngày là 1,87 % [24] thấp hơn so với hiệu suất chiết của nghiên cứu này là 13,35 %. Vì vậy, cao Diếp cá được chiết xuất theo EtOH 96 % với tỷ lệ 1/8 bằng phương pháp ngâm kiệt là phương pháp đơn giản và tối ưu đối với quy mô phòng thí nghiệm.

Quercetin là một trong những hoạt chất có trong cây Diếp cá. Vì vậy trong quá trình nghiên cứu và kiểm nghiệm, việc sử dụng quercetin để định tính và định lượng hàm lượng % flavonoid trong bột lá, cao chiết và viên nang chứa dược liệu Diếp cá là một phương pháp phù hợp.

Đối với quá trình định lượng kết quả cho thấy hàm lượng % flavonoid (theo quercetin) ở lá cao hơn so với toàn cây. Cụ thể, kết quả nghiên cứu này cho thấy hàm lượng % flavonoid trong cao lá chiếm 2,148 %; trong khi đó nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai và các cộng sự hàm lượng % flavonoid toàn cây chỉ chiếm 0,853 % [16]. Điều này cho thấy rằng lá cây chứa một lượng flavonoid cao hơn đáng kể so với toàn cây, đặc biệt là trong

mẫu nghiên cứu. Kết quả này có thể mang lại những tiềm năng về việc sử dụng lá cây trong các ứng dụng y học và dược phẩm, cũng như cung cấp cơ sở khoa học cho việc tối ưu hóa quá trình chiết xuất và sản xuất các sản phẩm từ cây có chứa flavonoid.

Theo nghiên cứu của Trần Thị Hồng với đề tài “Nghiên cứu bào chế trà Diếp cá” cho thấy công thức có tác dụng hỗ trợ thanh nhiệt và làm mát cơ thể [25]. Theo nghiên cứu của Huỳnh Thị Mỹ Duyên và các cộng sự với đề tài “Research on formulation of hard capsules containing extracts of *Houttuynia cordata* Thumb (Saururaceae), *Morus alba* L. (Moraceae), and *Carica papaya* L. (Caricaceae)” cho thấy công thức bào chế dạng phoi hợp có tác dụng trong việc tạo ra các sản phẩm hỗ trợ điều trị SARS-CoV-2 [26]. Tuy nhiên nghiên cứu bào chế viên nang chỉ chứa dược liệu Diếp cá còn hạn chế. Việc bào chế viên nang là một phương pháp hiệu quả và không quá phức tạp. Do đó, nghiên cứu quyết định và chọn dạng bào chế là viên nang cứng cho sản phẩm này.

Bào chế viên nang chứa dược liệu Diếp cá góp phần phát huy được nguồn nguyên liệu sẵn có của dược liệu này. Viên nang cứng được xây dựng với công thức bao gồm những tá dược cơ bản như tá dược độn, tá dược tròn chảy, tá dược hút và tá dược rã, đây là những tá dược cơ bản cho một viên nang cứng. Công thức đã được kiểm nghiệm về độ ẩm, độ tròn chảy, độ đồng đều khối lượng, định tính, định lượng và độ rã theo tiêu chuẩn DĐVN V.

Nghiên cứu đã xây dựng thành công quy trình chiết xuất và bào chế viên nang chứa dược liệu Diếp cá. Tuy nhiên, vẫn cần thêm những nghiên cứu góp phần tối ưu và hoàn thiện công thức bào chế, từ đó nâng cao quy trình và tiến hành sản xuất với quy mô lớn hơn trong tương lai.

5. Kết luận

Nghiên cứu này đã tiến hành các kiểm nghiệm về độ ẩm, định tính và xác định hàm lượng % flavonoid (theo quercetin) mẫu bột lá Diếp cá theo tiêu chuẩn DĐVN V. Dung môi EtOH 96 % dùng trong điều chế cao đặc với tỷ lệ dược liệu/dung môi là 1/8 bằng phương pháp

Tài liệu tham khảo

- [1] Đ. T. Lợi, *Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*. Hà Nội: Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, 1997, pp. 40-41.
- [2] Đ. H. Bích và Đ. Q. Chung, *Cây thuốc và Động vật làm thuốc ở Việt Nam*. Hà Nội: Nhà Xuất Bản Khoa Học Kỹ Thuật 2006, pp. 674-675.
- [3] K. Řebíčková, T. Bajer, D. Šilha, M. Houdková, K. Ventura, and P. Bajerová, "Chemical composition and determination of the antibacterial activity of essential oils in liquid and vapor phases extracted from two different southeast Asian herbs *Houttuynia cordata* (Saururaceae) and *Persicaria odorata* (Polygonaceae)," *Molecules*, vol. 25, no. 10, p. 2432, 2020.
- [4] H. Wang, M. Lu, and Y. Xiu, "*Houttuynia cordata* modulates connective tissue growth factor and insulin resistance in rats with diabetes mellitus," *Chin J New Drug*, vol. 16, pp. 1540-1544, 2009.
- [5] Y. Liu and H. Wang, "Mechanism of herba *Houttuyniae* on relieving renal impairment in streptozotocin-induced diabetic rats," *Tradit Chin Drug Res* ngầm kiệt. Các thử nghiệm độ ẩm, định tính và xác định hàm lượng % flavonoid mẫu cao lá Diếp cá (theo quercetin) đã được tiến hành. Nghiên cứu này đã xây dựng thành công công thức và quy trình bào chế viên nang cứng từ cao đặc lá Diếp cá. Bào chế cối bằng phương pháp xát hạt ướt, viên nang Diếp cá hoàn chỉnh chứa với tỷ lệ cao đặc (35 %), aerosil (15 %), avicel (47 %), natri croscarmellose (2 %) và talc (1%). Viên nang đã được kiểm nghiệm các tiêu chí về cảm quan, độ ẩm, độ tròn chảy, độ đồng đều về khối lượng, định tính, định lượng và độ rã. Các chỉ tiêu đều đạt yêu cầu của DĐVN V.
- [6] H. Y. Wang and J. L. Bao, "Effect of *Houttuynia cordata* aetherolea on adiponectin and connective tissue growth factor in a rat model of diabetes mellitus," *Journal of Traditional Chinese Medicine*, vol. 32, no. 1, pp. 58-62, 2012.
- [7] S. K. Kim, S. Y. Ryu, J. No, S. U. Choi, and Y. S. Kim, "Cytotoxic alkaloids from *Houttuynia cordata*," *Archives of pharmacal research*, vol. 24, pp. 518-521, 2001.
- [8] H. T. Hương, T. Q. Hoa, H. V. Bảo và N. D. Thực, "Góp phần nghiên cứu thành phần flavonoid chiết xuất từ lá cây diếp cá *Houttuynia cordata* Thunb. của Việt Nam," *Tạp chí Dược học*, vol. 317, pp. 13-15, 2002.
- [9] L. T. Ng, F. L. Yen, C. W. Liao, and C. C. Lin, "Protective effect of *Houttuynia cordata* extract on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats," *The American journal of Chinese medicine*, vol. 35, no. 03, pp. 465-475, 2007.
- [10] Võ Văn Chi, *Tự điển thực vật thông dụng*. Hà Nội: Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật, 2004, pp. 1386-1387.

- [11] W. Li et al., "Houttuynia cordata extract ameliorates bladder damage and improves bladder symptoms via anti-inflammatory effect in rats with interstitial cystitis," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2020, 2020.
- [12] M. T. Huynh et al., "A review of COVID-19: Molecular basis, diagnosis, therapeutics and prevention," *Science & Technology Development Journal: Natural Sciences*, vol. 4, no. 3, pp. 584-610, 2020.
- [13] S. K. Das, S. Mahanta, B. Tanti, H. Tag, and P. K. Hui, "Identification of phytocompounds from Houttuynia cordata Thunb. as potential inhibitors for SARS-CoV-2 replication proteins through GC-MS/LC-MS characterization, molecular docking and molecular dynamics simulation," *Molecular Diversity*, vol. 26, no. 1, pp. 365-388, 2022.
- [14] B. Y. T. Hội Đồng Dược Điển, *Dược điển Việt Nam V*. Hà Nội: Nhà xuất bản Y Học, 2017.
- [15] H. D. Ly và N. T. Á. Mai, "Xây dựng quy trình định tính định lượng đồng thời một số flavonoid trong Diếp cá trồng ở Nam Bộ và Lâm Đồng bằng phương pháp HPLC," *Tạp chí kiểm nghiệm thuốc*, vol. 1, no. 79, p. 2, 2023.
- [16] N. T. Mai, N. H. Minh và N. H. Phúc, "Điều chế và tiêu chuẩn hóa cao đặc Diếp cá *Houttuynia cordata* Thunb," *Tạp Chí Khoa Học Trường Đại Học Quốc Tế Hồng Bàng*, no. 26, pp. 101-108, 2023.
- [17] P. N. Khôi và P. T. Sơn, "Tối ưu hóa quy trình chiết xuất và khảo sát hoạt tính kháng khuẩn, kháng oxy hóa của cây Diếp cá (*Houttuynia cordata*)," *Tạp chí Khoa học Đại học Đồng Tháp*, no. 27, pp. 76-81, 2017.
- [18] A. Pękal and K. Pyrzynska, "Evaluation of aluminium complexation reaction for flavonoid content assay," *Food Analytical Methods*, vol. 7, pp. 1776-1782, 2014.
- [19] Bộ Y tế. (2017, 1/7). Thông tư 30/2017/TT-BYT ngày 28/08/2017 về "Phương pháp sản xuất dược liệu dùng trong chế biến các vị thuốc cổ truyền". Available: <https://vbpl.vn/boyte/Pages/vbpq-toanvan.aspx?ItemID=135619>
- [20] S. Hoag, "Capsules dosage form: formulation and manufacturing considerations," in *Developing solid oral dosage forms*: Elsevier, 2017, pp. 723-747.
- [21] R. C. Rowe, P. Sheskey, and M. Quinn, *Handbook of pharmaceutical excipients*. Washington DC: Libros Digitales-Pharmaceutical Press, 2009.
- [22] L. Q. Nghiêm, H. V. Hóa, và L. V. Lăng, *Bào chế và sinh dược học tập 2*. NXB Giáo dục, 2008, pp. 308-336.
- [23] Lưu Anh. (2018, 1/7). *Bào chế nang cứng Gelatin*. Available: <https://canhgiacduoc.org/bao-che-nang-cung-gelatin.html>
- [24] H. K. Diệu, "Hoạt tính kháng vi khuẩn gây bệnh trên cá của một số cây thuốc nam ở Đồng bằng sông Cửu Long," *Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ*, no. 15b, pp. 222-229, 2010.
- [25] T. T. K. Hồng, "Nghiên cứu chế biến trà rau diếp cá (*Houttuynia cordata* Thunb)," Bachelor, Khoa Nông nghiệp & Tài nguyên Thiên nhiên, Đại học An Giang, An Giang, 2022.
- [26] H. T. M. Duyen, N. T. Sil, and T. K. Tuong, "Research on formulation of hard capsules containing extracts of *Houttuynia cordata* Thunb (Saururaceae), *Morus alba* L.(Moraceae), and *Carica papaya* L.(Caricaceae)," *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, no. 6, pp. 150-158, 2023.

Ngày nhận bài: 07/9/2024

Ngày hoàn thành sửa bài: 26/9/2024

Ngày chấp nhận đăng: 26/9/2024