

STUDY ON FORMULATION AND PREPARATION OF THE “NHAT GAN LINH” CAPSULE

Chu Van Men^{1*}, Chu Duc Thanh¹, Nguyen Van Khoi¹, Vu Van Nam¹, Doan Lan Anh¹,
Pham Xuan Phong², Tran Thi Tuyet Nhung², Pham Thi Thuy Minh², Nguyen Manh Cuong¹

¹Vietnam Military Medical University - 160 Phung Hung, Phuc La Ward, Ha Dong, Hanoi, Vietnam

²Military Institute of Traditional Medicine - 442 Kim Giang, Dai Kim, Hoang Mai, Hanoi, Vietnam

Received: 11/09/2023

Revised: 08/11/2023; Accepted: 14/12/2023

ABSTRACT

Objectives: To prepare the Nhat Gan Linh capsules and evaluate the quality of the preparations.

Subjects and methods: Preparation of “Nhat gan linh” capsule including 15 medicinal herbs (*Radix Glehniae*, *Radix Rehmanniae glutinosae*, *Radix Angelicae sinensis*, *Fructus Meliae toosendan*, *Polyporus*, *Poria*, *Radix Eurycomae longifoliae*, *Rhizoma Alismatis*, *Styli et stigmata Maydis*, *Cortex Phellodendri*, *Cortex Radicis Paeoniae suffruticosae*, *Fructus Corni officinalis*, *Fructus aurantii immaturus*, *Radix Bupleuri chinensis*, *Radix Paeoniae lactiflorae*) via the wet grinding method and evaluation of capsule quality according to Vietnam Pharmacopoeia V.

Results: A formulation of Nhat gan linh capsule consisted of powdered extract Nhat gan linh 500mg, corn starch 35mg, sodium starchglycolate 35mg, magnesium tearat 10mg and Aerosil 4mg; preparation process included spray drying of extract, mixing, drying and encapsulation. The capsule prepared matched the quality requirements of Vietnam Pharmacopoeia V, including loss on drying, test for disintegration, uniformity of dosage units, qualitative and quantitative assay, heavy metals and microbial limit.

Conclusions: The “Nhat gan linh” capsules were prepared to support the treatment of cirrhosis, a scientific base for further in-depth studies to promote the value of traditional medicines.

Keywords: Capsule, Nhat gan linh, cirrhosis.

*Corresponding author

Email address: chuvanmen@gmail.com

Phone number: (+84) 353 212 500

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65i1.878>

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ VIÊN NANG NHẤT GAN LINH

Chữ Văn Mến^{1*}, Chữ Đức Thành¹, Nguyễn Văn Khởi¹, Vũ Văn Năm¹, Đoàn Lan Anh¹,
Phạm Xuân Phong², Trần Thị Tuyết Nhung², Phạm Thị Thuỳ Minh², Nguyễn Mạnh Cường¹

¹Học viện Quân y - 160 Đ. Phùng Hưng, P. Phúc La, Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

²Viện Y học cổ truyền Quân đội - 442 Đ. Kim Giang, Đại Kim, Hoàng Mai, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 11 tháng 09 năm 2023

Chỉnh sửa ngày: 08 tháng 11 năm 2023; Ngày duyệt đăng: 14 tháng 12 năm 2023

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xây dựng quy trình bào chế viên nang Nhất gan linh và đánh giá chất lượng của sản phẩm đã bào chế.

Đối tượng và phương pháp: Bào chế viên nang Nhất gan linh từ cao toàn phần chứa 15 dược liệu (Sa sâm, Sinh địa, Đương quy, Xuyên luyện tử, Trư linh, Bạch linh, Mật nhân, Trạch tả, Râu ngô, Hoàng bá, Mẫu đơn bì, Sơn thù, Chỉ thực, Sài hồ và Bạch thược) bằng phương pháp xát hạt ướt và đánh giá chất lượng viên nang theo Dược điển Việt Nam V.

Kết quả: Công thức bào chế viên nang Nhất gan linh gồm cao toàn phần Nhất gan linh 500mg, tinh bột ngô 35mg, Natri starchglycolat 35mg, Magnesi tearat 10mg và Aerosil 4mg; quy trình bào chế gồm điều chế bột cao toàn phần bằng phun sấy, trộn đồng lượng, xát hạt, sấy khô và đóng nang. Viên nang đạt tiêu chuẩn theo quy định của Dược điển Việt Nam V về các chỉ tiêu: mất khối lượng do làm khô, độ rã, độ đồng đều khối lượng, định tính và định lượng, thử giới hạn nhiễm khuẩn và kim loại nặng.

Kết luận: Đã nghiên cứu bào chế được viên nang Nhất gan linh góp phần hỗ trợ điều trị bệnh lý xơ gan, làm cơ sở khoa học cho các nghiên cứu sâu hơn nhằm phát huy giá trị của bài thuốc y học cổ truyền.

Từ khóa: Viên nang, Nhất gan linh, xơ gan.

*Tác giả liên hệ

Email: chuvanmen@gmail.com

Điện thoại: (+84) 353 212 500

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65i1.878>



1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 9, gây ra hơn 14 nghìn ca tử vong (chiếm 2,7% tổng số ca tử vong) tại Việt Nam (2012) [1-3]. Bên cạnh đó, Việt Nam là một trong 3 quốc gia nằm ở phía Tây Thái bình Dương có tỷ lệ nhiễm viêm gan virút cao nhất, ước tính khoảng 8,7 triệu người mắc viêm gan B và 1 triệu người mắc viêm gan C mạn tính (2016); trong đó, tỷ lệ bệnh nhân viêm gan mạn tính chuyển thành xơ gan là khá cao [2, 3]. Xu hướng điều trị xơ gan bằng các bài thuốc cổ truyền đang được sử dụng rộng rãi, có rất nhiều bài thuốc điều trị xơ gan điển hình như bài “Nhất quán tiễn” và “Trư linh thang”. Trên cơ sở kết hợp và cải tiến hai bài thuốc trên, bài thuốc Nhất gan linh được áp dụng với 15 loại dược liệu: Sa sâm, Sinh địa, Đương quy, Xuyên luyện tử, Trư linh, Bạch linh, Trạch tả, Râu ngô, Hoàng bá, Mẫu đơn bì, Sơn thù, Chi thực, Sài hồ, Mật nhân và Bạch thực.

Bài thuốc Y học cổ truyền với các dạng bào chế khác nhau tạo ra sự đa dạng, phong phú các chế phẩm trên thị trường nhằm đáp ứng nhu cầu dự phòng và điều trị bệnh tật. Để góp phần cải thiện và phát huy giá trị của y học cổ truyền, việc áp dụng các dạng bào chế thích hợp đối với bài thuốc y học cổ truyền tạo ra sự thuận tiện cho người sử dụng cũng như nâng cao hiệu quả điều trị là vấn đề cần được quan tâm [4, 5]. Viên nang là dạng bào chế có nhiều ưu điểm như gọn, nhỏ, dễ sử dụng, có sinh khả dụng cao, che dấu được mùi vị khó chịu của dược liệu ... [6, 7]. Trên cơ sở đó, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài “Nghiên cứu bào chế viên nang Nhất gan linh” với hai mục tiêu:

1. Xây dựng quy trình bào chế viên nang Nhất gan linh.
2. Đánh giá chất lượng sản phẩm đã bào chế.

2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên vật liệu, hóa chất và thiết bị nghiên cứu

- Các dược liệu: Sa sâm, Sinh địa, Đương quy, Xuyên luyện tử, Trư linh, Bạch linh, Mật nhân, Trạch tả, Râu ngô, Hoàng bá, Mẫu đơn bì, Sơn thù, Chi thực, Sài hồ và Bạch thực.

- Chuẩn Saikosaponin A, B2, C; berberin được cung cấp bởi Viện kiểm nghiệm thuốc TW; chuẩn Azadirachtin A, Nimbolide được cung cấp bởi Sigma Aldrich.

- Các dược liệu đối chiếu do Viện Dược liệu Trung ương hoặc Trung tâm Kiểm nghiệm dược phẩm, mỹ phẩm, thực phẩm Hà Nội cung cấp.

- Hệ thống phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao Waters 1525 Binary HPLC pump, Waters 2489 detector UV/Vis, cột SunFire C18 (250x4,6 mm; 5µm).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Xây dựng công thức dược chất

- Căn cứ công thức bài thuốc gốc, bột cao khô bán thành phẩm bào chế được và hàm lượng hoạt chất có trong bài thuốc và bột cao khô bán thành phẩm để xác định tỷ lệ các cao khô bán thành phẩm cho công thức bào chế viên nang cứng NGL.

- Khảo sát thành phần công thức viên nang cứng NGL gồm: Bột cao khô dược liệu, tinh bột, lactose, avicel, natri starchglycolat, aerosil, magnesi stearat. Lựa chọn công thức tá dược dựa trên tỷ trọng biểu kiến và khả năng trơn chảy của bột, độ rã của viên.

- Tiến hành trộn các cao khô nguyên liệu theo tỷ lệ tính toán nồng độ tương ứng, xác định các thông số của hỗn hợp bột gồm tỷ trọng và khả năng trơn chảy dựa theo phương pháp của USP 38. Trên cơ sở đó, chọn cỡ nang cứng và xác định khối lượng của hỗn hợp bột cao khô thích hợp nhất để đóng nang.

2.2.2. Phương pháp bào chế viên nang cứng NGL

- Chuẩn bị nguyên liệu, dụng cụ và thiết bị: Các nguyên liệu đạt tiêu chuẩn. Dụng cụ, thiết bị phải sạch.

- Chuẩn bị các nguyên vật liệu theo công thức cho từng lô/ mẻ bào chế.

- Chuẩn bị các thiết bị, dụng cụ đảm bảo cho quá trình bào chế viên nang cứng.

- Cân các thành phần theo công thức bào chế.

- Trộn hỗn hợp các bột cao khô dược chất với các tá dược theo nguyên tắc đồng lượng (tá dược trộn cho sau cùng).

- Cho tiếp tá dược trộn vào, trộn đều đến đồng nhất.

- Xác định tỷ trọng biểu kiến và khả năng trơn chảy của bột.

- Đóng khối bột vào nang trên máy đóng nang thủ công.

- Làm sạch nang.

- Lựa chọn các nang đạt tiêu chuẩn.

- Đóng nang thuốc vào lọ.
- In nhãn và đóng lọ vào hộp.
- Bảo quản nơi khô mát, tránh ánh sáng trực tiếp.

2.2.3. Xây dựng quy trình bào chế viên nang NGL

Sau khi nghiên cứu xây dựng được công thức bào chế, tiến hành thiết lập công thức và qui trình bào chế cho 1000 viên nang/ mẻ.

- Hình thức cảm quan
- Độ đồng đều khối lượng viên
- Hàm lượng hoạt chất trong giai đoạn trộn bột.
- Độ đồng đều hàm lượng trong viên.

- Độ rã của viên.

2.2.4. Xây dựng TCCS viên nang NGL

- Xây dựng TCCS viên nang Nhất gan linh bằng phương pháp đánh giá một số chỉ tiêu chất lượng viên nang Nhất gan linh như tính chất, mất khối lượng do làm khô, độ rã, độ đồng đều khối lượng viên, kim loại nặng, giới hạn nhiễm khuẩn, định tính, định lượng bằng HPLC đã thẩm định [8].

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Công thức bào chế viên nang Nhất gan linh

3.1.1. Kết quả xây dựng công thức dược chất

Bảng 1. Qui đổi tỷ lệ cao khô và bài thuốc Nhất gan linh

Thành phần		Khối lượng (g)	Saikosaponin A		Berberin	
			(mcg/g)	(mg)	(mg/g)	(mg)
Bài thuốc Nhất gan linh sắc với nước (*)		164	116,09	19,04	1,8363	301,15
Cao khô Nhất gan linh	Tính theo Saikosaponin A	3,06	6460	19,04	-	-
	Tính theo Berberin	3,23	-	-	93,33	301,15

Khối lượng bột cao khô cho mỗi viên nang cứng 500 mg là thích hợp nhất. Khi đó, nếu ngày dùng 6 viên nang thì tương ứng với 3 g bột cao khô Nhất gan linh, nằm trong khoảng dự đoán qui đổi từ khối lượng từ bài

thuốc sang cao khô tính theo Saikosaponin A (3,06g) và Berberin (3,23g).

3.1.2. Nghiên cứu xây dựng công thức viên nang Nhất gan linh

Bảng 2. Thành phần công thức khảo sát ảnh hưởng của tá dược độn và rã

TT	Thành phần	Khối lượng các thành phần cho 1 viên nang cứng (mg/viên)					
		CT1	CT2	CT3	CT4	CT5	CT6
1	Cao khô Nhất gan linh	500	500	500	500	500	500
2	Tinh bột ngô	70			35		
3	Lactose monohydrat		70			35	
4	Avicel 101			70			35
5	Natri starchglycolat				35	35	35
6	Aerosil	3	3	3	3	3	3
7	Magnesi tearat	7	7	7	7	7	7
Tổng cộng		580	580	580	580	580	580

Bảng 3. Kết quả đánh giá chỉ tiêu chất lượng của bột và viên nang Nhất gan linh

Công thức	Chỉ tiêu chất lượng của bột đóng nang cứng			Độ rã của viên nang (phút)
	KLR thô (g/ml)	KLR biểu kiến (g/ml)	Chỉ số nén CI	
CT1	0,67 ± 0,018	0,85 ± 0,022	20,22 ± 0,52	9,21 ± 0,24
CT2	0,66 ± 0,017	0,84 ± 0,022	21,39 ± 0,55	10,95 ± 0,28
CT3	0,66 ± 0,017	0,82 ± 0,021	19,74 ± 0,51	8,85 ± 0,23
CT4	0,68 ± 0,017	0,87 ± 0,022	21,92 ± 0,57	6,32 ± 0,16
CT5	0,67 ± 0,017	0,86 ± 0,022	21,74 ± 0,56	6,94 ± 0,18
CT6	0,68 ± 0,018	0,85 ± 0,022	19,55 ± 0,51	5,88 ± 0,15

CT4, CT5 và CT6 đều có mức chất lượng tương đương nhau. Nghĩa là có thể sử dụng các tá dược độn là lactose, tinh bột ngô hay Avicel phối hợp dùng tá dược siêu rã là natri starchglycolat để bào chế viên nang cứng Nhất gan linh. Tuy nhiên, nên lựa chọn tinh bột ngô (CT4) vì có giá thành rẻ hơn Avicel, có tính chất tốt hơn lactose.

Bảng 4. Thành phần công thức khảo sát ảnh hưởng của tá dược tron

Thành phần	Khối lượng các thành phần cho 1 viên nang (mg)			
	CT4	CT7	CT8	CT9
Cao khô Nhất gan linh	500	500	500	500
Tinh bột ngô	35	35	35	35
Natri starchglycolat	35	35	35	35
Aerosil	3	3	4	8
Magnesi tearat	7	4	10	12
Tổng cộng	580	577	584	590
Tỷ lệ tá dược tron (%)	1,72	1,21	2,73	3,39

Sau khi chọn lựa (CT4) nghiên cứu tiếp tục khảo sát CT7,8,9 dựa trên CT4 để tìm ra CT tối ưu nhất. Để đảm bảo khả năng tron chảy khi đóng nang cứng thì công thức CT8 và CT9 là phù hợp. Tuy nhiên, đề tài lựa chọn công thức CT8 vì sử dụng ít tá dược tron hơn.

Bảng 5. Ảnh hưởng của tá dược tron đến tính chất của bột và viên

Công thức	Chỉ tiêu chất lượng của bột đóng nang cứng			Độ rã của viên nang (phút)
	KLR thô (g/ml)	KLR biểu kiến (g/ml)	Chỉ số nén CI	
CT4	0,68 ± 0,018	0,87 ± 0,022	21,92 ± 0,57	6,32 ± 0,17
CT7	0,66 ± 0,017	0,86 ± 0,022	23,03 ± 0,60	6,21 ± 0,16
CT8	0,69 ± 0,018	0,85 ± 0,021	18,31 ± 0,47	6,28 ± 0,16
CT9	0,74 ± 0,019	0,87 ± 0,023	13,91 ± 0,36	6,32 ± 0,17

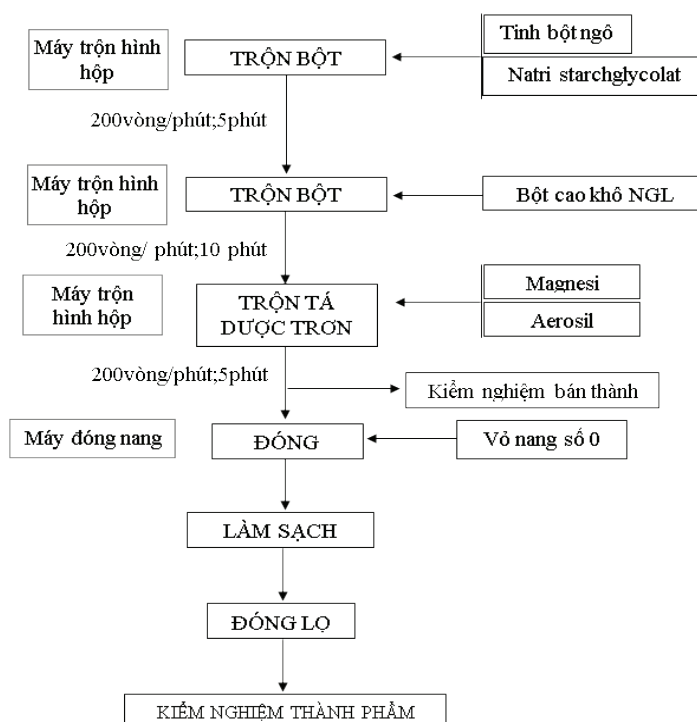
3.2. Quy trình bào chế viên nang Nhất gan linh

Bảng 6. Thành phần công thức viên nang Nhất gan linh

TT	Thành phần	Khối lượng cho 1 viên	Khối lượng cho 1000 viên
1	Cao khô Nhất gan linh	500 mg	500 g
2	Tinh bột ngô	35 mg	35 g
3	Natri starchglycolat	35 mg	35 g
4	Aerosil	4 mg	4 g
5	Magnesi tearat	10 mg	10 g
Tổng cộng		584 mg	584 g

Sau khi đã xây dựng xong công thức cho viên nang được sơ đồ quy trình bào chế như sau:
 NGL. Dựa theo phương pháp nghiên cứu ta xây dựng **Sơ đồ qui trình bào chế:**

Hình 1. Sơ đồ các giai đoạn bào chế viên nang Nhất gan linh



3.3. Đánh giá chất lượng của viên nang cứng Nhất gan linh

* Hình thức

Viên nang cứng có chứa bột thuốc màu vàng nâu đồng nhất, vị đắng, mùi đặc trưng.

* Độ rã và mất khối lượng do làm khô



Bảng 7. Độ rã của viên nang cứng Nhất gan linh

Mẫu viên	1	2	3	4	5	6	Trung bình
Độ rã (phút)	6,74	7,53	6,59	6,83	7,09	6,65	6,90 ± 0,32
Mất khối lượng do làm khô	4,32	4,42	4,57	4,36	4,44	4,48	4,43 ± 0,08

Bảng trên cho thấy viên nang cứng Nhất gan linh đạt yêu cầu theo ĐDVN V về độ rã và mất khối lượng do làm khô của 6 mẫu viên nang là 4,43 ± 0,08%.

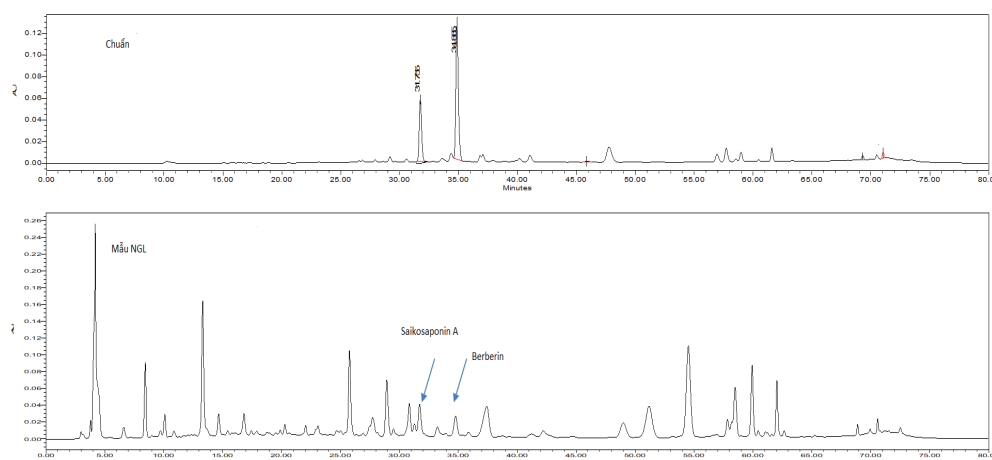
*** Độ đồng đều khối lượng**

Khối lượng trung bình của bột thuốc trong viên là 583,30

mg. Các viên thử đều nằm trong giới hạn KLTB ± 7,5 %. Như vậy, độ đồng đều khối lượng của viên nang cứng Nhất gan linh đạt yêu cầu quy định chung đối với chế phẩm viên nang cứng theo ĐDVN V.

*** Kết quả định tính viên nang cứng Nhất gan linh**

Hình 2. Sắc ký đồ HPLC hỗn hợp chuẩn berberin và Saikosaponin A viên nang cứng Nhất gan linh



Mẫu viên nang Nhất gan linh xuất hiện pic của berberin và Saikosaponin A với thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của dung dịch berberin và Saikosaponin A chuẩn. Như vậy, bột cao khô Nhất gan linh đạt yêu cầu

trong phép thử định tính.

*** Kết quả định lượng của viên nang cứng Nhất gan linh**

Bảng 8. Hàm lượng Berberin và Saikosaponin A trong viên nang Nhất gan linh

Mẫu	KL (mg)	V pha (ml)	HS PL	Diện tích pic (μAU.s)		C (μg/ml)		Hàm lượng TT (mg)	
				Saikosaponin A	Berberin	Saikosaponin A	Berberin	Saikosaponin A	Berberin
1	100,1	100	2	8798	181215	4,52	80,08	2,59	45,99
2	100,7	100	2	8637	180919	4,55	80,56	2,60	46,46
3	100,4	100	2	8601	179795	4,54	80,32	2,62	46,59
4	100,0	100	2	8647	180036	4,52	80,00	3,02	53,55
5	100,4	100	2	8838	180511	4,54	80,32	2,61	46,33
6	100,2	100	2	8592	179998	4,53	80,16	2,61	46,27
TB ± SD								2,68±0,17	47,53±2,96

Viên nang Nhất gan linh có hàm lượng Saikosaponin A và berberin lần lượt là $2,68 \pm 0,17$ mg và $47,53 \pm 2,96$ mg. Căn cứ vào hàm lượng hoạt chất định lượng được đề

ra mức giới hạn về hàm lượng hoạt chất cho viên nang Nhất gan linh trong xây dựng TCCS của chế phẩm.

*** Giới hạn nhiễm khuẩn**

Bảng 9. Kết quả đánh giá giới hạn nhiễm khuẩn của viên nang Nhất gan linh

Mẫu	Chỉ tiêu	Kết quả	Yêu cầu	Kết luận
Lô 1	Tổng số VSV hiếu khí (CFU/g)	4.10^2	Không quá $10^4/g$	Đạt
	Tổng số nấm (CFU/g)	56	Không quá $10^2/g$	Đạt
	VSV gây bệnh: - Vi khuẩn Gram âm dung nạp mật trong 1g (ml).	52	Không quá 10^2 CFU	Đạt
	- <i>Salmonella</i> trong 10g (ml)	Không có	Không có	Đạt
	- <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> trong 1 g (ml)	Không có	Không có	Đạt
Lô 2	Tổng số VSV hiếu khí (CFU/g)	5.10^2	Không quá $10^4/g$	Đạt
	Tổng số nấm (CFU/g)	44	Không quá $10^2/g$	Đạt
	VSV gây bệnh: - Vi khuẩn Gram âm dung nạp mật trong 1g (ml).	61	Không quá 10^2 CFU	Đạt
	- <i>Salmonella</i> trong 10g (ml)	Không có	Không có	Đạt
	- <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> trong 1 g (ml)	Không có	Không có	Đạt
Lô 3	Tổng số VSV hiếu khí (CFU/g)	3.10^2	Không quá $10^4/g$	Đạt
	Tổng số nấm (CFU/g)	47	Không quá $10^2/g$	Đạt
	VSV gây bệnh: - Vi khuẩn Gram âm dung nạp mật trong 1g (ml).	59	Không quá 10^2 CFU	Đạt
	- <i>Salmonella</i> trong 10g (ml)	Không có	Không có	Đạt
	- <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> trong 1 g (ml)	Không có	Không có	Đạt

Như vậy, viên nang Nhất gan linh ở cả 3 lô điều chế được đều đáp ứng yêu cầu về độ nhiễm khuẩn của chuyên luận phép thử giới hạn nhiễm khuẩn (Phụ lục

13.6, ĐĐVN V).

*** Giới hạn kim loại nặng**



Bảng 10. Hàm lượng kim loại nặng trong viên nang Nhất gan linh

Mẫu	Kim loại nặng (mg/kg) viên nang Nhất gan linh											
	Lô 1				Lô 2				Lô 3			
	Cd	Pb	Hg	As	Cd	Pb	Hg	As	Cd	Pb	Hg	As
1	-	1,14	-	-	-	1,33	-	-	-	1,23	-	-
2	-	1,18	-	-	-	1,14	-	-	-	1,06	-	-
3	-	1,24	-	-	-	1,29	-	-	-	1,02	-	-
4	-	1,33	-	-	-	1,35	-	-	-	1,20	-	-
5	-	1,07	-	-	-	1,26	-	-	-	1,24	-	-
6	-	1,29	-	-	-	1,16	-	-	-	1,04	-	-
TB ± SD		1,21 ± 0,10	-	-	-	1,26 ± 0,09	-	-		1,13 ± 0,10	-	-

Ở 3 lô viên nang Nhất gan linh không thấy vết của Cadimi (Cd) và Asen (As), còn hàm lượng chì và thủy ngân thì đều ở mức thấp (<3mg/kg).

4. KẾT LUẬN

Đã xây dựng dự thảo quy trình và hoàn thiện quy trình bào chế viên nang từ cao toàn phần để điều trị bệnh xơ gan cũng như ảnh hưởng của tá dược độn, rõ đến chỉ tiêu chất lượng của bột và viên. Từ đó chọn công thức CT4 với tá dược là tinh bột ngô (35 mg/viên), natri starchglycolat (35 mg/viên). Đã đánh giá được ảnh hưởng của tron đến chỉ tiêu chất lượng của bột và viên chọn được công thức CT8 với tá dược tron là magnesi stearat (10 mg/viên) và aerosil (4 mg/viên). Bước đầu kiểm nghiệm và xây dựng tiêu chuẩn của viên nang Nhất gan linh theo hướng dẫn của Dược điển Việt Nam V.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Đào Văn Long, Xơ gan, Bệnh học Nội khoa; Tập

2, Nhà xuất bản Y học, 2012, 9-16.

[2] Nguyễn Khánh Trạch, Phạm Thị Thu Hồ, Chẩn đoán và điều trị xơ gan, Bài giảng bệnh học nội khoa; Tập 2, 2015,193-202.

[3] World Health Organization, World Hepatitis Day: Increased knowledge key to prevention and treatment of Hepatitis in Viet Nam, 2016.

[4] Hoàng Minh Chung, Nguyễn Thị Minh Tâm, Trần Lưu Vân Hiến và cộng sự, Bào chế Đông Dược; Nhà xuất bản Y học, 2005.

[5] Phùng Hoà Bình, Võ Xuân Minh, Vũ Văn Điền và cộng sự, Kỹ thuật bào chế và chế biến thuốc cổ truyền. Nhà xuất bản Y học, 2004.

[6] Gibson M, Pharmaceutical preformulation and formulation: A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. CRC Press, 2016.

[7] Aulton MEJ, Pharmaceutics: The science of dosage form design; 2002.

[8] Bộ Y tế, Dược điển Việt Nam V, Nhà xuất bản Y học, 2017.