

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

	Tên bài giảng	Giảng viên
1	Các quy định, quy chế liên quan tới công tác kiểm nghiệm dược liệu	PGS TS Vĩnh Định
2	Các phương pháp chiết xuất và chuẩn bị mẫu dược liệu.	TS. Nguyễn Hữu Lạc Thủy
3	Phương pháp định lượng các nhóm hợp chất chính	PGS. TS Ngô Thị Thanh Diệp
3	Phương pháp SKLM, Xác định các chỉ số (ĐĐVN IV)	TS Phan Thanh Dũng
4	Phương pháp quang phổ trong kiểm nghiệm đông dược	PGS. TS Vĩnh Định
5	Phương pháp SKLHNC	PGS TS Nguyễn Đức Tuấn

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

Nội dung

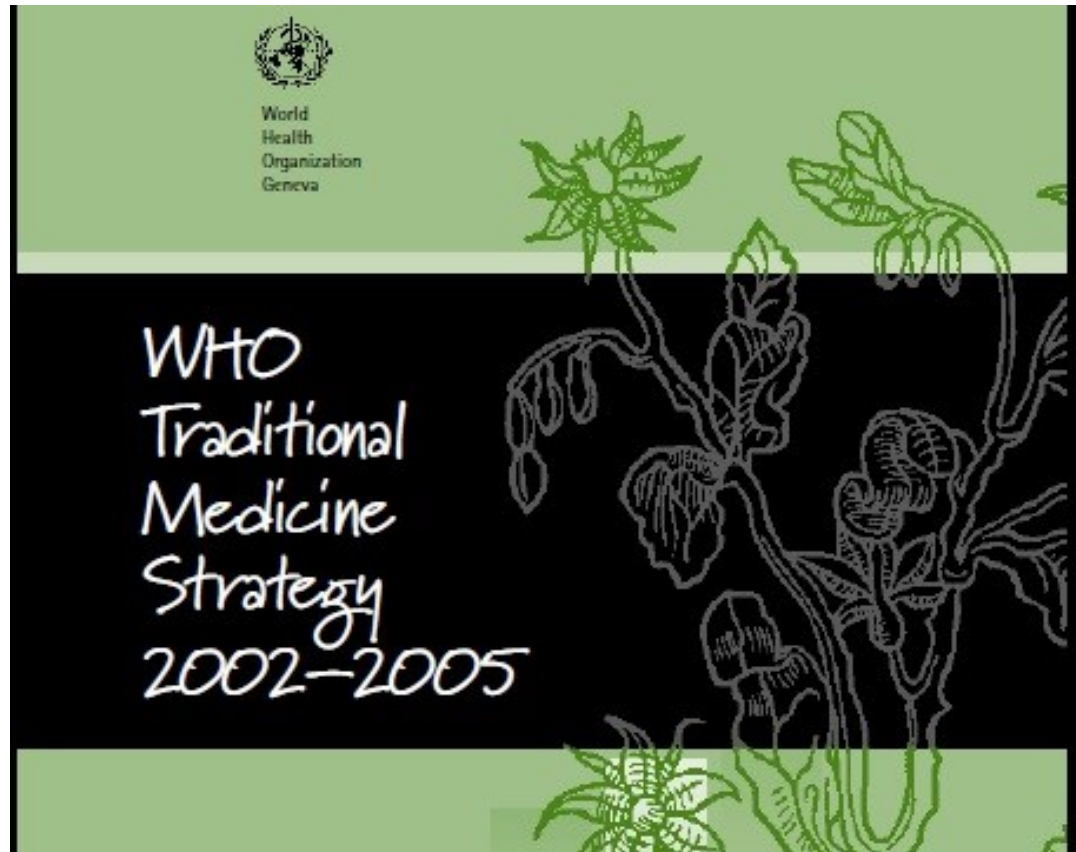
- I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO & VN
- II/ Hướng dẫn của BYT về KTCL dược liệu
- III/ Các chỉ tiêu KN Đông dược, TPCN, dược liệu theo DĐVN IV
- IV/ Chuyên luận / TCCS của hoạt chất nguồn gốc dược liệu
- V/ Các kỹ thuật phân tích
- VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Minh Đức (2012), *Báo cáo phân tích xu hướng sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng từ dược liệu trên cơ sở sáng chế*, Trung tâm Thông tin KH&CN-TPHCM.
2. WHO&VN - Traditional Medicine Strategy 2002–2005
3. WHO&VN - Quality control methods for medicinal plant materials. (1998).
4. Bộ Y tế (2015), Hướng dẫn quốc gia về Cảnh giác dược, số 2111/BYT-QĐ ngày 01/6/2015
5. Phụ lục 12 – DĐVN V
6. Tạp chí Kiểm nghiệm thuốc (2017), (2018), (2019)
7. USP 40
8. Xiao-Tian Liang, Wei-Shuo Fang (2006), *Medicinal chemistry of bioactive natural products*, John Wiley & Sons

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN



KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

Theo WHO [2] các vấn đề quan trọng nhất cần được giải quyết trong các nền YHCT là:

- ✓ Chính sách quốc gia và khung pháp lý
- ✓ An toàn, hiệu quả và chất lượngTiếp cận và truy cập được vào hệ thống YHCTSử dụng hợp lý

Theo WHO [3] chế phẩm từ dược liệu bao gồm nhiều loại:

Dược thảo: là toàn bộ hay một bộ phận cây thuốc chỉ qua giai đoạn xử lý đơn giản, chủ yếu là phơi, sấy khô. Dạng sử dụng đơn giản nhất là thuốc thang

Bán thành phẩm dược liệu: các dạng chiết xuất toàn phần, chế biến từ dược liệu thiên nhiên dưới dạng dịch chiết, cao chiết.

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

1.1. Dược liệu theo WHO

“Traditional medicine” is a comprehensive term used to refer both to:

- TM systems such as traditional **Chinese** medicine, **Indian** ayurveda and **Arabic** unani medicine,
- and to various forms of indigenous medicine (Asian, African, Arabic, Native American, Oceanic, Central and South American and other cultures)”.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

Theo định nghĩa của WHO [2], Y học cổ truyền bao gồm các hình thức phong phú về thực hành y tế, về cách tiếp cận, về kiến thức và niềm tin vào các loại thuốc dựa trên sự kết hợp thực vật, động vật, và/hoặc khoáng sản, về liệu pháp tinh thần, về thủ thuật và các bài tập thể dục kết hợp để.

Do đó dược liệu là cách tiếp cận để duy trì sức khỏe, cũng như điều trị, chẩn đoán hoặc phòng ngừa bệnh tật được sử dụng lâu đời trong lịch sử nhân loại.

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

Thuốc phòng - chữa bệnh xuất xứ từ 4 nguồn chính [2]:

- Thiên nhiên (nguồn gốc từ động vật, thực vật và khoáng vật)
- Tổng hợp
- Bán tổng hợp
- Công nghệ sinh học

WHO&VN công nhận các nền Y học cổ truyền (YHCT) sử dụng thuốc từ thiên nhiên xuất phát từ:

- hệ thống YHCT Trung Quốc, Ấn Độ (Ayurveda) và Ả Rập (Unani).
- và các hình thức khác nhau của y học bản địa tại Châu Á, Châu Phi, Ả Rập, Châu Mỹ Latinh, Châu Đại dương, và các nền văn hóa khác.

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

Commonly used TM/CAM therapies and therapeutic techniques

	Chinese	Ayurveda	Unani	Naturopathy	Osteopathy	Homeopathy	Chiropractic	Other
Herbal medicines	X	X	X	X		X		X
Acupuncture Acupressure	X							
Manual Therapies	Tuina	X	X		X		X	Shiat su
Spiritual therapies	X	X	X					
Exercises	Qigong	Yoga		Relaxation				

- Ayurveda: y học cổ truyền nguồn gốc Ấn độ (trong kinh Vệ Đà)
- Unani: YHCT nguồn gốc Ả rập, du nhập vào ấn độ
- Naturopathy: phương pháp dự phòng bệnh bằng thực dưỡng, xoa bóp, thiền
- Osteopathy: nắn chỉnh xương khớp

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

- **Chế phẩm từ dược liệu:** là thuốc từ dược liệu đã qua chế biến và sẵn sàng để sử dụng. Ngày nay, ngoài các dạng bào chế đông dược truyền thống như thuốc nước, rượu thuốc, viên hoàn cứng, hoàn mềm...
- **Các hợp chất tinh khiết chiết xuất từ dược liệu:** được phân lập từ nguồn dược liệu thiên nhiên nhằm sử dụng tác dụng trị liệu của chính nó, giúp cho thuốc có tác dụng chuyên biệt, nhanh và mạnh hơn ...

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

- **Các chất bán tổng hợp đi từ sản phẩm thiên nhiên:** bắt chước khung cấu trúc của hợp chất thiên nhiên, bằng kỹ thuật hiện đại của ngành Hóa tổ hợp (CombiChem), con người đã nghiên cứu tổng hợp toàn phần hay tạo dẫn xuất để có những hợp chất mới có tác dụng dược lý tốt hơn (hiệu quả, ít độc).

Ví dụ: từ các chất cơ bản như quinin, artemisinin, người ta đã tìm ra và tổng hợp hàng loạt chất mới có tác dụng điều trị sốt rét mạnh hơn.

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỠC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

Các chất bán tổng hợp đi từ sản phẩm thiên nhiên

Hợp chất phân lập	Nguồn cây
Berberin	<i>Berberis spp.</i> , <i>Coscinium fenestratum</i>
Diosgenin & các steroid	<i>Disoscorea spp.</i> , <i>Costus speciosus</i> , <i>Solanum spp.</i>
Ephedrin	<i>Ephedra sinica</i> , <i>E. gerardiana</i>
Santonin	<i>Artemisia breviflora</i>
Taxol	<i>Taxus spp.</i>
Quinin	<i>Cinchona spp.</i>
Artemisinin	<i>Artemisia annua</i>
Hyoscyamin & atropin	<i>Hyoscyamus niger</i> , <i>Datura metel</i> , <i>Atropa spp.</i>
Rutin	<i>Fagopyrum spp.</i> , <i>Sophora japonica</i>

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

❖Dược liệu & thuốc từ dược liệu ở Việt nam

Thực phẩm	TPCN	Thuốc
Dùng tự do	Dùng tự do Không quan tâm liều	Có liều dùng, chứa dược chất
Dùng thường xuyên	Thêm các thành phần truyền thống, có ảnh hưởng sức khỏe	Có dược chất hay thành phần truyền thống chuyển đổi đổi hóa học
Gừng (xắt lát ngâm chống nôn)	Trà gừng (hỗ trợ tiêu hóa, chống nôn)	Dimenhydrinat (chống nôn)

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

❖ Dược liệu & thuốc từ dược liệu ở Việt nam

- Hơn 10.000 loài thực vật trong đó có 3.948 loài thuộc 308 họ cây và nấm được sử dụng trong y học cổ truyền và y học dân tộc.
- Hàng năm nước ta cần khoảng 50.000 tấn dược liệu cho ngành dược, nhưng số lượng dược liệu thu hoạch trong nước chỉ đạt 25-30%.
- Phần lớn DL nhập vào VN qua đường tiểu ngạch, không rõ nguồn gốc, khó KTCL

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

❖Dược liệu & thuốc từ dược liệu ở Việt nam

- Các dược liệu thường nhập khẩu từ TQ: Đỗ trọng bắc (*Eucommia ulmoides*), Bạch quả (*Ginkgo biloba*), Chi tử (*Gardenia jasminoides*), Kim ngân (*Lonicera spp.*), Cát cánh (*Platicodon grandiflorum*), Kim anh (*Rosa laevigata*), Bán hạ (*Pinella ternata*), Bồ công anh (*Taraxacum officinale*) ...
- Các dược liệu xuất khẩu (thô, sơ chế): Sa nhân (*Ammomum spp.*), Ý dĩ (*Coix lachryma-jobi*), Búp giấm (*Hibiscus sabdariffa*), Nhàu (*Morinda citrifolia*),

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

❖Dược liệu & thuốc từ dược liệu ở Việt nam

- Các dược liệu tiềm năng sản xuất đại trà: Sâm VN (*Panax vietnamensis*), Quế (*Cinnamomum spp.*), Hồi (*Illicium verum*), Trinh nữ hoàng cung (*Crinum latifolium*), Ba kích (*Morinda officinalis*), Thanh hao hoa vàng (*Artemisia annua*), Ngũ gia bì chân chim (*Schefflera octaphylla*)
- Sử dụng DL và thuốc từ DL: dạng sử dụng phổ biến là thuốc thang, các chế phẩm bào chế cổ truyền như thuốc nước, thuốc rượu, viên hoàn... Nhiều hợp chất thiên nhiên làm thuốc như artesunat (Thanh hao hoa vàng), cineol (tinh dầu Tràm), rotundin (củ Bình vôi), berberin (Vàng đắng), strychnine (Mã tiền), rutin (hoa Hòe)

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

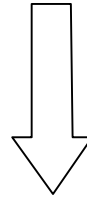
I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

GACP

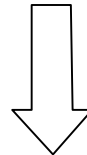
GMP/API

GMP
GLP

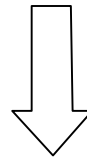
Plant



Herbal Drug



Preparation



Drugs



KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

Theo Thông tư số **35/2018/TT-BYT** ngày 22 tháng 11 năm 2018

- CSSX: phải thực hiện GMP, hiệu lực thi hành kể từ ngày 17 tháng 7 năm 2019 (Cục ATTP_BYT). Chưa có số liệu thống kê CSSX TP BVSX đạt yêu cầu GMP (tra cứu trên website <https://vfa.gov.vn/he-thong-tra-cuu.html>)
- Phân phối: thực hiện đăng ký bản công bố sản phẩm đối với thực phẩm bảo vệ sức khỏe.
- Thị trường TPCN hiện đang gặp thách thức rất lớn về quản lý chất lượng, quản lý thông tin sản phẩm (quảng cáo), quản lý DL rác (do thiếu nguồn cung cấp DL chuẩn, CDC từ DL)

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

1.2. Kiểm tra chất lượng Dược liệu theo WHO&VN

Dược thảo được sử dụng trên khắp các quốc gia phát triển và đang phát triển như là đơn thuốc gia truyền, thuốc OTC và nguyên liệu cho ngành công nghiệp dược với một tỷ lệ đáng kể trên thị trường thuốc toàn cầu. Do đó cần thiết để thiết lập các hướng dẫn quốc tế để đánh giá chất lượng của dược liệu. WHO&VN đã lưu ý đến sự cần thiết để kiểm tra chất lượng của dược liệu bằng các kỹ thuật hiện đại và áp dụng các tiêu chuẩn phù hợp. .

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

1.2. Kiểm tra chất lượng Dược liệu theo WHO&VN

WHO mô tả một loạt các thử nghiệm để đánh giá chất lượng dược liệu. Các thử nghiệm được thiết kế chủ yếu để sử dụng trong các Viện kiểm nghiệm quốc gia ở các nước đang phát triển và bổ sung những mô tả này trong Dược điển quốc tế nhằm cung cấp tiêu chuẩn kỹ thuật chỉ cho một ít dược liệu có trong danh sách thuốc thiết yếu của WHO. Các quy trình thử nghiệm này hỗ trợ việc phát triển các chất chuẩn quốc gia dựa trên điều kiện thị trường nội địa.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

1.2. Kiểm tra chất lượng Dược liệu theo WHO&VN

Ngoài các phương pháp thử nghiệm, còn có một số gợi ý về các giới hạn chung cho tạp chất. Giới hạn tạp chất cần được xem là cơ sở cho việc thiết lập giới hạn theo TC quốc gia. Nhưng giới hạn tạp chất là quá đa dạng và cần có sự đồng thuận. Ví dụ: dự thảo giới hạn một số thuốc BVTV được đăng trong *Pharmeuropa*, 1993, 5(1):19, là còn hạn chế hơn so với đề xuất trong công bố.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

1.3. Quy định chung trong KTCL Dược liệu theo WHO&VN

Giống các quy định chung trong DĐVN V nói về hệ thống đơn vị đo lường, nhiệt độ, dụng cụ

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

1.4. Các chỉ tiêu KTCL Dược liệu theo WHO

1. Powder fineness and sieve size
2. General advice on sampling
3. Determination of foreign matter
4. Macroscopic and microscopic examination
5. Thin-layer chromatography
6. Determination of ash
7. Determination of extractable matter
8. Determination of water and volatile matter
9. Determination of volatile oils
10. Determination of bitterness value

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

I/ Chiến lược về công tác dược liệu của WHO&VN

1.4. Các chỉ tiêu KTCL Dược liệu theo WHO

11. Determination of haemolytic activity

12. Determination of tannins

13. Determination of swelling index

14. Determination of foaming index

15. Determination of pesticide residues

16. Determination of arsenic and heavy metals

17. Determination of microorganisms

18. Radioactive contamination

19. Culture media and strains of microorganisms

20. Specifications for adsorbents for use in TLC

21. Reagents and solutions

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ Hướng dẫn của BHYT về KTCL dược liệu

Kiểm tra chất lượng

- Tất cả các dược liệu và nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong quá trình sản xuất đều phải có TCCL.
- Cần có đủ cơ sở trang thiết bị, nhân viên được đào tạo và quy trình được phê duyệt để thực hiện việc lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm dược liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.
- Cần có sẵn các mẫu dược liệu đối chiếu để sử dụng trong các thử nghiệm so sánh: kiểm tra bằng cảm quan, kính hiển vi, và bằng các phương pháp hoá học khác nhau

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

II/ Hướng dẫn của BHYT về KTCL dược liệu

- Việc lấy mẫu dược liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm phải được thực hiện bằng các phương pháp và do những nhân viên được bộ phận kiểm tra chất lượng phê duyệt.
- Cần có hồ sơ ghi chép, để chứng minh rằng tất cả các quy trình lấy mẫu, kiểm tra và kiểm nghiệm cần thiết đều đã thực sự được tiến hành, và bất kỳ sai lệch nào so với quy trình đều đã được ghi đầy đủ vào hồ sơ và được điều tra.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

II/ Hướng dẫn của BHYT về KTCL dược liệu

- Phải ghi lại kết quả kiểm tra và kiểm nghiệm theo tiêu chuẩn đối với các dược liệu, nguyên vật liệu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm và thành phẩm.
- Cần lưu giữ đủ lượng mẫu lưu của dược liệu, nguyên vật liệu, bán thành phẩm và thành phẩm để có thể kiểm nghiệm sản phẩm sau này nếu cần thiết

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

II/ Hướng dẫn của BYT về KTCL dược liệu

Khu vực kiểm tra chất lượng

- Khu vực kiểm nghiệm phải được tách biệt khỏi khu vực sản xuất. Những khu vực tiến hành phép thử sinh học, vi sinh phải cách biệt nhau.
- Phòng kiểm tra chất lượng phải được thiết kế phù hợp với các hoạt động sẽ tiến hành tại đó, phải có diện tích đủ rộng để tránh sự lẫn lộn, nhiễm chéo, và đủ để bảo quản mẫu, chất chuẩn, dung môi, thuốc thử và hồ sơ

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

II/ Hướng dẫn của BYT về KTCL dược liệu

Tiêu chuẩn chất lượng

Các nguyên liệu ban đầu, sản phẩm trung gian, bán thành phẩm, thành phẩm phải có đầy đủ tiêu chuẩn và phương pháp phân tích. Các nguyên liệu ban đầu phải có tiêu chuẩn phù hợp với Dược điển Việt Nam, tiêu chuẩn cơ sở và quy định về chất lượng, vệ sinh của Bộ Y tế

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

II/ Hướng dẫn của BYT về KTCL dược liệu

Tiêu chuẩn chất lượng

➤ Tiêu chuẩn đối với nguyên liệu ban đầu và nguyên liệu bao gói

- Tên được đặt (nếu có thể nêu cả tên INN) và mã số nội bộ. Đối với dược liệu phải có các thông tin tối thiểu (tên dược liệu, tên khoa học, phần được sử dụng), cảm quan.
- Tham chiếu đến chuyên luận của Dược điển, nếu có.
- Định tính, định lượng, giới hạn cho phép

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

II/ Hướng dẫn của BYT về KTCL dược liệu

Tiêu chuẩn chất lượng

➤ Tiêu chuẩn đối với sản phẩm trung gian và bán thành phẩm

Cần có tiêu chuẩn đối với các sản phẩm trung gian và bán thành phẩm. Nếu sản phẩm đó được mua hay gửi đi, hoặc nếu số liệu thu được từ sản phẩm trung gian được dùng để đánh giá thành phẩm. Các tiêu chuẩn phải tương tự như các tiêu chuẩn nguyên liệu ban đầu hoặc thành phẩm, nếu phù hợp

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

II/ Hướng dẫn của BYT về KTCL dược liệu

Tiêu chuẩn chất lượng

➤ *Tiêu chuẩn thành phẩm*

- Tên sản phẩm và mã tham khảo nếu có;
- Tên thành phần/hoạt chất;
- Công thức hoặc tham chiếu công thức;
- Mô tả dạng bào chế và chi tiết đóng gói;
- Hướng dẫn lấy mẫu và kiểm nghiệm, hoặc tham chiếu đến quy trình thực hiện;
- Yêu cầu về định tính và định lượng, với giới hạn cho phép;
- Điều kiện bảo quản và các thận trọng nếu có;
- Hạn dùng

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

II/ Hướng dẫn của BYT về KTCL dược liệu

Tiêu chuẩn chất lượng

➤ Tiêu chuẩn thành phẩm

Phải có các phép thử cho các *thành phần hoạt chất có thể định tính và định lượng* được trong các phép thử kiểm tra chất lượng thành phẩm. Cần có các phép thử xác định *giới hạn cho phép của dư chất các chất được sử dụng để bảo quản, tẩy rửa* (nếu có) và các phụ liệu tham gia vào quá trình chế biến dược liệu

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

- 1 Lấy mẫu dược liệu
- 2 Những quy định chung về kiểm tra chất lượng dược liệu
- 3 Phép thử xác định chiết kiệt alcaloid
- 4 Định lượng aldehyd trong tinh dầu
- 5 Định lượng cineol trong tinh dầu
- 6 Định lượng taninoid trong dược liệu
- 7 Định lượng tinh dầu trong dược liệu
- 8 Các phép thử của tinh dầu
- 9 Dầu béo
- 10 Xác định các chất chiết được trong dược liệu
- 11 Xác định tạp chất lẫn trong dược liệu

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

12 Xác định tỷ lệ vụn nát của dược liệu

13 Xác định hàm lượng nước bằng phương pháp cất với dung môi

15 Cấn khô của các chất chiết được trong dược liệu

16 Mất khối lượng do làm khô của các chất chiết được trong dược liệu

17 Dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật nhóm clor hữu cơ, nhóm phosphor hữu cơ và nhóm pyrethroid

18 Định tính dược liệu và các chế phẩm bằng kính hiển vi

19 Xác định chỉ số trương nở

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐĐVN IV về KTCL dược liệu

1. Lấy mẫu dược liệu:

Lấy mẫu dược liệu là việc lựa chọn, thu thập các mẫu dược liệu cho việc kiểm tra chất lượng. Mức độ đại diện của các mẫu dược liệu được lấy có ảnh hưởng trực tiếp đến độ chính xác và độ đúng của việc kiểm tra.

Các yêu cầu chung về việc lấy mẫu dược liệu như sau

1.1. Kiểm tra trước khi lấy mẫu

- Kiểm tra đối chiếu tên và nguồn gốc nguyên liệu;
- Kiểm tra đặc điểm và hình dạng bao gói;
- Kiểm tra sự nguyên vẹn, sạch sẽ, mức độ nhiễm mốc và tạp chất lạ của bao bì.

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐĐVN IV về KTCL dược liệu

1. Lấy mẫu dược liệu:

1.1. Kiểm tra trước khi lấy mẫu

- Các bao gói không bình thường cần được kiểm tra riêng một cách kỹ càng.
- Ghi chép chi tiết kết quả kiểm tra

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐĐVN IV về KTCL dược liệu

1.2. Cách thức lấy mẫu:

1.2.1. Cách thức:

- Tổng số bao gói < 5 : Lấy mẫu từng bao gói.
 - Dưới 100: Lấy mẫu 5 bao gói.
 - Từ 100 đến 1000: Lấy mẫu 5 % tổng số bao gói.
 - Trên 1000: Lấy 50 bao gói + 1% của tổng số bao gói vượt quá so với 1000 bao gói.
 - Dược liệu quý: Lấy mẫu từng bao gói, không số lượng
- Dược liệu được lấy ở trên, giữa và cuối của mỗi bao gói (đối với bao gói lớn thì lấy sâu 10 cm dưới bề mặt).

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

1.2.2. Khối lượng mẫu lấy:

- Dưới 5 kg: số lượng mẫu lấy ≥ 3 lần số lượng thử nghiệm.
- Trên 5 kg:
 - Thuốc thông thường: 250 g đến 500 g;
 - Thuốc bột: 200 g;
 - Thuốc quý: 5 g đến 10 g (trừ chỉ dẫn trong chuyên luận).

1.3. Tạo mẫu đồng nhất

Mẫu sau khi lấy được trộn đều để có một mẫu đồng nhất dùng cho thử nghiệm. Nếu khối lượng mẫu đồng nhất lớn hơn vài lần so với mẫu thử nghiệm thì làm một mẫu trung bình.

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐĐVN IV về KTCL dược liệu

1.3. Tạo mẫu đồng nhất

- Kích thước nhỏ: san bằng mẫu thành hình vuông, chia mẫu theo 2 đường chéo thành 4 phần bằng nhau. Lấy 2 phần đối diện và trộn đều. Làm lại thao tác chia 4 cho đến khi thu được số lượng vừa đủ để làm mẫu thử và mẫu lưu.
- Kích thước lớn: lấy mẫu trung bình bằng phương pháp khác thích hợp.

Khối lượng của mẫu đồng nhất hoặc mẫu trung bình ≥ 3 lần số lượng của mẫu đem thử nghiệm và chia làm 3 phần: phân tích, kiểm tra và mẫu lưu (ít nhất 01 năm).

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

2. Quy định chung

- Sử dụng các mô tả của chuyên luận, của mẫu đối chiếu (đã đạt yêu cầu chất lượng theo chuyên luận riêng) để xác nhận kết quả kiểm nghiệm.
- Nếu dược liệu được kiểm tra đã bị vụn nát thì dược liệu đó vẫn phải đáp ứng các yêu cầu chung, trừ yêu cầu về MÔ TẢ trong chuyên luận tương ứng.
- Nếu dược liệu đòi hỏi phải được làm thành bột trước khi định tính, định lượng thì phải tán dược liệu đó thành bột, rây và trộn đều như được mô tả trong *Phụ lục 3.5 (Cỡ bột và rây)* và trong chuyên luận riêng.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

2. Quy định chung

2.1. “Mô tả”: hình thái, kích thước, màu sắc, mùi vị, các đặc điểm của bề mặt, vết bẻ hay mặt cắt của dược liệu hoặc đặc điểm thể chất của dược liệu.

a. “*Hình thái*”: là hình dạng của dược liệu khô. Thông thường dược liệu được quan sát mà không cần xử lý trước. Các loại dược liệu là lá hay hoa bị nhăn nheo, khô quăn có thể được làm ẩm, làm mềm và trải phẳng trước khi quan sát. Đối với một vài loại quả và hạt nếu cần có thể được làm mềm và loại bỏ vỏ hạt để kiểm tra đặc điểm bên trong.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

2. Quy định chung

2.2. “Mô tả”:

b. “*Kích thước*”: chiều dài, đường kính và độ dày. Cho phép một vài mẫu có giá trị **hơi** cao hơn hoặc thấp hơn giá trị đã xác định. Sử dụng thước đo mm. Đối với hạt hay vật có kích thước nhỏ, xếp 10 mẫu gần nhau thành hàng trên một tờ giấy, đo và tính giá trị trung bình.

c. “*Màu sắc*”: quan sát bằng mắt thường, ánh sáng ban ngày. Màu có thể được mô tả bằng các sắc độ như “**hơi**”, “**đậm**” hay “**nhạt**” (hơi vàng, vàng đậm, vàng nhạt). Nếu màu phối hợp của hai màu thì màu chính ghi trước.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

2. Quy định chung

2.2. “Mô tả”:

d. Đặc điểm bên ngoài, bề mặt vết bẻ hay cắt ngang của dược liệu: quan sát trên dược liệu chưa sơ chế.

e. “Mùi”: kiểm tra bằng cách ngửi trực tiếp hoặc sau khi bẻ gãy và vò nát, có thể ngửi sau khi làm ẩm dược liệu bằng nước nóng.

f. “Vị” của dược liệu được kiểm tra bằng cách nếm trực tiếp dược liệu hoặc nếm dịch chiết nước.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐĐVN IV về KTCL dược liệu EUCALYPTUS (FEUILLE D')

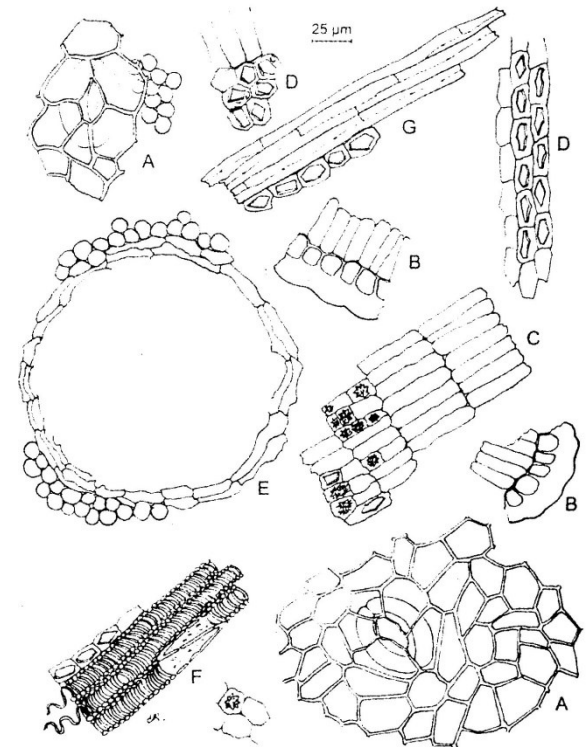
2. Quy định chung

2.3. Định tính:

a. Dựa theo kinh nghiệm: sự chìm / nổi trong nước, tiếng nổ, màu của ngọn lửa hay khói và mùi khi đốt cháy

b. Phương pháp vi học: quan sát dưới kính hiển vi. (Phụ lục 12.18)

Eucalypti folium



- | | |
|---|--------------------------------|
| A. Cellules épidermiques à paroi épaissie et stomates anomocytiques. vues de face | E. Poche sécrétrice schizogène |
| B. Epiderme recouvert d'une cuticule épaisse. vu en section transversale | F. Vaisseaux de bois |
| C. Parenchyme palissadique | G. Fibres |
| D. Cellules à prisme ou macle d'oxalate de calcium | |

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐĐVN IV về KTCL dược liệu

2. Quy định chung

2.3. Định tính:

c. Xác định các chỉ số: độ tan, tỉ trọng, chiết xuất, năng suất quay cực v.v... của các dược liệu (Phụ lục 6).

d. Phản ứng hóa học:

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

2. Quy định chung

2.3. Định tính:

e. Sắc ký: SKLM, SKK, SKLHNC ... so sánh với chất chuẩn hay thành phần trong dược liệu chuẩn (theo chuyên luận dược liệu cụ thể).

f. Phát huỳnh quang: của bề mặt hay mặt cắt dược liệu hoặc của dịch chiết dược liệu ở điều kiện thường hay sau khi cho tác dụng với acid, kiềm hay thuốc thử. Trừ khi có quy định riêng trong chuyên luận, mẫu thử được quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 365 nm, cách nguồn sáng khoảng 10 cm.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

2. Quy định chung

2.3. Định tính:

g. Vi thăng hoa: đặt một vòng kim loại ϕ 2 cm, cao 8 mm lên một tấm kim loại mỏng có kích thước hơi lớn hơn. Trải một lớp mỏng bột dược liệu trong vòng kim loại và đậy kín bằng một phiến kính bên trên đặt một miếng bông tẩm nước lạnh. Đặt tấm kim loại đã có dược liệu này lên một lưới amiant có 1 lỗ tròn đường kính khoảng 2 cm sao cho vòng kim loại có dược liệu nằm trên lỗ này. Đun nóng nhẹ đến khi bột dược liệu cháy xém. Quan sát hình dạng và màu sắc của tinh thể thăng hoa trên phiến kính bằng kính hiển vi và/hoặc phản ứng hóa học thích hợp.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

2. Quy định chung

2.4. Thử tinh khiết :

- a. Mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6 hay 12.13).
- b. Tro toàn phần và tro không tan trong acid hydrochloric (Phụ lục 9.7 và 9.8).
- c. Xác định Tạp chất lẫn trong dược liệu: Đất, đá, rơm rạ, cây cỏ khác, các bộ phận khác của dược liệu, các dược liệu bị biến màu, hư thối (Phụ lục 12.11).
- d. Tỷ lệ vụn nát của dược liệu (Phụ lục 12.12).
- e. Hàm lượng kim loại nặng (Phụ lục 9.4.11).
- f. Dư lượng các chất bảo vệ thực vật (Phụ lục 12.17).

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

2. Quy định chung

2.4. Thử tinh khiết :

g. Xác định chất chiết được là xác định hàm lượng các chất trong dược liệu có thể chiết được bằng dung môi (nước, ethanol hay một dung môi khác) (Phụ lục 12.10).

2.5. Định lượng:

Xác định hàm lượng của một hay một số chất có trong dược liệu bằng phương pháp hóa học, lý học hoặc sinh học. Định lượng bao gồm cả việc xác định hàm lượng chất béo (Phụ lục 12.9), tinh dầu (Phụ lục 12.7) và xác định hoạt lực bằng các phép thử sinh học.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ PL 12 ĐDVN IV về KTCL dược liệu

PL 12.3. PHÉP THỬ XÁC ĐỊNH CHIẾT KIỆT ALCALOID

1. Alcaloid chiết bằng nước hoặc EtOH - nước:

- Sau khi chiết ít nhất 3 lần, lấy 0,1 ml đến 0,2 ml của dịch chiết tiếp theo sau khi đã acid hoá bằng HCl 2 M (TT), thêm 0,05 ml kali tetraiodomercurat (TT) (Mayer) hoặc thêm 0,05 ml kali iodobismuthat (TT) (Dragendorff).
- Không được có tủa hay tạo dung dịch đục.
- Trường hợp dung môi chiết có độ cồn lớn hơn 25 % trở lên thì sau khi acid hoá, cần bay hơi hết dung môi rồi mới thêm thuốc thử tạo tủa.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

III/ Phụ lục 12

PL 12.3. PHÉP THỬ XÁC ĐỊNH CHIẾT KIỆT ALCALOID

2. Alcaloid chiết bằng dung môi hữu cơ

- Sau khi chiết ít nhất 3 lần, lấy 1 ml đến 2 ml dịch chiết tiếp theo, thêm 1 ml đến 2 ml HCl 0,1 M (TT), bay hơi hết dung môi hữu cơ, chuyển dịch vào một ống nghiệm và thêm 0,05 ml dung dịch kali tetraiodomercurat (TT) (Mayer) hoặc thêm 0,05 ml dung dịch kali iodobismuthat (TT) (Dragendorff) đối với các alcaloid thuộc họ Cà hoặc thêm 0,05 ml dung dịch iod-kali iodid (TT) (Bouchardat) đối với emetin. Không được thấy có tủa đục rõ tạo thành trong dung dịch.

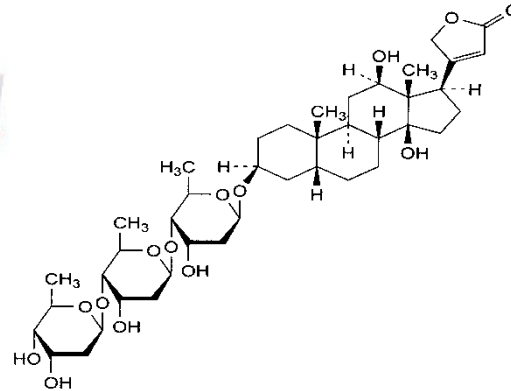
KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỠC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

IV/ Chuyên luận / TCCS của hoạt chất nguồn gốc
dược liệu

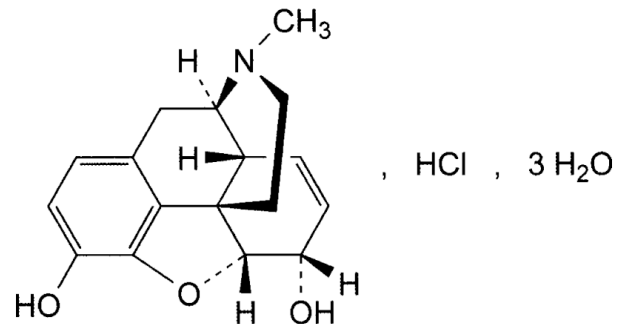
- DĐVN V: 330 chuyên luận DL (tăng 47), 19 chuyên luận cao DL & Tinh dầu (tăng 10)
- DĐTQ 2005
- DĐ Nhật XIV
- EP 8.0
- BP 2013

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

IV/ Chuyên luận / TCCS của hoạt chất nguồn gốc dược liệu



Digitalis lanata - Scrophulariaceae (Digoxin – BP 2013)



Papaver somniferum - Papaveraceae
(Morphin – ĐĐVN IV, BP 2013)

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

IV/ Chuyên luận / TCCS của hoạt chất nguồn gốc dược liệu



Ruscus aculeatus L (Phân đoạn flavonoid chứa 90 % diosmin và 10% hesperidin – BP 2013)



Centella asiatica - Apiaceae

- Rau má – ĐĐVN IV,
- Centella, 6% triterpenoid toàn phần tính theo asiaticosid - BP 2013)

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

IV/ Chuyên luận / TCCS của hoạt chất nguồn gốc dược liệu

Cynara scolymus - Asteraceae

- Actisô – ĐĐVN IV, BP 2013
- CHOPHYTOL ®

Ginkgo biloba – BP 2013

0,5% flavonoid dưới dạng flavon glycosid (M = 757)

4.1. Tên dược liệu

***Capsicum annuum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser**

Giống	Loài	Thứ	Tác giả
-------	------	-----	---------

4.2. Bộ phận dùng – trạng thái:

- Toàn thân trên mặt đất, vỏ thân, lá, quả, thân rễ, rễ, lá đài,
- Khô, tươi

4.3. Mô tả:

4.4. Vi học (Bột):

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

IV/ Chuyên luận / TCCS của hoạt chất nguồn gốc dược liệu

4.5. Độ ẩm

4.6 Tro (toàn phần – không tan trong acid)

4.7 Tạp chất:

4.8. Dư lượng hóa chất BVTV

4.9. Định tính

4.10. Định lượng

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

IV/ Chuyên luận / TCCS của hoạt chất nguồn gốc dược liệu

4.10. Định lượng

- PP đo tuyệt đối: không cần chất chuẩn
- PP thể tích: acid toàn phần trong bôm Tolu (acides totaux / baume du Tolu); ĐL alcaloid / mt khan; PP Iod
- PP chưng cất: các dược liệu chứa tinh dầu
 - PP so sánh: cần có chất chuẩn
- PP quang phổ UV-Vis: thường ĐL hợp chất toàn phần trong hỗn hợp, gia tăng tính đặc hiệu nếu dùng phản ứng tạo màu (EP thường dùng $A_{1\lambda}^1$ thay cho việc dùng CĐC)

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

IV/ Chuyên luận / TCCS của hoạt chất nguồn gốc dược liệu

4.10. Định lượng

- PP so sánh: cần có CĐC
- PP quang phổ UV-Vis: phổ biến thường ĐL hợp chất toàn phần trong hỗn hợp, gia tăng tính đặc hiệu nếu dùng phản ứng tạo màu (EP thường dùng $A_{1\lambda}^1$ thay cho việc dùng CĐC)

Ví dụ: ĐL alcaloid tp / quinquina; ĐL flavonoid tp; ĐL tanin; ĐL glycosid tim; ĐL dẫn xuất hydroxy-anthracen

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

IV/ Chuyên luận / TCCS của hoạt chất nguồn gốc dược liệu

4.10. Định lượng

➤ PP so sánh: cần có CĐC

- HPLC-UV detector: phổ biến và đặc hiệu vì có quá trình tách

Ví dụ: cafein / trà; allicine / tỏi; alcaloid / opium;
flavonol / Ginkgo

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

IV/ Chuyên luận / TCCS của hoạt chất nguồn gốc dược liệu

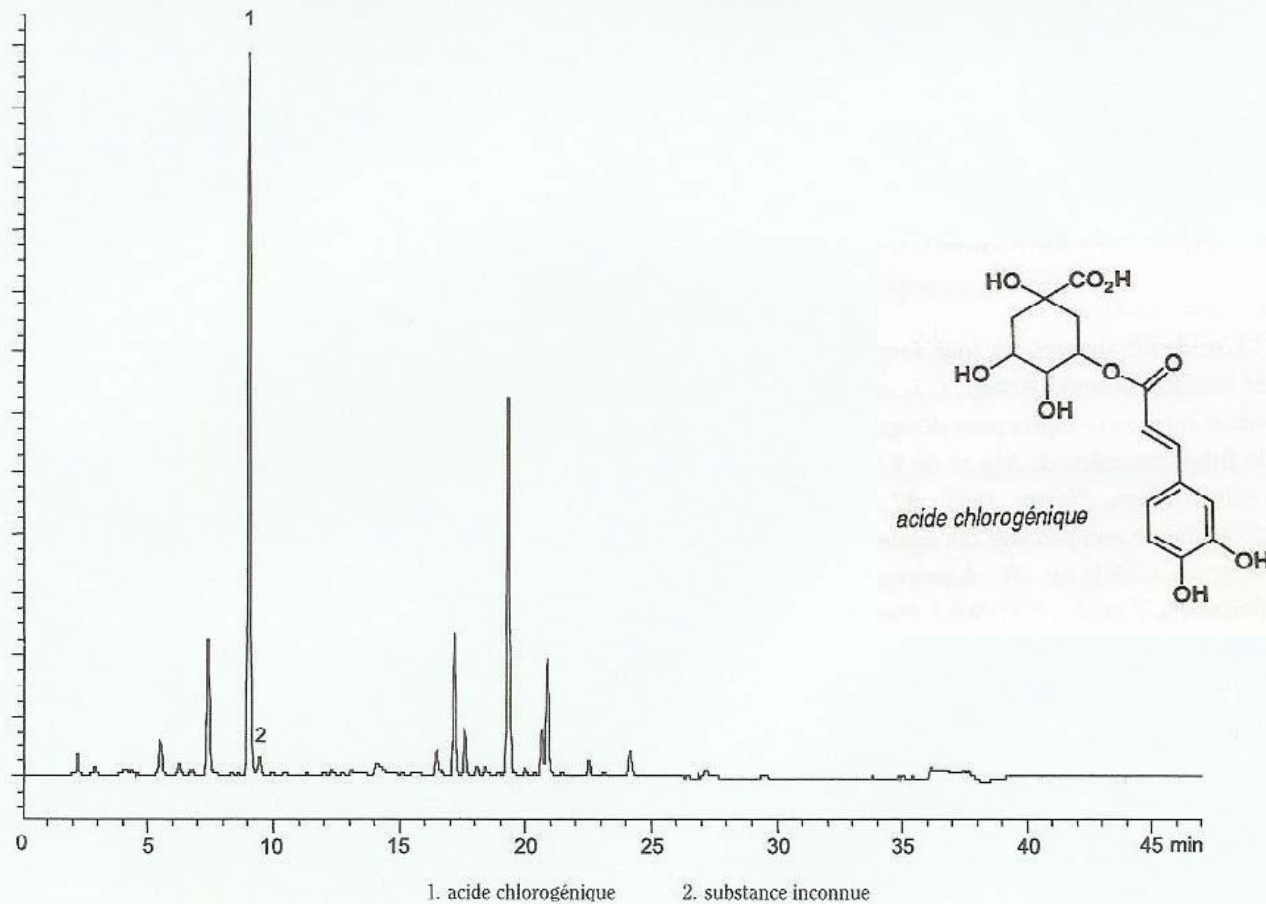
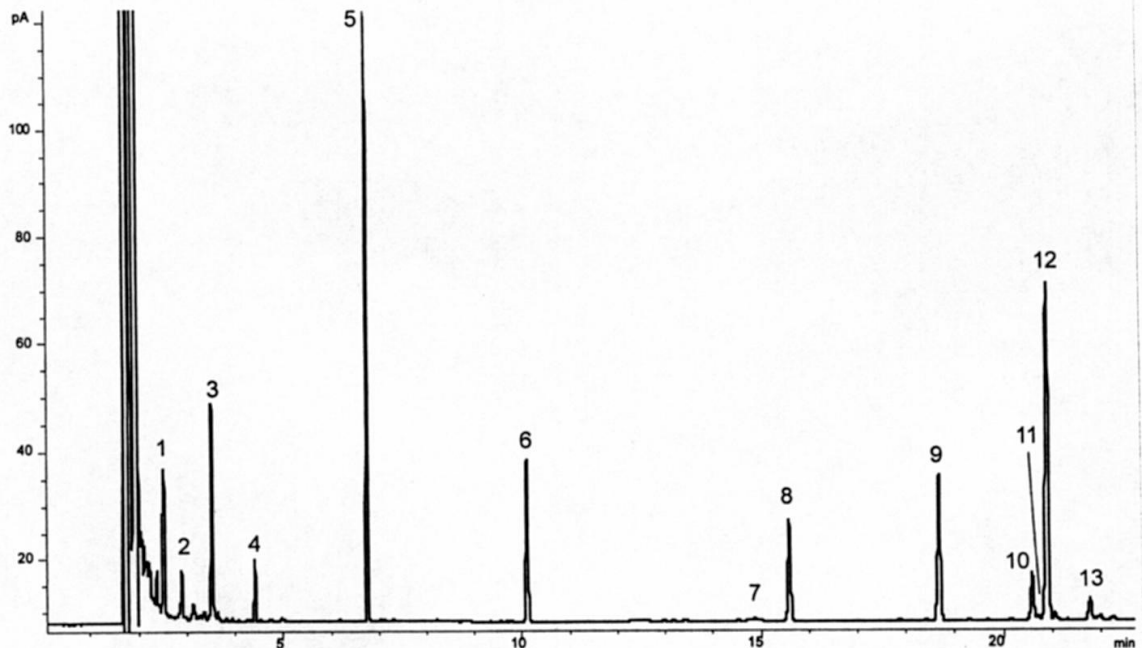


Figure 1866-1. – Chromatogramme pour le dosage de la feuille d'artichaut : solution à examiner

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

IV/ Chuyên luận / TCCS của hoạt chất nguồn gốc dược liệu

- GC-FID: ĐL các hợp chất bay hơi (anéthol, menthol, cineol ..) hoặc tạo dẫn xuất ester của acid béo ...



1. methyl caproate
2. methyl caprylate
3. methyl pelargonate
4. methyl caprate
5. methyl laurate

6. methyl myristate
7. methyl palmitoleate
8. methyl palmitate
9. methyl margarate

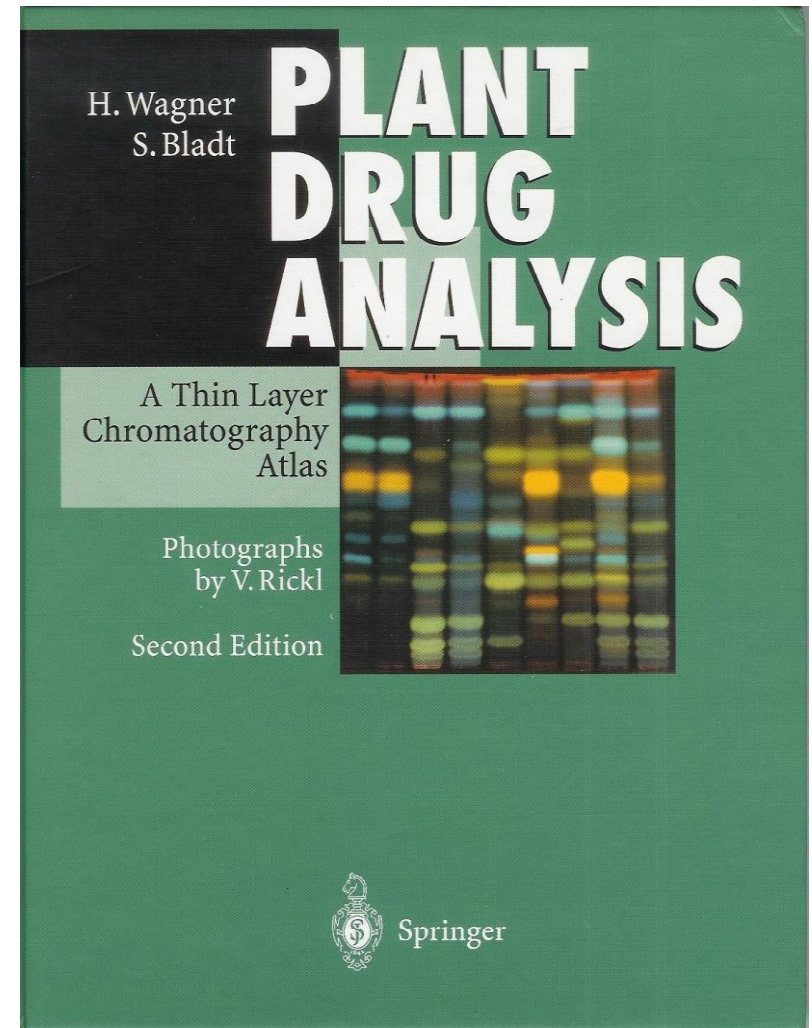
10. methyl linoleate
11. methyl linolenate
12. methyl oleate
13. methyl stearate

Figure 1848.-1.— Chromatogram of saw palmetto fruit for the assay of total fatty acids

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

V/ Các kỹ thuật phân tích

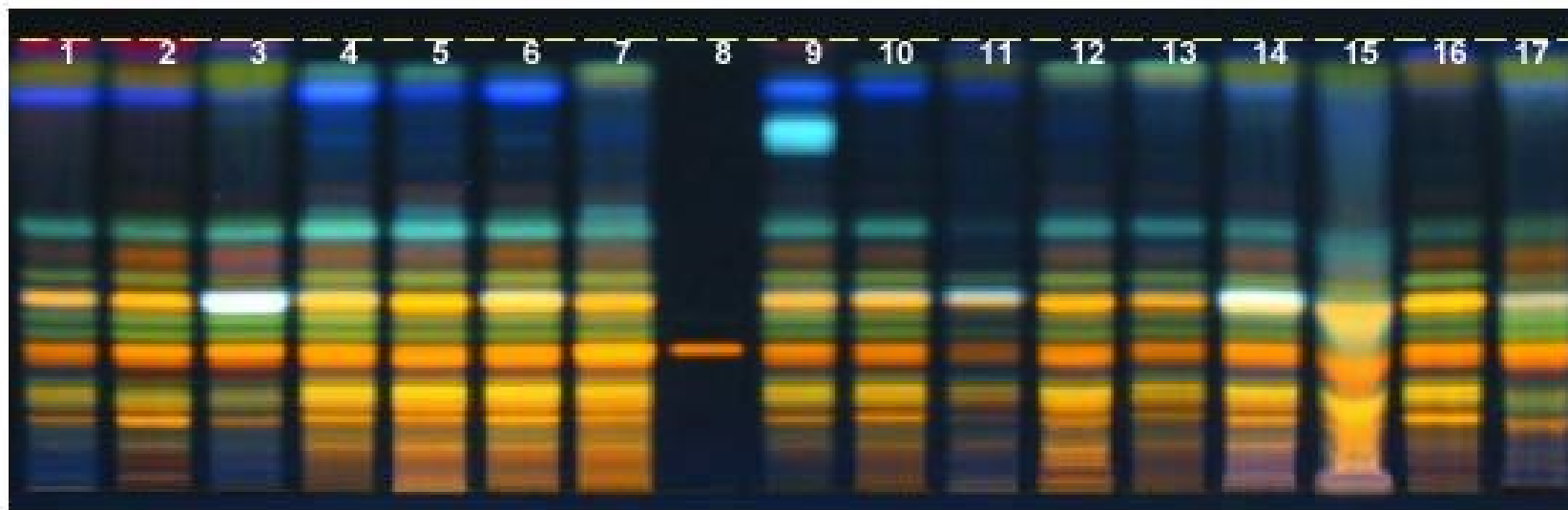
- SKLM + PUHH
- SKLHNC: dấu vân tay
- SKK: dấu vân tay



KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

V/ Các kỹ thuật phân tích

- SKLM + PUHH: Ginkgo



c) UV 366nm, after derivatization with natural products reagent/PEG

1, 2: Ginkgo leaf, 3: Ginkgo leaf capsule (freeze dried; 1.2-1.8% flavonoids; US), 4: Ginkgo leaf extract powder (Italy), 5: Ginkgo leaf extract powder (China), 6: Ginkgo leaf extract powder (France), 7: Ginkgo leaf extract powder (China), 8: Rutin, 9: Ginkgo leaf extract capsule (60 mg) w/gotu kola (US), 10: Ginkgo leaf extract capsule (60 mg; US), 11: Ginkgo leaf extract tablet (yielding 9 mg flavone glycosides; Switzerland), 12: Ginkgo leaf extract tablet (120 mg; US), 13: Ginkgo leaf extract tablet (120 mg; US), 14: Ginkgo tincture (1:5 dry leaf; US), 15: Ginkgo tincture (1:1 fresh leaf; US), 16: Ginkgo tincture (1:10 fresh leaf, Switzerland: current batch), 17: Ginkgo tincture (1:10 fresh leaf, Switzerland: 2 years past expiration date)

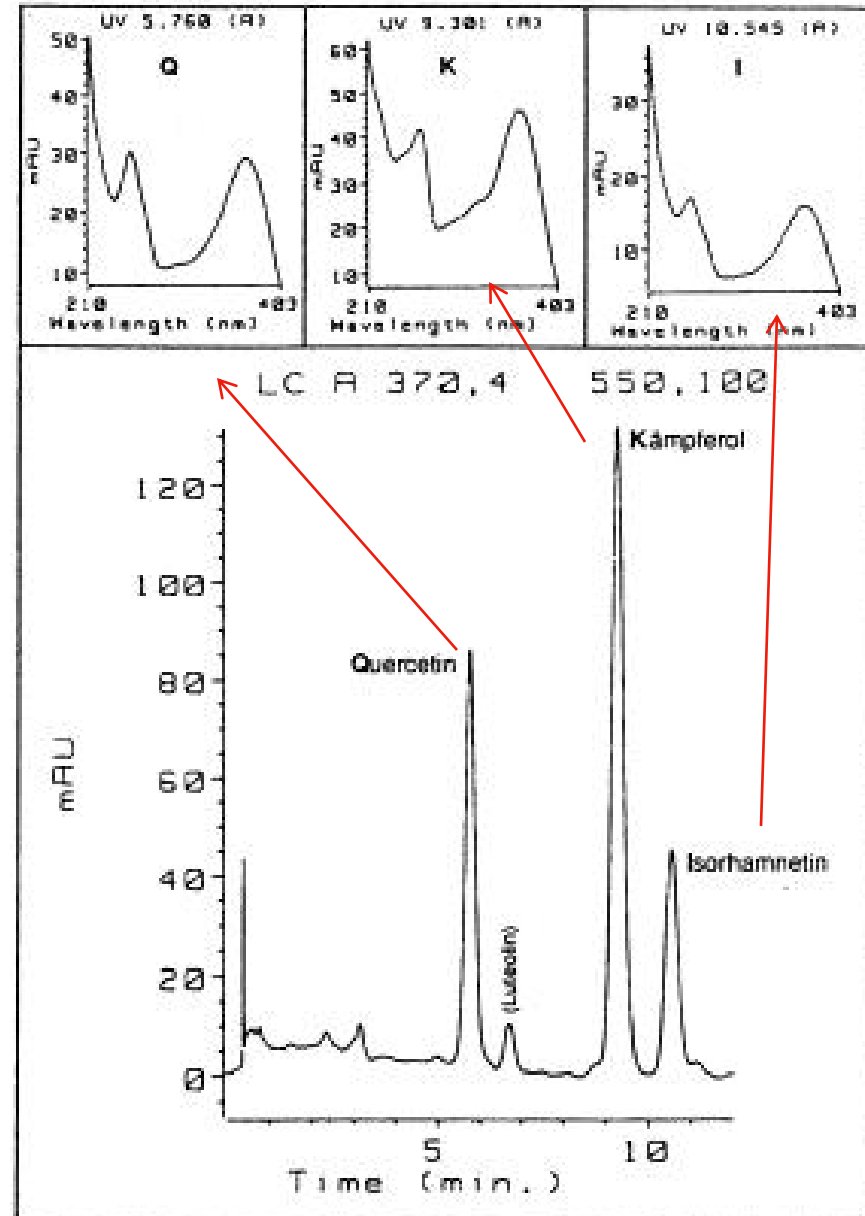
KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

V/ Các kỹ thuật phân tích

- SKLHNC

Ginkgo leaf: EP monograph
N°1828

– flavonoid dưới dạng flavon
glycosid ($M = 756.7$): ?
22,0 - 27,0% (cao khô);



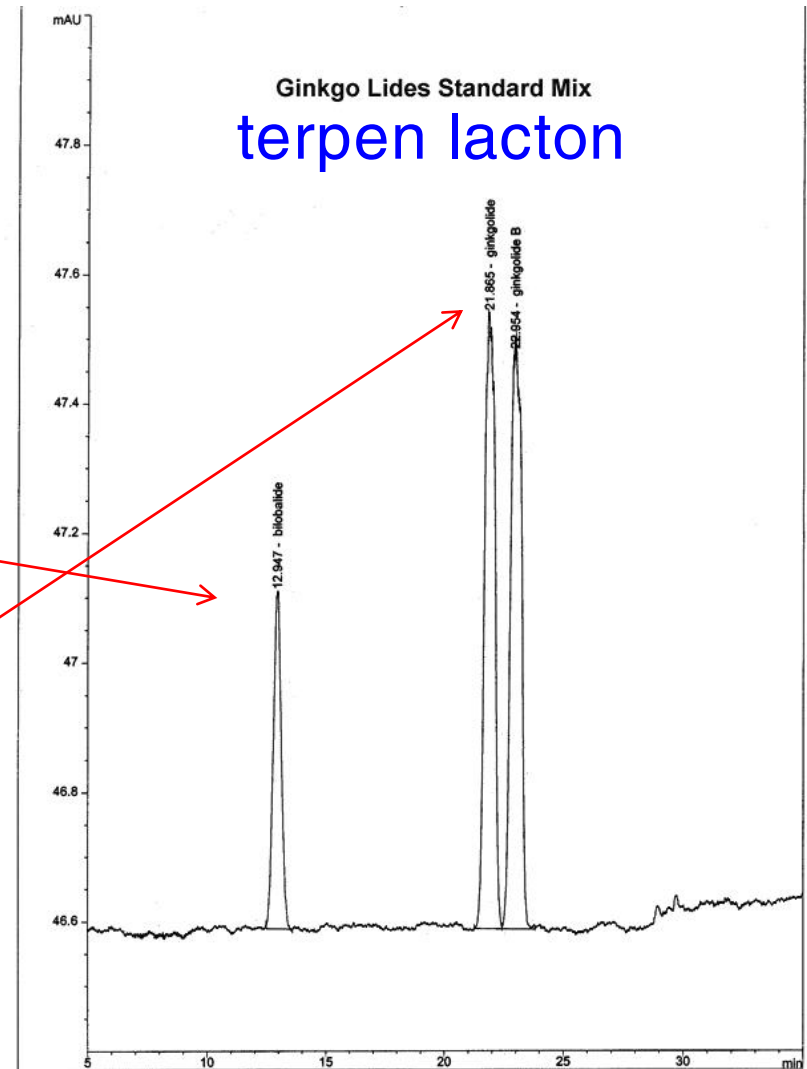
KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

V/ Các kỹ thuật phân tích

- SKLHNC

Ginkgo leaf: EP monograph
N°1828

- *bilobalide*: 2,6 – 3,2%
(cao khô);
- *ginkgolide A, B and C*: 2,8 – 3,4% (cao khô);
- acid *ginkgolic* ≤ 5 ppm
(cao khô).



KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

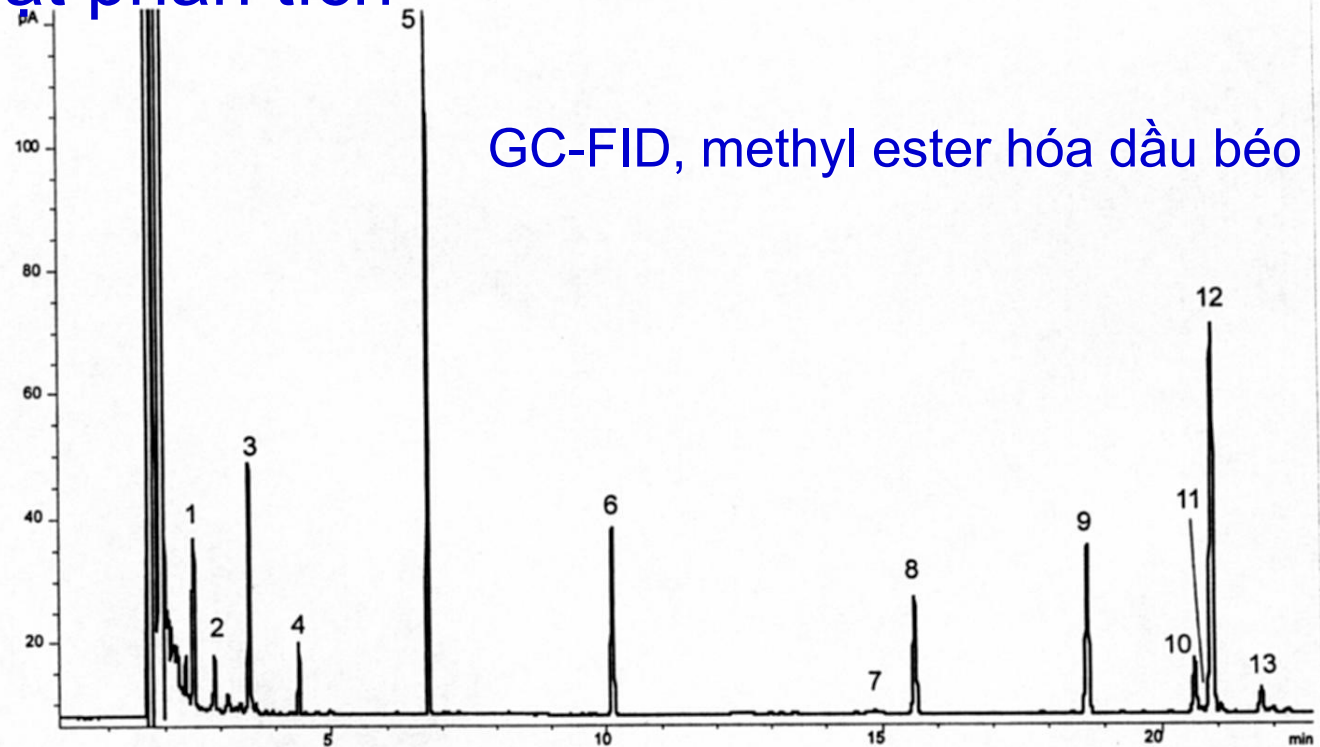
V/ Các kỹ thuật phân tích



- *Sabal serrulata* – Palmaceae (saw palmetto fruits): benign prostatic hyperplasia

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DỪNG, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

V/ Các kỹ thuật phân tích



1. methyl caproate

2. methyl caprylate

3. methyl pelargonate

4. methyl caprate

5. methyl laurate

6. methyl myristate

7. methyl palmitoleate

8. methyl palmitate

9. methyl margarate

10. methyl linoleate

11. methyl linolenate

12. methyl oleate

13. methyl stearate

Figure 1848.1.— Chromatogram of saw palmetto fruit for the assay of total fatty acids

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

V/ Các kỹ thuật phân tích



- *Illicium verum* Hook.f. Illiciaceae (Đại hồi)
- DĐVN IV: tinh dầu $\geq 7,0\%$ (dược liệu khô),

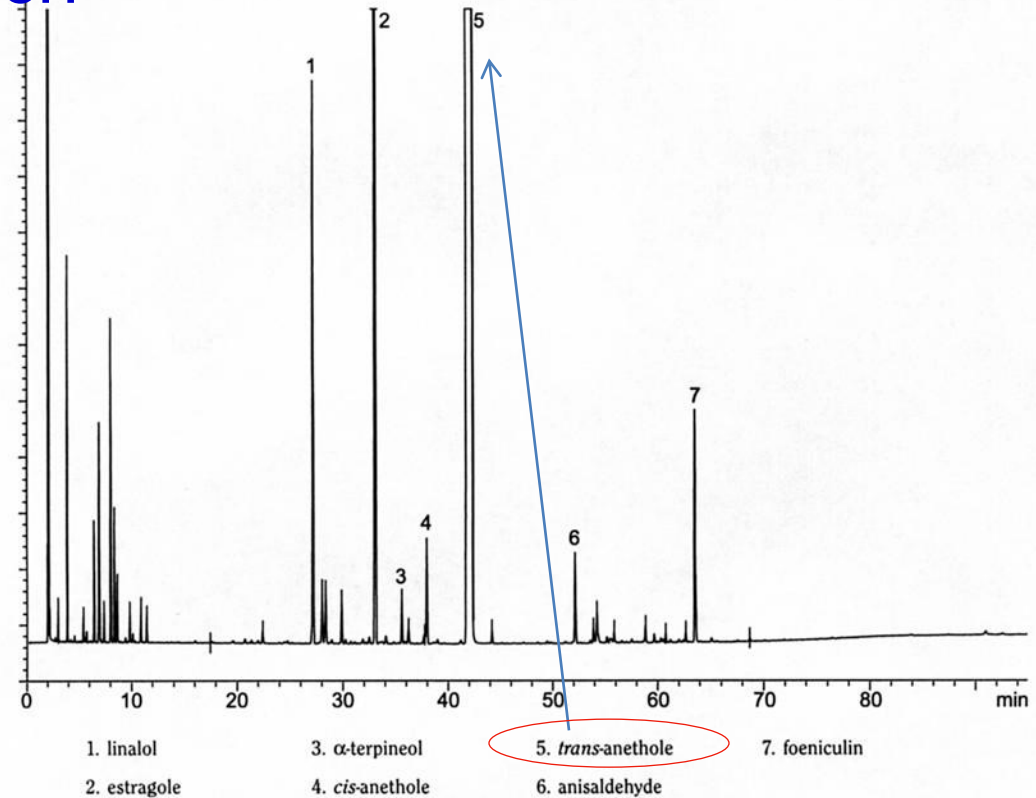


Figure 2108.-1. – Chromatogram for the test for chromatographic profile of star anise oil

- EP 8.0 (No. 1153): ≥ 70 mL/kg of essential oil (anhydrous drug); $\geq 86,0\%$ of trans-anethole in the essential oil.

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

- Phải KTCL hoạt chất và thuốc từ dược liệu chứa hoạt chất: **Khó (phương pháp đặc hiệu, chất đối chiếu ?)**
- Vấn đề lựa chọn phương pháp phân tích và nguồn chất đối chiếu trong từng trường hợp đòi hỏi kiến thức toàn diện về hóa thực vật và phân tích-kiểm nghiệm
- Cần thấy rõ tầm quan trọng của quy trình phân tích sắc ký (nhất là **sắc ký đồ dầu vân tay**) mới cho phép định tính và định lượng đặc hiệu để tìm được tỉ lệ tương đối của các hoạt chất trong hỗn hợp này (DL, TPCN, ...)

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

- KTCL hoạt chất và thuốc từ dược liệu chứa hoạt chất: **Vấn đề Khó** (nguồn chất đối chiếu ?)
- Vấn đề lựa chọn phương pháp phân tích và CĐC là tùy từng trường hợp và cần thiết phải có kiến thức chuyên sâu về Hoá thực vật và Hoá phân tích
- Xây dựng quy trình phân tích bằng HPLC cho phép ĐT và ĐL một chất trong hỗn hợp là quan trọng trong phân tích dược liệu (dĩ nhiên trong chừng mực của một số hợp chất không quá phức tạp) và cho phép so sánh giữa các lô

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

Theo “Hướng dẫn quốc gia về Cảnh giác dược” (2015, BYT), Báo cáo về giám sát chất lượng thuốc y học cổ truyền” [4]

a) Đối với dược liệu

- Dược liệu không đạt tiêu chuẩn chủ yếu về độ ẩm, tạp chất, định tính, hàm lượng hoạt chất.
- Dược liệu có chứa các chất nguy hại: acid aristolochic (tìm thấy trong Phòng kỷ, Mộc thông, Tế tân, ...), β -asaron (tìm thấy trong Thạch xương bồ), aflatoxin, dư lượng thuốc bảo vệ thực vật, kim loại nặng. Một số dược liệu được nhuộm màu, tẩm hóa chất để làm “đẹp” như Hồng hoa, Chi tử nhuộm rhodamin B, ...

KIỂM NGHIỆM ĐỒNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

a) Đối với dược liệu

- Dược liệu giả: là các dược liệu có hình thái mô tả gần giống với dược liệu thật nhưng không có các đặc điểm thực vật và hoá học giống với dược liệu thật, không đúng bộ phận dùng hay bị trộn lẫn dược liệu thật với thành phần khác theo các tỷ lệ khác nhau nhưng vẫn lấy tên là dược liệu thật.
- Dược liệu trộn các chất khác: trộn các chất làm tăng màu, làm tăng khối lượng.
- Dược liệu chế biến chưa đúng quy định có thể gây tác dụng có hại.
- Dược liệu mốc mọt hoặc dùng thuốc bảo quản thực vật không cho phép

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

b) Đối với thuốc đông y, thuốc từ dược liệu

- Thuốc đông y, thuốc từ dược liệu chủ yếu không đạt giới hạn nhiễm khuẩn; độ ẩm; định tính, định lượng hoạt chất; các chỉ tiêu về kỹ thuật bào chế như độ rã, đồng đều khối lượng
- Thuốc đông y, thuốc từ dược liệu giả: việc trộn các thuốc tân dược vào thuốc cổ truyền rất khó phát hiện, ngay cả khi đem kiểm nghiệm, vì trong thuốc có rất nhiều thành phần, đòi hỏi phương tiện kiểm nghiệm hiện đại, tốn thời gian và chi phí.
- Thuốc trộn trái phép tân dược (thành phần có hoạt chất tân dược nhưng không công bố trên nhãn).

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

c) Xu hướng nguy tạo Thuốc Dược liệu - TPCN

✓ Sản phẩm điều trị hay hỗ trợ điều trị đái tháo đường

Việc phân tích gặp nhiều khó khăn do nền mẫu chế phẩm từ dược liệu phức tạp. Các dược chất glipizid (GLPZ), gliclazid (GLCZ), glimepizid (GLMZ) và glibenclamid (GLBC) có liều dùng thấp, giá rẻ và phổ biến trên thị trường nên rất dễ bị trộn trái phép trong các chế phẩm từ dược liệu. Ngoài ra hai dược chất Pioglitazon (PIO) và Rosiglitazon (ROSI) đã được khuyến cáo sử dụng thận trọng và chống chỉ định trong nhiều trường hợp do có nhiều tác dụng không mong muốn nghiêm trọng nên việc KTCL thường tập trung việc phát hiện các chất này.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

c) Xu hướng nguy tạo Thuốc Dược liệu - TPCN

✓ Nhóm độc tố Aflatoxin:

Aflatoxin là một nhóm độc tố do một số loại nấm mốc, chủ yếu thuộc chi *Aspergillus* tạo ra gây ra nhiều bệnh và tổn thương cơ quan ở người cũng như súc vật khi ăn phải thực phẩm, nông sản, thức ăn chăn nuôi nhiễm nấm mốc.

Aflatoxin B1 (AFB1) là chất có độc tính mạnh nhất, là tác nhân gây ung thư nguồn gốc tự nhiên thuộc nhóm 1 (IARC, 1993). Aflatoxin dễ hình thành trong điều kiện giàu tinh bột và các loại hạt có dầu có thể bị nhiễm nhóm độc tố này. BP2014, DĐVN V (PL 12.21) quy định giới hạn là 2 µg/kg cho AFB1, 4 µg/kg cho tổng lượng các AFB1, B2, G1 và G2.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

c) Xu hướng nguy tạo Thuốc Dược liệu - TPCN

- ✓ Phân biệt dược liệu dễ nhầm lẫn
 - Bạch hoa xà thiệt thảo (*Hedyotis diffusa*) và Cỏ lưỡi răn (*Hedyotis corymbosa* - *Rubiaceae*).
 - Dây sồng răn (*Albizzia myriophylla*) và Cam thảo (*Abrus precatorius*).
 - Đỗ trọng (*Eucommia ulmoides* Oliv.) với những thân, cành có nhựa mủ như *Parameria laevigata* (*Apocynaceae*), Chân danh - *Euonymus javanicus* (*Celastraceae*), mặc dù vỏ của những cây này mỏng, tơ ít và ngắn hơn. Thậm chí giả mạo bằng vỏ thân cao su.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

d) Phát hiện thuốc YHCT không đạt tiêu chuẩn chất lượng:

- ❖ DL không đạt tiêu chuẩn định tính, hàm lượng hoạt chất
 - Hà thủ ô đỏ không có hoặc có rất ít emodin,
 - Hoàng cầm không đạt hàm lượng baicalin,
 - Cam thảo không đạt hàm lượng acid glycyrrhizic, ...).
 - Sâm Panax sp. không có Ginsenosid Rg1, Rb1
 - Sâm VN không có các Ocotillol saponin như majonosid-R2 (thành phần đặc hữu của *Panax vietnamensis*)
- ❖ DL có chứa các chất nguy hại
 - acid aristolochic: Phòng kỷ, Mộc thông, Tế tân, ...
 - β -asaron: Thạch xương bồ
 - aflatoxin, dư lượng thuốc bảo vệ thực vật, kim loại nặng

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

d) Phát hiện thuốc YHCT không đạt tiêu chuẩn chất lượng:

- ❖ DL giả: là các DL có hình thái mô tả gần giống với DL thật nhưng không có các đặc điểm thực vật và hoá học giống với DL thật, không đúng bộ phận dùng hay bị trộn lẫn DL thật với thành phần khác theo các tỷ lệ khác nhau nhưng vẫn lấy tên là DL thật.
- Hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus*, Fabaceae) theo DĐVN V và DĐTQ, nhưng Hoàng kỳ thị trường là “Hồng kỳ” (*Hedsarum polybotrys*, Fabaceae) nên khi định tính và định lượng không có hoạt chất astragalosid IV.
- Hoài sơn: lẫn với Củ mỡ cùng họ Dioscoreaceae.
- Đinh lăng: dùng thân, cành để thay thế rễ.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

d) Phát hiện thuốc YHCT không đạt tiêu chuẩn chất lượng:

- Thăng ma: dùng rễ của cây khác có hình thái gần giống nhưng không có các hoạt chất của Thăng ma như acid ferulic và acid isoferulic.

d) DL trộn các chất khác làm tăng màu, làm tăng khối lượng:

- Hồng hoa và Chi tử trộn rhodamin B làm tăng màu,
- Bạch linh làm giả hoàn toàn hay trộn lẫn với các loại bột khác, ép thành bánh giống Bạch linh,
- Thỏ ty tử trộn xi măng hoặc loại hạt khác, ...

e) Dược liệu chế biến chưa đúng quy định có thể gây tác dụng có hại:

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

d) Phát hiện thuốc YHCT không đạt tiêu chuẩn chất lượng:

- ❖ Dược liệu chế biến chưa đúng quy định có thể gây tác dụng có hại:
 - Viên chí không bỏ hết lõi có thể gây nôn và buồn nôn,
 - Ô đầu không chế hoặc chế không đúng quy định gây tụt huyết áp hoặc trụ tim mạch, ...
- ❖ Dược liệu mốc mọt hoặc dùng thuốc bảo quản thực vật không cho phép.

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

d) Phát hiện thuốc YHCT không đạt tiêu chuẩn chất lượng:

❖ Đối với thuốc đông y, thuốc từ dược liệu:

- Thuốc đông y, thuốc từ dược liệu chủ yếu không đạt giới hạn nhiễm khuẩn (chiếm tỷ lệ cao trong số các chỉ tiêu không đạt); độ ẩm; định tính, định lượng hoạt chất; độ rã, độ đồng đều khối lượng.

- Thuốc trộn trái phép tân dược (thành phần có hoạt chất tân dược nhưng không công bố trên nhãn):

- Nhóm hoạt chất tăng cường chức năng sinh dục (sildenafil và dẫn chất).
- Nhóm corticosteroid (dexamethason, prednisolon, betamethason, ...).
- Nhóm kháng histamin (clopheniramin, cyproheptadin, ...).

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

d) Phát hiện thuốc YHCT không đạt tiêu chuẩn chất lượng:

❖ Đối với thuốc đông y, thuốc từ dược liệu:

- Thuốc trộn trái phép tân dược (thành phần có hoạt chất tân dược nhưng không công bố trên nhãn):

- Nhóm thuốc chống viêm không steroid (diclofenac, ibuprofen, indomethacin, ...)
- Nhóm thuốc hạ sốt giảm đau (paracetamol, aspirin, ...)
- Nhóm thuốc an thần gây ngủ (diazepam, zolpidem, ...)
- Nhóm thuốc giảm béo (sibutramin, dimethylamylamin)

KIỂM NGHIỆM ĐÔNG DƯỢC, TPCN & CÁC NGUYÊN LIỆU CÓ NGUỒN GỐC TỰ NHIÊN

VI/ Cảnh giác Dược về thuốc DL & TPCN

d) Phát hiện thuốc YHCT không đạt tiêu chuẩn chất lượng:

❖ Đối với thuốc đông y, thuốc từ dược liệu:

- Dược chất được trộn vào thuốc YHCT hoặc TPCN thường gặp trong điều trị *thấp khớp, đái tháo đường, suy giảm chức năng sinh dục, viêm xoang, thừa cân, béo phì*.
- Hình thức giả mạo thường gặp là trộn dược chất hoặc thuốc tân dược được tán thành bột vào bột dược liệu rồi chế thành thành dạng viên, dạng cao lỏng hay dạng thuốc sắc. Sự việc đáng chú ý là việc trộn PbO vào thuốc cam gây ngộ độc chì cho trẻ em (hàm lượng Pb trên 0,1%, trong khi giới hạn cho phép là 20 ppm).