phát triển cây sâm Việt Nam (sâm Ngọc Linh) Panax vietnamensis Ha et Grushv*;* họAraliaceae. Chủ biên: Bộ Y tế và UBND tỉnh Quảng Nam, tr 43 – 54.

3. Phạm Hoàng Hộ (1993), *Cây cỏ Việt Nam*. Mekong printing, Tom III, fascicle I, tr. 47- 51.

4. Trần Thị Liên (2011), "Nghiên cứu một số biện pháp kỹ thuật góp phần xây dựng quy trình sản xuất giống và dược liệu cây sâm Việt Nam (Panax vietnamensis Ha et Grushv.)". *Luận án Tiến sĩ Nông nghiệp*, Trường Đại Học Nông nghiệp Hà Nội.

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG TIÊU CHUẨN CƠ SỞ CỦA THUỐC HOÀN KHỚP

Nguyễn Trung Tường, Nguyễn Văn Lĩnh
Nguyễn Anh Dũng, Đinh Thị Hằng
Viện Y học cổ truyền Quân đội

Tóm tắt

Mục tiêu: *Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho thuốc Hoàn khớp.* ***Phương pháp nghiên cứu:*** *Xây dựng chỉ tiêu chất lượng của thuốc Hoàn khớp do Viện Y học cổ truyền Quân đội sản xuất theo tiêu chuẩn Dược Điển Việt Nam V.* ***Kết quả:*** *Hoàn cứng, hình cầu, màu nâu đen, đồng nhất. Độ đồng đều khối lượng không quá 10g ± 4,0%, độ ẩm không quá 9%(4,7%), độ rã không quá 60 phút(45 phút), định tính có các vết cùng màu cùng Rf với vết của mẫu đối chiếu, độ nhiễm khuẩn đạt yêu cầu DĐVNV.* ***Kết luận:*** *Ứng dụng tiêu chuẩn cơ sở của thuốc Hoàn khớp vào công tác kiểm tra, đánh giá chất lượng thuốc cũng như chuẩn hóa quy trình sản xuất thuốc Hoàn khớp tại Viện Y học cổ truyền Quân đội.*

Từ khóa: *Hoàn khớp, tiêu chuẩn cơ sở*

Abtracts

Objective: *to establish a basic standard of 'Hoan khop' drug.* ***Research methods:*** *establishing the institutional standard for 'Hoan khop' drug produced by the Military institute of Traditional Medicine under the regulations of Vietnamese Pharmacopeia V.* ***Result:*** *hard, spherical, brown - black, homogeneous. The standards of weight uniformity did not exceed 10g ± 4.0%, the humidity did exceed 9%(4.7%), the disintegration did not exceed 60 minutes(45 minutes), the qualitative stains had the same Rf color as the*

* Ngày nhận bài: 08/4/2021
* Ngày phản biện: 21/5/2021
* Ngày phê duyệt đăng bài: 15 /6/2021

standard substaces; the bacteria count the requirement of Vietnamese Pharmacopeia V. ***Conclusion:*** *applying the basic standard of 'Hoàn khớp' drug on evaluating drug quality and standardized the production process.*

Keyword*: Hoan khop, basic standard*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự kết hợp giữa y học cổ truyền và các phương pháp bào chế hiện đại đã cho ra đời các sản phẩm thuốc đông dược đa dạng phong phú, vừa có hiệu quả điều trị cao vừa sử dụng thuận tiện dễ dàng. Mỗi thuốc đông dược cần được xây dựng theo một tiêu chuẩn riêng phù hợp với đặc tính của sản phẩm, đảm bảo được chất lượng tốt nhất trong quá trình bào chế, vận chuyển, bảo quản. Thuốc Hoàn Khớp là một thuốc truyền thống mang bản sắc của Viện YHCT Quân đội, được dùng để chữa viêm khớp cấp tính, mạn tính đợt tiến triển, chân tay nhức mỏi, khớp sưng nóng, đỏ, đau. Cùng với việc ban hành Dược Điển Việt Nam V vào năm 2018, để nâng cao chất lượng thuốc, hoàn thiện hồ sơ sản phẩm, sẵn sàng cho những đề tài tiếp theo, chúng tôi việc tiến hành nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn cơ sở của thuốc Hoàn khớp.

II. CHẤT LIỆU, PHƯƠNG TIỆN VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Thuốc Hoàn khớp được bào chế dưới dạng viên hoàn cứng do Viện Y học cổ truyền Quân đội sản xuất gồm các vị dược liệu [2],[3]:

Công thức cho 100g hoàn cứng: 10g/gói, hộp 20 gói.

Ngũ gia bì	9,3 g
Thương nhĩ tử	4,9 g
Vương tôn đằng	9,1 g
Ngải cứu	4,9 g
Cẩu tích	6,8 g
Tang chi	4,9 g
Thạch cao	6,4 g
Dây đau xương	4,7 g
Hy thiêm	5,2 g
Ngưu tất	2,6 g
Bạc hà	5,2 g
Bồ công anh	5,0 g
Tá dược vđ	31g

Các dược liệu dùng sản xuất thuốc Hoàn khớp đều đạt tiêu chuẩn Dược Điển Việt Nam V (DĐVN V).

2.2. Phương tiện nghiên cứu

- Tủ sấy Memmert.
- Tủ vi khí hậu (Trung Quốc).
- Bản mỏng Silicagel tráng sẵn (Merk).
- Cân phân tích Sartorius - BP221S.
- Cân xác định độ ẩm Precisa PH60.
- Cân kỹ thuật.
- Dụng cụ, hóa chất cần thiết khác.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

[1], [4],[5],[6], [7].

2.3.1. Hình thức

Kiểm tra bằng cảm quan thuốc phải đạt các yêu cầu về hình dạng, màu sắc, mùi và vị của thuốc Hoàn khớp.

2.3.2. Độ đồng nhất

Lấy 5 hoàn bất kỳ trong cùng một lô sản xuất, dùng dao cắt đôi từng hoàn, kiểm tra bằng mắt thường hoặc kính lúp, mặt cắt của hoàn phải đồng màu, không được có chỗ đậm chỗ nhạt. Nếu có 1 hoàn không đạt phải thử lại lần 2 trên 5 hoàn khác. Lần này nếu có 1 hoàn không đạt thì lô thuốc không đạt yêu cầu về độ đồng nhất.

2.3.3. Độ rã

Thử theo DĐVN V - Phụ lục 11.6 - Phép thử độ rã của viên nén và viên nang.

2.3.4. Độ đồng đều khối lượng

Không quá 10g ± 4%. Tiến hành theo DĐVN V-Phụ lục 1.11. Lấy 10 gói, cân từng gói. Sự chênh lệch khối lượng của từng gói so với khối lượng trên nhãn phải nằm trong giới hạn 10g ± 4%, trong đó, không được có quá 2 gói vượt giới hạn cho phép và không được có gói nào gấp đôi giới hạn đó.

2.3.5. Mất khối lượng do làm khô

Không quá 9%.

Cân chính xác 1g thuốc và tiến hành theo DĐVN V, phụ lục 9.6 (Ở 100^0C, trong 4 giờ).

Phần trăm mất khối lượng do làm khô (p%) được tính theo công thức:

$$p\% = \frac{m_{(trước)} - m_{(sau)}}{m_{(g)}} \times 100$$

Trong đó:

$m_{(g)}$: là khối lượng của thuốc

$m_{(trước)}$: là khối lượng của bình thủy tinh và khối lượng của thuốc ban đầu chưa sấy

$m_{(sau)}$: là khối lượng của bình thủy tinh và khối lượng của thuốc đã sấy tới khối lượng không đổi

p%: % mất khối lượng do làm khô

2.3.6. Định tính

Định tính các vị dược liệu có trong Hoàn khớp bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng hiệu năng cao:

- Bản mỏng SilicagelGF_{254} đã hoạt hóa.

- Chuẩn bị dung dịch thử, dung dịch đối chiếu.

- Tiến hành theo phụ lục 5.4 - DĐVNV.

2.3.7. Độ nhiễm khuẩn

Thử theo Dược Điển Việt Nam V - Phụ lục 13.6 - Thử giới hạn nhiễm khuẩn.

Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không quá 10^4CFU/g.

Tổng số nấm: Không quá 10^2CFU/g.

Vi sinh vật gây bệnh: Không quá 10^2CFU vi khuẩn Gram âm dung nạp mật trong 1 g. Không có *Salmonella* trong 10 g. Không có *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* trong 1 g.

2.4. Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý trên phần mềm Microsoft Excel 2010.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm của thuốc Hoàn khớp qua hình thức cảm quan:

Hoàn cứng, hình cầu, màu nâu đen, mùi thơm đặc trưng của dược liệu, vị ngọt hơi đắng.

3.2. Kết quả độ đồng nhất của thuốc Hoàn khớp

Cắt đôi viên hoàn thấy các dược liệu phân bố đều và mặt cắt của hoàn có màu sắc đồng nhất, không có vật lạ.

3.3. Kết quả thử độ rã của thuốc Hoàn khớp

Chế phẩm rã hoàn toàn trong 45 phút - đạt

3.4. Kết quả độ đồng đều khối lượng của thuốc Hoàn khớp

Bảng 1. Kết quả độ đồng đều khối lượng của thuốc Hoàn khớp

Mẫu	$m_{(gói)}$	$m_{(bì)}$	$m_{(gói-bì)}$	p%
1	10,7636	0,5155	10,2481	2,4810
2	10,4914	0,5122	9,9792	0,2080
3	10,8825	0,5512	10,3313	3,3130
4	10,3265	0,5232	9,8033	1,9670
5	10,4029	0,5575	9,8454	1,5460
6	10,4013	0,5139	9,8874	1,1260
7	10,5008	0,5123	9,9885	0,1150
8	10,7228	0,5131	10,2097	2,0970
9	10,8162	0,5048	10,3114	3,1140
10	10,5519	0,5392	10,0127	0,1270
$\overline{X} \pm SD$				1,6094 ± 1,9725

Nhận xét: Tỷ lệ% chênh lệch so với khối lượng ghi trên nhãn trung bình của các mẫu thuốc Hoàn khớp là 1,6094 ± 1,9725. Vì vậy độ đồng đều khối lượng phù hợp với tiêu chuẩn quy định của DĐVN V (10g ± 4%).

3.5. Kết quả mất khối lượng do làm khô của thuốc Hoàn khớp

Bảng 2. Kết quả mất khối lượng do làm khô của thuốc Hoàn khớp

Mẫu	$m_{(g)}$	$m_{(trước)}$	$m_{(sau)}$	p%
1	1,0207	10,7463	10,7159	3,0400
2	0,9938	10,6648	10,6183	4,6500
3	1,0042	11,9850	11,9292	5,5800
4	1,0025	10,7550	10,7120	4,3000
5	1,0038	10,8822	10,8206	6,1600
$\overline{X} \pm$ **SD**				4,7460± 1,2056

Nhận xét: Độ ẩm trung bình của các mẫu Hoàn khớp là 4,7460 ± 1,2056 phù hợp với tiêu chuẩn quy định của DĐVN V (không quá 9%).

3.6. Kết quả định tính các vị dược liệu trong thuốc Hoàn khớp

Sử dụng phương pháp sắc ký lớp mỏng để định tính vị dược liệu có trong thuốc Hoàn khớp. Kết quả thu được như sau:

- Hy thiêm

Dung môi khai triển: Toluen - ethyl acetat - aceton - acid formic (15:2:2:1)

Trên sắc ký đồ của dung dịch thử cho các vết có cùng màu sắc, cùng giá trị R_f so với sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (mẫu chuẩn).

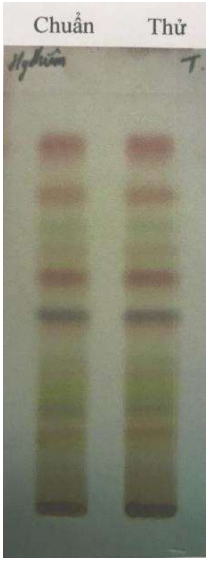
- Cẩu tích

Dung môi khai triển: Cloroform - methanol (9:1)

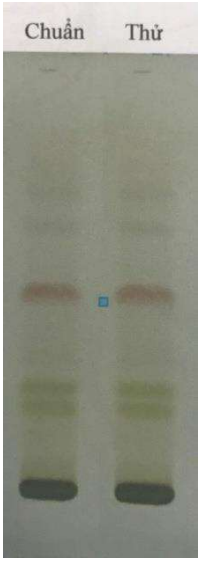
Trên sắc ký đồ của dung dịch thử cho các vết có cùng màu sắc, cùng giá trị R_f so với sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu(mẫu chuẩn).

Hình 1. Hình ảnh sắc kí lớp mỏng dược liệu Hy thiêm và Cẩu tích

Hình ảnh SKLM dược liệu Hy thiêm



Hình ảnh SKLM dược liệu Cẩu tích



3.7. Kết quả nghiên cứu độ nhiễm khuẩn của thuốc Hoàn khớp

Đạt yêu cầu DĐVN V:Tổng số vi sinh vật hiếu khí không quá 10^4CFU/g, tổng số nấm không quá 10^2CFU/g, vi sinh vật gây bệnh không quá 10^2CFU vi khuẩn Gram âm dung nạp mật trong 1 g, không có *Salmonella* trong 10 g, không có *Escherichia coli* và *Staphylococcus aureus* trong 1 g.

IV. BÀN LUẬN

Với việc ban hành Dược Điển Việt Nam V năm 2018, trong đó những chuyên luận mới và chuyên luận sửa đổi được xây dựng với các chỉ tiêu đánh giá toàn diện hơn về chất lượng thuốc. Các phép thử có độ tin cậy cao hơn, các phương pháp phân tích hiện đại, hiệu quả hơn, đảm bảo tính thực thi áp dụng đối với các cơ sở sản xuất, kinh doanh trong nước, đồng thời phù hợp với thông lệ quốc tế và hài hòa với các Dược điển tiên tiến trên thế giới. Cùng với việc kế thừa kết quả nghiên cứu của các đề tài trước, nội dung xây dựng TCCS thuốc Hoàn khớp theo các tiêu chí đánh giá mới là rất cần thiết, góp phần nâng cao chất lượng một thành phẩm đông dược hiện có tại Viện Y học cổ truyền Quân đội.

4.1. Về kết quả thử độ rã của thuốc Hoàn khớp

Theo DĐVNV tiêu chuẩn về độ rã đối với viên hoàn cứng không được quá 60 phút. Kết quả kiểm tra ngẫu nhiên cho kết quả thuốc Hoàn khớp rã hoàn toàn trong vòng 45 phút. Vậy thuốc Hoàn khớp đạt yêu cầu của DĐVNV.

4.2. Về kết quả độ đồng đều khối lượng của thuốc Hoàn khớp

Theo DĐVNV tiêu chuẩn đề ra với viên hoàn cứng đã đóng gói chia liều có khối lượng lớn hơn 9g độ chênh lệch không được quá 4%. Kết quả kiểm tra ngẫu nhiên 10 gói Hoàn khớp đều đạt yêu cầu, có tỷ lệ chênh lệch so với khối lượng ghi trên nhãn trung bình của các mẫu thuốc Hoàn khớp là 1,6094± 1,9725 %. Theo nhận định của nhóm nghiên cứu, việc quy chuẩn hóa nghiêm ngặt từng khâu trong quá trình bào chế cùng với dây truyền sản xuất hiện đại đã đáp ứng được yêu cầu ra.

4.3. Về kết quả mất khối lượng do làm khô của thuốc Hoàn khớp

Theo DĐVNV tiêu chuẩn đề ra về độ ẩm đối với viên hoàn nước và hoàn hồ không được quá 9%. Kết quả kiểm tra ngẫu nhiên các mẫu thuốc Hoàn khớp cho kết quả về độ ẩm trung bình là 4,7460±1,2056% hoàn toàn đáp ứng được yêu cầu đề ra.

4.4. Về kết quả định tính các dược liệu trong thuốc Hoàn khớp

Trong phần định tính nhóm nghiên cứu dựa vào sự tương đồng một số vết trên sắc ký đồ giữa mẫu

Hoàn khớp và mẫu chuẩn các dịch chiết dược liệu. Kết quả cho thấy trên sắc ký đồ của dung dịch thử và dung dịch đối chiếu đều xuất hiện các vết có cùng màu sắc và giá trị R_f. Như vậy, dựa vào kết quả định tính bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng đã khẳng định chắc chắn sự có mặt của các dược liệu trong bài thuốc nghiên cứu. Thuốc Hoàn khớp đã đạt yêu cầu về định tính theo quy định của DĐVN V.

4.5. Về kết quả nghiên cứu độ nhiễm khuẩn của thuốc Hoàn khớp

Đạt yêu cầu DĐVN V đề ra về tổng số vi sinh vật hiếu khí không quá 10^4CFU/g, tổng số nấm không quá 10^2CFU/g, vi sinh vật gây bệnh không quá 10^2CFU vi khuẩn Gram âm dung nạp mật trong 1 g, không có *Salmonella* trong 10 g, không có *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* trong 1 g.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu, nhóm nghiên cứu đề xuất tiêu chuẩn chất lượng viên hoàn cứng Hoàn khớp như sau:

- Tính chất: Hoàn cứng, hình cầu, màu nâu đen, mùi thơm đặc trưng của dược liệu, vị ngọt hơi đắng.

- Độ đồng đều khối lượng: 10g ± 1,6 %

- Độ ẩm: 4,7 %

- Định tính bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng: Mẫu thử các dược liệu trong thuốc Hoàn khớp có các vết cùng màu, cùng giá trị R_f với mẫu đối chiếu.

- Độ nhiễm khuẩn: Đạt yêu cầu DĐVN V về các vi khuẩn, nấm gây bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Khoa học và Công nghệ (2007), "Hướng dẫn về xây dựng và áp dụng tiêu chuẩn", *Thông tư số 21/2007/TT-BKHCN về việc ban hành*.

2. Bộ Y tế (2006), *Dược học cổ truyền*, NXB Y học, Hà nội.

3. Bộ Y tế (2007), *Kỹ thuật sản xuất dược phẩm tập 1*, NXB Y học, Hà nội.

4. Bộ Y tế (2018), *Dược điển Việt Nam V*, NXB Y học, Hà nội.

5. ICH Harmonised Tripartite Guidelin*e* (2003), *Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2),* pp.1 - 5.

6. World Health Organization (1993), *Regional office for the Western Pacific, research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines,*Manila - Philippines.

7. World Health Organization (2010), *Monographs on medicinal plants commonly used in the Newly independent states (NIS)*,pp.141 - 158.