

PHỤ LỤC 1.1 CAO THUỐC

Định nghĩa

Cao thuốc hay Cao dược liệu là các chế phẩm lỏng (Cao lỏng, Cồn thuốc), bán rắn (Cao đặc và Nhựa dầu) hoặc rắn (Cao khô) thu được khi chiết dược liệu thực vật hay động vật bằng các dung môi thích hợp.

Đặc tính của một cao thuốc được xác định chủ yếu bởi chất lượng dược liệu, quy trình sản xuất (dung môi, phương pháp chiết,...) và bởi các thông số chất lượng của cao.

Có thể phân loại cao thuốc dựa vào thể chất như:

- Cao lỏng;
- Cao đặc;
- Cao khô;
- Nhựa dầu.

Cách phân loại cao dựa vào thành phần được dùng làm chất đánh dấu (marker) trong kiểm tra chất lượng như sau:

Cao chuẩn hóa (Standardised extracts): Cao có một hay nhiều thành phần có tác dụng điều trị đã biết được điều chỉnh đến hàm lượng quy định bằng các tá dược trơ hay trộn lẫn các lô sản phẩm.

Cao định chuẩn (Quantified extracts): Cao có một hay nhiều chất đánh dấu có hoạt tính được điều chỉnh đến khoảng hàm lượng quy định bằng cách trộn lẫn các lô sản phẩm.

Cao thuốc khác: Cao thuốc có các thành phần hóa học không được điều chỉnh đến một hàm lượng cụ thể. Để kiểm soát chất lượng, có thể dùng một hay nhiều thành phần của cao làm chất đánh dấu phân tích. Hàm lượng tối thiểu của những chất đánh dấu phân tích này được quy định trong chuyên luận riêng.

Ghi chú:

Thành phần có tác dụng điều trị đã biết: Là các chất hoặc nhóm chất có cấu trúc hóa học xác định, được công nhận là có đóng góp đáng kể vào tác dụng điều trị của dược liệu hoặc chế phẩm từ dược liệu.

Chất đánh dấu: Là các chất hoặc các nhóm chất trong dược liệu có cấu trúc hóa học xác định, được dùng cho mục đích kiểm tra chất lượng nhưng không nhất thiết liên quan đến tác dụng điều trị. Khi hàm lượng các chất đánh dấu này trong dược liệu hoặc cao dược liệu đã được xác định, chúng được dùng để tính lượng dược liệu hoặc cao dược liệu có trong các chế phẩm thuốc. Có 2 loại chất đánh dấu:

- **Chất đánh dấu có hoạt tính:** các chất hoặc các nhóm chất được coi là có tác dụng điều trị.
- **Chất đánh dấu phân tích:** các chất hoặc nhóm chất chỉ phục vụ cho mục đích phân tích, không liên quan đến việc các chất này tác dụng dược lý hay tác dụng điều trị hay không.

Cao nguyên bản (cao thật): là cao không có tá dược, ngay cả khi tá dược được thêm vào vì lý do kỹ thuật thì đó không phải là cao nguyên bản. Tuy nhiên, với một số chế phẩm cao lỏng và cao mềm, cao nguyên bản có thể chứa một lượng nhất định dung môi chiết.

Tỷ lệ dược liệu/cao (DER): là tỷ lệ giữa lượng dược liệu dùng trong sản xuất cao và lượng cao thu được. Chữ số (là một khoảng) trước dấu hai chấm biểu thị lượng dược liệu tương đối, chữ số sau dấu hai chấm là lượng cao tương đối. Hai loại tỷ lệ DER.

- Tỷ lệ dược liệu/cao nguyên bản (DER_g): là tỷ lệ giữa lượng dược liệu dùng trong sản xuất cao và lượng cao nguyên bản thu được.
- Tỷ lệ dược liệu/cao tổng số (DER_t): là tỷ lệ giữa lượng dược liệu dùng trong sản xuất cao và tổng lượng cao thu được (bao gồm cả tá dược).

Ví dụ: DER_g = (2,5 - 4,5) : 1 tức là cần 2,5 đến 4,5 phần dược liệu để có được 1 phần cao nguyên bản. Khi cần thêm tá dược trong quá trình sản xuất, như sản xuất cao khô, DER_g và DER_t có giá trị khác nhau; khi sản xuất cao khô mà không cần thêm tá dược thì DER_g bằng DER_t. Nhựa dầu thường được sản xuất không cần tá dược, do đó DER_g bằng DER_t. Đối với các chế phẩm cao đặc và cao lỏng, luôn có một lượng dung môi chiết còn lại, ví dụ thường có từ 20 % đến 30 % nước trong cao đặc, dịch chiết còn trong cồn thuốc, do đó cao nguyên bản chính là cao tổng số.

Tỷ lệ dược liệu dung môi (DES): là tỷ lệ giữa lượng dược liệu tính theo khối lượng và lượng dung môi chiết ban đầu tính theo khối lượng hoặc thể tích.

Sản xuất

Dược liệu, dung môi và các vật liệu khác sử dụng để sản xuất cao phải có chất lượng phù hợp và phải đáp ứng yêu cầu của mỗi chuyên luận có liên quan trong Dược điển hoặc đáp ứng yêu cầu của tiêu chuẩn cơ sở. Nếu có thuyết minh phù hợp, dược liệu dùng để sản xuất cao có thể có giới hạn kim loại nặng vượt quá quy định trong chuyên luận riêng hoặc tiêu chuẩn cơ sở, miễn là cao thuốc thu được đạt các yêu cầu về kim loại nặng (xem mục Kim loại nặng trong Yêu cầu chất lượng chung dưới đây).

Các lô dược liệu khác nhau, khi đã đáp ứng yêu cầu của chuyên luận trong dược điển hoặc tiêu chuẩn cơ sở, có thể được gộp lại trước khi chiết nhằm mục đích có được đủ lượng dược liệu cho sản xuất cao; hoặc với cao chuẩn hóa và cao định chuẩn, để đạt được một khoảng xác định về hàm lượng của một hay nhiều thành phần trong dược liệu được chiết xuất. Các dược liệu trước khi chiết xuất được xử lý sơ bộ như xay nhỏ đến kích thước thích hợp, bất hoạt men hoặc loại chất béo. Ngoài ra, các thành phần bất lợi (như các chất có độc tính), hoặc các tạp chất (như các chất không tan) cần được loại bỏ ở giai đoạn thích hợp trong quá trình sản xuất.

Có thể sử dụng dung môi thu hồi từ quá trình sản xuất miễn là quá trình thu hồi được kiểm tra và theo dõi để đảm bảo dung môi đạt tiêu chuẩn thích hợp trước khi sử dụng lại hoặc hòa trộn với các vật liệu được chấp nhận khác.

Nước dùng để điều chế cao là nước tinh khiết (nước RO).

Khi cần cô đặc dịch chiết tới thể chất mong muốn, phải dùng các phương pháp thích hợp, thường dưới áp suất giảm và ở nhiệt độ thấp để làm giảm tối đa sự biến chất các thành phần trong cao.

Tinh dầu được tách ra trong quy trình điều chế cao có thể được hoàn lại ở một giai đoạn thích hợp trong quy trình sản xuất cao.

Có thể thêm các tá dược thích hợp ở các giai đoạn khác nhau của quá trình điều chế cao vì các lý do kỹ thuật (thí dụ, để cải thiện tính đồng nhất hay thể chất của cao). Đối với cao chuẩn hóa, các tá dược trợ được thêm vào để điều chỉnh hàm lượng cho một hay nhiều thành phần. Đối với cao định chuẩn và các cao thuốc khác, không được thêm tá dược trợ để điều chỉnh hàm lượng các thành phần cần định lượng. Chỉ thêm các tá dược vào cao vì các lý do kỹ thuật và nhà sản xuất phải thuyết minh và công bố hàm lượng các tá dược này ở một giới hạn (%) cố định. Trong một số trường hợp, tá dược có thể được thêm vào ở một khoảng phần trăm hẹp (thí dụ, silicon dioxyd từ 0,1- 0,5 % để cải thiện độ chảy của cao).

Các chất ổn định thích hợp, các chất chống oxy hóa và các chất bảo quản kháng khuẩn có thể được thêm vào cao khi có thuyết minh và được cho phép.

Khi chiết xuất bằng một dung môi thích hợp sẽ thu được sản phẩm tương ứng với hàm lượng đặc trưng của các thành phần chọn lọc. Quá trình điều chế cao chuẩn hóa và cao định chuẩn có thể áp dụng quy trình tinh chế để làm tăng hàm lượng các thành phần chọn lọc này đến giá trị mong muốn, các sản phẩm này được gọi là “cao tinh chế”.

Yêu cầu chất lượng chung

Định tính

Cao thuốc được định tính bằng các phương pháp thích hợp.

Giới hạn nhiễm khuẩn

Đáp ứng yêu cầu Giới hạn nhiễm khuẩn tại Phụ lục 13.6.

Kim loại nặng

Không được quá 20 phần triệu nếu không có chỉ dẫn khác.

Cách tiến hành: Lấy 1,0 g chế phẩm tiến hành thử theo phương pháp 3, Phụ lục 9.4.8. Dùng 2 ml dung dịch chì mẫu 10 phần triệu Pb (TT) để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Nếu có yêu cầu, tiến hành các phép thử kim loại nặng theo Phụ lục 9.4.11.

Các yêu cầu khác

Nếu có yêu cầu, tiến hành các phép thử: aflatoxin (Phụ lục 12.21), ochratoxin A và dư lượng hóa chất bảo vệ thực vật (Phụ lục 12.17).

Định lượng

Cao được định lượng bằng phương pháp thích hợp, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Quy định về giới hạn của các thành phần cần định lượng được chỉ ra trong chuyên luận riêng, giới hạn này có thể là một hàm lượng hoặc một khoảng hàm lượng xác định.

Cao chuẩn hóa

Giới hạn một hàm lượng: quy định hàm lượng các thành phần dựa trên một giá trị xác định với dung sai kèm theo. Dung sai chấp nhận thường trong khoảng từ $\pm 5\%$ đến $\pm 10\%$ tùy theo bản chất của cao và phương pháp định lượng áp dụng.

Giới hạn khoảng hàm lượng: cao được sản xuất một cách ổn định để đạt một hàm lượng được lựa chọn từ khoảng hàm lượng xác định có tính đến dung sai chấp nhận. Khi một chuyên luận riêng về cao chuẩn hóa có quy định khoảng hàm lượng, dung sai chấp nhận được ghi trong chuyên luận đó.

Cao định chuẩn

Hàm lượng các thành phần định lượng phải ở trong khoảng giá trị quy định trong chuyên luận riêng.

Các cao khác

Hàm lượng các thành phần phải không thấp hơn mức tối thiểu quy định trong chuyên luận riêng. Khi có thuyết minh phù hợp, có thể chọn các thành phần thay thế khác để định lượng bằng phương pháp phân tích đã được thẩm định, để phù hợp hơn đối với các tính chất vật lý và hóa học của thành phẩm có chứa cao. Khi thay thế các thành phần được chọn để định lượng, phải thiết lập giá trị tối thiểu phù hợp cho các thành phần này.

Ghi nhãn

Theo quy định hiện hành và các thông tin sau, nếu có

- Tên dược liệu, nên ghi rõ nếu sử dụng dược liệu tươi.
- Dạng cao thuốc (ví dụ cao lỏng, cồn thuốc, cao đặc, nhựa dầu hay cao khô).
- Cao chuẩn hóa hay cao định chuẩn.
- Đối với cao chuẩn hóa, ghi hàm lượng xác định của thành phần có tác dụng điều trị đã biết.
- Đối với cao định chuẩn, ghi khoảng hàm lượng chất đánh dấu có hoạt tính.
- Cao tinh chế.
- Tên dung môi chiết ban đầu hoặc các dung môi để chiết xuất (ví dụ ethanol 60 % tt/tt).
- Tên và lượng các tá dược có trong cao (ví dụ chất pha loãng, chất ổn định, chất bảo quản kháng khuẩn, chất chống oxy hóa).
- Đối với cao định chuẩn và các cao khác, ghi rõ tỷ lệ dược liệu và cao nguyên bản (DER_g), với cao đặc, nhựa dầu hay cao khô biểu thị tỷ lệ này theo khối lượng/khối lượng, với cao lỏng biểu thị theo khối lượng/khối lượng hoặc khối lượng/thể tích.
- Nếu cần, ghi hàm lượng phần trăm cồn sau khi bay hơi.
- Điều kiện bảo quản.

Các chế phẩm chiết lỏng

Là các chế phẩm lỏng bao gồm nhiều loại sản phẩm mang các tính chất đặc trưng tùy thuộc vào dung môi chiết, phương pháp chiết và tỷ lệ dược liệu/dung môi hoặc tỷ lệ dược liệu/cao lỏng. Các chế phẩm này sử dụng dung môi chiết là ethanol, glycerin, propylen glycol và dầu béo. Các chế phẩm chiết lỏng bao gồm Cồn thuốc (Phụ lục 1.2), Rượu thuốc (Phụ lục 1.22) và Cao lỏng.

Cao lỏng

Định nghĩa

Cao lỏng định chuẩn và các cao lỏng khác là các chế phẩm chiết lỏng, thông thường, một phần khối lượng hay thể tích cao lỏng tương ứng với một phần khối lượng của dược liệu khô dùng để điều chế cao thuốc.

Cao lỏng chuẩn hóa được xác định bởi hàm lượng các thành phần có tác dụng điều trị đã biết.

Sản xuất

Chiết xuất dược liệu bằng ethanol có nồng độ thích hợp và/hoặc nước cùng với các thành phần khác (như glycerin hoặc dung dịch amoniac) hoặc hòa tan cao đặc hay cao khô (điều chế từ dược liệu với cùng dung môi để điều chế cao lỏng bằng cách chiết xuất trực tiếp) trong ethanol có nồng độ theo yêu cầu hay nước.

Khi cao lỏng chứa ethanol, phải kiểm tra hàm lượng 2-propanol, không được quá 0,05 % (tt/tt) (Phụ lục 10.13), trừ khi có chứng minh từ nguồn cung ứng ethanol và quy trình sản xuất cao đảm bảo giới hạn này luôn được tuân thủ.

Trừ cao lỏng chuẩn hóa, cao lỏng điều chế từ cao đặc hay cao khô không được chứa bất cứ tá dược nào khác với tá dược có trong cao lỏng điều chế bằng cách chiết xuất trực tiếp. Tuy nhiên, một số ngoại lệ có thể được chấp nhận khi cao đặc dùng để điều chế cao lỏng có chứa chất ổn định, chất chống oxy hóa hay chất bảo quản kháng khuẩn.

Cao lỏng có thể được điều chỉnh để đáp ứng yêu cầu về hàm lượng dung môi và được lọc nếu cần.

Khi để yên một thời gian, cao lỏng có thể có lắng cặn không đáng kể.

Yêu cầu chất lượng

Đạt các yêu cầu theo quy định trong chuyên luận riêng và các yêu cầu chung đối với cao thuốc và các yêu cầu sau đây:

Độ tan: Cao lỏng phải tan hoàn toàn trong dung môi đã sử dụng để điều chế cao.

Độ trong, mùi vị, độ đồng nhất và màu sắc: Có màu sắc đúng như mô tả trong chuyên luận riêng, có mùi và vị đặc trưng của dược liệu sử dụng. Cao phải đồng nhất, không có váng mốc, không có cặn bã dược liệu và vật lạ.

Cách tiến hành: Lấy riêng phần phía trên của một đơn vị đóng gói thuốc (chai, lọ,...) chỉ để lại khoảng 10 ml đến 15 ml. Chuyển phần còn lại trong đồ đựng vào một bát sứ men trắng, nghiêng bát cho

chúng chảy trên thành bát tạo thành một lớp dễ quan sát. Quan sát dưới ánh sáng tự nhiên, thuốc phải đạt các yêu cầu quy định. Nếu không đạt, phải thử lại lần hai với một đơn vị đóng gói khác, nếu không đạt, coi như lô thuốc không đạt chỉ tiêu này.

Tỷ trọng tương đối (Phụ lục 6.5): Nếu có yêu cầu, cao lỏng phải đạt các giới hạn theo quy định.

Hàm lượng cồn (Phụ lục 10.12): Đối với cao lỏng chiết xuất bằng ethanol, tiến hành xác định hàm lượng cồn. Phải đạt các giới hạn theo quy định.

Methanol (Phụ lục 10.13): Không được quá 0,05 % (tt/tt) đối với cao lỏng chiết xuất bằng ethanol, trừ khi có chỉ dẫn khác hoặc có thuyết minh phù hợp.

Cẩn sau khi bay hơi: Phải đạt các giới hạn theo quy định.

Cách tiến hành: Lấy khoảng 2 g hoặc 2 ml cao lỏng cho nhanh vào một đĩa đáy bằng có đường kính khoảng 50 mm đã được sấy khô và xác định khối lượng. Làm bay hơi đến khô trên cách thủy và sấy khô ở 100 - 105 °C trong 3 h. Để nguội trong bình hút ẩm có chứa *diphosphor pentoxyd (TT)* và cân. Tính phần trăm khối lượng hay số gam cẩn trong 1 L chế phẩm.

Bảo quản

Tránh ánh sáng.

Cao đặc

Định nghĩa

Cao đặc là chế phẩm bán rắn thu được khi bay hơi hoàn toàn hoặc bay hơi một phần dung môi dùng để chiết xuất cao.

Yêu cầu chất lượng

Đạt các yêu cầu theo quy định trong chuyên luận riêng và các yêu cầu chung đối với cao thuốc và các yêu cầu sau đây:

Cẩn sau khi bay hơi: Phải đạt các giới hạn theo quy định trong chuyên luận riêng.

Dung môi tồn dư (Phụ lục 10.14): Phải đáp ứng các yêu cầu quy định trong Phụ lục 10.14, trừ khi có chỉ dẫn khác hoặc có thuyết minh phù hợp.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Nhựa dầu

Định nghĩa

Nhựa dầu là chế phẩm bán rắn gồm có nhựa trong dung dịch tinh dầu và/hoặc dầu béo thu được do làm bay hơi dung môi dùng để chiết xuất. Chuyên luận này áp dụng cho nhựa dầu sản xuất bằng cách chiết xuất, không phải nhựa dầu tự nhiên.

Yêu cầu chất lượng

Đạt các yêu cầu theo quy định trong chuyên luận riêng và các yêu cầu chung đối với cao thuốc và các yêu cầu sau đây:

Nước (Phụ lục 12.13): Phải đạt các giới hạn theo quy định trong chuyên luận riêng.

Dung môi tồn dư (Phụ lục 10.14): Phải đáp ứng các yêu cầu quy định trong phụ lục 10.14, trừ khi có chỉ dẫn khác hoặc có thuyết minh phù hợp.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Cao khô

Định nghĩa

Cao khô là chế phẩm rắn thu được bằng cách bay hơi dung môi dùng để chiết xuất.

Cao khô thường có độ ẩm không quá 5 %. Phép thử mất khối lượng do làm khô hoặc định lượng nước với quy định giới hạn khác có thể được áp dụng khi có thuyết minh phù hợp.

Yêu cầu chất lượng

Đạt các yêu cầu theo quy định trong chuyên luận riêng và các yêu cầu chung đối với cao thuốc và các yêu cầu sau đây:

Mất khối lượng do làm khô (Phụ lục 9.6): Nếu có yêu cầu, phải đạt các giới hạn theo quy định.

Nước (Phụ lục 10.3): Tiến hành nếu phép thử Mất khối lượng do làm khô không thực hiện được. Phải đạt các giới hạn theo quy định.

Dung môi tồn dư (Phụ lục 10.14): Phải đáp ứng các yêu cầu quy định trong Phụ lục 10.14, trừ khi có chỉ dẫn khác hoặc khi có thuyết minh phù hợp.

Bảo quản

Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.