

**SỞ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ TP-HCM  
TRUNG TÂM THÔNG TIN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ**



**BÁO CÁO PHÂN TÍCH XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ**

**Chuyên đề:**

**SẢN XUẤT THUỐC VÀ THỰC PHẨM CHỨC NĂNG  
TỪ DƯỢC LIỆU**



***Biên soạn:*** Trung tâm Thông tin Khoa học và Công nghệ TP. HCM

***Với sự cộng tác của:*** GS.TS. Nguyễn Minh Đức

**Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh**

***TP. Hồ Chí Minh, 12/2011***

# MỤC LỤC

|  |    |
|--|----|
| <b>I. KHÁI QUÁT VỀ DƯỢC LIỆU THIÊN NHIÊN</b> .....   | 3  |
| 1. Lịch sử sử dụng dược liệu thiên nhiên .....   | 3  |
| 2. Các loại sản phẩm từ dược liệu .....  | 4  |
| 2.1. Theo hình thức .....  | 4  |
| 2.2. Theo công dụng .....  | 6  |
| 3. Phân biệt thực phẩm, TPCN và thuốc .....  | 6  |
| 3.1. TPCN khác với thực phẩm .....   | 6  |
| 3.2. TPCN khác với thuốc .....   | 6  |
| <b>II. XU HƯỚNG SỬ DỤNG DƯỢC LIỆU THIÊN NHIÊN TRÊN THẾ GIỚI</b> .....  | 7  |
| 1. Xu hướng sử dụng dược liệu thiên nhiên .....  | 7  |
| 2. Hiện trạng tại một số thị trường lớn .....  | 8  |
| 2.1. Thị trường Mỹ .....   | 8  |
| 2.2. Cộng đồng Châu Âu .....   | 10 |
| <b>III. SỬ DỤNG DƯỢC LIỆU THIÊN NHIÊN TẠI VIỆT NAM</b> .....   | 10 |
| 1. Về dược liệu .....  | 10 |
| 2. Về thực phẩm chức năng .....  | 12 |
| 3. Chiến lược và định hướng nghiên cứu phát triển dược liệu và thực phẩm chức năng tại Việt Nam .....                                | 13 |
| a. Nghiên cứu tạo nguồn nguyên liệu .....  | 14 |
| b. Nghiên cứu hiện đại hoá và công nghiệp hoá sản xuất thuốc dược liệu và TPCN .....   | 14 |
| c. Nghiên cứu quản lý sản xuất, lưu thông phân phối dược liệu và TPCN .....  | 14 |
| d. Nghiên cứu tiêu chuẩn hóa, nâng cao chất lượng dược liệu và TPCN .....  | 15 |
| e. Các hướng nghiên cứu khác .....   | 15 |
| <b>IV. PHÂN TÍCH XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT THUỐC VÀ THỰC PHẨM CHỨC NĂNG TỪ THẢO DƯỢC TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ</b> ..... | 15 |
| 1. Xu hướng nghiên cứu sản xuất thuốc từ thảo dược .....   | 15 |
| 1.1. Đăng ký sáng chế về sản xuất thuốc từ thảo dược .....   | 15 |
| 1.2. Danh sách 10 quốc gia có nhiều đăng ký sáng chế về thảo dược .....  | 16 |
| 1.3. Tình hình đăng ký sáng chế về sản xuất thuốc từ thảo dược của 5 quốc gia dẫn đầu .....  | 17 |
| 1.4. Danh sách 10 tổ chức có nhiều đăng ký sáng chế về thảo dược .....   | 17 |
| 2. Xu hướng nghiên cứu sản xuất thực phẩm chức năng (TPCN) từ thảo dược .....  | 19 |
| 2.1. Đăng ký sáng chế về sản xuất TPCN từ thảo dược .....  | 19 |
| 2.2. Danh sách 10 quốc gia có nhiều đăng ký sáng chế TPCN từ thảo dược .....   | 19 |
| 2.3. Tình hình đăng ký sáng chế theo phân lớp A của 5 quốc gia dẫn đầu .....   | 20 |
| 2.4. Danh sách 10 tổ chức có nhiều đăng ký sáng chế TPCN từ thảo dược .....  | 20 |
| <b>V. MỘT SỐ SÁNG CHẾ ĐIỂN HÌNH VÀ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN SẢN XUẤT THUỐC VÀ THỰC PHẨM CHỨC NĂNG TỪ DƯỢC LIỆU</b> .....  | 22 |
| 1. Một số sáng chế có khả năng ứng dụng tại Việt Nam .....   | 22 |
| 1.1. Thực phẩm bổ sung chứa tảo Spirulina và một sản phẩm thảo mộc của chi Aloe .....  | 22 |
| 1.2. Hạ huyết áp bằng dược thảo và thực phẩm làm hạ lipid máu .....  | 22 |
| 1.3. Dược thảo và cao chiết có tác dụng điều trị tổn thương .....  | 23 |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.4. Sử dụng cây thuộc chi ampelopsis và các cao từ cây này để sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng .....                       | 23        |
| 1.5. Quy trình sản xuất axit 4-methoxy benzoic từ anetol dược thảo - Sử dụng trong mỹ phẩm, sản phẩm ngoài da và thực phẩm ..... | 24        |
| 1.6. Công thức thay thế caffein từ thực vật và sản phẩm thực phẩm chứa công thức này .....                                       | 24        |
| 1.7. Thành phần cấu tạo thực vật hoặc thực phẩm bổ sung để tăng cường sức khỏe .....   | 25        |
| 2. Tình hình nghiên cứu sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng từ dược liệu tại Đại học Y dược TP.HCM                             | 26        |
| 2.1. Nghiên cứu về hóa hợp chất tự nhiên.....  | 26        |
| 2.2. Nghiên cứu về thừa kế và hiện đại hóa các bài thuốc cổ truyền, gia truyền .....   | 32        |
| 2.3. Nghiên cứu các chế phẩm mới (thuốc & TPCN) .....  | 33        |
| 2.4. Điều chế các chất chuẩn để phục vụ nghiên cứu, kiểm định chất lượng TPCN, dược liệu và chế phẩm dược liệu.....              | 35        |
| 2.5. Điều chế các chất cao dược liệu định chuẩn phục vụ sản xuất thuốc và TPCN trên quy mô công nghiệp và xuất khẩu .....        | 38        |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO .....</b>  | <b>44</b> |

# SẢN XUẤT THUỐC VÀ THỰC PHẨM CHỨC NĂNG TỪ DƯỢC LIỆU

\*\*\*\*\*

## I. KHÁI QUÁT VỀ DƯỢC LIỆU THIÊN NHIÊN

### 1. Lịch sử sử dụng dược liệu thiên nhiên

Dược phẩm phòng bệnh và chữa bệnh xuất xứ từ 4 nguồn chính [1]:

- Thiên nhiên
- Tổng hợp
- Bán tổng hợp
- Công nghệ sinh học

Dược liệu thiên nhiên có nguồn gốc từ động vật, thực vật và khoáng vật. Trong đó, nguồn từ thực vật-các cây thuốc-là chủ yếu.

Loài người đã biết sử dụng dược liệu thiên nhiên từ ngàn xưa. Các tài liệu cổ cho thấy khoảng 5.000 năm trước công nguyên, người dân Babilon đã biết tác dụng của các cây thuốc. Di chỉ từ các ngôi mộ ướp xác khoảng 1.550 TCN cho thấy người Ai Cập thời đó đã có trình độ cao về sử dụng cây thuốc. Các thầy thuốc y học cổ đại như Hippocrat (460-357 BC), Aristot (384-322 BC), Galien (129-199)... đã nghiên cứu và sử dụng dược liệu thiên nhiên trong phòng ngừa và điều trị bệnh.

Nền y học phương Đông, đặc biệt là nền y học Trung quốc, đã sử dụng cây thuốc từ rất lâu. Năm 2637 TCN, đã có cuốn “Hoàng đế nội kinh” nói về các phương pháp chữa bệnh theo y học Đông phương. “Bản thảo cương mục” (1596) do Lý Thời Trân (1518-1593) biên soạn vào triều đại nhà Minh được công nhận thực sự có giá trị y học, và đến nay vẫn được xem là cuốn sách giáo khoa về y học cổ truyền đầu tiên của Trung quốc.

Ấn độ cũng tự hào về nền y học dân tộc Ayurveda (có nghĩa là “kiến thức trường thọ”) của họ. Nền y học này đã tồn tại hàng nghìn năm trên cơ sở các phương pháp điều trị dựa vào dược liệu tự nhiên và hiện nay vẫn được bảo tồn và phát triển. Các dân tộc khác trên thế giới, đặc biệt các dân tộc Châu Á như Việt nam, Nhật bản, Hàn quốc, Malaysia, Indonesia ... đều có nền y học dân tộc riêng của mình và chủ yếu dựa vào nguồn dược liệu thiên nhiên.

Y học dân tộc Việt nam đã xuất hiện từ hàng nghìn năm trước công nguyên đến nay. Trong đó, có những đại biểu xuất chúng như:

Danh y Tuệ Tĩnh Thiên sư (1330-?) đã khởi xướng chủ thuyết “Nam dược trị Nam nhân” và ông được xem “vị thánh của thuốc nam” với các tác phẩm: Nam Dược Thần Hiệu, Hồng nghĩa Giác tu Y thư... Ông không chỉ dùng thuốc để chữa bệnh mà còn kết hợp với châm cứu, xoa bóp, bấm huyệt, xông ... Ông còn

quan tâm đến việc tổ chức chữa bệnh tại chùa, làng... Nhân mạnh đến rèn luyện thân thể và vệ sinh, sinh hoạt điều độ, chống mê tín, bùa chú.

Hải Thượng Lãn Ông (1720-1791), còn có nghĩa là “Ông già lười” Hải Thượng, tên thật là Lê Hữu Trác, đã kế thừa xuất sắc sự nghiệp “Nam dược trị Nam nhân” của Tuệ Tĩnh trong việc sử dụng thuốc nam cho người Việt. Ông nghiên cứu sâu lý luận Trung y, nhưng kết hợp với thực tế, dược liệu Việt nam để đúc kết ra kiến thức y học cổ truyền dân tộc. Tác phẩm nổi tiếng của Hải Thượng Lãn Ông là “Hải thượng Y tôn Tâm lĩnh” gồm 28 tập 66 quyển gồm đủ các mặt y đức, y lý, y thuật, dược, di dưỡng... Ngoài ra, còn có “Lĩnh nam Bản thảo” và “Thượng kinh Ký sự”.

## 2. Các loại sản phẩm từ dược liệu

### 2.1. Theo hình thức

Nếu phân loại theo hình thức, sản phẩm từ dược liệu thiên nhiên hết sức phong phú, bao gồm nhiều loại khác nhau. Theo phân loại của WHO GMP (theo độ giảm dần tính tự nhiên), có các 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 tại các nhà thuốc, phòng chuẩn trị, bệnh viện y học dân tộc... Dược thảo có thể được sử dụng riêng lẻ hay phối hợp. Theo y học cổ truyền, khi phối hợp trong một thang thuốc, các vị dược liệu phải tuân theo những nguyên tắc của y học cổ truyền như có sự cân bằng âm dương, có “quân, thần, tá sứ”... Hiện nay, dược thảo ngày được ưa thích do không trải qua chế biến nhiều nên vẫn giữ được tính thiên nhiên và ở dưới dạng cân bằng sinh học mà sự phối hợp nhân tạo không tạo ra được.

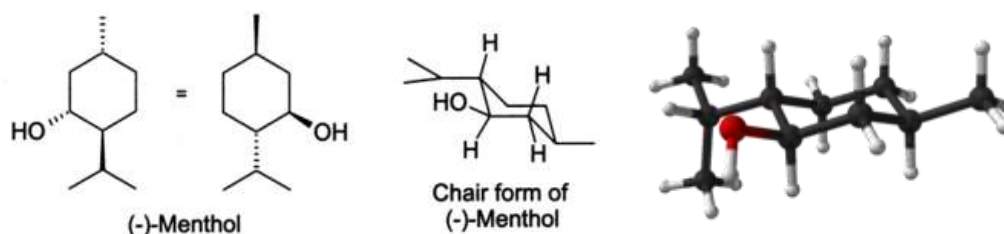
**Bán thành phẩm dược liệu:** là các dạng chiết xuất toàn phần, chế biến từ dược liệu thiên nhiên dưới dạng dịch chiết, cao chiết... với nhiều mục đích như giúp thuận lợi cho việc bào chế, giúp dễ tồn trữ, giúp tác dụng nhanh chóng hơn... được sử dụng phổ biến vì vẫn giữ được tính cân bằng sinh học, trong khi các hoạt chất phân lập tinh khiết chỉ được sử dụng hạn chế trong các trường hợp điều trị chuyên biệt. Bán thành phẩm dược liệu có thể được sử dụng để bào chế các chế phẩm hay dùng trực tiếp qua một bước xử lý đơn giản.

**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... nhiều chế phẩm từ dược liệu được bào chế dưới các dạng chế phẩm tân dược như viên nén, viên bao, viên nang, viên nang mềm, trà thuốc...tiện dụng và hiệu quả hơn.

**Các hợp chất chiết từ dược liệu:** được chiết xuất, phân lập từ nguồn dược liệu thiên nhiên nhằm sử dụng tác dụng trị liệu của các thành phần riêng lẻ đã xác định, giúp cho thuốc có tác dụng chuyên biệt, nhanh và mạnh hơn. Mặc dầu công nghiệp

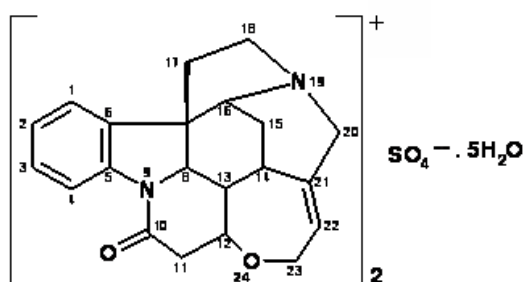
hóa chất tổng hợp rất đã phát triển, nhiều hợp chất vẫn được chiết tách từ dược liệu vì một số lý do:

- Lý do kinh tế: rẻ hơn khi chiết xuất, ví dụ như caffeine
- Có tác dụng mạnh hơn, tốt hơn hay độc tính ít hơn, do cấu trúc có tính chọn lọc lập thể, ví dụ như menthol, camphor...



**Hình 1: Menthol có trong thiên nhiên là (-)-Menthol (1R,2S,5R).  
Menthol tổng hợp là racemic, tác dụng kém hơn.**

- Các hợp chất thiên nhiên không thể thay thế được là do có cấu trúc phức tạp, chưa tổng hợp được hoặc giá thành tổng hợp quá đắt. Ví dụ: các kháng sinh và nhiều hoạt chất quan trọng như quinin, morphin, ajmalin, vincalécoblastin, emetin, strychnin, taxol...



**Hình 2: Strychnin sulfat pentahydrat**

**Các chất bán tổng hợp đi từ sản phẩm thiên nhiên:** do tổng hợp toàn phần không thực hiện được hay giá thành đắt người ta thực hiện PP bán tổng hợp các chất từ thiên nhiên để thu được các hoạt chất dùng làm thuốc. Ví dụ, hàng năm trên thế giới vẫn cần sử dụng khoảng 100.000 tấn củ mài (*Dioscorea spp.*) để chiết diosgenin làm nguyên liệu bán tổng hợp các thuốc steroid.

Thiên nhiên còn mở đường cho hóa dược phát triển. Từ những hoạt chất đầu tiên phát hiện và chiết tách từ dược liệu, con người đã nghiên cứu tổng hợp hoàn toàn như tổng hợp ephedrin hoạt chất có trong Ma hoàng bằng cách ngưng tụ (L)-1-phenyl-1-acetyl carbinol với methylamin. Từ các chất cơ bản như quinin, artemisinin, người ta đã tìm ra và tổng hợp hàng loạt chất có tác dụng điều trị sốt rét mạnh hơn.

| Hợp chất thiên nhiên     | Nguồn cây   |
|--------------------------|---|
| Berberin                 | <i>Berberis spp., Coscinium fenestratum...</i>            |
| Xanthotoxin              | <i>Heracleum candicans</i>                                |
| Diosgenin và các steroid | <i>Disoscorea spp. , Costus speciosus, Solanum spp...</i> |
| Ephedrin                 | <i>Ephedra sinica/ gerardiana</i>                         |
| Santonin                 | <i>Artemisia breviflora</i>                               |
| Taxol                    | <i>Taxus spp.</i>   |
| Các muối quinin          | <i>Cinchona spp.</i>                                      |
| Artemisinin              | <i>Artemisia annua</i>                                    |
| Hyoscyamin và atropin    | <i>Hyoscyamus niger, Datura metel, Atropa spp...</i>      |
| Rutin                    | <i>Fagopyrum spp., Sophora japonica ...</i>               |

**Bảng 1 : Một số hợp chất thiên nhiên quan trọng và nguồn chiết xuất**

## 2.2. Theo công dụng

- Thuốc (drugs)
- Thực dược phẩm (nutraceuticals)
- Thực phẩm chức năng – TPCN (functional foods): là thực phẩm được thêm vào một hoặc nhiều thành phần mới làm cho nó trở thành một sản phẩm mới, có chức năng mới, thường làm tăng cường sức khỏe hoặc ngừa bệnh. Thuật ngữ này được người Nhật sử dụng đầu tiên vào các năm 80. Theo Bộ Y tế, TPCN là thực phẩm dùng để hỗ trợ chức năng của các bộ phận trong cơ thể người, có tác dụng dinh dưỡng, tạo cho cơ thể tình trạng thoải mái, tăng sức đề kháng và giảm bớt nguy cơ bệnh tật. Hiện nay các nước phát triển xu hướng ưa chuộng TPCN.
- Thực phẩm bổ sung (food supplements): tùy theo công thức, hàm lượng vi chất và hướng dẫn sử dụng, TPCN còn được gọi thực phẩm bổ sung vi chất dinh dưỡng, thực phẩm bổ sung, thực phẩm bảo vệ sức khỏe, sản phẩm dinh dưỡng y học.

## 3. Phân biệt thực phẩm, TPCN và thuốc

### 3.1. TPCN khác với thực phẩm

Được sản xuất chế biến theo công thức, có bổ sung hoặc loại bớt các thành phần bất lợi. Việc bổ sung hay loại bớt phải được cân nhắc và chứng minh 1 cách khoa học và được cơ quan có thẩm quyền cho phép.

Có tác dụng đối với sức khỏe nhiều hơn chất dinh dưỡng thông thường.

Có liều lượng, đối tượng và công bố tác dụng. Thường là hỗ trợ, không điều trị.

Ví dụ: TPCN X có tác dụng hạ men gan, hỗ trợ điều trị các bệnh về gan...

### 3.2. TPCN khác với thuốc

TPCN công bố trên nhãn là thực phẩm, đảm bảo vệ sinh, an toàn, phù hợp với quy định thực phẩm. Ghi các tác dụng liên quan đến sức khỏe, nhưng không có chỉ định điều trị, còn thuốc được công bố trên nhãn là thuốc có tác dụng chữa bệnh, phòng bệnh, công dụng, chỉ định, liều dùng, chống chỉ định ...

TPCN có thể sử dụng thường xuyên, lâu dài với tác dụng dinh dưỡng, phòng ngừa, hỗ trợ điều trị ... An toàn, không độc hại, không có phản ứng phụ ...

Người tiêu dùng TPCN có thể tự điều trị theo hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất mà không cần phải khám bệnh, có bác sĩ kê toa ...

| <b>Thực phẩm</b>  | <b>TPCN</b>   | <b>Thực dược phẩm</b>                                       | <b>Thuốc</b>  |
|-------------------|---|---|---|
| Dùng tự do        | Dùng tự do, không quan tâm liều                       | Có liều dùng, có chỉ định liên quan đến sức khỏe            | Có liều dùng<br>Có chứa các hoạt chất (có thể không từ thiên nhiên) |
| Dùng thường xuyên | Có thêm thành phần truyền thống có ảnh hưởng sức khỏe | Thành phần truyền thống được chế biến có ảnh hưởng sức khỏe | Có thể là một thành phần truyền thống được chuyển đổi hóa học       |
| Ví dụ:<br>Gừng    | Trà gừng<br>có thể chống nôn                          | Viên gừng<br>chống nôn, giảm viêm                           | Chứa dược chất chống nôn. Vd:<br>dimenhydrinate                     |

*Bảng 2: So sánh thực phẩm, TPCN, thực dược phẩm và thuốc*

## II. XU HƯỚNG SỬ DỤNG DƯỢC LIỆU THIÊN NHIÊN TRÊN THẾ GIỚI

### 1. Xu hướng sử dụng dược liệu thiên nhiên

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), mặc dầu kỹ nghệ tổng hợp hóa dược phát triển, 80% chăm sóc sức khỏe ban đầu đều đi từ nguồn dược liệu thiên nhiên. Gần đây, xu hướng sử dụng dược liệu thiên nhiên gia tăng vì nhiều lý do:

- Bên cạnh tác dụng điều trị, các sản phẩm tổng hợp thường có những độc tính và phản ứng phụ kèm theo. Những tác dụng phụ này đôi khi rất nghiêm trọng như gây quái thai, gây ung bướu... hay thậm chí gây tử vong.
- Giá thành thuốc tổng hợp cao, nhất là những thuốc có patent



- Phong trào quay trở về với thiên nhiên do nhận thức có sự gắn gũi về mặt sinh học của dược liệu thiên nhiên và con người, độ an toàn đã được kiểm chứng qua lịch sử sử dụng lâu dài.

Tầm quan trọng của chế độ dinh dưỡng đối với việc phòng và điều trị bệnh, trong đó đề cao vai trò của các thực dược phẩm (nutraceuticals).

Thị trường dược thảo thế giới rất lớn và không ngừng tăng trưởng, một số thống kê cho thấy:

- Vào năm 1999 ước tính thị trường dược thảo thế giới là 62 tỷ USD, trong đó Châu Âu (EU) chiếm 45%, các quốc gia ASEAN 19%, Nhật bản 16%, Bắc Mỹ (bao gồm Hoa kỳ) 11%, phần còn lại của Châu Âu 4,1%. Trung quốc và Nhật bản thành công trong việc tiếp thị thuốc cổ truyền của họ ra thế giới. Chỉ riêng Nhân sâm đã chiếm đến 800 triệu USD (Dabur Research Found. 1999).
- Năm 2010, thị trường thực phẩm chức năng vượt 100 tỷ USD/năm, dự kiến 2013 sẽ đạt 176,7 tỷ USD, và tăng trưởng hàng năm khảng 7,4% (theo BBC Research).
- Dự kiến vào năm 2050 thị trường dược thảo thế giới sẽ đạt khoảng 1.000 tỷ USD.

| <b>Thị trường</b> | <b>Tỷ USD</b> | <b>%</b> |
|-------------------|---------------|----------|
| EU                | 28,0          | 45,0     |
| Châu Âu ngoài EU  | 2,4           | 4,0      |
| ASEAN             | 10,8          | 19,0     |
| Nhật bản          | 9,8           | 16,0     |
| Bắc Mỹ            | 6,9           | 11,0     |
| Khác              | 4,1           | 7,0      |
| Tổng cộng         | 62,0          | 100,0    |

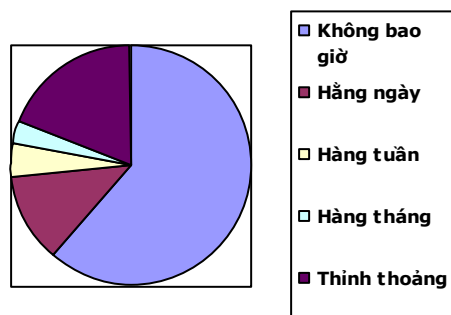
**Bảng 3: Ước tính thị trường dược thảo thế giới (1999)**

## **2. Hiện trạng tại một số thị trường lớn**

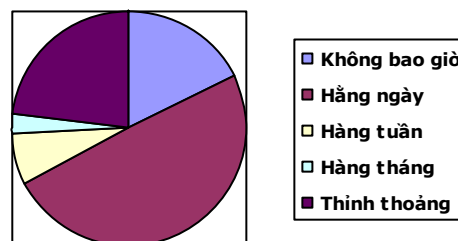
### **2.1. Thị trường Mỹ**

Có một xu hướng chuyển sang sản phẩm tự nhiên do “làn sóng xanh” (green wave) mạnh mẽ, và sự tăng cường hiểu biết của con người về lợi ích của y học

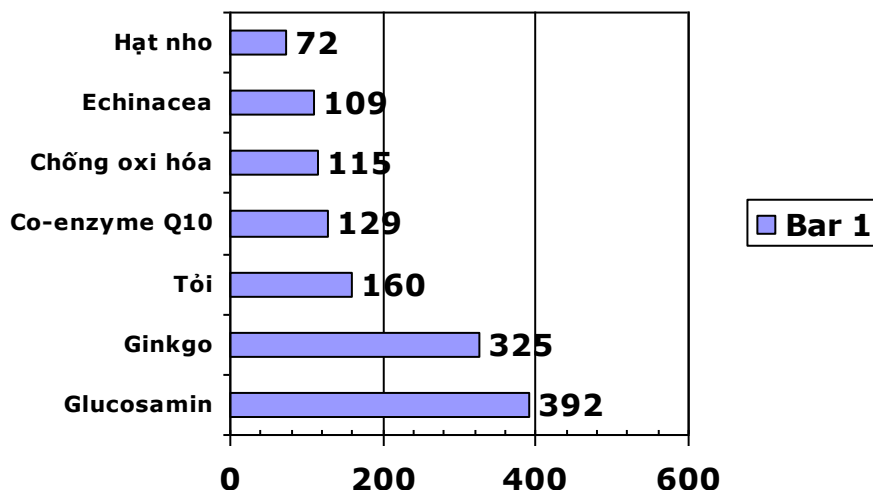
thay thế (alternative medicines). WHO ước đoán ít nhất 25% của các thuốc trị liệu đối chứng (allopathic medicines) có chứa các chất từ dược thảo. Thói quen và nhu cầu sử dụng các dược thảo và thuốc trị liệu đối chứng ngày càng gia tăng. Các công ty thảo dược còn nhỏ bé nếu so các công ty dược phẩm nhưng ngày càng phát triển. Một số công ty như Herbal Life, Madaus, Murdock Schwabe đã có chân đứng ở Hoa Kỳ. Herbal Life đang phát triển mạnh ra thế giới.



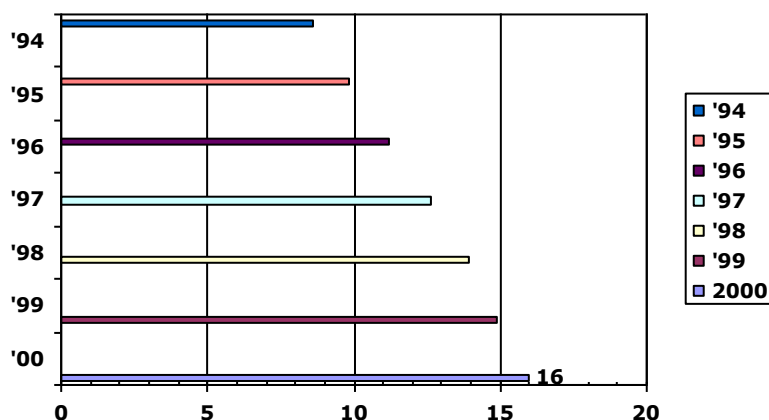
Hình 3: Nhu cầu bổ sung thảo dược



Hình 4: Nhu cầu bổ sung vitamin và khoáng chất



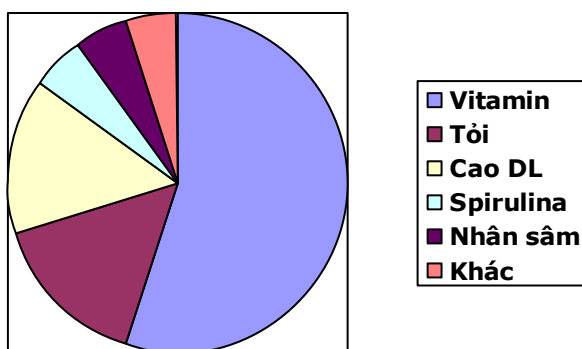
Hình 5: Doanh số (triệu USD) năm 1998-99 của một số dược liệu tại Mỹ



Hình 6: Doanh số (tỷ USD) một số thực phẩm bổ sung tại Mỹ

## 2.2. Cộng đồng Châu Âu

Các quốc gia có phong trào sử dụng thảo dược & TPCN phát triển mạnh là Đức, Anh và Hà Lan. Các nghiên cứu năm 1996 cho thấy ở Hà Lan, thị trường đang phát triển mạnh mẽ. Các vitamin và thực phẩm bổ sung được bán tự do dưới dạng OTC (không kê toa). EU là thị trường lớn thứ hai về giá trị và dược thảo. Năm 1997, EU nhập 260.831 tấn, chiếm 28% lượng nhập khẩu của toàn các nước phát triển. Sản lượng gia vị và dược thảo toàn thế giới là 4,5 triệu tấn (1997) trong đó 95% sản xuất tại các quốc gia phát triển. Có 43 Cty TP bổ sung và thảo dược tại EU. Thị trường bán lẻ chủ yếu là Đức, Pháp, Anh, Tây Ban Nha và Ý.



Hình 7: Thị phần bán lẻ thực phẩm bổ sung EU năm 1995

## III. SỬ DỤNG DƯỢC LIỆU THIÊN NHIÊN TẠI VIỆT NAM

### 1. Về dược liệu

Việt Nam có những khu rừng nhiệt đới nguyên thủy chiếm đến 2/3 tổng diện tích đất, với hệ thực vật rất phong phú và đa dạng. Với hệ thực vật này, 54 dân tộc anh em sinh sống tại Việt Nam đều có những kinh nghiệm y học dân gian riêng rất phong phú và đầy bản sắc.

Không những thế, y học dân tộc và dân gian Việt Nam còn tiếp thu các kiến thức và thành tựu của nền y học cổ truyền của Trung Quốc. Người dân Việt Nam có truyền thống sử dụng các cây thuốc từ lâu nên nhu cầu sử dụng các dược liệu thiên nhiên rất lớn. Các công trình nghiên cứu hệ thống của Viện Dược liệu Việt Nam từ 1961-2005 cho thấy Việt Nam có 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. Công dụng của các cây thuốc rất rộng, bao gồm hầu hết các triệu chứng và bệnh. 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% nhu cầu. Phần còn lại, phải nhập khẩu từ nước ngoài, chủ yếu là từ Trung Quốc. Thị trường dược liệu Việt Nam ước tính hàng trăm triệu USD/năm. Tuy nhiên, một lượng lớn

dược liệu có nguồn gốc từ Trung Quốc nhập vào Việt Nam qua đường tiểu ngạch, không rõ nguồn gốc, chất lượng không đồng đều, khó kiểm soát.

❖ ***Các dược liệu nhập khẩu từ Trung Quốc (trên 100 tấn/năm) :***

- 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*)
- Cốc tinh thảo (*Eriocolon sexangulare*),...

❖ ***Các dược liệu xuất khẩu :***

Việt Nam cũng xuất khẩu dược liệu, mỗi năm xuất khẩu khoảng 20.000 tấn, doanh thu 40-50 triệu USD. Một số loại dược liệu quan trọng xuất khẩu của Việt Nam (trên 200 tấn/năm)

- Sa nhân (*Ammomum spp.*)
- Câu tích (*Cibotium barometz*)
- Ý dĩ (*Coix lachryma-jobi*)
- Bụt giấm (*Hibiscus sabdariffa*)
- Nhàu (*Morinda citrifolia*)
- Bán hạ (*Pinella ternata*) ...

❖ ***Các dược liệu quan trọng khác của Việt Nam :***

- Sâm Việt nam (*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 octophylla*) ...

#### ❖ *Sử dụng dược liệu tại Việt Nam :*

Dạng sử dụng phổ biến là thuốc thang, các chế phẩm bào chế cổ truyền như thuốc nước, thuốc rượu, viên hoàn... Gần đây, nhiều mặt hàng từ dược liệu thiên nhiên dưới dạng các chế phẩm tân dược (viên nén, viên nang...) được dùng rộng rãi. Các chế phẩm thường được bào chế từ các cao. Nhiều hợp chất thiên nhiên làm thuốc như artesunat (từ Thanh hao hoa vàng), cineol (từ tinh dầu Tràm), rotundin (từ củ Bình vôi), berberin (từ Vàng đắng), strychnin (từ hạt Mã tiền), rutin (từ Hoa hòe)... được sản xuất để phục vụ nhu cầu sử dụng trong nước và một số được xuất khẩu... Về mặt chất lượng dược liệu và thành phẩm dược liệu, do chính sách quản lý chất lượng của Bộ Y tế, việc kiểm tra và đảm bảo chất lượng, nhất là vấn đề vệ sinh và độ nhiễm khuẩn có tiến bộ. Theo quy định của sản xuất thuốc, nhà máy phải đạt tiêu chuẩn GMP WHO. Tuy nhiên, nhìn chung chất lượng các sản phẩm dược liệu chưa đồng đều. Trong khu vực sản xuất tư nhân, chất lượng thuốc dược liệu và đông dược chưa quản lý chặt chẽ. Đặc biệt, chưa kiểm soát được chất lượng thuốc nhập nội từ nhiều nguồn khác nhau (có trường hợp giả mạo, pha trộn...). Nhiều thuốc được quảng cáo một cách phóng đại ..

#### ❖ *Một số tồn tại :*

Quan niệm dược liệu là không độc

Chất lượng dược liệu trên thị trường chưa được quản lý chặt chẽ

Sử dụng nhầm lẫn dược liệu do thu hái không đúng dược liệu hoặc bộ phận dược liệu. Ví dụ: vụ “Thập toàn đại bổ”, nhầm lẫn do tên thông thường (các loài sâm).

Pha trộn lén lút các hóa chất vào trong chế phẩm dược liệu. Ví dụ: cho paracetamol, aspirin vào các thuốc hạ nhiệt, corticoid vào các thuốc trị thấp khớp, hen suyễn...có thể dẫn đến các hậu quả nghiêm trọng (ở một số nước khác, việc phối hợp với hoá chất được cho phép).

## **2. Về thực phẩm chức năng**

Thị trường TPCN tại Việt Nam chỉ mới xuất hiện khoảng một thập niên gần đây nhưng đã nhanh chóng bùng phát. Năm 2000, cả nước chỉ có 40-50 công ty sản xuất, kinh doanh TPCN với khoảng 350 sản phẩm, năm 2005 đã tăng lên 143 công ty, 1.100 sản phẩm. Tính đến tháng 12/2011, nước ta đã có đến 1.600 cơ sở sản xuất kinh doanh TPCN với gần 4.000 sản phẩm đang lưu hành, nhưng chỉ mới có 1 cơ sở tại Việt Trì (Phú Thọ) đạt GMP về TPCN. Do thị trường TPCN tại Việt Nam có tiềm năng nên nhiều cá nhân và công ty đầu tư vào sản xuất-kinh doanh.

Bên cạnh đó, nhiều TPCN cũng được nhập từ nước ngoài, kể cả các TPCN không rõ nguồn gốc, xuất xứ

Tuy nhiên, thị trường TPCN hiện đang có nhiều vấn đề nổi cộm như tình trạng chất lượng thả nổi, thật giả lẫn lộn, quản lý lỏng lẻo... Gần đây, Cục An toàn Vệ sinh Thực phẩm - Bộ Y tế đã thu hồi trên thị trường 3 sản phẩm có chứa sibutramin, là hoạt chất có tác dụng giảm cân nhưng có nhiều tác dụng phụ độc hại nên đã bị Bộ Y tế cấm lưu hành. Đặc biệt, vấn đề quảng cáo TPCN đang bị lạm dụng. Nhiều quảng cáo TPCN vượt quá nội dung được cấp phép, quảng cáo không đúng sự thật... nhất là quảng cáo làm người tiêu dùng hiểu nhầm TPCN là thuốc chữa bệnh, nhất là các bệnh khó điều trị, bệnh nan y... để bán với giá rất cao.

### **3. Chiến lược và định hướng nghiên cứu phát triển dược liệu và thực phẩm chức năng tại Việt Nam**

Những thách thức mà ngành dược liệu và TPCN của Việt Nam hiện đang phải đối mặt:

- Việc quản lý sản xuất kinh doanh dược liệu, đông dược và TPCN còn nhiều bất cập, không theo kịp tình hình.
- Phần lớn cơ sở sản xuất chưa đạt điều kiện sản xuất, không đảm bảo tính an toàn. Ít cơ sở sản xuất dược liệu và TPCN đạt GMP.
- Chất lượng đang thả nổi và đáng báo động, nguồn dược liệu chưa được kiểm soát (50% mẫu kiểm tra không đạt).
- Sự thiếu liên kết giữa các đơn vị khoa học trong nghiên cứu và phát triển, nâng cao chất lượng thuốc dược liệu, đông dược và TPCN.

Các nội dung trọng tâm đã xác định ở Đề án “Phát triển công nghiệp Dược và xây dựng mô hình hệ thống cung ứng thuốc Việt nam giai đoạn 2007-2015 và tầm nhìn đến năm 2020”, được Thủ tướng phê duyệt ngày 29/3/2007:

- Phát triển công nghiệp dược thành ngành kinh tế kỹ thuật mũi nhọn... đáp ứng nhu cầu hội nhập khu vực và thế giới.
- Xây dựng cơ sở chiết xuất hoạt chất... đảm bảo 20% nhu cầu hoạt chất cho sản xuất thuốc vào năm 2015 và 30% vào năm 2020.
- Khai thác hợp lý dược liệu tự nhiên, đảm bảo lưu giữ (bảo tồn), tái sinh, thực hành tốt nuôi trồng, thu hái và sản xuất dược liệu (GACP WHO) để đảm bảo nguyên liệu sản xuất thuốc trong nước và xuất khẩu...
- Xây dựng ngành công nghiệp bào chế thuốc từ dược liệu và y học cổ truyền chiếm 30% số thuốc sản xuất trong nước năm 2015 và 40% vào năm 2020.

- Đến năm 2010 tất cả các cơ sở sản xuất thuốc có nguồn gốc từ dược liệu phải đạt tiêu chuẩn GMP của WHO.

Như vậy, công tác nghiên cứu – phát triển khoa học và công nghệ phải đáp ứng được các chiến lược và định hướng phát triển nói trên. Một số định hướng nghiên cứu và phát triển sắp tới là:

#### ***a. Nghiên cứu tạo nguồn nguyên liệu***

Nghiên cứu bảo tồn nguồn gen các dược liệu quý, du nhập các giống mới.

Nghiên cứu nuôi trồng các dược liệu thích hợp tại các vùng có điều kiện khí hậu, thổ nhưỡng khác nhau.

Nghiên cứu xây dựng thành công mô hình GACP đối với các cây thuốc quan trọng và chuyển giao kỹ thuật cho nông dân.

Nghiên cứu xây dựng mô hình khép kín từ trồng trọt đến chế biến, chiết xuất, bào chế thuốc từ dược liệu.

Nghiên cứu các kỹ thuật chiết xuất mới để nâng cao chất lượng và hiệu suất chiết xuất: kỹ thuật chiết xuất vi sóng, chiết xuất lỏng siêu tới hạn..

Nghiên cứu sản xuất các cao dược liệu định chuẩn.

Chiết xuất điều chế các chất chuẩn từ dược liệu.

Nghiên cứu chiết xuất các hoạt chất từ dược liệu để làm thuốc.

Nghiên cứu bán tổng hợp nguyên liệu làm thuốc từ các hợp chất tự nhiên.

#### ***b. Nghiên cứu hiện đại hoá và công nghiệp hoá sản xuất thuốc dược liệu và TPCN***

Nghiên cứu hiện đại hóa và công nghiệp hoá việc chế biến, sản xuất dược liệu, bài thuốc y học cổ truyền, TPCN ... có tác dụng và hiệu quả.

Nghiên cứu ứng dụng các kỹ thuật hiện đại để bào chế dạng bào chế phù hợp, tiện dụng, có tính ổn định, sinh khả dụng và hiệu quả điều trị cao từ dược liệu và TPCN.

Nghiên cứu thực hiện các yêu cầu thực hành tốt GPs của WHO đối với lĩnh vực sản xuất dược liệu và TPCN trên quy mô công nghiệp.

#### ***c. Nghiên cứu quản lý sản xuất, lưu thông phân phối dược liệu và TPCN***

Nghiên cứu tổ chức và hoàn thiện cơ chế quản lý dược liệu và TPCN.

Nghiên cứu chuẩn hoá hoạt động sản xuất, lưu thông dược liệu và TPCN theo hướng thực hành tốt GPs (GACP, GMP, GLP, GSP, GDP và GPP) của WHO theo lộ trình phù hợp.

Nghiên cứu phát triển cơ sở hạ tầng cho hoạt động sản xuất, lưu thông phân phối dược liệu và TPCN (thành lập trung tâm kinh doanh đạt các tiêu chuẩn GPs...).

Nghiên cứu quản lý dược liệu và TPCN thông qua việc quản lý chất lượng.

***d. Nghiên cứu tiêu chuẩn hóa, nâng cao chất lượng dược liệu và TPCN***

Nghiên cứu xây dựng tiêu chuẩn phù hợp với tiêu chí của WHO và các yêu cầu hoà hợp về luật lệ các nước về dược liệu và TPCN.

Nghiên cứu ứng dụng các kỹ thuật phân tích hiện đại trong tiêu chuẩn hoá, kiểm nghiệm dược liệu và TPCN, chống thuốc giả, thuốc kém chất lượng, thuốc pha trộn tân dược, độc tố (thuốc trừ sâu, khoáng chất độc ...).

Nghiên cứu điều chế các chất chuẩn phục vụ tiêu chuẩn hoá và kiểm nghiệm dược liệu và TPCN.

***e. Các hướng nghiên cứu khác***

Các hướng nghiên cứu truyền thống

Nghiên cứu sàng lọc các cây, con làm thuốc, hoạt chất tự nhiên có tác dụng sinh học, điều trị bệnh hay chống ung thư...

Nghiên cứu hoá thực vật, cấu trúc các chất tự nhiên.

Nghiên cứu tác dụng dược lý, lâm sàng cây thuốc, bài thuốc...

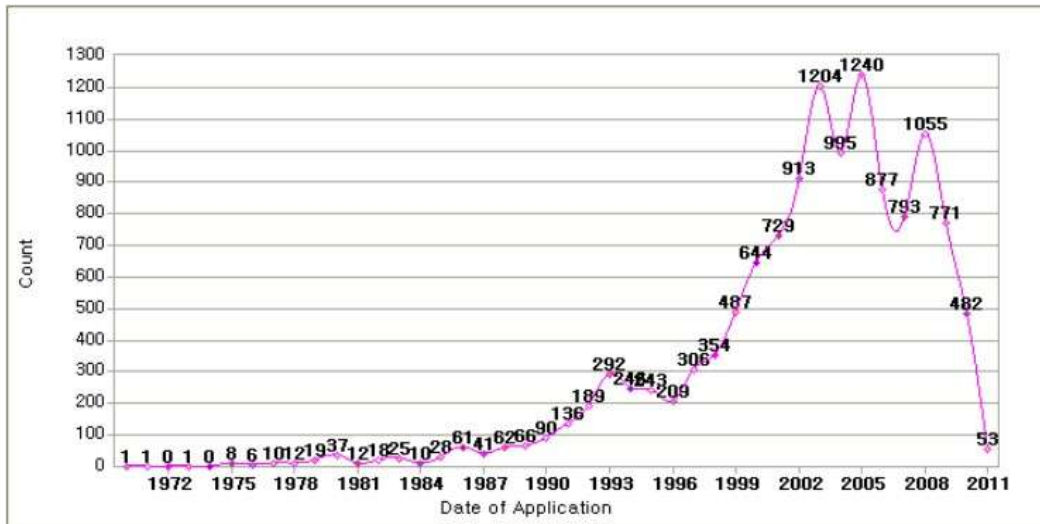
Nghiên cứu gắn với những vấn đề quan tâm nhiều: dược liệu và TPCN hỗ trợ điều trị HIV/AIDS, các bệnh rối loạn chuyển hoá, tim mạch, béo phì, stress...

## **IV. PHÂN TÍCH XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ SẢN XUẤT THUỐC VÀ THỰC PHẨM CHỨC NĂNG TỪ THẢO DƯỢC TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ**

### **1. Xu hướng nghiên cứu sản xuất thuốc từ thảo dược [2]**

#### **1.1. Đăng ký sáng chế về sản xuất thuốc từ thảo dược**



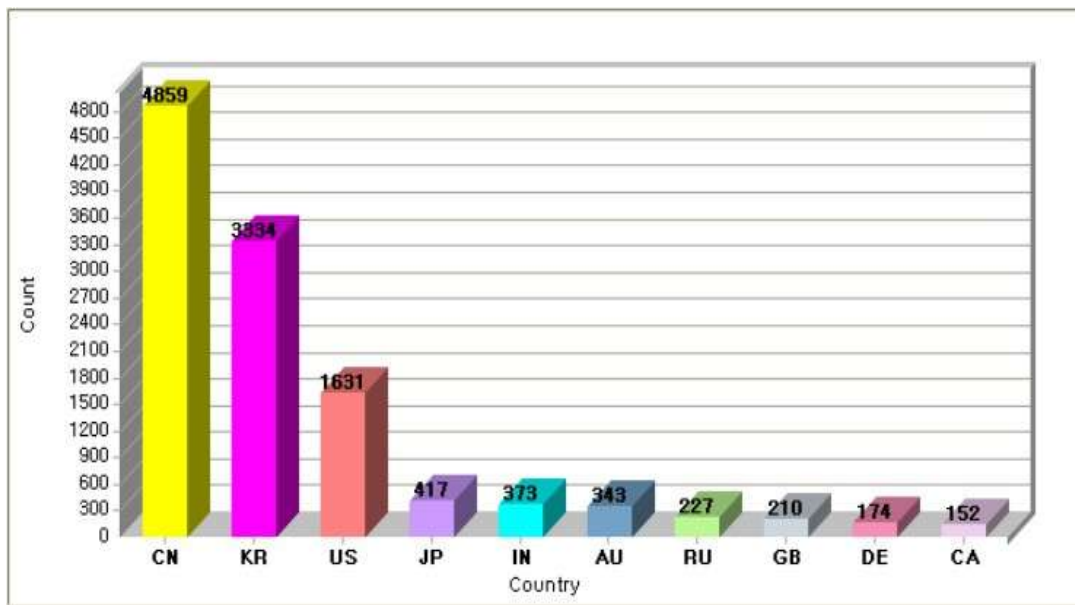


**Hình 8: Đăng ký sáng chế về sản xuất thuốc từ thảo dược**

**Số lượng: 12.726 (11/2011)**

Sáng chế sản xuất thuốc từ thảo dược đầu tiên được đăng ký vào 1970, số lượng sáng chế bắt đầu tăng mạnh từ 1990 và cao nhất là 2003 với 1.240 sáng chế.

**1.2. Danh sách 10 quốc gia có nhiều đăng ký sáng chế về thảo dược**

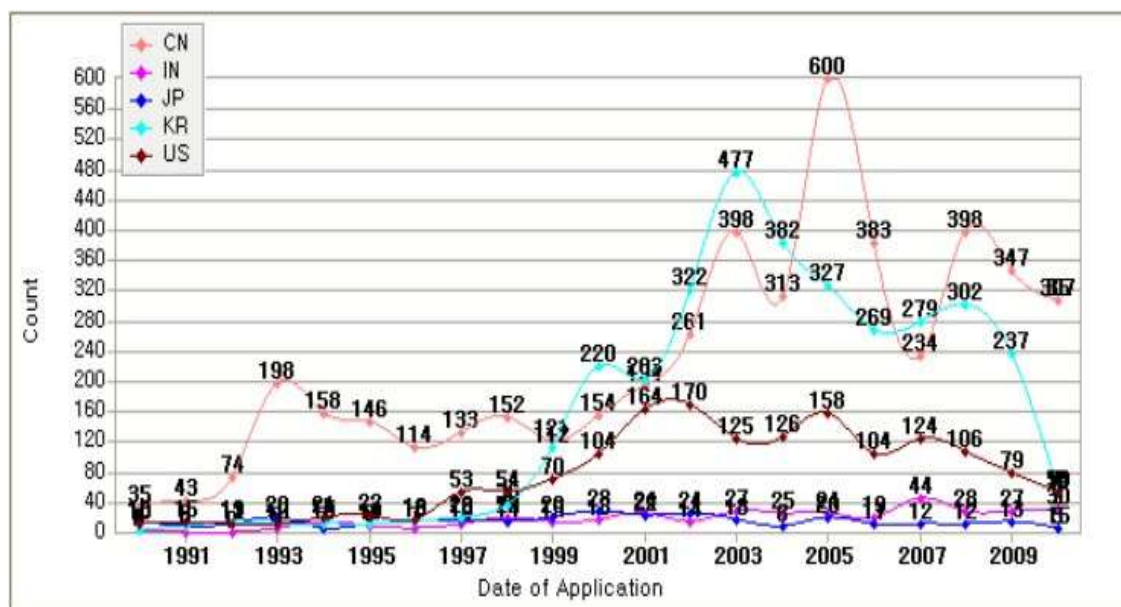


**Hình 9: Danh sách 10 quốc gia có nhiều đăng ký sáng chế về thảo dược**

Danh sách 10 quốc gia dẫn đầu như sau:

Trung Quốc (CN-4.859), Hàn Quốc (KR-3.334), Mỹ (US-1.631), Nhật (JP-417), Ấn Độ (IN-373), Úc (AU-343), Nga (RU-227), Anh (GB-210), Đức (DE-174), Canada (CA-152)

### 1.3. Tình hình đăng ký sáng chế về sản xuất thuốc từ thảo dược của 5 quốc gia dẫn đầu



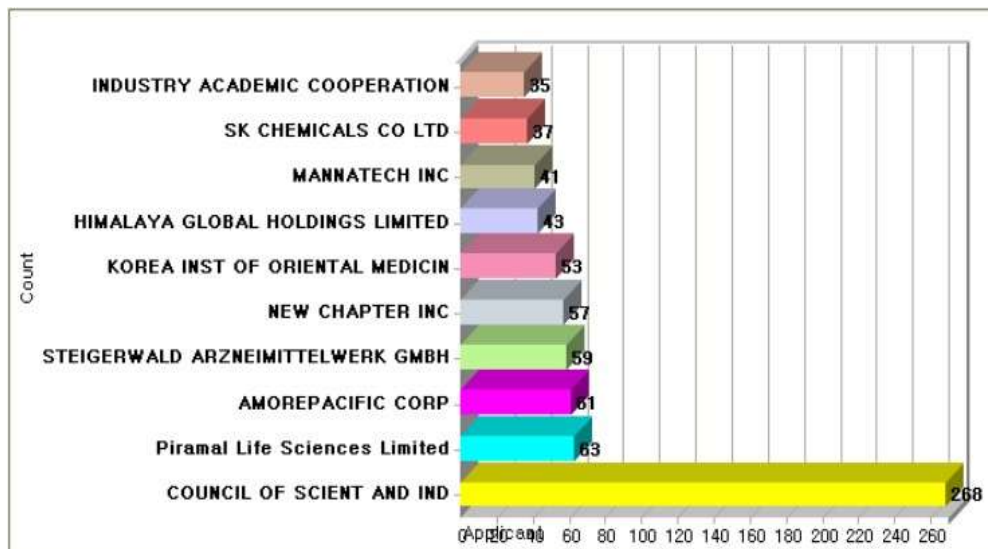
*Hình 10: Tình hình đăng ký sáng chế về sản xuất thuốc từ thảo dược của 5 quốc gia dẫn đầu*

Nhật Bản là nước đầu tiên có sáng chế đăng ký về sản xuất thuốc từ thảo dược, tuy nhiên đến 1990, Nhật Bản chỉ có 15 sáng chế, Trung Quốc có 35 sáng chế, và thứ tự đạt lượng sáng chế cao nhất theo thời gian như sau:

- Năm 2002: Mỹ - 170 sáng chế
- Năm 2003: Hàn Quốc - 477 sáng chế
- Năm 2005: Trung Quốc - 600 sáng chế.
- 2 quốc gia còn lại là Nhật Bản và Ấn Độ có lượng sáng chế tương đương nhau ở mỗi năm.

Như vậy, Trung Quốc tuy là nước dẫn đầu về số lượng sáng chế, nhưng đến 2005 Trung Quốc mới có lượng sáng chế tối đa, trễ hơn các quốc gia khác trong top 5.

#### 1.4. Danh sách 10 tổ chức có nhiều đăng ký sáng chế về thảo dược

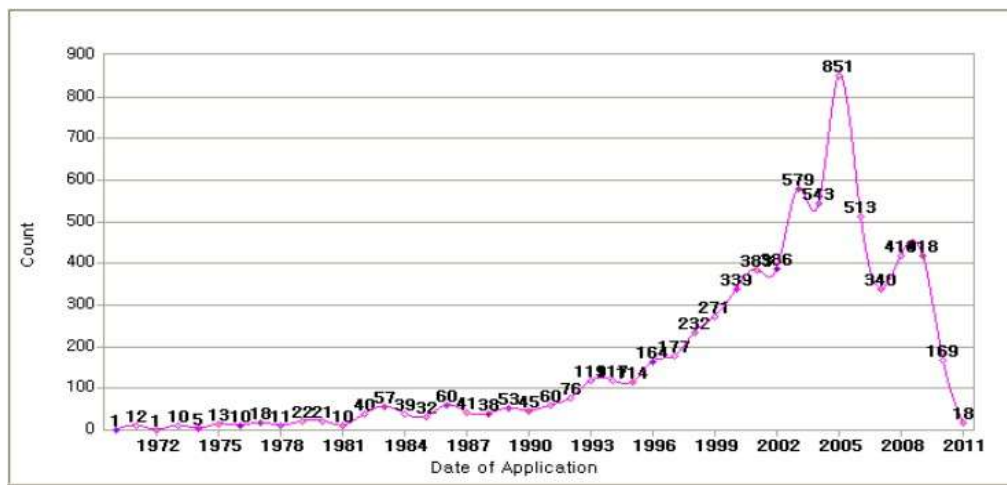


Hình 11: Danh sách 10 tổ chức có nhiều đăng ký sáng chế về thảo dược

1. Council of Scientific and Industrial Research (Hội đồng nghiên cứu khoa học và công nghệ của Châu Phi): 268 sáng chế
2. Piramal Life Sciences Limited (Cty TNHH Khoa học đời sống Piramal – 1 cty dược nổi tiếng của Ấn Độ): 63 sáng chế.
3. Amorepacific Corp (1 cty dược nổi tiếng của Hàn Quốc): 61 sáng chế.
4. Steigerwald Arzneimittelwerk GMBH (1 cty của Đức chuyên nghiên cứu khoa học các loại thuốc từ thảo dược): 59 sáng chế
5. New Chapter Inc. (1 cty tư nhân chuyên sản xuất vitamin của Hoa Kỳ): 57 sáng chế.
6. Korea Inst Of Oriental Medicine (Viện Đông Y của Hàn Quốc): 53 sáng chế
7. Himalaya Global Holdings Limited (Cty dược Himalaya Global Holding (HGH) có trụ sở đặt tại Trung tâm Tài chính Quốc tế Dubai): 43 sáng chế
8. Mannatech Inc (Mannatech chuyên sản xuất và kinh doanh các chất bổ sung dinh dưỡng dưới dạng viên nang, bột uống, hoạt động tại Hoa Kỳ, Canada, Úc, và Anh Quốc): 41 sáng chế
9. SK Chemicals Co Ltd (Cty hóa chất SK của Trung Quốc): 37 sáng chế
10. Industry Academic Cooperation (Quỹ hợp tác Công nghệ được trường Đại học Yonsei thành lập 2004 tại Hàn Quốc): 35 sáng chế

## 2. Xu hướng nghiên cứu sản xuất thực phẩm chức năng (TPCN) từ thảo dược

### 2.1. Đăng ký sáng chế về sản xuất TPCN từ thảo dược

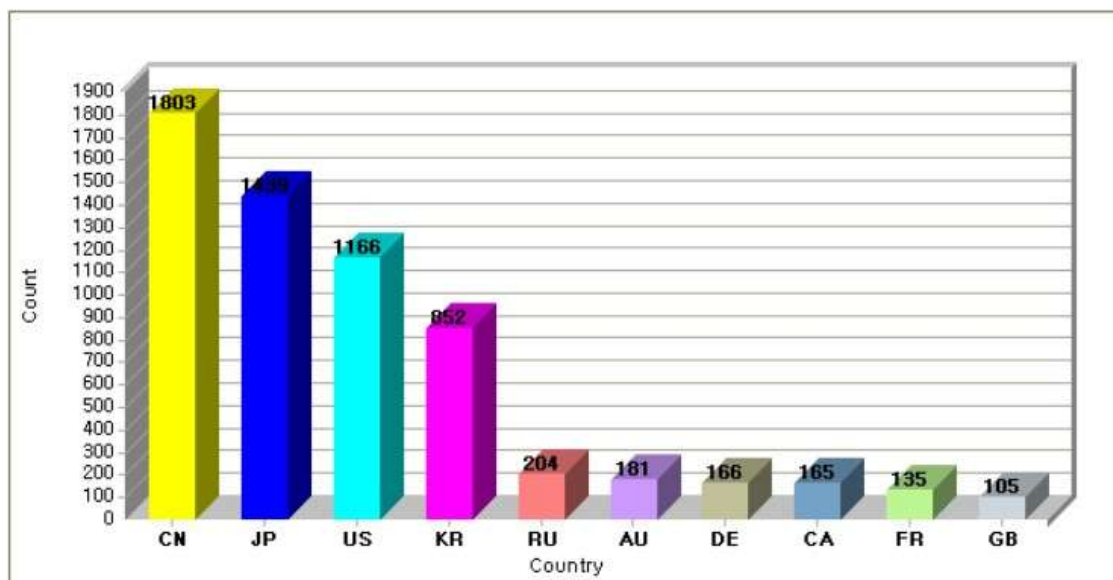


Hình 12: Đăng ký sáng chế về sản xuất TPCN từ thảo dược

Số lượng: 6.835 (11/2011)

Năm 1970 có sáng chế đầu tiên về sản xuất TPCN từ thảo dược, lượng sáng chế này tăng dần sau mỗi năm, 2005 có số lượng sáng chế nhiều nhất với 851 sáng chế

### 2.2. Danh sách 10 quốc gia có nhiều đăng ký sáng chế TPCN từ thảo dược

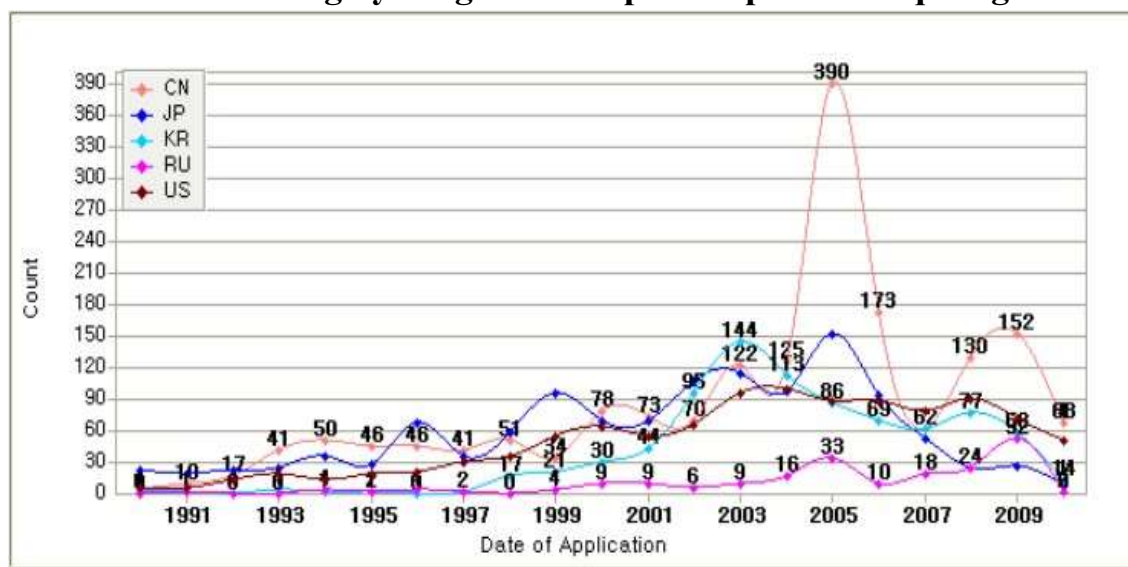


Hình 13: Danh sách 10 quốc gia có nhiều đăng ký sáng chế TPCN từ thảo dược

Danh sách 10 quốc gia dẫn đầu:

Trung Quốc (CN-1.803), Nhật (JP-1.439), Mỹ (US-1.166), Hàn Quốc (KR-852), Nga (RU-204), Úc (AU-181), Đức (DE-166), Canada (CA-165), Pháp (FR-135), Anh (GB-105)

### 2.3. Tình hình đăng ký sáng chế theo phân lớp A của 5 quốc gia dẫn đầu



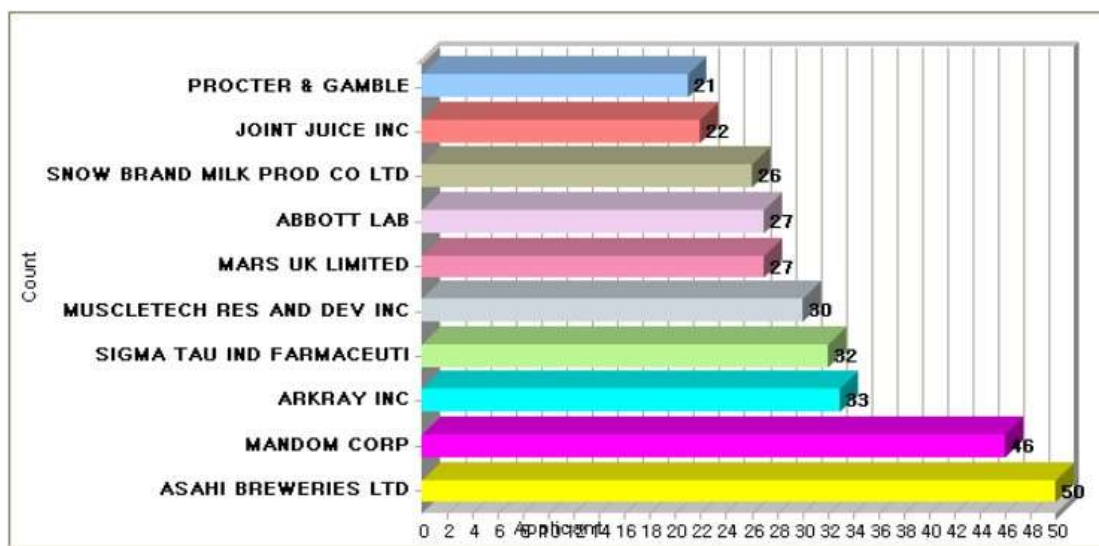
Hình 14: Tình hình đăng ký sáng chế theo phân lớp A của 5 quốc gia dẫn đầu

Năm 1990, Nhật Bản có 23 sáng chế, Trung Quốc có 4 sáng chế, Mỹ có 6 sáng chế, Hàn Quốc có 1 sáng chế và Nga chưa có sáng chế nào đăng ký, và thứ tự đạt lượng sáng chế cao nhất theo thời gian như sau:

- Năm 2003: Hàn Quốc có 144 sáng chế
- Năm 2004: Mỹ có 100 sáng chế
- Năm 2005: 3 nước cùng có lượng sáng chế cao nhất: Trung Quốc – 390 sáng chế, Nhật – 153 sáng chế, và Nga – 33 sáng chế.

Trung Quốc, tuy là nước có sáng chế đăng ký muộn, nhưng lại phát triển rất nhanh và trở thành nước dẫn đầu về số lượng sáng chế đăng ký.

### 2.4. Danh sách 10 tổ chức có nhiều đăng ký sáng chế TPCN từ thảo dược



**Hình 15: Danh sách 10 tổ chức có nhiều đăng ký sáng chế TPCN từ thảo dược**

1. Asahi Breweries Ltd (cty con của tập đoàn Asahi – Nhật Bản): 50 sáng chế
2. Mandom Corp (1 cty tổng hợp của Nhật): 46 sáng chế
3. Arkray Inc (cty dược phẩm của Nhật): 33 sáng chế
4. Sigma Tau Ind Farmaceuti (tập đoàn dược phẩm của Ý): 32 sáng chế.
5. Muscletech Res And Dev Inc (cty dược của Canada, nổi tiếng với sản phẩm thực phẩm chức năng dạng viên giành cho các vận động viên thể thao): 30 sáng chế
6. Mars UK Limited (Cty thực phẩm của Anh): 27 sáng chế
7. Abbott Lab (tập đoàn chuyên nghiên cứu và phát triển các loại thuốc mới của Hoa Kỳ): 27 sáng chế
8. Snow Brand Milk Prod Co Ltd (một trong những cty sữa lớn nhất của Nhật Bản, chuyên cung cấp các sản phẩm từ sữa, họ cũng nghiên cứu về thực phẩm chức năng và các loại giống, được thành lập 1925, tại Tokyo): 26 sáng chế
9. Joint Juice Inc (Cty chuyên sản xuất thức uống hỗn hợp và thức uống bổ sung, Công ty bán sản phẩm thông qua các cửa hàng của mình tại Hoa Kỳ, và trực tuyến, được thành lập 1999 và có trụ sở tại San Francisco, California): 22 sáng chế
10. Procter & Gamble (Tập đoàn cty P&G của Mỹ, chuyên nghiên cứu, sản xuất các loại mỹ phẩm, dược phẩm): 21 sáng chế

Nghiên cứu sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng từ thảo dược đã có patent đăng ký từ năm 1970, trong khoảng 10 năm trở lại đây, ngành nghiên cứu này đã thực sự phát triển. Đặc biệt Trung Quốc và Hàn Quốc là 2 quốc gia có nguồn thảo dược đa dạng và phong phú.

Mỹ là nước có thế mạnh về tài chính và tài lực, do đó, ngành nghiên cứu thuốc và thực phẩm chức năng tại Mỹ rất phát triển

## **V. MỘT SỐ SÁNG CHẾ VÀ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN SẢN XUẤT THUỐC VÀ THỰC PHẨM CHỨC NĂNG TỪ DƯỢC LIỆU**

### **1. Một số sáng chế về công nghệ sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng từ dược liệu trên thế giới có khả năng ứng dụng tại Việt Nam**

#### **1.1. Thực phẩm bổ sung chứa tảo *Spirulina* và một sản phẩm thảo mộc của chi *Aloe* - Công dụng làm mỹ phẩm (US 2008/0193597) [3]**

Sáng chế liên quan đến một hỗn hợp thành phần chứa tảo *Spirulina*, một sản phẩm từ *Spirulina* và một sản phẩm từ chi *Aloe*; ứng dụng từ đó để sản xuất ra một loại thực phẩm bổ sung.

*Spirulina* là tảo thuộc nhóm *Cyanobacteria* (tảo xanh), giàu protein, dùng chống suy dinh dưỡng, thiếu protein.

Loài *Aloe* đề cập là *Aloe vera* hoặc *Aloe arborescens*, trong đó ưu tiên cho *A. Arborescens*

Các thành phần có thể thêm vào: sắt, vitamin B9, các amino acid, Vit B1, B6, B12, D, E, A, kim loại: selenium, đồng, mangan, enzym và coenzym (gồm cả SOD: Super Oxide Dismutase), acid omega 3, 6, phycocanin

Tác giả đã phát hiện sự phối hợp giữa *Spirulina* và một sản phẩm từ cây chi *Aloe* có hoạt tính mạnh hơn rất nhiều so với chỉ riêng tảo *Spirulina*, đặc biệt về tác dụng tăng cường đề kháng tự nhiên của cơ thể hoặc chống lại mệt mỏi về thể chất.

Sản phẩm thực phẩm bổ sung được dùng cho những người suy dinh dưỡng, kiệt sức, biếng ăn, phụ nữ có thai hoặc cho con bú, vận động viên thể thao và người lớn tuổi.

#### **1.2. Hạ huyết áp bằng dược thảo và thực phẩm làm hạ lipid máu (US 2006/0099281) [4]**

Phát minh cung cấp một loại thực phẩm có tác dụng hạ huyết áp và lipid máu. Thực phẩm gồm đồ uống lạnh, thức uống, bột và bánh. Thức uống lạnh được bào chế bằng cách đun sôi hạt Thảo quyết minh (semen Cassiae) với nước với tỷ lệ 1:5 trong 15 phút, tiếp tục đun nóng nhẹ trong vòng 30 phút, lọc, thêm dịch chứa hạt TQM vào các nguyên liệu để bào chế thức uống lạnh. Bánh được bào chế bằng phối hợp phần cần hạt TQM (sau khi lọc ở trên) với bột. Bột thu được bằng cách xay hạt TQM thành bột mịn. Sản phẩm gồm 4 loại: thức uống lạnh, thức uống, bột và bánh, có mô tả PP bào chế.

Kết quả sáng chế đạt được qua quá trình nghiên cứu, thí nghiệm trong thời gian dài. Kết quả cho thấy thực phẩm này có hiệu quả trong việc ngăn ngừa và chữa cao huyết áp và cao lipid máu. Ngoài ra, có thể dùng để làm giảm cân. Tuy nhiên, thực phẩm này không thích hợp cho những người huyết áp thấp và tiêu chảy.

Các loại thực phẩm này dễ dàng được người tiêu dùng chấp nhận.

### **1.3. Dược thảo và cao chiết có tác dụng điều trị tổn thương (US 2004/0076689) [5]**

Sáng chế này liên quan đến một loại cao có tác dụng chữa vết thương, được bào chế bằng cách chiết xuất rễ *Atragalus*, rễ Nhân sâm, Hồng hoa, rễ *Angelicae gigantis*, thân rễ *Cnidii*, rễ Sinh địa, rễ *paconiae*, vỏ Quế với nước bằng cách đun nóng; công thức thuốc trị các tổn thương; thực phẩm sức khỏe giúp hồi phục sau phẫu thuật và thức ăn cho gia súc chứa cao nói trên với vai trò các hoạt chất.

Tác giả đã tiến hành các thử nghiệm đánh giá tác dụng làm lành vết thương trên chuột trắng lớn, tác dụng làm lành vết nứt trên chuột trắng lớn. Kết luận cho thấy: Thành phần công thức có tác dụng làm lành các tổn thương, đặc biệt là các vết thương, vết nứt xương và có thể dùng bào chế thuốc để chữa lành vết thương, hoặc một thực phẩm sức khỏe (health food) hoặc thực phẩm cho gia súc nhằm phục hồi sau phẫu thuật cho người hoặc gia súc.

### **1.4. Sử dụng cây thuộc chi ampelopsis và các cao từ cây này để sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng (US 2008/0241280) [6]**

Dùng cây thuộc chi Ampelopsis và các cao từ cây này để sản xuất thuốc và TPCN để điều trị và phòng ngừa rối loạn giấc ngủ.

Tác giả đã sàng lọc tác dụng của cao chiết một số loài thuộc chi Ampelopsis. đặc biệt là *A. Grosedentata*. Tác giả sử dụng các dung môi khác nhau như nước, alcol loãng, ceton loãng hoặc acid acetic ethyl ester để chiết các cao.

Khi sản xuất thuốc hay TPCN để phòng chống hay điều trị rối loạn giấc ngủ, có thể phối hợp với một số thành phần dược thảo khác như Linh chi (*Ganoderma lucidum*), Ngũ vị tử (*Schizandra chinensis*) ...

Sáng chế mô tả phương pháp chiết, thử nghiệm độc tính, tính an toàn trên chuột, thử nghiệm lâm sàng pha 1 (phase 1 clinical test), thử nghiệm lâm sàng sơ bộ (preliminary clinical test) chứng tỏ có tác dụng.

Có thể bào chế thuốc hoặc TPCN dưới các dạng dụng dịch, hỗn dịch, bột.. Hoặc dạng phân liều như viên nén, viên nang, thuốc bột, cốm.



### **1.5. Quy trình sản xuất axit 4-methoxy benzoic từ anetol được thảo, sử dụng trong mỹ phẩm, sản phẩm ngoài da và thực phẩm (US 2009/0131712) [7]**

Sáng chế liên quan đến quy trình sản xuất acid 4-methoxy benzoic từ anetol. Nguyên liệu này có thể thu được từ các nguồn cây cỏ và điều này cung cấp một sự thay thế cho nguồn nguyên liệu từ hóa thạch. Khía cạnh khác của sáng chế này là dùng nguồn acid 4-methoxy benzoic đi từ anetol thực vật làm nguyên liệu để sản xuất mỹ phẩm, sản phẩm dùng ngoài da và/hoặc các thành phần thơm trong thực phẩm.

Sáng chế cung cấp quy trình sản xuất acid 4-methoxy-4-(1-propenyl) -benzen (anetol) bao gồm việc chuyển dạng anetol thành một ozonid, sau đó chuyển thành acid 4-methoxy benzoic bằng cách oxi hóa.

### **1.6. Công thức thay thế caffein từ thực vật và sản phẩm thực phẩm chứa công thức này (US 6416806) [8]**

Một công thức thay thế caffein chứa một cao chiết thứ nhất từ thực vật có chứa ít nhất 1 flavoglycosid lựa chọn từ một nhóm chứa quercetin, quercetagenin, ginkgetin, biloba, isorhamnetin, kaemferol, rutin, isoginkgetin, ginnol, và hỗn hợp từ các thành phần này và một phần cao chiết thực vật thứ hai chứa các ginkgolacton; và một phần cao chiết thực vật thứ ba có thành phần cấu tạo lựa chọn từ một nhóm chứa puerarin, acetyl puerarin, puerarin-xylosid và các phối hợp từ đó. Các cao chiết này thu được từ Ginkgo biloba và kudzu (*Pueraria*).

Cà phê được sử dụng nhiều trên thế giới, ước tính 2,1 tỷ cốc cà phê/ngày trên thế giới, 420 triệu cốc/ ở Hoa Kỳ. Tuy cà phê mang lại sự tỉnh táo, nhưng có thể gây lệ thuộc cho người sử dụng. Một số thay thế khác cho cà phê như chocolat, cola có chứa cafein và cũng được dùng với lượng lớn. Uống cà phê nhiều có thể gây run rẩy, nhức đầu, mất kiểm chế, mất tập trung, kém ăn, loạn nhịp tim ... → Dùng cà phê khử cafein, nhưng cà phê khử cafein không có tác dụng kích thích như cà phê thật. → Mong muốn có một sản phẩm có tác dụng kích cà phê nhưng giảm tránh các tác dụng phụ của caffein.

Phát minh đưa ra một công thức cấu tạo thay thế cafein chứa cao Bạch quả (*Ginkgo biloba*) và cao *Pueraria*. Cao Bạch quả chứa nhiều flavoglycosid và terpen, cao *Pueraria* chứa nhiều Puerarin. Nhiều thành phần khác có thể phối hợp để mang lại các mùi vị và lợi ích cộng thêm. Ví dụ, có thể thêm vào các polyphenol.

Kèm theo phát minh này, một thức uống chứa dịch cốt của thành phần trên gồm cao Bạch quả và cao Kudzu dùng cho người được đưa ra.

### **1.7. Thành phần cấu tạo thực vật hoặc thực phẩm bổ sung để tăng cường sức khỏe (US 6440448) [9]**

Một thành phần cấu tạo và PP dùng các cao chiết để bào chế một hay nhiều hỗn hợp được gọi là thực phẩm bổ sung chứa các thành phần cấu tạo:

Các thành phần chống oxy hóa thiết yếu và các nguyên liệu được biểu tính do chúng ổn định của chúng trong 1 thời gian kéo dài dưới dạng khô và ở điều kiện thường.

Những thành phần chống oxy hóa và các nguyên liệu đã nói trên được lựa chọn từ một nhóm chứa các cao chiết từ mô động vật và/hoặc thực vật.

Trong một giá mang có thể uống như viên nang, viên nén, dạng khô như trà, một dạng pha loãng hay bất cứ hệ thống phân phối nào khác.

Dùng để trị sức vật, người, giúp cải thiện điều kiện của phổi hay sự thoái hóa do tuổi tác.

Các vitamin, khoáng chất, các acid béo thiết yếu, các protein và carbohydrat... rất cần để duy trì cơ thể người. Gần đây, sự thiếu các chất trên đã dẫn đến nhiều chứng bệnh, đặc biệt các bệnh liên quan đến tuổi già như viêm khớp, ung thư và các bệnh khác. Gần đây cũng đã ghi nhận các bằng chứng là các acid béo không no và các dẫn chất của chúng như muối, amid và ester, đóng một vai trò trong tổng hợp prostaglandin, là những hormon tại chỗ có nhiều chức năng sinh khác nhau.

Sáng chế dựa trên nền tảng các dữ liệu về PP trị liệu thay thế, Ayurvedic, Y học cổ truyền TQ, dược liệu Anh Mỹ, phép trị liệu vi lượng đồng căn (homeopathy).

Về tổng thể, sáng chế hướng đến một thực phẩm bổ sung chứa dưới dạng phối hợp:

- Một cao với một lượng ổn định trong một thời gian không hạn định dưới dạng khô ở điều kiện thường.
- Cao kể trên được lựa chọn từ các cao chiết xuất bằng chiết xuất có nước hay không nước từ các mô thực vật với bộ phận dùng khác nhau.
- Được đưa vào một vật mang uống được hay chất pha loãng

Các cây thành phần gồm *Arctium lappa*, *Commiphora mukul*, *Curcuma longa*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, *Ganoderma lucidum*, *Hydrastis canadensis*, *Inular helenium*, *Lens esculenta*, *Lentinus edodes*, *TermInalia chebula*, *Trifolium pratense*, *Ulmus fulva*, *Verbascum thapsus* và các hỗn hợp các cây này.

Cao chiết từ các mô thực vật chọn lựa trong số ít nhất một thành phần gồm tuyền thượng thận bò, tuyền yên... và các hỗn hợp từ đó.

Trong phần khác của sáng chế, thực phẩm chức năng mô tả ở trên còn chứa thêm ít nhất 1 thành phần lựa chọn trong nhóm: 1) Vitamin tan trong nước, 2) Vitamin tan trong dầu, 3) Acid béo không bão hòa 4) Dạng muối các chất trên.

## 2. Tình hình nghiên cứu sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng từ dược liệu tại Đại học Y dược TP. HCM [10]

### 2.1. Nghiên cứu về hóa hợp chất tự nhiên

Mục đích nghiên cứu là xác định thành phần, cấu trúc hóa học các chất trong dược liệu để định hướng và áp dụng vào các nghiên cứu về khác như bào chế, kiểm nghiệm, tác dụng sinh học ...

Dùng các phương pháp chiết xuất, phân lập lập thường quy và hiện đại như sắc ký nhanh, sắc ký cột, sắc ký áp suất trung bình, đặc biệt phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) với pha tĩnh và pha động thích hợp để phân lập các chất.

Xác định cấu trúc các hợp chất phân lập được bằng các phương pháp phổ: UV, IR, NMR (1 và 2 chiều), MS ...

Một số minh họa về nghiên cứu hóa hợp chất tự nhiên

#### a. Sâm Việt Nam

*Panax vietnamensis* – Araliaceae (Sâm Ngọc Linh, Sâm Khu 5)

Phát hiện tại đỉnh Ngọc Linh, Kontum năm 1973.

Là cây thuốc đầu của dân tộc Sê Đăng dùng để tăng lực, tăng sức khỏe, sức bền và cứu chữa các chứng bệnh hiểm nghèo.

Từ bộ phận dưới mặt đất của Sâm Việt nam, 52 saponin đã được phân lập và xác định (\*), trong đó có 24 hợp chất saponin mới, lần đầu tiên công bố trên thế giới với tên vina-ginsenosid-R1 → 24.

Thành phần các saponin đã biết giống với các saponin đã tìm thấy trong các loài sâm quý như Nhân sâm (*P. Ginseng*), Tam thất (*P. notoginseng*) gồm:

Các saponin nhóm protopanaxadiol: G-Rb<sub>1</sub> (2.0%), G-Rb<sub>2</sub>, G-Rb<sub>3</sub> (0.1%), G-Rd (0.89%), pseudo-G-Rc<sub>1</sub>, gypenosid-IX, gypenosid-XVII, quinquenosid-R1, notoginsenosid-Fa, và majorosid-F<sub>1</sub>.

Các saponin nhóm protopanaxatriol: G-Re (0.17%), 20-gluco-G-Rf, G-Rg<sub>1</sub> (1.37%), G-Rh<sub>1</sub> và 20(R)-G-Rh<sub>1</sub>, pseudo-G-Rs<sub>1</sub>, notoginsenosid-R1 (0,36%), và N-R6.

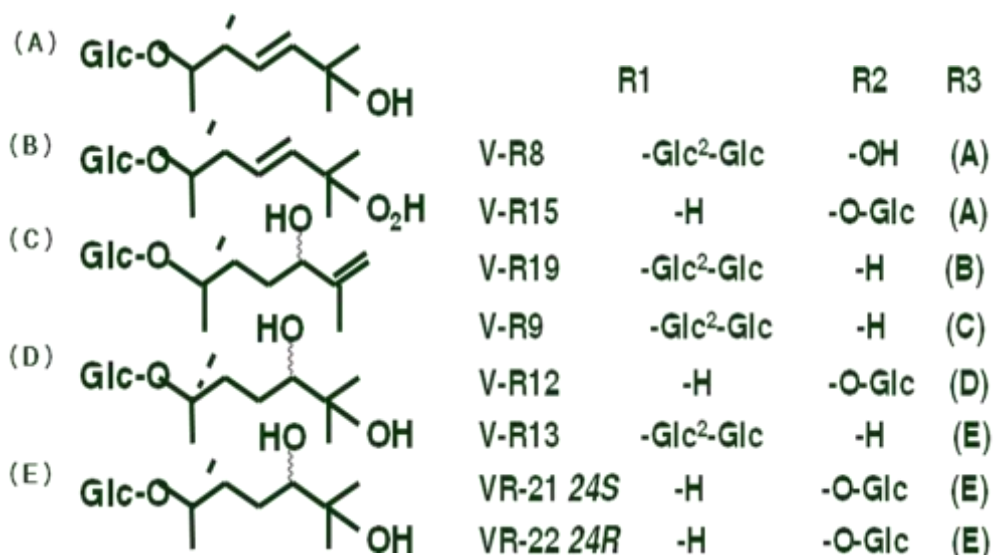
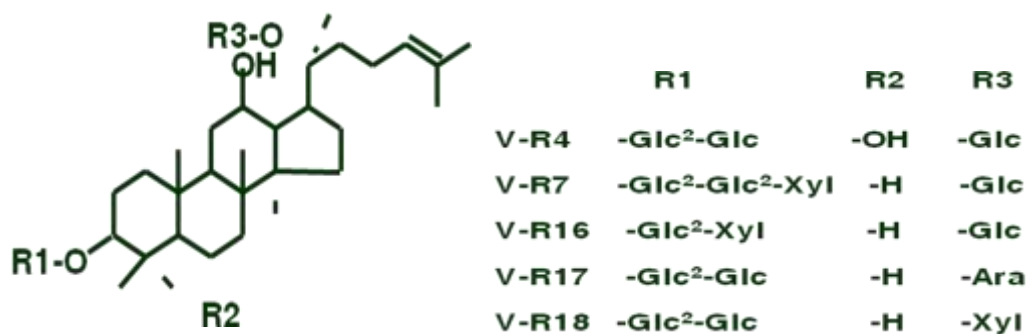
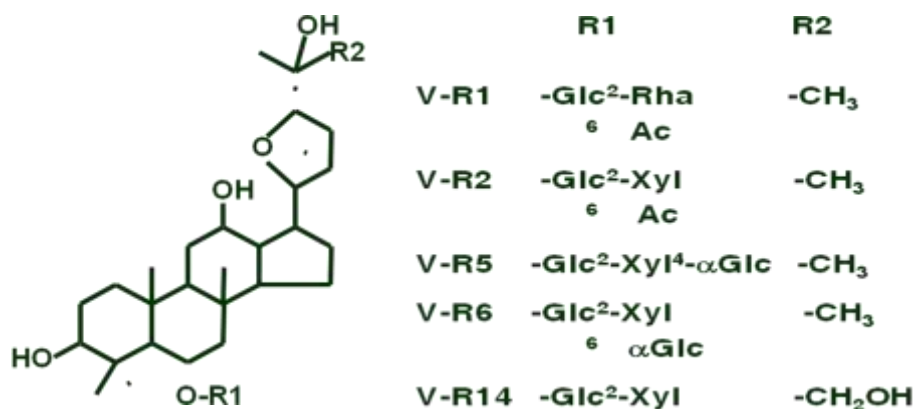


Ocotillo saponins: pseudo-G-RT<sub>4</sub>, 24(S)-pseudo-G-F<sub>11</sub>, majonosid-R1 (0.14%), trong đó chủ yếu là majonosid-R2 (5.3%).

Oleanolic acid saponins: G-Ro và hemsloside-Ma3.

Các saponin dammaran có cấu trúc mới

V = vinaginsenosid



Thành phần saponin từ lá:

Từ lá Sâm Việt Nam, 19 saponin dammaran đã được phân lập và xác định cấu trúc (\*). Trong số này có 11 saponin dammaran có cấu trúc mới, được đặt tên là vina-ginsenosid-L1 → L8.

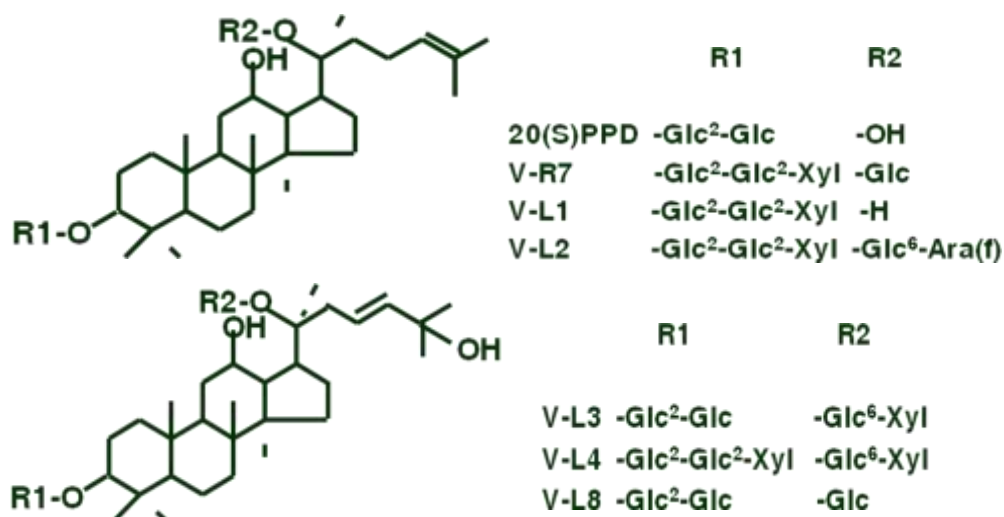
Các saponin đã biết gồm có:

Các saponin nhóm protopanaxadiol: G-Rb<sub>2</sub>, G-Rb<sub>3</sub>, G-Rd, G-F<sub>2</sub>, notoginsenosid-Fe, notoginsenosid-Fc, gypenosid-IX.

Các saponin nhóm protopanaxatriol: G-Re, G-Rg<sub>1</sub>, pseudo-G-Rs<sub>1</sub>.

Các saponin nhóm occotilol: 24 (S)- pseudo-G-F<sub>11</sub>, VG-R1.

Saponin dammaran mới từ lá (V = vinaginsenosid):



Tác dụng mới chứng minh:

- Majonosid-R2
- Tác dụng chống stress (N.T.T.Huong và cs.; 1996,1997, 1998).
- Tác dụng chống ung bướu (Konoshima và cs.; 1998, 1999).

### b. Ngũ gia bì chân chim

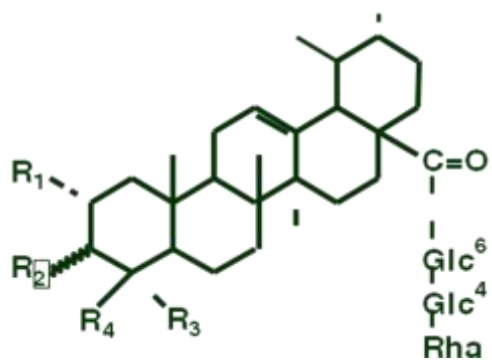
*Schefflera octophylla* - Araliaceae

Cây xanh quanh năm. Mọc ở độ cao 800 – 1.000 m.

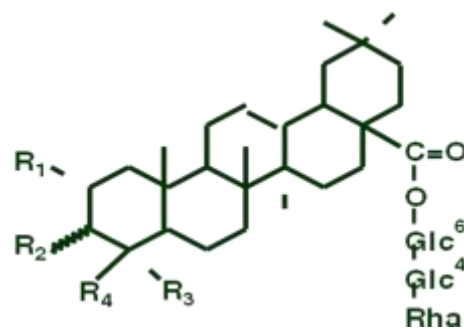
Bộ phận dùng: Vỏ thân, vỏ rễ, lá

Công dụng: Bổ, tăng lực, chống viêm, trị thấp khớp..

Từ vỏ thân đã phân lập xác định 12 chất trong đó có 9 saponin mới thuộc 2 nhóm ursan và olean (\*).



Scheffursosides A-F



Scheffoleosides A-F

| R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>                                 | R <sub>3</sub>     | R <sub>4</sub>     |   |
|----------------|--|--------------------|--------------------|---|
| A              | OH b-OH (Asiaticosid)                          | CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>3</sub>    | A |
| B              | OH b-OH  | CHO                | CH <sub>3</sub>    | B |
| C              | OH b-O-Ara                                     | CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>3</sub>    | C |
| D              | H a-OH   | COOH               | CH <sub>3</sub>    | D |
| E              | H b-O-GlcA <sup>2</sup> -Gal <sup>2</sup> -Glc | CH <sub>2</sub> OH | CH <sub>3</sub>    | E |
| F              | OH b-OH  | CH <sub>3</sub>    | CH <sub>2</sub> OH | F |

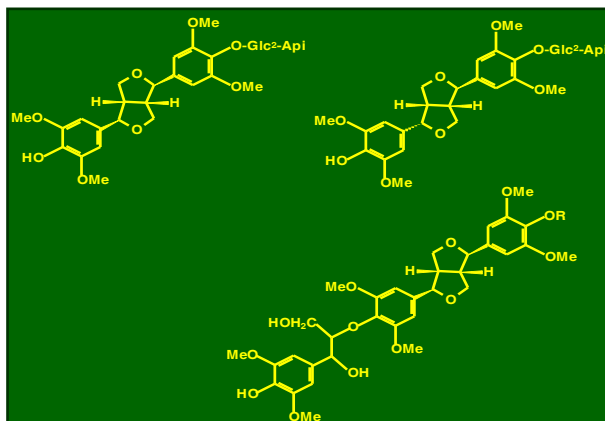
### c. Sóng rấn

*Albizzia myriophylla*-Leguminosae



Cây bụi. Vỏ thân và vỏ rễ có vị ngọt nên được dùng thay thế cho Cam thảo Bắc. Tuy nhiên vị ngọt có dư vị tê ở lưỡi.

Từ vỏ cây sóng rấn đã phân lập được 4 hợp chất lignan, trong đó có 3 hợp chất mới là albizzosid A, B, C (\*).



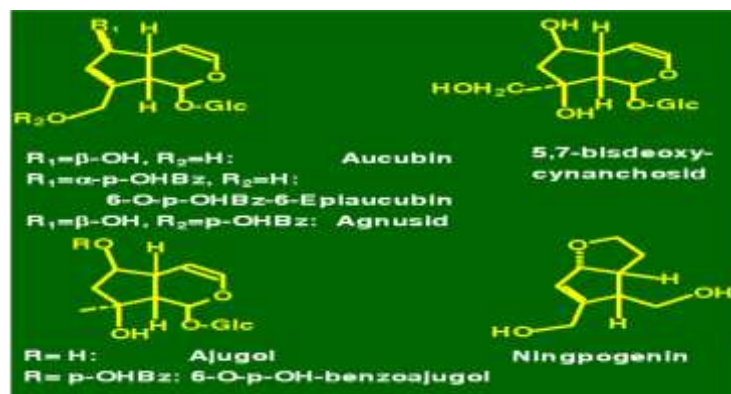
Ngoài ra, đã phân lập và xác định lần đầu tiên trong họ Fabaceae 1 alkaloid spermidin vòng lớn cấu trúc mới là albizzin A (\*) trước đây đã xác định có trong *Equisetum* spp. (palustrin, palustridin ...) và *Cannabis sativa* (cannabisativin và anhydrocanna-bisativin) → Cần lưu ý nghiên cứu thêm độc tính khi dùng.

#### d. Đào tiên

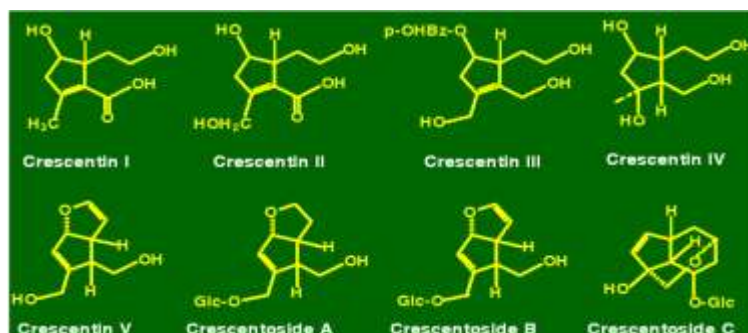
*Crescentia cujete* L. -Bignoniaceae

Cây nhỏ, cho nhiều trái đẹp, trồng nhiều nơi, nhất ở phía Nam. Quả dùng để chưng cúng cho đẹp. Thịt quả dùng như thuốc bổ, trị ho, long đàm, nhuận trường ... Từ quả Đào tiên đã chiết xuất phân lập 15 hợp chất, trong đó có 8 hợp chất iridoid và iridoid glycosid có cấu trúc mới. Các hợp chất phân lập và xác định đã giúp giải thích tác dụng và công dụng của quả Đào tiên.

Các chất đã biết :

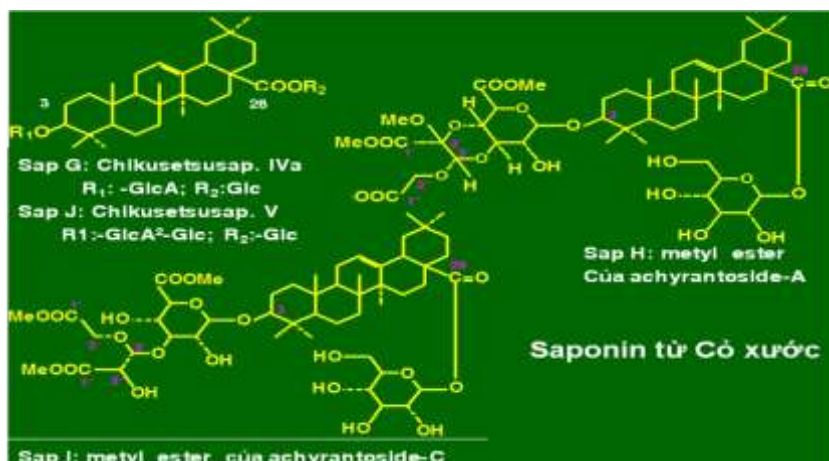


Các hợp chất mới:



**e. Cây Cỏ xước (Achyranthes bidentata L) - Nguu tất (Achyranthes bidentata L)**

Nguu tất là một cây thuốc dùng nhiều trong YHCT Trung quốc, làm thuốc bổ, lợi tiểu, trị viêm, thấp khớp, hạ cholesterol/máu ... Ở Việt nam, cây Cỏ xước (Nguu tất nam- *A. aspera*) dùng như nguu tất Bắc.

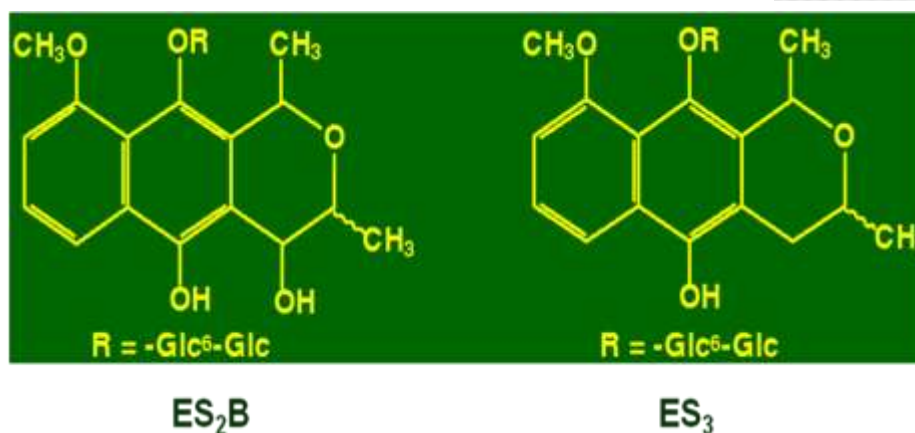


**f. Sâm đại hành**

*Eleutherine subaphylla* – Iridaceae

Thân hành của Sâm đại hành có tác dụng kháng khuẩn. Sâm đại hành được trồng nhiều nơi và sử dụng với công dụng bổ gan, giúp tiêu hóa, tiêu độc, chữa bệnh gan ...

6 dẫn chất naphthalen đặt tên ES<sub>1</sub>A, ES<sub>1</sub>B, ES<sub>2</sub>A, ES<sub>2</sub>B, ES<sub>2</sub>C and ES<sub>3</sub> được phân lập từ thân hành *E. subaphylla*. Các chất này có tác dụng ức chế đáng kể trên brine shrimp. Cấu trúc ES<sub>2</sub>B và ES<sub>3</sub> được đề nghị như sau:





## 2.2. Nghiên cứu về thừa kế và hiện đại hóa các bài thuốc cổ truyền, gia truyền

### Bài thuốc Ama Công

Ama Công (tên Y Prông Êban, 1917), là dũng sĩ săn voi số 1, “huyền thoại sống” của Tây Nguyên thừa kế bài thuốc gia truyền bổ thận, tráng dương hiện nay gọi là bài thuốc Ama Công. Ông có sức khỏe cực tốt.

Bài thuốc gồm 3 dược liệu.



Cây dược liệu L  
(Tom Nglèng)



Cây dược liệu D  
(Nam Dong)



Cây dược liệu T  
(Tom trờng Nensơ)

**Đề tài cấp Bộ: “Nghiên cứu thừa kế bài thuốc có tác dụng bồi dưỡng cơ thể, bổ thận, tráng dương của Ama Công” (2005-2008)**

Tóm tắt kết quả:

Đã khảo sát và xác định chính xác tên khoa học của 3 cây thuốc trong bài thuốc Ama Công. Đặc biệt trong 3 cây này có 2 cây chưa được nghiên cứu nhiều trên thế giới và Việt nam.

Đã khảo sát thành phần của 3 vị thuốc thành phần trong bài thuốc → ứng dụng vào tiêu chuẩn hóa và kiểm nghiệm nguyên liệu, chế phẩm.

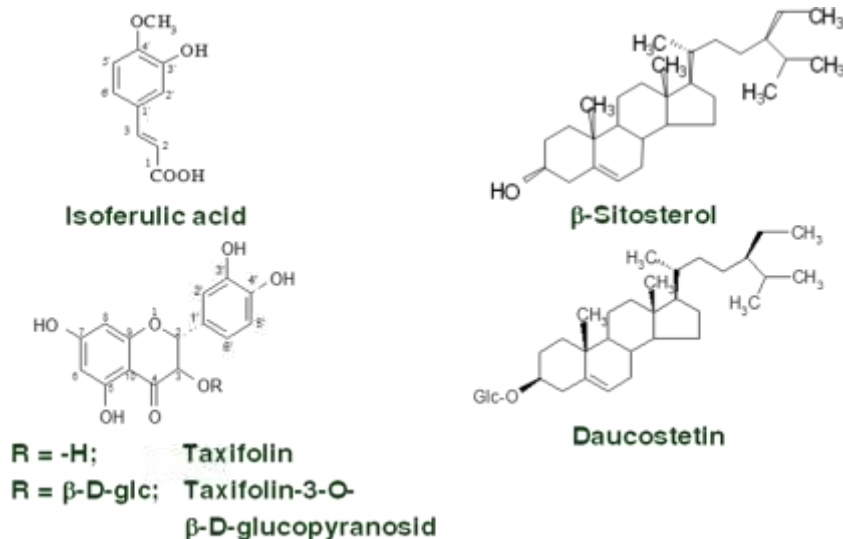
Đã thử nghiệm độc tính và tác dụng dược lý của chế phẩm từ bài thuốc dưới dạng rượu thuốc (dạng thuốc gia truyền đang sử dụng)

Kết quả nghiên cứu thành phần hóa học các dược liệu:

- **Tom Nglèng:** tinh dầu (1.1%), chuôi yeáu anetol (83,13%), triterpenoid, flavonoid, polyphenol, tannin, saponin, acid hữu cơ và hợp chất polyuronic. Tom Ngleng chứa acid isoferulic [acid 3(3'-hydroxy-4'methoxyphenyl) prop-2-enoic].
- **Nam Dong:** triterpenoid, alcaloid, antraglycosid, tannin, flavonoid, polyphenol, saponin và acid hữu cơ. Nam Dong chứa 2 flavonoid gồm taxifolin và taxifolin-3-O-β-L-rhamnopyranosid.

- **Tom Trong Nenso:** triterpenoid, alcaloid, flavonoid, polyphenol, tannin, saponin và các acid hữu cơ. Tom Trong Nenso chứa 2 phytosterol gồm  $\beta$ -sitosterol và  $\beta$ -sitosterol-3-O- $\beta$ -D-glucopyranosid (daucosterin).

Kết quả thành phần hóa học các dược liệu thành phần:



Kết quả thử nghiệm độc tính và dược lý:

- + Độc tính cấp và độc tính cấp trường diễn: bài thuốc Ama Công không thể hiện các độc tính cấp và bán trường diễn ở liều cao, trên súc vật thí nghiệm.
- + Bài thuốc Ama Công làm tăng lực trên mô hình súc vật thí nghiệm (chuột bơi kiệt sức) ở liều 187,5 hoặc 375 mg/kg ( $p < 0,01$ ).
- + Thể trọng súc vật thí nghiệm không thay đổi sau 14 ngày dùng thuốc.
- + Bài thuốc Ama Công làm tăng hàm lượng testosterone/huyết tương trên mô hình thực nghiệm chuột bị suy giảm sinh dục ở liều uống 75 mg/kg thể trọng/14 ngày.

Hiện bài thuốc đã được sản xuất dưới dạng viên nang mềm để tiếp tục thử nghiệm dược lý, lâm sàng ... để phục vụ rộng rãi cộng đồng (đề tài NCKH chỉ định của Bộ Y tế 2011)

### 2.3. Nghiên cứu các chế phẩm mới (thuốc & TPCN)

#### 2.3.1. Chế phẩm giảm cân từ dược liệu

Đã sàng lọc các dược liệu có tác dụng giảm cân dựa vào mô hình TN gây tăng trọng trên súc vật. Từ đó đã xây dựng 1 công thức giảm cân.

Đã thử nghiệm và chứng minh tác dụng giảm cân của cao chiết từ bài thuốc trên mô hình gây tăng trọng trên súc vật TN so với thuốc giảm cân kinh điển hiện nay là orlistat.

Từ bài thuốc giảm cân, đã sản xuất thành công viên bao phim chứa cao thuốc. Chế phẩm được xây dựng TCCS và được kiểm nghiệm chất lượng theo yêu cầu sản xuất GMP.

Viên bao phim giảm cân Camelot đã được thử nghiệm và chứng minh tác dụng giảm cân đối chiếu với orlistat trên mô hình thực nghiệm chuột tăng trọng.

Sản phẩm sẵn sàng để bào chế dạng TPCN trên quy mô công nghiệp đưa vào thị trường.

### **2.3.2. Trà hòa tam Tam thất – Linh chi**

Đã xây dựng công thức và bào chế một trà hòa tan chứa Tam thất và Linh chi.

Chế phẩm đã được xây dựng TCCS và kiểm nghiệm đạt yêu cầu theo các tiêu chí GMP.

Chế phẩm đã được thử nghiệm độc tính cấp và bán trường diễn và đã được chứng minh là không độc.

Chế phẩm đã được chứng minh có tác dụng tăng lự trên mô hình chuột bơi kiệt súc Brehman.

Chế phẩm được chứng có tác dụng tăng cường miễn dịch trên mô hình súc vật thử nghiệm gây suy giảm miễn dịch.

Sản phẩm sẵn sàng để bào chế dạng TPCN hay thuốc trên quy mô công nghiệp để đưa vào thị trường.

### **2.3.3. Trà hòa tan an thần**

Đã sàng lọc và xây dựng công thức một trà hòa tan từ các dược liệu kinh điển có tác dụng an thần.

Trên cơ sở sàng lọc đã bào chế ra một trà hòa tan an thần với TCCS theo yêu cầu sản xuất công nghiệp.

Đã thử nghiệm độc tính cấp và bán trường diễn. Chế phẩm đã được chứng minh là không gây độc.

Đã sơ bộ thử nghiệm lâm sàng tác dụng an thần trên người tình nguyện → chế phẩm có tác dụng an thần.

Sản phẩm sẵn sàng để bào chế dạng TPCN trên quy mô công nghiệp để đưa vào thị trường.

### **2.3.4. Chế phẩm hỗ trợ điều trị bệnh gan**

Đã sàng lọc các dược liệu và xây dựng công thức một chế phẩm có tác dụng bảo vệ gan an thần gồm Diệp hạ châu, Nhân trần tía, Rau má và Nghệ.

Trên cơ sở sàng lọc đã bào chế ra viên nang mềm HEPACENTA từ công thức trên với TCCS theo yêu cầu sản xuất công nghiệp.

Đã thử nghiệm độc tính cấp và bán trường diễn. Chế phẩm đã được chứng minh là không gây độc.

Đã thử nghiệm tác động trên mô hình súc vật gây tăng men gan và chứng minh chế phẩm có tác dụng hạ men gan và phục hồi thương tổn gan.

Sản phẩm sẵn sàng để bào chế dạng TPCN hoặc thuốc trên quy mô công nghiệp để đưa vào thị trường.

### **2.3.5. Chế phẩm từ Tỏi có chứa allicin**

Allicin có trong Tỏi (*Allium sativum* L.) dưới dạng alliin và khi củ Tỏi bị giã hay đập dập sẽ được phóng thích dưới tác dụng của enzym allinase. Allicin được xem là một trong những hoạt chất quan trọng của Tỏi.

Allicin không bền nên rất dễ dàng biến đổi thành các dẫn chất sulfur. Vì vậy, các chế phẩm từ Tỏi trên thị trường phần lớn đều không còn chứa allicin.

Đề tài đã phân lập allicin từ Tỏi thành công để theo dõi, đánh giá chất lượng nguyên liệu, bán thành phẩm, thành phẩm.

Đã xây dựng quy trình sản xuất chế phẩm DOGARLICIN dạng viên bao tan trong ruột còn giữ được allicin.

Đề tài đã được ứng dụng sản xuất viên bao tan trong ruột DOGARLICIN tại DOMESCO.

### **2.4. Điều chế các chất chuẩn để phục vụ nghiên cứu, kiểm định chất lượng TPCN, dược liệu và chế phẩm dược liệu**

Để đánh giá chất lượng nguyên liệu và sản phẩm theo GMP (dựa vào hoạt chất/chất đánh dấu), thì chất chuẩn hết sức cần thiết.

Hiện nay, chất chuẩn từ dược liệu trong nước rất ít về số lượng và chất lượng chưa đồng nhất, chủ yếu phải mua từ nước ngoài với giá đắt. Nhiều chất chuẩn không có bán trên thị trường. Sản xuất chất chuẩn đáng tin cậy để phục vụ nghiên cứu, kiểm định chất lượng TPCN, dược liệu và chế phẩm dược liệu là hết sức cấp bách và cần thiết. Ban NCKH-TV Đại học Y Dược TP. HCM trong nhiều năm qua đã tập trung nghiên cứu điều chế các chất chuẩn từ dược liệu trong khuôn khổ tài trợ của chương trình NCKH Bộ Y tế (2003-2006) và dự án sản xuất chất chuẩn của Sở KH&CN TP. HCM (2008-2010).

Đề tài không chỉ dừng vào sản xuất các chất chuẩn làm việc (working standards) mà nghiên cứu sản xuất các chất chuẩn chất lượng cao tương đương với chuẩn gốc (primary) để tiến tới đăng ký chất chuẩn quốc gia.

Điều chế các chất chuẩn với số lượng lớn (hàng gam, chục gam) để thu được đủ số lượng chất chuẩn đưa vào thẩm định chất lượng. Các chất chuẩn điều chế dưới dạng 1 lô đồng nhất. Đánh giá chất chuẩn theo các yêu cầu chất lượng của chất chuẩn quốc tế. Chất chuẩn sau khi đánh giá, thẩm định xong được phân phối thông qua Viện Kiểm nghiệm Thuốc TP. HCM

Đánh giá chất chuẩn:

- Xác định cấu trúc bằng phương pháp phổ hiện đại: UV, IR, NMR, MS...
- Xác định độ tinh khiết

Xác định các tạp chất hữu cơ (SKLM, HPLC ...)

Định lượng nước (Karl Fischer).

Xác định dư lượng dung môi (GC-MS).

Xác định độ giảm khối lượng khi sấy khô (LOD) trong nhiều trường hợp có thể thay thế định lượng nước và dư lượng dung môi.

Xác định các tạp chất vô cơ:

- Xác định hàm lượng: bằng phương pháp HPLC với chất chuẩn đối chiếu hoặc xác định hàm lượng tuyệt đối trong trường hợp không có chất chuẩn. Hàm lượng phải  $\geq 95\%$ .
- Thẩm định liên phòng thí nghiệm (tại ít nhất 3 phòng thí nghiệm đạt GLP theo quy trình đánh giá chất chuẩn).
- Đánh giá kết quả thẩm định liên phòng thí nghiệm.
- Thiết lập chứng chỉ phân tích

Đóng gói trong điều kiện tiêu chuẩn (trong buồng sạch Glove-box nạp khí trơ nitơ 99,9%, độ ẩm tương đối  $\sim 10\%$ ).

Dán nhãn có ghi tên chất chuẩn đạt tiêu chuẩn, có mã số và số thứ tự từng lọ.

Đánh giá độ đồng nhất của lô đóng gói.

Theo dõi độ ổn định ở điều kiện bảo quản chất chuẩn bình thường (2-8 °C, RH  $\leq 60\%$ ) và lão cấp tốc ( $t = 40^\circ\text{C} \pm 20^\circ\text{C}$ , RH =  $75 \pm 5\%$ ). Xác định tuổi thọ.

Danh sách các chất chuẩn thiết lập đạt yêu cầu đăng ký chất chuẩn quốc gia (thẩm định liên phòng thí nghiệm):

| STT | Tên chất chuẩn | Dùng nghiên cứu kiểm định dược liệu và các chế phẩm chứa |
|-----|----------------|--|
| 1   | Acid oleanolic | Nhiều dược liệu, nhất là các dược liệu họ Araliaceae     |

|    |                            |   |
|----|----------------------------|---|
| 2  | Asiaticosid                | Rau má, Ngũ gia bì chân chim  |
| 3  | Berberin sulfat            | Vàng đắng, Hoàng liên, <i>Hydrastis</i> spp, <i>Tinospora</i> spp ... |
| 4  | Curcumin I                 | Nghệ (lượng sử dụng rất lớn, hàng nghìn tấn/năm)                      |
| 5  | Damnacanthal               | Rễ nhàu   |
| 6  | Diosgenin                  | Mía dò, Tỳ giải, các loài Củ mài ( <i>Dioscorea</i> spp.)             |
| 7  | Hesperidin                 | Các dược liệu thuộc chi <i>Citrus</i>                                 |
| 8  | Ginsenosid-Rb <sub>1</sub> | Nhân sâm, Tam thất, Sâm Mỹ, Sâm Việt nam, <i>Panax</i> spp            |
| 9  | Ginsenosid-Rg <sub>1</sub> | Nhân sâm, Tam thất, Sâm Mỹ, Sâm Việt nam, <i>Panax</i> spp            |
| 10 | Majonosid-R2               | Sâm Việt nam, <i>P. japonicus</i> var <i>major</i> ...                |

Các chất chuẩn khác đạt chuẩn làm việc (HL  $\geq$  95%):

| STT | Tên chất chuẩn | Dùng nghiên cứu kiểm định dược liệu và các chế phẩm chứa   |
|-----|----------------|--|
| 1   | Acid asiatic   | Rau má   |
| 2   | Allicin        | Tỏi  |
| 3   | Eleutherin     | Sâm đại hành   |
| 4   | Eleutherol     | Sâm đại hành   |
| 5   | Eucalyptol     | Bạch đàn, <i>Eucalytus</i> spp.                            |
| 6   | Ginsenosid-Rd  | Nhân sâm, Tam thất, Sâm Mỹ, Sâm Việt nam, <i>Panax</i> spp |
| 7   | Ginsenosid-Re  | Nhân sâm, Tam thất, Sâm Mỹ, Sâm Việt nam, <i>Panax</i> spp |
| 8   | Isoeleutherin  | Sâm đại hành   |

|    |                                       |  |
|----|---------------------------------------|--|
| 9  | Madecassosid                          | Rau má                                   |
| 10 | Notoginsenosid-R1                     | Tam thất, Sâm Việt nam, <i>Panax</i> spp |
| 11 | 1-metoxy-2-metyl-3-hydroxyantraquinon | Quả Nhàu                                 |
| 12 | Naringin                              | Các loài <i>Citrus</i> spp               |
| 13 | Nor-damnacanthal                      | Rễ Nhàu                                  |
| 14 | Phyllanthin                           | Diệp hạ châu                             |
| 15 | Quercetin                             | Các loài <i>Citrus</i> , nhiều rau, quả  |
| 16 | Rotundin sulfat                       | Bình vôi                                 |
| 17 | Rutin                                 | Hoa hòe, Lúa mạch ba góc ...             |
| 18 | Scopoletin                            | Quả Nhàu                                 |
| 19 | Soranjidiol                           | Quả Nhàu                                 |
| 20 | Tanshinon IIA                         | Đan sâm                                  |

### **2.5. Điều chế các chất cao dược liệu định chuẩn phục vụ sản xuất thuốc và TPCN trên quy mô công nghiệp và xuất khẩu**

Thuốc từ dược và TPCN hiện nay sản xuất trên quy mô công nghiệp để đáp ứng nhu cầu thị trường và GMP.

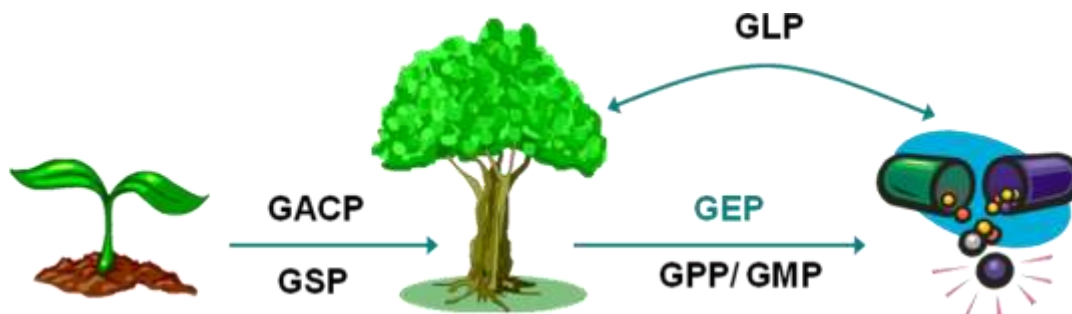
Cao dược liệu là nguồn nguyên liệu để sản xuất TPCN và thuốc trên quy mô lớn cần được chuẩn hóa để đảm bảo chất lượng thành phẩm.

Theo yêu cầu GMP, dược liệu và chế phẩm từ dược liệu cần phải được đánh giá dựa vào hoạt chất hoặc chất đánh dấu (markers). Vì vậy trong sản xuất cần tối ưu hóa chiết xuất cao. Đề tài nghiên cứu đã ứng dụng các phần mềm thông minh để tối ưu hóa.

Đề tài nghiên cứu được tài trợ bởi Sở KH&CN Tp. HCM, đoạt giải nhất Hội thi Sáng tạo Kỹ thuật Thành phố 2010 và Giải VIFOTEC quốc gia (giải khuyến khích).

Kết quả của đề tài sẵn sàng đưa vào áp dụng trên quy mô công nghiệp.

**★ Các hướng dẫn thực hành tốt trong sản xuất thuốc từ dược liệu:**



GACP: Good Agricultural & Collection Practice

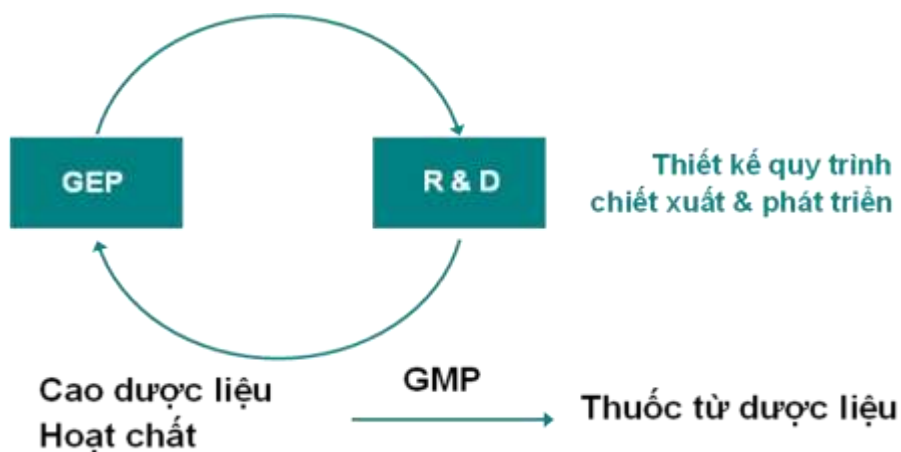
GSP: Good Sourcing Practices

GEP: Good Extraction Practices → Thực hành tốt chiết xuất

GPP: Good Processing Practices

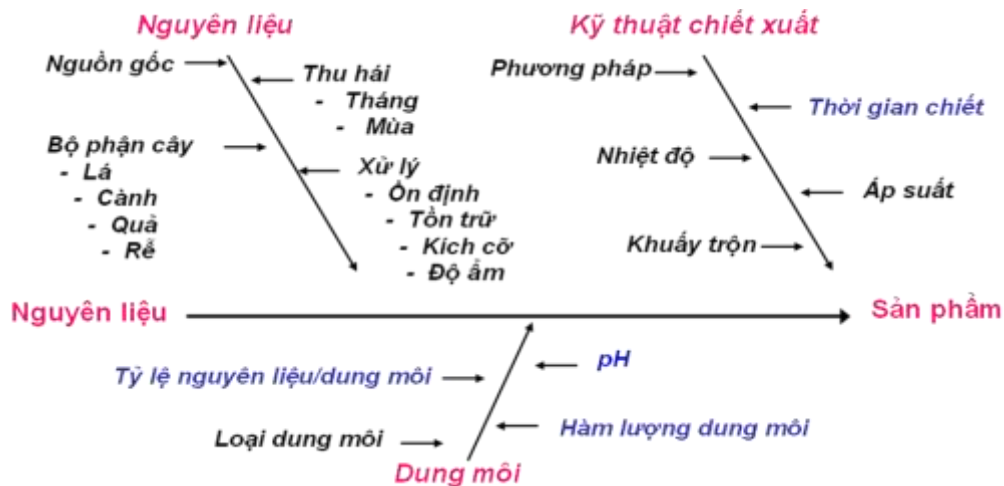
GMP: Good Manufacturing Practices

**Vai trò của thiết kế quy trình & phát triển:**

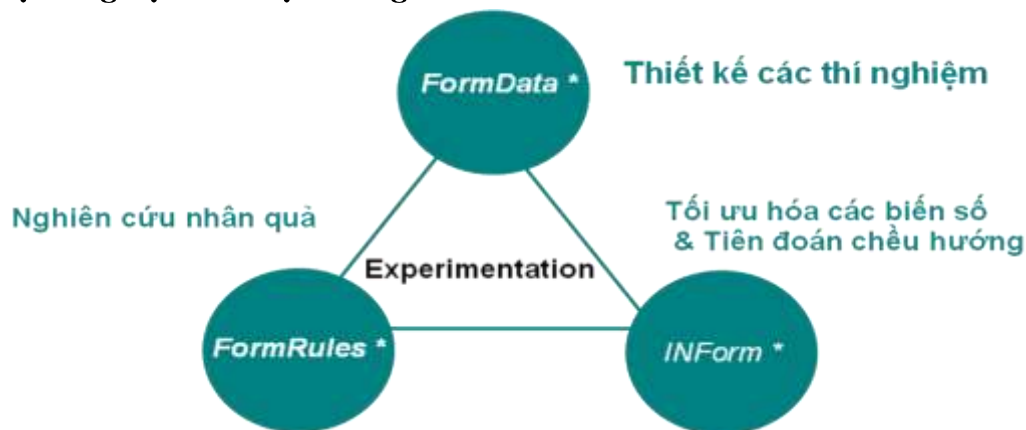




**Liên quan nhân quả trong chiết xuất dược liệu:**



**Bộ công cụ hữu hiệu trong R & D:**



**Mối liên quan nhân quả :**



**Phần mềm thông minh FormRules**

- Công nghệ: logic mờ - thần kinh
- Công dụng: phân tích liên quan nhân quả:
- Xu hướng liên quan
- Mức độ liên quan
- Quy luật liên quan

## Nguyên lý tối ưu hóa và dự đoán



### Phần mềm thông minh INForm

- Tối ưu hóa đa biến số phụ thuộc
- Các biến số chọn lựa:
- Độ mạnh dung môi (thấp, trung bình, cao)
- Thời gian chiết
- Số lần chiết
- Hàm lượng hoạt chất/chất đánh dấu tối đa
- Hàm lượng tạp chất tối thiểu

### Kết quả:

| Cao dược liệu | Dạng cao | Chất chuẩn dùng đánh giá | Hàm lượng (% , HPLC) |
|---------------|----------|--------------------------|----------------------|
| Bình vôi      | Bột      | Rotundin sulfat          | 11,91%               |
| Diệp hạ châu  | Bột      | Phyllanthin              | 2,24%                |
| Diệp cá       | Bột      | Quercetin                | 0,29%                |
| Nhân sâm      | Bột      | G-Rb1 và G-Rg            | 1,4% và 0,4%         |
| Nghệ          | Cao đặc  | Curcumin I               | 8,8%                 |
| Ngru tất      | Cao đặc  | Acid oleanolic           | 2,6%                 |
| Quả Nhàu      | Bột      | Scopoletin               | 0,19%                |

|          |     |                |                |
|----------|-----|----------------|----------------|
| Rau má   | Bột | Acid asiatic   | 9,02%          |
| Rễ Nhàu  | Bột | Damnacanthal   | 2,06%          |
| Tam thất | Bột | G-Rb1 và G-Rg1 | 16,3% và 13,5% |

### **Kết quả:**

Đã xây dựng Tiêu chuẩn cơ sở cho từng loại cao. Phương pháp định lượng dựa vào HPLC với chất chuẩn tương ứng.

Phương pháp kiểm nghiệm HPLC cho từng cao đã được thẩm định.

Đã xây dựng quy trình công nghệ sản xuất các cao nghiên cứu, sẵn sàng áp dụng trên quy mô lớn.

Ngoài các cao trên:

- Đã nghiên cứu tối ưu hóa cao Đan sâm cho DANAPHA dựa vào tanshinon IIA.
- Nghiên cứu sản xuất cao Trinh nữ Hoàng cung và Thiên niên kiện dạng bột từ cao lỏng cho Hiệp hội TPCN.

Sẵn sàng nhận đặt hàng nghiên cứu theo yêu cầu:



**Cao Nghệ**



**Cao Diệp cá**



**Cao Diệp hạ châu đẳng**



**Cao Rau má**



**Cao quả Nhàu**



**Cao Rễ nhàu**



**Cao Nhân sâm**



**Cao Tam thất**



**Cao Bình vôi**



**Cao Ngưu tất**

Với hệ thống trang thiết bị, điều kiện sơ sở vật chất sẵn có, cùng đội ngũ nhà khoa học và lực lượng nghiên cứu viên có trình độ và kinh nghiệm nghiên cứu, Đại học Y Dược TP. HCM sẵn sàng hợp tác với các doanh nghiệp sản xuất-kinh doanh dược phẩm và TPCN với nhiều hình thức:

- Tư vấn khoa học-công nghệ, cung cấp giải pháp.
- Chuyển giao quy trình, công nghệ sản xuất.
- Nghiên cứu theo hợp đồng (tiêu chuẩn hóa, tối ưu hóa chiết xuất, kiểm nghiệm, nghiên cứu sản xuất, tác dụng dược liệu...).
- Cung cấp chất chuẩn, cao dược liệu chuẩn hóa ...

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] GS.TS Nguyễn Minh Đức, *Xu hướng sử dụng dược liệu thiên nhiên và thực phẩm chức năng hiện nay: một số tình hình thực tế tại Việt Nam*, 2012.
- [2] *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, 2012.
- [3] Thực phẩm bổ sung chứa tảo Spirulina và một sản phẩm thảo mộc của chi Aloe và công dụng làm mỹ phẩm (US 2008/0193597).
- [4] Hạ huyết áp bằng dược thảo và thực phẩm làm hạ lipid máu (US 2006/0099281).
- [5] Dược thảo và cao chiết có tác dụng điều trị tổn thương và thành phần thuốc và thực phẩm sức khỏe chứa chúng (US 2004/0076689).
- [6] Sử dụng cây thuộc chi ampelopsis và các cao từ cây này để sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng (US 2008/0241280).
- [7] Quy trình sản xuất axit 4-methoxy benzoic từ anetol dược thảo, sử dụng trong mỹ phẩm, sản phẩm ngoài da và thực phẩm (US 2009/0131712).
- [8] Công thức thay thế caffein từ thực vật và sản phẩm thực phẩm chứa công thức này (US 6416806).
- [9] Thành phần cấu tạo thực vật hoặc thực phẩm bổ sung để tăng cường sức khỏe (US 6440448).
- [10] GS.TS Nguyễn Minh Đức, *Một số công trình nghiên cứu về sản xuất thuốc và thực phẩm chức năng từ dược liệu*, 2012.