

## **Tầm soát các chất hóa dược tổng hợp: ức chế PDE5, kháng viêm, giảm đau, giảm cân trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe bằng LC-MS/MS**

**Nguyễn Trọng Linh, Cao Hữu Nghĩa, Châu Vĩnh Thi\***

*Viện Pasteur Tp Hồ Chí Minh, Việt Nam*

*(Ngày đến tòa soạn: 27/06/2022; Ngày chấp nhận đăng: 24/09/2022)*

### **Tóm tắt**

Hiện nay, đã có nhiều báo cáo trong và ngoài nước phát hiện trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe (TPBVSK) có các hóa dược tổng hợp, trong số đó có cả những chất đã cấm sử dụng. Chúng tôi ứng dụng LC-MS/MS phân tích các dược chất tổng hợp trong những nhóm TPBVSK: nhóm tăng cường sinh lý nam: Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil; nhóm xương khớp: Prednisonlon, Dexamethason, Betamethason, Piroxicam; nhóm giảm cân: Sibutramin, Orlistat, Phenolphthalein, Furosemid. Chúng tôi xác định độ đặc hiệu & giới hạn phát hiện trên hệ khối phổ TripleQuad Sciex 5500. Sau đó, thực hiện phân tích 80 mẫu của mỗi nhóm TPBVSK được mua ngẫu nhiên trên địa bàn 4 tỉnh: Đồng nai, Bình Phước, Bình Dương và Bà Rịa -Vũng Tàu trong năm 2020. Giá trị MS/MS & LOD của các chất: Sildenafil (mz 475,2 → 100,2/283,2), LOD: 0,015 ppm; Tadanafil (mz 390,1 → 268,1/262,1), LOD: 0,015 ppm, Vardenafil (mz 483,9 → 312,3/299,2), LOD: 0,07 ppm; Prednisolon (mz 361 → 147 / 343,3), LOD: 0,075ppm; Dexamethason (mz 393,2 → 373,1/293,1), LOD: 0.02 ppm; Betamethason (mz 393,1 → 147,1/355,2), LOD: 0,075 ppm; Piroxicam (mz 330 → 266,2/146,1), LOD: 0,015ppm; Sibutramin (mz 280,9 → 139/125,2), LOD: 0,75 ppm; Orlistate (mz 496,4 → 179,2/114,1), LOD: 0,01 ppm; Phenophtalein (mz 319,2 → 115,2/114,1), LOD: 0,01 ppm; Furosemid (mz 329,2 → 285/204), LOD: 0,01 ppm. Kết quả phát hiện trong nhóm tăng cường sinh lý nam: sildenafil 0/80 mẫu, Tadalafil dương tính 10/80 mẫu, Vardenafil 0/80 mẫu; nhóm xương khớp: Prednisonlon 0/80 mẫu, Dexamethason 0/80 mẫu; Betamethason dương tính 1/80 mẫu, Piroxicam 0/80 mẫu; nhóm giảm cân: Sibutramin dương tính 7/80 mẫu, Orlistate 0/80 mẫu, Phenophtalein dương tính 7/80 mẫu, Furosemid 0/80 mẫu.

**Từ khóa:** *Thực phẩm bảo vệ sức khỏe, TPBVSK, chất hóa dược tổng hợp, LC-MS/MS, LOD*

### **1. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Thực phẩm bảo vệ sức khỏe (TPBVSK) ngày càng được phổ biến sử dụng trên toàn thế giới, Việt nam cũng nằm trong xu hướng đó. Hầu hết các quan niệm cho rằng thực phẩm

---

\*Điện thoại: 0983723529

Email: [chauvinhthi@gmail.com](mailto:chauvinhthi@gmail.com)

chức năng do có nguồn gốc từ thảo dược, cây con nên sẽ an toàn. Nhưng hiện nay đã có nhiều báo cáo phát hiện trong thực phẩm BVSX thường được cho thêm vào các hóa chất tổng hợp có dược tính: trong số đó có thể có những chất đã cấm sử dụng [1]. Các hãng sản xuất muốn tăng cường hiệu quả của sản phẩm để lừa dối người dùng. Vấn đề này rất nguy hiểm cho người tiêu dùng nhất là đối với những người có sẵn bệnh lý nền như bệnh tim mạch hoặc người cao tuổi vô tình sử dụng gây ra những tác dụng phụ trầm trọng [2].

Nghiên cứu này nhằm: (1) xây dựng phương pháp phân tích trên LC-MS/MS những dược chất tổng hợp trong những nhóm thực phẩm chức năng có tác dụng dược lý sau: Nhóm tăng cường sinh lý nam: inhibitors PDE5 (Sildenafil/Tadalafil/Vardenafil); Nhóm xương khớp: hoạt chất kháng viêm giảm đau (Prednisolon, Dexamethason, Betamethason, Piroxicam); Nhóm giảm cân (Sibutramin, Orlistat, Phenolphthalein, Furosemid); (2) Xác định sự hiện diện các hóa chất tổng hợp trên, trong mẫu TPCN được mua ngẫu nhiên trên địa bàn 4 tỉnh Đồng Nai, Bình Phước, Bình Dương và Bà Rịa Vũng Tàu trong năm 2020.

## 2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 6 - 12/2020 tại Phòng kiểm nghiệm hóa lý thực phẩm - khoa LAM - Viện Pasteur TP HCM.

### 2.1. Thiết bị, dụng cụ, hóa chất

#### 2.1.1. Thiết bị

Các thiết bị dụng cụ chính được sử dụng trong nghiên cứu bao gồm: Hệ thống sắc ký LC-MS/MS 5500 (SCIEX), máy xay mẫu, máy lắc xoay, bể siêu âm, máy ly tâm, ống 50 mL tốc độ 6000 vòng/phút. Cột tách được sử dụng là cột LC C18 100 × 2,1 mm 1,7 μm của Phenomenex.

#### 2.1.2. Hóa chất và thuốc thử

Các hóa chất và thuốc thử được sử dụng trong nghiên cứu đạt độ tinh khiết phân tích bao gồm:

- Chuẩn Sildenafil RS (Sigma), Tadalafil RS (Sigma), Vardenafil RS (Sigma) Prednisolon RS (Sigma) 99,7%, Betamethason RS (Sigma), Piroxicam RS (Sigma) 98,7%, Sibutramin RS (Sigma), Phenolphthalein RS (Sigma), Orlistat RS (Sigma).

- Methanol for HPLC (Merk), nước cất 2 lần, Acid formic (Merk).

- QuEChERS (Agilent) Part No 5982-5550 CH (Extraction kit): (0,5 g NaCl; 4 g MgSO<sub>4</sub>) & 5982-5021 CH (25 mg PSA, 150 mg MgSO<sub>4</sub>) (Dispersive SPE).

### 2.2. Mua mẫu và cỡ mẫu

Mỗi nhóm thực phẩm bảo vệ sức khỏe được mua ngẫu nhiên tại các nhà thuốc tân dược, đông dược và siêu thị ở 4 địa bàn thuộc các tỉnh: Đồng Nai, Bình Dương, Bà Rịa Vũng Tàu, Bình Phước.

Danh sách các mẫu thực phẩm bảo vệ sức khỏe được trình bày ở Bảng 1.

**Bảng 1. Danh sách mẫu thực phẩm bảo vệ sức khỏe được sử dụng trong nghiên cứu**

<b>Nhóm cải thiện sinh lý nam</b>							
<i>Dạng bào chế</i>				<i>Xuất xứ</i>			
Viên nang	Viên nén	Hoàn cứng	Trà	Nội	Nhập	Liên doanh	
45 mẫu	29 mẫu	5 mẫu	01 mẫu	65 mẫu	8 mẫu	07 mẫu	
Tổng số: 80 mẫu							
<b>Nhóm giảm cân</b>							
<i>Dạng bào chế</i>				<i>Xuất xứ</i>			
Viên nang	Viên nén	Hoàn cứng	Trà	Nội	Nhập	Liên doanh	
59 mẫu	04 mẫu	0 mẫu	16 mẫu	63 mẫu	14 mẫu	02 mẫu	
Tổng số: 80 mẫu							
<b>Nhóm xương khớp</b>							
<i>Dạng bào chế</i>					<i>Xuất xứ</i>		
Viên nang	Viên nén	Hoàn cứng	Trà	Lỏng	Nội	Nhập	Liên doanh
25 mẫu	37 mẫu	10 mẫu	03 mẫu	01 mẫu	67 mẫu	11 mẫu	03 mẫu
Tổng số: 80 mẫu							

### 2.3. Chuẩn bị mẫu

Mẫu được xử lý tùy theo bản chất mẫu [3]:

- Mẫu dạng nước, rượu, siro: cân 1g mẫu pha với dung môi MeOH: H<sub>2</sub>O (8 : 1) vừa đủ 50 mL trong bình định mức. Lọc qua lọc 0,45 µm vào lọ mẫu 1,5 mL.

- Mẫu dạng bột, viên hoàn mềm, viên nang, viên bao phim: cân 10 viên tính khối lượng trung bình viên, tháo vỏ nang, tán bột: cân 0,1g mẫu pha với dung môi MeOH: H<sub>2</sub>O (8 : 1) vừa đủ 50 mL trong bình định mức. Siêu âm 15 phút, nhiệt độ 50°C. Ly tâm 4.000 vòng/phút. Lọc qua màng lọc 0,45 µm vào lọ mẫu 1,5 mL.

- Mẫu chứa nhiều màu tiến hành loại tạp bằng QuEChERS: cân 0,1 g bột mẫu vào tub nhựa 50 mL thêm 50 mL ACN, cho vào gói Extraction kit, vortex 30 giây, ly tâm 30 phút (5.000 vòng/phút). Hút 5 mL dịch trong vào tub 15 mL thêm 01 gói Dispersive SPE vortex 30 giây, hút dịch trong lọc vào lọ mẫu 1,5 mL.

- Mẫu dạng trà: cân 0,1g mẫu pha với dung môi MeOH : H<sub>2</sub>O (8 : 1) vừa đủ 50 mL trong bình định mức, siêu âm 15 phút, nhiệt độ 50°C. Ly tâm 4.000 vòng/ phút. Lọc qua lọc 0,45 µm vào lọ mẫu 1,5 mL.

- Mẫu dạng viên nang mềm: cân 10 viên tính khối lượng trung bình viên cắt vỏ nang lấy phần dịch bên trong cân 0,1g mẫu pha với dung môi MeOH: H<sub>2</sub>O (8 : 1) vừa đủ 50 mL trong bình định mức. Siêu âm 15 phút, nhiệt độ 50°C. Ly tâm lạnh 5000 vòng phút, lấy dịch chiết lọc qua lọc 0,45 µm vào lọ mẫu 1,5 mL.

- Vỏ nang: bản chất đều là gelatin tan trong dung môi chiết nên lấy vỏ nang cắt nhỏ ra cân 0,1 g hòa tan trong dung môi chiết trong ống nghiệm 50 mL, siêu âm cho tan hết rồi lọc cho vào lọ mẫu.

### 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

#### 3.1. Phương pháp phân tích bằng LC-MS/MS

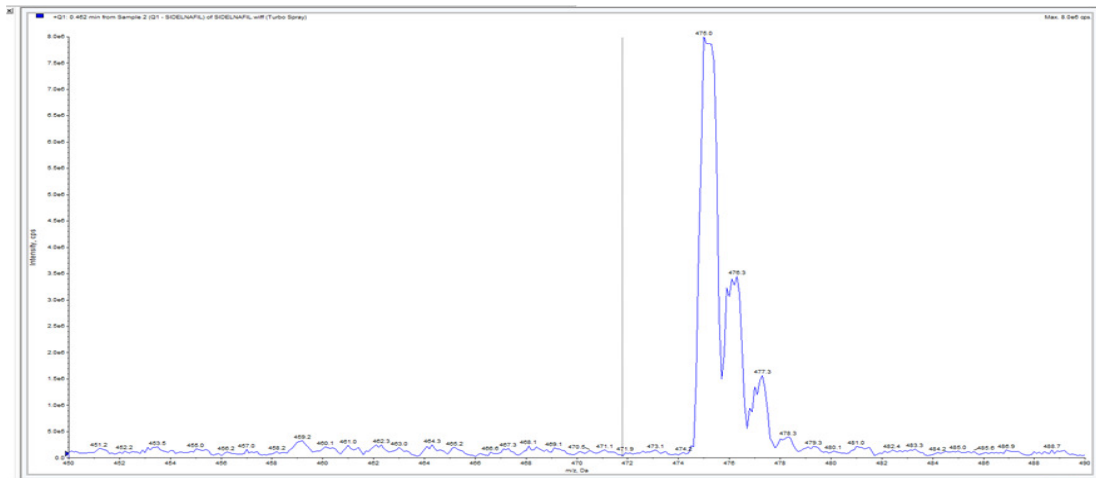
##### 3.1.1. Tối ưu hóa các khối của các chất phân tích trên detector khối phổ MS-MS

Pha các chất chuẩn trong MeOH tiến hành bơm không qua cột với chế độ manual tune để xác định các mảnh Q1, Q3 tương ứng với các giá trị điện thế tối ưu cho từng m/z mẹ (precursor ion) và 2 m/z con (daughter ion) (Bảng 2).

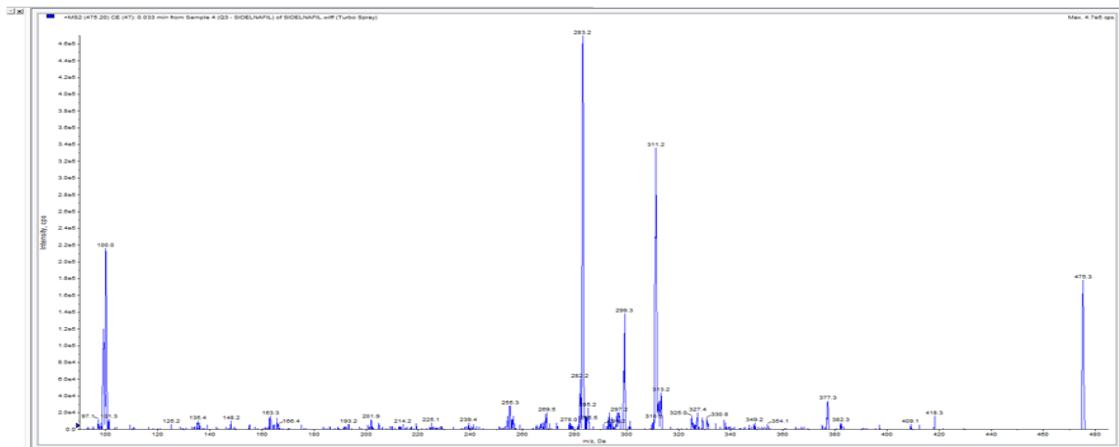
Giá trị tối ưu: Source temperature: 500°C; Curtain gas: 35 mL/phút; Ionspray Voltage: 5.000V, CAD: 9 mL/phút; Chế độ: Tune manual; Source: APCI; Mode (+) hoặc (-).

**Bảng 2.** Giá trị các thông số Precursor ion ở Q1 và các daughter ion ở Q3 của các chất [2-3]

Chất	Precursor m/z	Daughter 1 m/z	Daughter 2 m/z	DP (V)	CE (V)	CXP (V)
Sildenafil M:474,6 <a href="#">C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S</a>	475,2	100,2	283,2	80	35	10
Tadalafil M:389,4 <a href="#">C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub></a>	390,1	268,1	262,1	85	19	18
Vadernafil M: 488,6 <a href="#">C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub></a>	489,3	312,3	299,2	110	55	26
Prednisolon M: 360,44 <a href="#">C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub></a>	361	147,1	343,3	60	34	12
Dexamethason M:392,46 <a href="#">C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>5</sub></a>	393,2	237,20	373,1	52	31	17
Betamethason M:392,46 <a href="#">C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>FO<sub>5</sub></a>	393,1	147,1	355,2	50	45	10
Piroxicam M:331,3 <a href="#">C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S</a>	330	266,2	146,1	-100	-20	-15
Sibutramin M:279,8 <a href="#">C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>ClN</a>	280,9	139	125,2	65	10	12
Orlistate M: 495,7 <a href="#">C<sub>29</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>5</sub></a>	496,4	179,2	114,1	65	11	10
Phenolphthalein M:318,3 <a href="#">C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub></a>	319,2	115,2	141,1	59	71	9
Furosemid M: 330,74 <a href="#">C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S</a>	329,2	285	204	-43	-22	-24
				-43	-31	-13



Hình 1. Phổ đồ chế độ scan Q1 m/z ion phân tử của sildenafil



Hình 2. Phổ đồ chế độ scan Q3 m/z ion con của sildenafil

### 3.2. Tối ưu chế độ gradient pha động để tách từng nhóm hoạt chất

- Nhóm chứa các chất ức chế PDE5: sildenafil, Tadalafil, vardenafil (Hình 3)

+ Cột: C18 Phenomenex 100 × 2,1 mm 1,7 μm

+ Pha động: A: MeOH 0,01% HCOOH; B: H<sub>2</sub>O 0,01% HCOOH Tốc độ dòng: 0,15mL/phút

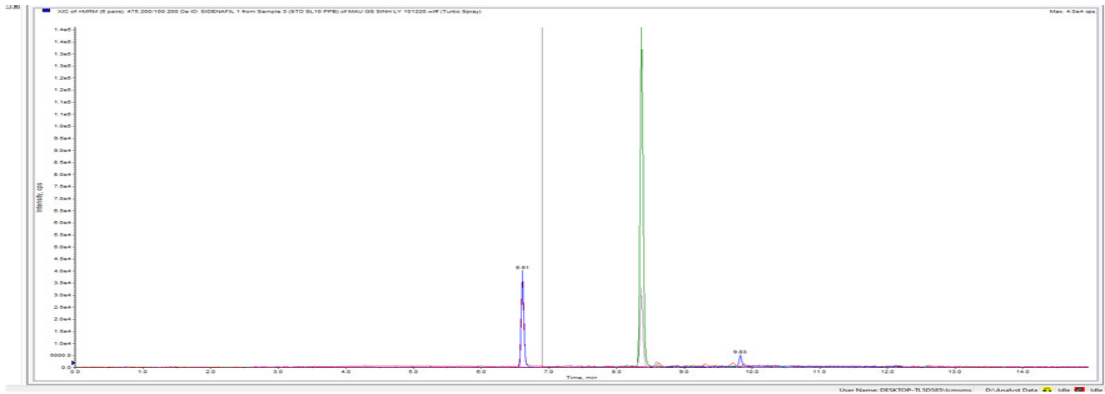
+ Chương trình gradient pha động: Từ 0 - 2 phút, 0% B; 2 - 8 phút, 90% B; 8 - 10 phút, 90% B; 10 - 14 phút, 0% B; 14 - 15 phút 0% B.

- Nhóm chứa các chất giảm đau, kháng viêm: Prednisolon, Dexamethason, Betamethasone, Piroxicam (Hình 4)

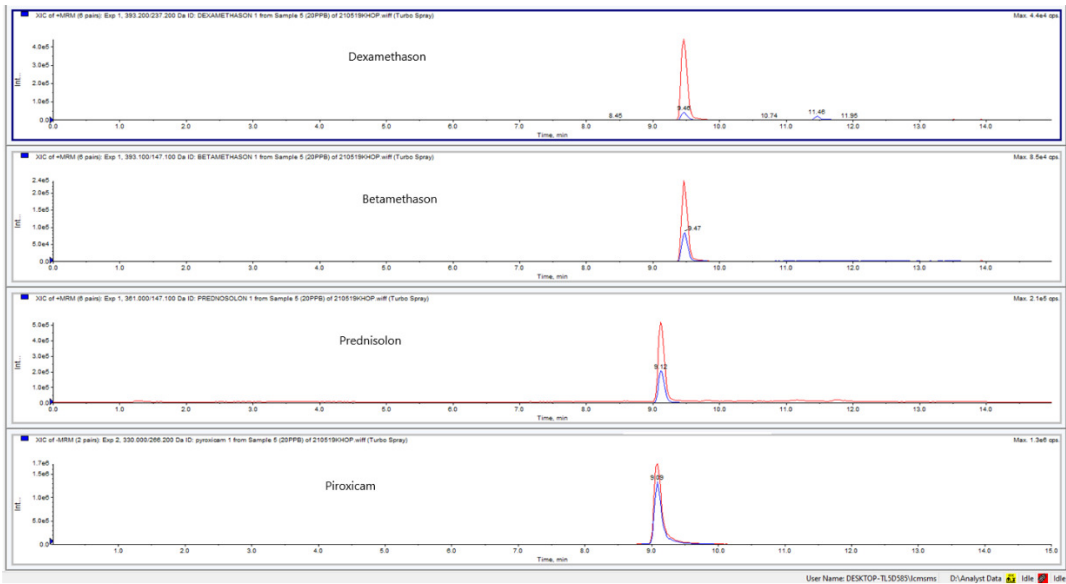
+ Cột: C18 Phenomenex 100 × 2,1 mm 1,7μm

+ Pha động A: MeOH 0,01% HCOOH; B: H<sub>2</sub>O 0,01% HCOOH; Tốc độ dòng: 0,15 mL/phút

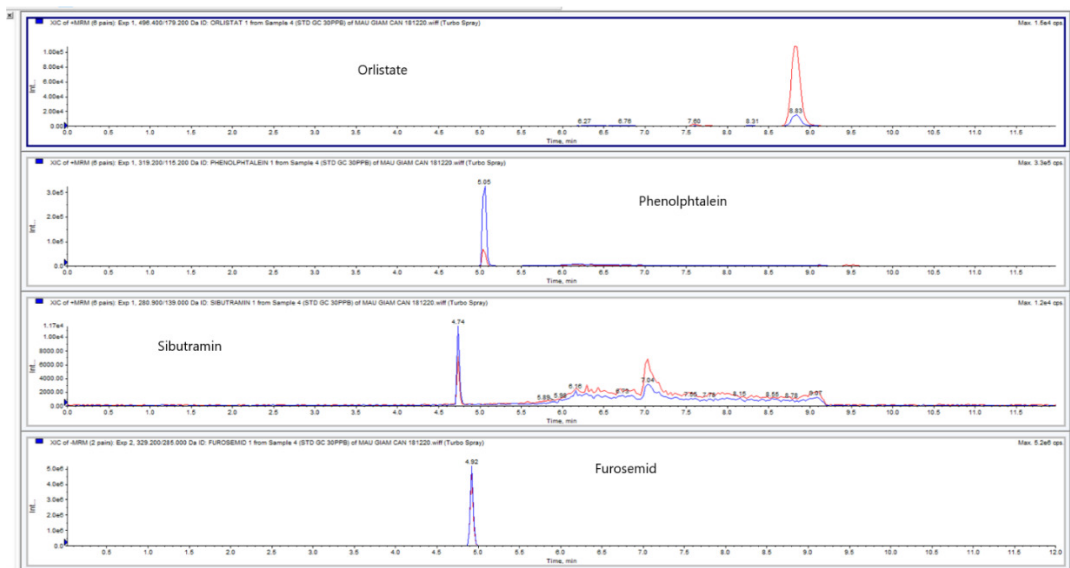
+ Chương trình gradient pha động: Từ 0 - 02 phút, 0% B; 2 - 8 phút, 90% B; 8 - 10 phút, 90% B; 10 - 15 phút, 0% B; 15 - 16 phút 0% B.



**Hình 3.** Sắc ký đồ MRM của nhóm PDE5 inhibitor (XIC of MRM 6 pairs)



**Hình 4.** Sắc ký đồ MRM của nhóm xương khớp (XIC of MRM 6 pairs)



**Hình 5.** Sắc ký đồ MRM của 4 chất nhóm giảm cân (XIC of MRM 6 pairs)

- Nhóm chứa các chất giảm cân: Sibutramin, Orlistate, Phenolphthalein, Furosemid (Hình 5)
  - + Cột: C18 Phenomenex 100 × 2,1 mm 1,7μm
  - + Pha động A: MeOH 0,01% HCOOH; B: H<sub>2</sub>O 0,01% HCOOH; Tốc độ dòng: 0,15 mL/phút
  - + Chương trình gradient pha động: Từ 0 - 0,5 phút, 5% B; 0,5 - 5 phút, 95% B; 5 - 8 phút, 95% B; 8 - 8,1 phút, 5% B; 8,1 - 12 phút 5% B.

### 3.2. Kết quả khảo sát giá trị sử dụng của các phương pháp phân tích cho từng nhóm thực phẩm bảo vệ sức khỏe

Là phương pháp có mục đích phát hiện (detect) chứ không cần định lượng các chất nên chúng tôi chỉ khảo sát:

- Giới hạn phát hiện (LOD): dựa vào nồng độ của dung dịch mẫu có nồng độ chuẩn cho ra sắc ký đồ có chiều cao peak (signal) gấp 3 lần nhiễu (noise) của nền
- Độ đặc hiệu dựa vào Bảng 1 Giá trị các thông số Precursor ion ở Q1 và các daughter ion ở Q3 của các chất (dựa vào tỷ lệ 2 cặp ion của 2 daughter ion và precursor ion của mẫu) so với tỷ lệ cặp ion này trên dung dịch chuẩn không chênh lệch quá 20% và mẫu trắng.
- Khoảng tuyến tính (linearity range) để bán định lượng các mẫu dương tính: pha dãy chuẩn từ các chuẩn để có dung dịch chuẩn gốc 1000 ppm; từ chuẩn gốc pha ra dãy chuẩn từ 0,1 - 100 ppb (Bảng 3).

**Bảng 3.** Giá trị LOD trên các dạng mẫu và khoảng tuyến tính của các chất phân tích

Chất	LOD (ppb)		Khoảng tuyến tính (ppb)
	Dạng viên Nén/nang/hoàn cứng/trà	Dạng lỏng	
Sildenafil	15	5	0,03 - 20
Tadalafil	15	5	0,03 - 20
Vadernafil	20	10	0,2 - 0,5
Prednisolon	75	7,5	0,5 - 20
Betamethason	75	7,5	0,5 - 20
Dexamethason	20	10	0,05 - 0,1
Piroxicam	15	1,5	0,01 - 4
Sibutramin	750	75	0,5 - 40
Phenolphthalein	10	5	0,03 - 0,15
Orlistate	20	10	0,05 - 0,5
Furosemid	10	5	0,03 - 0,1

### 3.3. Kết quả phân tích mẫu

Áp dụng phương pháp phân tích đã xây dựng phân tích các mẫu đã mua cho ra kết quả như sau:

- Thực hiện định tính mẫu dựa vào tỷ lệ cường độ của 2 cặp ion của 2 daughter ion và precursor ion trong mẫu thử và mẫu chuẩn đều không quá 20%; có cùng thời gian lưu (chênh lệch dưới 5%).

- Nếu phát hiện dương tính thực hiện định lượng dựa vào diện tích của một cặp peak dùng để định lượng (quantity peak) trong mẫu so với đường chuẩn của cặp peak ấy của dãy chuẩn. Tính nồng độ trong mẫu.

### 3.3.1. Nhóm tăng cường sinh lý nam

Kết quả phân tích các PDE-5 trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe nhóm tăng cường sinh lý nam được trình bày ở Bảng 4.

**Bảng 4. Kết quả phân tích nhóm tăng cường sinh lý nam**

Chất tìm thấy	Dạng bào chế				Xuất xứ		
	Viên nang	Viên nén	Hoàn cứng	Trà	Nội	Nhập	Liên doanh
	45 mẫu	29 mẫu	5 mẫu	01 mẫu	65 mẫu	8 mẫu	07 mẫu
Sildenafil	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu
Tadalafil (15%)	8 mẫu (17,7%)	2 mẫu (7%)	0 mẫu	0 mẫu	6 mẫu (9,2%)	0 mẫu	4 mẫu (57%)
Vadernafil	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu

- Trong nhóm TPBVSK tăng cường sinh lý nam hầu hết đều được cho thêm vào Tadalafil. Do hoạt chất này có tác dụng nhanh và kéo dài hơn (72 giờ) so với Sildenafil và giá thành thấp hơn Vadernafil có tác dụng tương tự. Trên số lượng 80 mẫu, phát hiện được 10 mẫu có chứa Tadalafil (tỷ lệ 15%). Hàm lượng được thêm vào từ 0,2 µg/viên (vỏ nang) cho đến 6,000 µg/viên

- Đặc biệt có phát hiện Tadalafil trong vỏ nang trong của một nhà sản xuất nước ngoài với hàm lượng 0,2 µg/viên. Do nhà sản xuất cố tình tránh việc phát hiện (quy trình phân tích đều bỏ nang lấy phần bột bên trong để phân tích).

- Dạng bào chế được thêm vào là dạng viên nang cứng chiếm tỷ lệ 17,7%, kể đến là dạng viên nén chiếm tỷ lệ 7%. Không phát hiện trong dạng viên hoàn hoặc trà

- Về nguồn gốc thì các sản phẩm sản xuất trong các nhà máy liên doanh nước ngoài chiếm tỷ lệ 57% và sản xuất từ công ty hoàn toàn Việt nam chiếm tỷ lệ 9,2%.

- Nước ngoài: Kết quả khảo sát 80 mẫu thu nhập ở 4 tỉnh/thành phố trên có sự thay đổi hoàn toàn so với nghiên cứu của hai tác giả Hengameh Hafizi Fard, Maryam Akhgari khảo sát tại Iran năm 2018 phát hiện thấy 19/80 (23,75%) mẫu TP BVSK chỉ có chứa Sildenafil [4].

Tại Việt nam: báo cáo 5/2021 khảo sát 92 mẫu TP BVSK tăng cường chức năng sinh lý phát hiện 10 mẫu chứa Tadalafil và 09 mẫu chứa Sildenafil [5].

- Báo cáo tháng 1/2020 khảo sát 24 mẫu chế phẩm Đông dược phát hiện 6 mẫu dương tính với các chất ức chế PDE5 (2 mẫu chỉ chứa Sildenafil, 1 mẫu chứa vardenafil + Tadalafil, và 3 mẫu chứa Sildenafil + Tadalafil) [6].

- Báo cáo tháng 8/2018 khảo sát cũng 24 mẫu chế phẩm Đông dược phát hiện 6 mẫu dương tính với 3 chất ức chế PDE5 (2 mẫu chỉ chứa sildenafil; 1 mẫu chứa Vadernafil + Tadalafil; 3 mẫu chứa Sildenafil + Tadalafil) [7].



### 3.3.2. Nhóm giảm cân

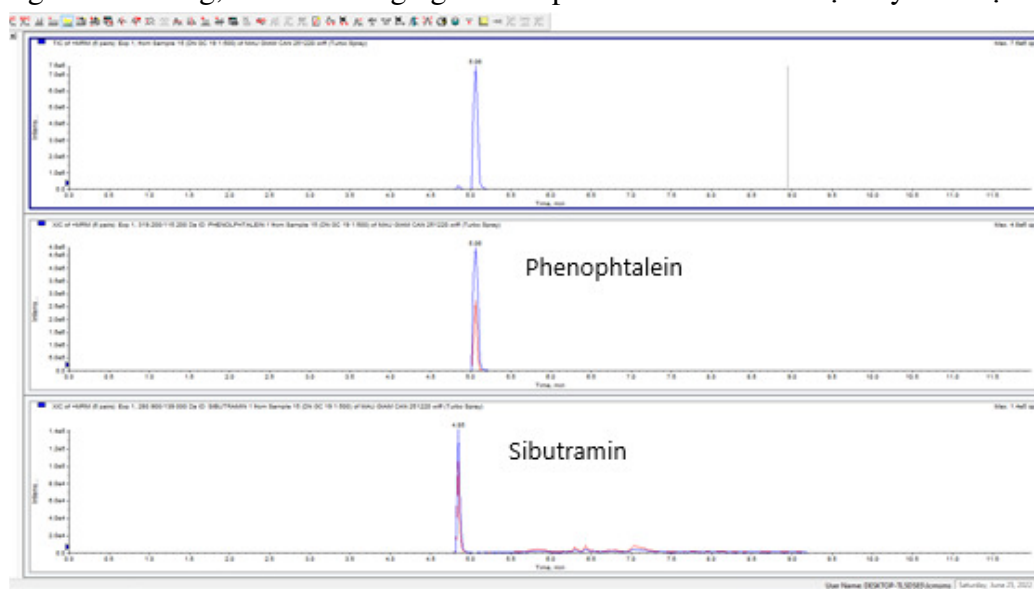
Kết quả phân tích các tân dược trong TPBVSK nhóm giảm cân được trình bày ở Bảng 5.

**Bảng 5. Kết quả phân tích nhóm giảm cân**

Chất tìm thấy	Dạng bào chế					Xuất xứ	
	Viên nang	Viên nén	Hoàn	Trà	Nội	Nhập	Liên doanh
	59 mẫu (10%)	04 mẫu	0 mẫu	16 mẫu (6,25%)	63 mẫu (8%)	14 mẫu (14%)	02 mẫu
Sibutramin (8,75%)	6 mẫu (10%)	0 mẫu	0 mẫu	01 mẫu (6,25%)	5 mẫu (8%)	02 mẫu (14%)	0 mẫu
Phenolphthalein (8,75%)	6 mẫu (10%)	0 mẫu	0 mẫu	01 mẫu (6,25%)	5 mẫu (8%)	02 mẫu (14%)	0 mẫu
Orlistate	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu

Nhóm TPBVSK có tác dụng giảm cân được phát hiện chứa Sibutramin và Phenolphthalein là 7 mẫu/ 80 mẫu mua được (tỷ lệ 8,75%). Hầu hết mẫu có chứa sibutramin đều có chứa Phenolphthalein. Hàm lượng Sibutramin từ 1,1 mg/viên đến 4,65 mg/viên (tương đương với viên Reductin 5 mg). Hàm lượng Phenolphthalein từ 10 - 20 mg/viên. Dạng bào chế được thêm Sibutramin và Phenolphthalein nhiều nhất là viên nang: 6 mẫu/59 mẫu (tỷ lệ khoảng 10%); trà giảm cân 1 mẫu/ 16 mẫu (tỷ lệ 6,25%). Về nguồn gốc phát hiện 5 mẫu / 63 mẫu (8%) sản xuất trong nước của các công ty Việt nam và 2 mẫu/ 14 mẫu (14%) nhập khẩu. Không phát hiện trên những sản phẩm của công ty liên doanh. Không phát hiện Orlistate trong bất kỳ sản phẩm BVSK giảm cân.

Như vậy dù chất Sibutramin đã được tổ chức FDA (Mỹ) cấm sử dụng từ năm 2010 do tác dụng phụ làm viêm cơ tim, gây đột quy, nhưng hiện nay vẫn được cho thêm vào các sản phẩm Thực phẩm BVSK. Điều này cho thấy Sibutramin vẫn là một mối nguy lớn cho sức khỏe người tiêu dùng, nhất là những người béo phì có sẵn rất nhiều bệnh lý tim mạch.



**Hình 6. Sắc ký đồ MRM của mẫu TPBVSK bột trong viên nang nhóm giảm cân**

### 3.3.3. Nhóm xương khớp

Kết quả phân tích các tân dược trong TPBVSK nhóm xương khớp được trình bày ở Bảng 6.

**Bảng 6.** Kết quả phân tích nhóm xương khớp

Chất tìm thấy	Dạng bào chế						Xuất xứ	
	Viên nang	Viên nén	Hoàn	Trà	Lỏng	Nội	Nhập	Liên doanh
	25 mẫu	37 mẫu	10 mẫu	03 mẫu	01 mẫu	67 mẫu	11 mẫu	03 mẫu
Prednisolon	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu
Betamethason	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	1 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu
Dexamethason	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu
Piroxicam	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu	0 mẫu

Chỉ phát hiện 01 mẫu chứa Betamethason trên một mẫu TPBVSK dạng lỏng là rượu thuốc chữa xương khớp. Ngoài ra không phát hiện 4 chất corticoid và Piroxicam trên 79 mẫu còn lại. Có thể do phía ngành Dược từ lâu đã tầm soát các hoạt chất này trên các dạng thuốc Đông dược và đã cảnh báo rất nhiều nên đã cải thiện được hiện tượng này. So với một nghiên cứu tại Việt nam báo cáo năm 2019 phát hiện 3/119 mẫu thuốc đông dược chứa Dexamethasone [8].

## 4. KẾT LUẬN

Kết quả tầm soát các hóa dược thêm vào các nhóm Thực phẩm bảo vệ sức khỏe cải thiện sinh lý nam (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil), nhóm giảm cân (Sibutramin, Phenolphthalein, Orlistate, Furosemid) và nhóm xương khớp (Prednisolon, Betamethasone, Dexamethason, Piroxicam) ở các dạng viên nang, viên nén, viên hoàn, trà cho thấy với nhóm PDE-5 đã phát hiện chất Tadalafil trong nhóm cải thiện sinh lý nam với tỷ lệ 10 trên 80 (15%) mẫu thu được, không tìm thấy Sildenafil & Vardenafil. Dạng bào chế gặp nhiều nhất ở dạng viên nang cứng và do các hãng liên doanh và Việt nam sản xuất. Đối với nhóm giảm cân phát hiện Sibutramin và Phenolphthalein đồng thời với tỷ lệ 8,75%, gặp nhiều trên các dạng bào chế viên nang cứng và trà. Nhiều nhất ở các sản phẩm nhập khẩu và kể đến do Việt nam sản xuất. Đối với các chất glucocorticoid thông dụng chỉ phát hiện Bethamethasone trên 01 mẫu rượu thuốc trên 80 mẫu thu thập. Với kết quả trên, chúng tôi hy vọng có thể định hướng cho các cơ quan quản lý trong việc kiểm soát các chất cấm sử dụng trong thực phẩm BVSK theo thông tư 10/2021/TT-BYT ngày 30/06/2021 của Bộ y tế. Đồng thời, báo cáo này giúp người tiêu dùng trong việc lựa chọn các sản phẩm Thực phẩm bảo vệ sức khỏe thuộc 3 nhóm trên.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Jamshed Haneef; Mohammad Shaharyar; Asif Husain; Mohd Rashid; Ravinesh Mishra; Shama Parveen; Niyaz Ahmed; Manoj Pal; Deepak Kumar; “Application of LC-MS/MS for quantitative analysis of glucocorticoids and stimulants in biological fluids,” *Journal of Pharmaceutical Analysis*, vol. 3, pp. 341-348, 2013.
- [2]. Yan Liu/Feng Lu; “Adulterated pharmaceutical chemicals in botanical dietary supplements: novel screening approaches,” *Reviews in Analytical Chemistry*, 2017.
- [3]. Dietary Supplements Chapters: <2251> “Screening for undeclared drugs and drug analogues” *The United States Pharmacopeia* (USP 40) NF 35 01/05/2017.
- [4]. Hengameh Hafizi Fard, Maryam Akhgari, “Analytical perspectives of chemical adulterants in herbal sexual enhancer drugs,” *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, vol. 6, no. 1, pp. 45-53, 2018.
- [5]. Thi Oanh Nguyen, Cao-Son Tran, Thi Thu Hang Do, Thi Minh Hoa Nguyen, Quang-Dong Bui, Cao-Tien Bui, Hong-Ngoc Nguyen, Thu-Hien Dang, Viet-Chien Dinh, Thi Anh Huong Nguyen, Thi Hong Hao Le, “Rapid Screening and Quantitative Determination of Illegal Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors (PDE-5i) in Herbal Dietary Supplements,” *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, vol. 2021, Article ID: 5579500, 2021.
- [6]. Dao Thi Cam Minh, Pham Thi Thanh Ha, Nguyen Thi Kieu Anh, "Identification of some Phosphodiesterase -5 inhibitors illegally mixed in herbal preparations by LC-MS-MS," *Journal of Medicinal Materials*, volume 25, no. p. 27-32, 2020.
- [7]. Dao Thi Cam Minh, Nguyen Thi Thanh Huyen, Pham Thi Thanh Ha, Nguyen Thi Kieu Anh; “Development of a method for the determination of illegally mixed phosphodiesterase-5 inhibitors in herbal preparations by high performance thin layer chromatography (HPTLC),” *Journal of Analytical Chemistry, Physics and Biology*, volume 23, no. 5 (Special), 2018.
- [8]. Dao Thi Cam Minh, Pham Thi Thanh Ha, Nguyen Thi Kieu Anh, "Study to detect illegal mixing of analgesic, anti-inflammatory and blood glucose-lowering substances in herbal preparations by high performance thin layer chromatography (HPTLC),” *Journal of Pharmacology*, vol. 516, year 59, 2019.

## Screening of synthetic pharmaceutical drugs: PDE5 inhibitors, pain release, slimming groups in health supplements with LC-MS/MS

Nguyen Trong Linh, Cao Huu Nghia, Chau Vinh Thi

*Pasteur Institute in Ho Chi Minh City, Vietnam*

### *Abstract*

Nowadays, there were many reports from Viet nam & international laboratories have detected many kinds of undeclared synthesis drugs, even of banned-chemicals in health supplement products (HSP). We developed methods on LC-MS/MS to detect synthesis pharmaceutical drugs in following groups of HSP: strengthen sexual for man group: sildenafil, Tadalafil, Vardenafil; Anti- arthritis group: Dexamethasone, Prednisolon, Betamethasone, Piroxicam; Slimming group: Sibutramin, Orlistate, Phenophtalein, Furosemid. We carried out method validation of specificities & limit of detections of above drugs on mass spectrometer system of Triple Quad SCIex 55000, analysis 80 samples of each group HSP were collected from 4 provinces: Dong nai, Binh Duong, Ba Ria- Vung Tau, Binh Phuoc in 2020. We validated fragment transition & LOD of each drugs: Sildenafil (mz 475.2 → 100.2/ 283.2), LOD: 0.015ppm; Tadalafil (mz 390.1 → 268.1/262.1) LOD: 0.015 ppm; Vardenafil (mz 483.9 → 312.3/299.2), LOD: 0.07ppm; Prednisolon (mz 361 → 147/343.3), LOD: 0.075ppm; Dexamethason (mz 393.2 → 373.1/293.1); LOD: 0.02 ppm; Betamethason (mz 393.1 → 147.1/355.2)LOD: 0.075 ppm; Piroxicam (mz 330 → 266.2/146.1); LOD: 0.015 ppm; Sibutramin (mz 280.9 → 139/125.2), LOD: 0.75 ppm; Orlistate (mz 496. → 179,2/ 114.1), LOD: 1 ppm; Phenophtalein (mz 319,2 → 141.1/283.2), LOD: 0.01 ppm; Furosemid (mz 329.2 → 285/204), LOD: 0.01 ppm. Screening results: Sildenafil nondetected/80 samples; Tadalafil positive 10/80 samples, Vardenafil nondetected/80 samples in man sexual enhancement HSP; Prednisolon nondetected /80 samples, Dexamethason nondetected /80 samples; Betamethason positive 1/80 samples, Piroxicam nondetected /80 samples in anti-arthritis HSP. Sibutramin & Phenolphtalein positive 7/80 samples, Orlistate nondetected/80 samples, Furosemid nondetected/80 samples in slimming HSP.

**Keywords:** *health supplement products (HSP), synthetic pharmaceutical drugs, LC-MS/MS, LOD.*