

NGHIÊN CỨU PHÂN LẬP 14-DEOXY-11,12-DIDEHYDROANDROGRAPHOLID LÀM CHẤT ĐỐI CHIẾU TỪ CÂY XUYÊN TÂM LIÊN (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees)

Lữ Thị Kim Chi¹, Nguyễn Trường Thịnh¹, Nguyễn Ngọc Vinh², Vĩnh Định³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu phân lập 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid làm chất đối chiếu từ cây Xuyên tâm liên (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees). **Đối tượng và phương pháp:** Đối tượng nghiên cứu là cây Xuyên tâm liên thu hái tại Cao Lãnh, tỉnh Đồng Tháp vào tháng 01.2015. Mẫu đã được xác định tên khoa học tại Bộ môn Thực vật, Khoa Dược – Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh là *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees, họ Ô rô (Acanthaceae) và được lưu giữ tại Khoa Kiểm nghiệm Đông dược - Dược liệu, Viện Kiểm nghiệm Thuốc Thành Phố Hồ Chí Minh. Nghiên cứu được thực hiện là chiết xuất, phân lập và tinh chế 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid. Xác định cấu trúc bằng phương pháp phổ tử ngoại, phổ hồng ngoại, phổ khối MS, phổ cộng hưởng từ hạt nhân với các kỹ thuật đo ¹H-NMR, ¹³C-CPD, DEPT, HSQC, HMBC, COSY. Tiến hành kiểm tra độ tinh khiết bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng, sắc ký lỏng hiệu năng cao, phương pháp phân tích nhiệt vi sai. Định lượng 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid và thẩm định quy trình bằng phương pháp sắc ký lỏng với các chỉ tiêu: tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ lặp lại, độ tái lập, độ đúng. **Kết quả:** Từ 3,1 kg bột dược liệu lá Xuyên tâm liên được chiết nóng ở 70 °C với methanol, thu được 514,26 g cao toàn phần methanol (M₀). Kết tinh lạnh qua đêm thu được 506,65 g cao methanol (M) đã tách andrographolid, lắc phân bố tuần tự với dung môi n-hexan (loại tạp), cloroform thu được cao cloroform (414,83 g). Lấy 15,2 g cao cloroform tiến hành sắc ký cột cổ điển (Cột I). Rửa giải với dung môi cloroform – ethyl acetat thay đổi từ (100 : 0) đến (75 : 25) thu được 800,25 mg chất DP ở dạng tinh thể hình kim, tiếp tục tinh chế bằng cách qua sắc ký cột cổ điển (Cột II) với hệ cloroform – ethyl acetat thay đổi từ (100 : 0) đến (95 : 5) thu được 700,32 mg chất ở dạng tinh thể hình kim màu trắng (DP). Từ kết quả phân tích phổ UV, IR, MS, NMR cho thấy cấu trúc của chất DP là 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid tương ứng với công thức C₂₀H₂₈O₄. Kiểm tra độ tinh khiết bằng HPLC có độ tinh khiết 99,99%. Xác định hàm lượng 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid là 96,51 %. Quy trình định lượng đã được thẩm định. Thiết lập chất đối chiếu 14-

deoxy-11,12-didehydroandrographolid theo qui trình định lượng đã được thẩm định. Xác định độ tinh khiết sắc ký thông qua đánh giá liên phòng thí nghiệm đạt tiêu chuẩn GLP và ISO 17025, mỗi phòng 6 lọ ngẫu nhiên. Từ kết quả của 3 PTN, xác định giá trị ấn định theo ISO 13528. Giá trị ấn định của 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid sau khi tính toán là 96,51%. **Kết luận:** Kết quả nghiên cứu đã chứng minh 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid được chiết xuất từ lá cây Xuyên tâm liên đạt hàm lượng 96,51 %. Quy trình định lượng 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid có tính tuyến tính trong khoảng từ 123,54 – 286,99 µg/ml với R² = 0,9995, độ lặp lại tốt với RSD < 2%, độ đúng với tỉ lệ phục hồi cao 98,02 – 101,34%. 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid thu được dùng làm chuẩn để kiểm nghiệm chất lượng của dược liệu Xuyên tâm liên và các chế phẩm bào chế từ dược liệu này.

Từ khóa: Xuyên tâm liên, diterpen lacton, 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid, HPLC.

SUMMARY

ISOLATION OF 14-DEOXY-11,12-DIDEHYDROANDROGRAPHOLID AS REFERENCE STANDARD FROM ANDROGRAPHIS PANICULATA (BURM.F.) NEES

Objectives: To study the isolation of 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide as a reference from *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees. **Subjects and methods:** Green chiretta collected in Cao Lãnh, Dong Thap province in January 2015. The specimen has been identified with the scientific name at the Department of Botany, Faculty of Pharmacy - University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City as *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees, Acanthaceae and kept at the Faculty of Control Oriental Medicine - Medicinal Materials Laboratory, Institute of Drug Quality Control, Ho Chi Minh city. The extraction, isolation and purification of 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide were conducted. The structure was determined by methods of ultraviolet spectroscopy, infrared spectroscopy, MS mass spectrometry, and nuclear magnetic resonance spectroscopy with measurement techniques ¹H-NMR, ¹³C-CPD, DEPT, HSQC, HMBC, COSY. Purity testing was carried out by thin layer chromatography, high performance liquid chromatography, and differential thermal analysis. The quantification of 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide was developed and validated by liquid chromatography with the following criteria: system suitability, specificity, linearity, repeatability, reproducibility, and precision. **Results:** From 3.1 kg of herbal powder of green chiretta leaves, which were hot-extracted at 70°C with methanol, 514.26g of total methanol (M₀) were obtained.

¹Viện Kiểm Nghiệm Thuốc Thành phố Hồ Chí Minh

²Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

³Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lữ Thị Kim Chi

Email: kimchids@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 2.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.4.2023

Ngày duyệt bài: 8.5.2023

Overnight cold crystallization obtained 506.65 g of methanol (M) separated andrographolide, sequentially distributed shaking with n-hexane solvent (impurity), chloroform obtained high chloroform (414.83 g). 5.2 g of high chloroform was taken and conducted classical column chromatography (Column I). The mixture was eluted with chloroform - ethyl acetate solvent varying from (100 : 0) to (75 : 25) yielding 800.25 mg of DP in the form of needle crystals and further purified by classical column chromatography. (Column II) with the chloroform - ethyl acetate system varying from (100 : 0) to (95 : 5), 700.32 mg of the substance was obtained in the form of white needle-shaped crystals (DP). From the results of UV, IR, MS, and NMR spectrum analysis, the structure of DP is 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide, corresponding to the formula $C_{20}H_{28}O_4$. Purity check by HPLC was 99.99 %. The content of 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide was 96.51%. The quantification procedure has been validated. 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide was established as reference standard according to validated quantitative procedure. Chromatographic purity was determined through interlaboratory evaluation to GLP and ISO 17025 standards, each laboratory received 6 random vials. From the results of 3 laboratories, the assigned value was determined according to ISO 13528. The assigned value of 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide after calculation was 96.51%. **Conclusion:** The results showed that the content of 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide extracted from the leaves of green chiretta was 96.51%. The 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide quantification procedure was linear in the range 123.54 – 286.99 $\mu\text{g/ml}$ with $R^2 = 0.9995$, good repeatability with $RSD \leq 2\%$, accuracy with a high recovery rate of 98.02 – 101.34%. The obtained 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide was used as a reference standard to test the quality of the green chiretta and preparations made from this medicinal plant.

Key words: green chiretta, diterpene lactone, 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide, HPLC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cây Xuyên tâm liên có tên khoa học là *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees, họ Ô rô (Acanthaceae), là dược liệu được trồng và mọc hoang ở Việt Nam và các nước Trung Quốc, Ấn Độ và Indonesia, Cây có vị đắng, tính hàn, được người dân sử dụng nhiều trong y học dân gian và là thần dược trị các bệnh: lỵ cấp tính, viêm ruột, viêm dạ dày, cảm mạo, sốt, viêm họng, viêm amidan, viêm phổi, xương khớp đau nhức và chữa rắn độc cắn.

Gần đây, cây Xuyên tâm liên được nhiều nhà nghiên cứu trong và ngoài nước quan tâm do có tác dụng dược lý khác của Xuyên tâm liên: kháng viêm, kháng sốt rét, kháng virus HIV, bảo vệ gan, chống oxy hóa, hạ đường huyết, hạ huyết áp, ngăn ngừa huyết khối, chống ung thư,

Cây thuốc này đã được đưa vào danh mục dược liệu quy hoạch phát triển đến năm 2020 - 2030. Dược Điển Việt Nam V, Dược Điển Trung Quốc, Dược Điển Mỹ, Dược Điển Anh, Dược Điển Hồng Kông đều có chuyên luận cây Xuyên tâm liên. Để định tính và định lượng diterpen lacton cần phải có chất chuẩn 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide. Trong nghiên cứu này chúng tôi trình bày các kết quả chiết xuất, phân lập và thiết lập chất chuẩn 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide từ cây Xuyên tâm liên góp phần phục vụ công tác kiểm tra giám sát chất lượng thuốc.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Nguyên liệu và đối tượng nghiên cứu

Nguyên liệu: cây xuyên tâm thu hái tại Cao Lãnh, tỉnh Đồng Tháp vào tháng 01.2015. Mẫu đã được xác định tên khoa học tại Bộ môn Thực vật, Khoa Dược – Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh là *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees, họ Ô rô (Acanthaceae) và được lưu giữ tại Khoa Kiểm nghiệm Đông dược - Dược liệu, Viện Kiểm nghiệm Thuốc Thành Phố Hồ Chí Minh.

Dung môi, hóa chất: cloroform, n-hexan, ethyl acetat, methanol loại PA (Merck); acetonitril và methanol HPLC (Merck).

Chất chuẩn: 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide (số lô: 5692, hàm lượng 99,63 %, Phytolab).

Thiết bị: Máy cô quay Yamato RRE 801, máy khối phổ Shimadzu LC-MS IT-TOF, máy sắc ký lỏng Shimadzu 2030 C 3D, máy phân tích nhiệt vi sai DSC Q20, máy cộng hưởng từ hạt nhân Avance Bruker AC 500 MHz (Viện Hóa học - Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam).

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Chiết xuất phân lập và tinh chế 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide.

Tiến hành theo sơ đồ 1.

2.2. Xác định cấu trúc 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide. Phương pháp phổ tử ngoại, phổ hồng ngoại, phổ khối MS, phổ cộng hưởng từ hạt nhân với các kỹ thuật đo $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-CPD}$, DEPT, HSQC, HMBC, COSY.

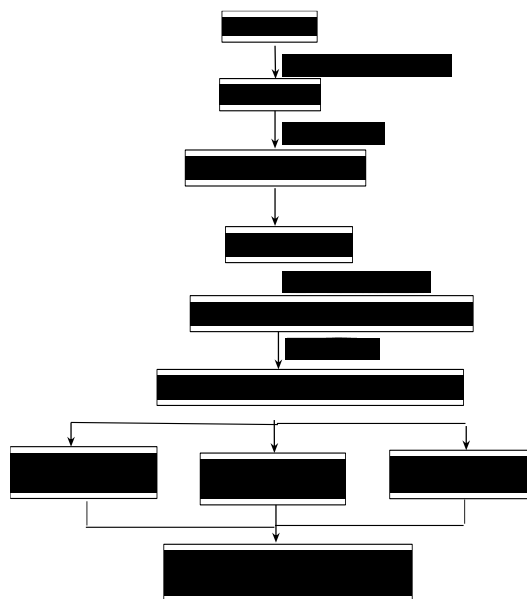
2.3. Kiểm tra độ tinh khiết 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide. Phương pháp sắc ký lớp mỏng, sắc ký lỏng hiệu năng cao, phương pháp phân tích nhiệt vi sai.

2.4. Định lượng 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide và thẩm định quy trình bằng phương pháp sắc ký lỏng. Định lượng 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide và thẩm định quy trình bằng phương pháp sắc ký

lỏng với các chỉ tiêu: tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ lặp lại, độ tải lặp, độ đúng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Chiết xuất và phân lập 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid. Quy trình chiết xuất và phân lập 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid được tiến hành như sau:



Sơ đồ 1. Chiết xuất và phân lập 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid từ cây Xuyên tâm liên

Bột dược liệu lá Xuyên tâm liên (3,1 kg) được chiết nóng ở 70 °C với 12 lít methanol. Tiến hành chiết nhiều lần cho đến khi chiết kiệt. Lọc dịch chiết qua phễu Buchner. Cô quay dịch chiết dưới áp suất giảm thu được 514,26 g cao toàn phần methanol (M₀).

Lấy 514,26 g cao toàn phần thêm 1400 ml methanol. Kết tinh lạnh qua đêm để thu tinh thể andrographolid (AP). Phần dịch lọc đã tách bớt chất AP đem cô quay thu được 506,65 g cao methanol (M) đã tách AP, sau đó pha thêm nước và lắc phân bố tuần tự với dung môi n-hexan, cloroform. Các phân đoạn chiết được cô riêng biệt dưới áp suất giảm và thu được 2 cao: cao n-hexan (28,40 g), cao cloroform (414,83 g). Lấy 15,2 g cao cloroform tiến hành sắc ký cột cổ điển

(Cột I). Rửa giải với dung môi cloroform – ethyl acetat thay đổi từ (100 : 0) đến (75 : 25).

Theo dõi các phân đoạn thu được bằng sắc ký lớp mỏng. Phân đoạn có vết DP có màu vàng nhạt, được cô dưới áp suất giảm thu được 800,25 mg chất DP ở dạng tinh thể hình kim, phân đoạn này tiếp tục được tinh chế. Các phân đoạn khác lưu lại.

Tiến hành tinh chế bằng cách qua sắc ký cột cổ điển (Cột II) với hệ cloroform – ethyl acetat thay đổi từ (100 : 0) đến (95 : 5). Các phân đoạn thu được từ cột 2 có màu trắng, cô dưới áp suất giảm, thu được 700,32 mg chất ở dạng tinh thể hình kim màu trắng (DP). Sấy sản phẩm ở nhiệt độ 60 °C dưới áp suất giảm đến khối lượng không đổi để xác định cấu trúc và kiểm tra độ tinh khiết.

3.2. Xác định cấu trúc chất DP đã phân lập

Phổ tử ngoại: Pha dung dịch 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid chuẩn và dung dịch DP phân lập ở nồng độ 200 µg/ml trong methanol, quét phổ tử ngoại ở dải bước sóng từ 190 – 400 nm. Nhận xét chất DP có phổ tử ngoại giống với phổ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid chuẩn với λ_{max} (nm, MeOH): 251 nm.

Phổ hồng ngoại (KBr, cm⁻¹): Chất DP được ghi phổ hồng ngoại cho các dao động đặc trưng ở 1728 cm⁻¹ ứng với nhóm –C=O lacton, 3398 cm⁻¹ ứng với nhóm –OH, 1674 cm⁻¹ ứng với nhóm –C=CH₂

Phương pháp sắc ký lỏng khối phổ LC-MS: Chất DP cho pic ion phân tử có m/z⁺ = 355,1890 [M+Na]⁺, phù hợp với công thức phân tử C₂₀H₂₈O₄ (phân tử lượng M ≈ 332) của 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid, với mảnh [M+Na]⁺ có exact mass tính toán theo lý thuyết là 355,1885.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR): kết quả phân tích phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹³C-CPD, ¹H-NMR, DEPT, HSQC, HMBC, COSY, và so sánh với dữ liệu phổ của tài liệu tham khảo cho thấy cấu trúc của DP phù hợp với cấu trúc của 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid (Bảng 1 và Hình 1).

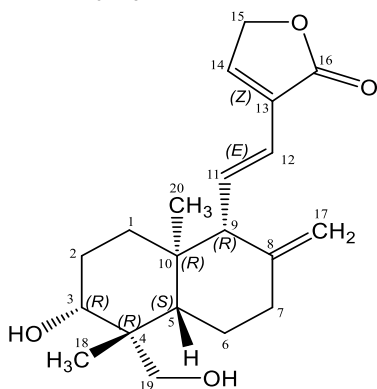
Bảng 1. Dữ liệu phổ NMR của chất DP và 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid tài liệu tham khảo.

C _n	DEPT	δ _c ¹³ C (ppm)		δ _c ¹ H (mult, J, Hz)		COSY (DP) (H ↔ H)	HMBC (H → C _n)
		DP	TLTK ⁷	DP	TLTK ⁷		
1	-CH ₂ -	39,5	39,5	1,21 td (13,5; 3,5), Hb 1,50 dt (13,5; 3,0),	1,20 * 1,48 dt	H-2,20 H-2,5	C-2,3,5,20 C-2,3,5,20

				Ha	(13,6; 3,5)		
2	-CH ₂ -	28,9	28,6	1,70 – 1,81 m, 2H	1,70 * 1,74 dd (3,5; 2,0)	H-1,3	C-1,3,4,10
3	>CH-	81,2	81,3	3,42 d (11,0)	3,39 *	H-2	C-5,10,18,19
4	C _{IV} sp ³	39,6	39,8	-	-	-	-
5	>CH-	55,8	55,8	1,29 dd (13,0; 2,0)	1,27 dd (12,9; 2,5)	H-1a,6	C-1,4,6,9,10,19,20
6	-CH ₂ -	24,4	24,4	1,43 qd (13,0; 4,5), Hb 1,85 dt (12,5; 2,5), Ha	1,41 qd (12,9; 4,3) 1,83 m	H-5,7 H-5,7	C-4,5,7 C-5,8
7	-CH ₂ -	37,8	37,9	2,10 td (13,0; 4,5), Hb 2,47 dd (13,5; 1,5), Ha	2,08 m; 2,45 ddd (13,6; 4,3; 2,4)	H-6,9,17 H-6	C-5,6,8,17 C-5,6,8,9,17
8	>C=	150,1	150,2	-	-	-	-
9	>CH-	62,8	62,9	2,40 d (10,0)	2,38 d (10,0)	H-7a,11,17	C-1,5,8,11,12,17,20
10	C _{IV} sp ³	43,8	43,6	-	-	-	-
11	=CH-	136,5	136,5	6,88 dd (15,5; 10,0)	6,86 dd (15,7; 10,0)	H-9,12,15	C-8,9,13
12	=CH-	122,5	122,7	6,18 d (16,0)	6,16 d (15,7)	H-11	C-9,11,13,14,16
13	>C=	129,6	129,6	-	-	-	-
14	=CH-	146,7	146,8	7,46 s	7,44 t (2,1)	H-15	C-12,13,15,16
15	-CH ₂ -	71,6	71,7	4,89 s, 2H	4,87 d (2,1), 2H	H-11,14	C-11,12,13,14,16
16	>C=O	174,8	175,0	-	-	-	-
17	=CH ₂	109,1	109,3	4,52 s, Hb 4,78 s, Ha	4,50 q (1,7) 4,76 q (1,7)	H-7b,9 H-7b,9	C-7,8,9 C-7,9
18	-CH ₃	23,3	23,4	1,25 s 3H	1,23 s, 3H	-	C-3,4,5,10,19
19	-CH ₂ -OH	65,0	65,1	3,41 d (11,0), Hb 4,15 d (11,0), Ha	3,38 * 4,13 d (11,1)	-	C-3,5,10,18 C-3,5,10,18
20	-CH ₃	16,3	16,3	0,86 s, 3H	0,84 s, 3H	H-1b	C-1,5,9

* không thấy tín hiệu trên tài liệu tham khảo.

Nhận xét: Từ kết quả phân tích phổ UV, IR, MS, NMR cho thấy cấu trúc của chất DP là 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid tương ứng với công thức C₂₀H₂₈O₄.



Hình 1. Cấu trúc phân tử của 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid.

3.3. Kiểm tra độ tinh khiết andrographolid phân lập (DP)

- Cảm quan: Tinh thể hình phiến, màu trắng, vị đắng.

- Kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc ký lớp mỏng với 3 hệ dung môi khác nhau như: Hệ 1:

cloroform – ethyl acetat – methanol (4 : 3 : 0,4). Hệ 2: cloroform – methanol (9 : 1). Hệ 3: cloroform - toluen – methanol (65 : 25 : 15). Phát hiện bằng cách phun thuốc thử vanillin 1 % trong acid sulfuric đậm đặc (TT). Kết quả cho 1 vết duy nhất màu tím trên sắc ký đồ.

- Kiểm tra độ tinh khiết bằng HPLC bằng cách pha dung dịch 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid tinh chế có nồng độ 100 µg/ml. Tiến hành phân tích mẫu trắng, mẫu 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid tinh chế. Trên sắc ký đồ cho 1 pic duy nhất có độ tinh khiết có độ tinh khiết 99,99%.

- Kiểm tra độ tinh khiết bằng cách đo phổ trên máy phân tích nhiệt vi sai (DSC), 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid có độ tinh khiết 99,42%. Điểm chảy 208,28 °C phù hợp với nhiệt độ nóng chảy của 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid chuẩn (205 – 210 °C).

3.4. Xác định hàm lượng 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid

Mẫu thử: dung dịch 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid (tinh chế) 200 µg/ml.

Mẫu chuẩn: dung dịch 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid chuẩn 200 µg/ml.

Điều kiện sắc ký

Cột sắc ký: Phenomenex Gemini 3u C6 – phenyl 110 A, kích thước cột: 150 × 4,6 mm, kích thước hạt 3µm. Detector PDA, bước sóng phát hiện 210 nm. Pha động: acetonitril – nước, theo chương trình gradient. Tốc độ dòng 1,0 ml/phút. Nhiệt độ cột 30 °C. Thể tích tiêm 20 µl.

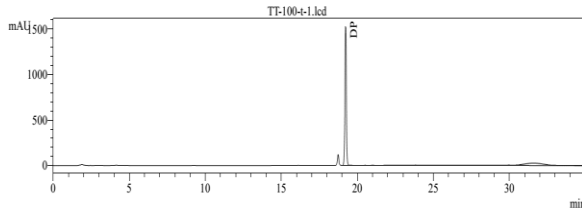
Bảng 2. Chương trình chạy dung môi

HPLC xác định chất phân lập.

Thời gian (phút)	Tỷ lệ dung môi	
	Acetonitril	Nước
0 – 8	25	75
8 – 25	25 → 65	75 → 35
25 – 30	65	35
30 – 32	65 → 25	35 → 75
32 – 35	25	75

Bảng 3. Kết quả thẩm định phương pháp.

Thông số	Kết quả	Yêu cầu	Nhận xét
Tính phù hợp hệ thống	RSD _{thời gian lưu} = 0,02% RSD _{diện tích pic} = 1,13%	RSD _{thời gian lưu} ≤ 2 RSD _{diện tích pic} ≤ 2	Đạt
Tính đặc hiệu	Sắc ký đồ mẫu trắng không xuất hiện pic cần khảo sát, pic 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid tinh chế tương ứng pic 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid chuẩn ở 19,22phút.		Đạt
Khoảng tuyến tính 123,54 – 286,99 (µg/ml)	Phương trình hồi quy: $\hat{y} = 53725x$ $R^2 = 0,9995$	$R^2 > 0,999$	Đạt
Độ tái lập	RSD = 0,73%	RSD ≤ 2	Đạt
Độ đúng	98,02 – 101,34%	98,0 – 102,0%	Đạt



Hình 2. Sắc ký đồ của 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid (DP) tinh chế.

Bảng 4. Kết quả độ tái lập

STT	Hàm lượng		
	PTN 1	PTN 2	PTN 3
1	96,25	96,93	98,33
2	97,04	98,35	97,44
3	96,14	96,79	96,43
4	96,43	95,88	96,22
5	96,19	96,28	96,47
6	96,08	96,75	96,84
TB	96,51		
RSD%	0,66		

3.5. Thiết lập chất đối chiếu. Lấy 200 mg 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid tinh khiết đóng lọ, mỗi lọ 5 mg tại viện kiểm nghiệm thuốc Thành Phố Hồ Chí Minh. Xác định độ tinh khiết sắc ký của 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid thông qua đánh giá liên phòng thí nghiệm đạt tiêu chuẩn GLP và ISO 17025, mỗi phòng 6 lọ ngẫu nhiên, tiến hành theo phương pháp đã xây dựng. Kết quả được trình bày ở bảng 4. Từ kết quả của 3 PTN, xác định giá trị ấn định theo ISO 13528. Giá trị ấn định của 14-deoxy-11,12-

didehydroandrographolid sau khi tính toán là 96,51%.

IV. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu đã chứng minh 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid được chiết xuất từ cây Xuyên tâm liên đạt hàm lượng 96,51%. Qui trình định lượng 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid có tính tuyến tính trong khoảng từ 123,54 – 286,99 µg/ml với $R^2 = 0,9995$, độ lặp lại tốt với $RSD < 2\%$, độ đúng với tỉ lệ phục hồi cao 98,02 – 101,34 %. 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolid thu được dùng làm chuẩn để kiểm nghiệm chất lượng của dược liệu Xuyên tâm liên và các chế phẩm bào chế từ dược liệu này. Các kết quả nghiên cứu tiếp theo sẽ được trình bày ở bài báo sau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- BỘ Y TẾ.** Dược điển Việt Nam V. Nhà xuất bản Y học. 2018.
- Dey YN, Kumari S, Ota S, Srikanth N.** Phytopharmacological review of Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees. International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases. 2013;3(1):3.
- Đỗ Tất Lợi.** Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam. Nhà xuất bản Y học. 2004.
- Hossain S, Urbí Z, Karuniawati H, et al.** Andrographis paniculata (Burm. f.) Wall. ex Nees: An Updated Review of Phytochemistry, Antimicrobial Pharmacology, and Clinical Safety and Efficacy. Life (Basel, Switzerland). 2021;11(4).
- International Organisation for Standardization.** Guide 13528:2015 Statistical

methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparisons. 2015;2:1-89.

6. **Kumar A, Dora J, Singh A, Tripathi R.** A review on king of bitter (Kalmegh). International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry. 2012;2(1):116-124.

7. **Maloney KN.** Biologically active natural products

from plants and their endophytes [Doctor of Philosophy Dissertation], Cornell University; 2007.

8. **Subramanian R, Asmawi Z, Sadikun A.** A bitter plant with a sweet future? A comprehensive review of an oriental medicinal plant: *Andrographis paniculata*. Phytochemistry Reviews. 2012;11(1):39-75.

ĐẶC ĐIỂM RỐI LOẠN NHẬN THỨC VÀ TÂM THẦN CỦA BỆNH NHÂN PARKINSON CÓ TĂNG HUYẾT ÁP

Trần Viết Lực^{1,2}, Nguyễn Ngọc Tâm^{1,2}, Nguyễn Xuân Thanh^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: nhân xét đặc điểm rối loạn nhận thức và tâm thần của bệnh nhân parkinson có tăng huyết áp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 50 bệnh nhân được chẩn đoán Parkinson có tăng huyết áp theo tiêu chuẩn của Ngân hàng não hội Parkinson Vương quốc Anh, tiêu chuẩn chẩn đoán Tăng huyết áp của ISH 2020. **Kết quả:** Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $69,38 \pm 7,99$, tỷ lệ nam là 56%, nữ chiếm 44%. Trong nhóm tăng huyết áp độ 1, tỷ lệ bệnh nhân sa sút trí tuệ nhẹ chiếm đa số. Trong khi nhóm tăng huyết áp độ 2, bệnh nhân phân bố ở tất cả các mức độ sa sút trí tuệ với tỷ lệ sa sút trí tuệ nhẹ, trung bình và nặng lần lượt là 31,8%, 36,4%, 4,5%. Trong nghiên cứu, các bệnh nhân Parkinson có tăng huyết áp mắc các rối loạn liên quan đến lo âu, rối loạn vận động, rối loạn ăn uống chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 32%, 30%, 22%. **Kết luận:** Tỷ lệ rối loạn nhận thức và tâm thần của bệnh nhân Parkinson có tăng huyết áp khá cao. Do vậy, sàng lọc các rối loạn nhận thức và tâm thần của bệnh nhân Parkinson có tăng huyết áp là cần thiết. **Từ khóa:** Parkinson, rối loạn nhận thức, rối loạn hành vi

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF COGNITIVE AND PSYCHIATRIC DISORDERS AMONG PARKINSON PATIENTS WITH HYPERTENSION

Objectives: to describe the cognitive and psychiatric disorders among Parkinson patients with hypertension. **Subjects and methods:** a cross-sectional descriptive study on 50 patients diagnosed Parkinson's disease with hypertension according to the United Kingdom Brain Bank Criteria, 2020 International Society of hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. **Results:** The average age of the participants was 69.38 ± 7.99 , male

accounted for 56%, female accounted for 44%. In the group of stage 1 hypertension, the percentage of patients with mild dementia showed the majority. While in the group with stage 2 hypertension, patients distributed in all levels of dementia with rates of mild, moderate and severe dementia of 31.8%, 36.4%, 4.5%, respectively. Parkinson's patients with hypertension had disorders related to anxiety, movement disorders, eating disorders accounted for a high rate, 32%, 30%, 22%, respectively. **Conclusion:** The prevalence of cognitive and mental disorders of Parkinson's patients with hypertension was quite high. Therefore, screening for cognitive and psychiatric disorders in hypertensive Parkinson's patients is essential. **Keywords:** Parkinson's disease, cognitive disorders, psychiatric disorders

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Parkinson là một bệnh thoái hóa thần kinh hay gặp đứng thứ hai sau Alzheimer, nam giới mắc nhiều hơn nữ với tỷ lệ 3/2, người da trắng và người sống ở thành thị có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn. Bệnh thường gặp ở người trên 60 tuổi, với xu hướng tăng dần theo tuổi. Tỷ lệ hiện mắc của bệnh Parkinson khoảng 160 người trên 100.000 người, tỷ lệ mắc mới là 20 người trên 100.000 người mỗi năm, từ 70 tuổi trở lên tỷ lệ hiện mắc của bệnh Parkinson khoảng 550 người trên 10.000 người, và tỷ lệ mắc mới là 120 người trên 100.000 người mỗi năm¹.

Bệnh Parkinson thường gặp ở người cao tuổi, mà đặc trưng của người cao tuổi là đa bệnh lý. Trong đó, tỷ lệ mắc tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất trong các bệnh lý kèm theo ở người bệnh Parkinson (34%)², ước tính có tới 31,1% người trưởng thành mắc THA trên thế giới năm 2010³. Do đó việc điều trị, chăm sóc bệnh nhân Parkinson và tăng huyết áp thường kết hợp với nhau. Tăng huyết áp trên bệnh nhân Parkinson được các nhà nghiên cứu trên thế giới quan tâm hơn và triển khai nghiên cứu rộng rãi ở nhiều quốc gia như Mỹ, Singapore, Trung quốc và nhiều quốc gia khác trên thế giới². Tuy nhiên

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Lão khoa Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Viết Lực

Email: tranvietluc@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 6.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 24.4.2023

Ngày duyệt bài: 10.5.2023