

ISSN 1859 - 4735



TẠP CHÍ DƯỢC LIỆU

JOURNAL OF MEDICINAL MATERIALS

SỐ 3 - TẬP 31
6/2026

VIỆN DƯỢC LIỆU
NATIONAL INSTITUTE OF MEDICINAL MATERIALS

3B Quang Trung, phường Cửa Nam, thành phố Hà Nội - Việt Nam
TEL: (+84-24) 38247058 FAX: (+84-24) 39348740
Email: tapchiduoclieu@nimm.org.vn; tapchiduoclieu@gmail.com

TẠP CHÍ DƯỢC LIỆU (Bản in và Bản điện tử)

BAN BIÊN TẬP (Nhiệm kỳ 2025-2030)

(Kèm theo Quyết định số 666/QĐ-VDL ngày 24/4/2025 của Viện trưởng Viện Dược liệu)

TỔNG BIÊN TẬP **PGS.TS. Đỗ Thị Hà**

I. Tiểu ban Dược liệu - Dược học cổ truyền

- **PGS.TSKH. Nguyễn Minh Khởi - Trưởng Ban**
- PGS.TS. Nguyễn Thượng Dong - Ủy viên
- GS.TS. Nguyễn Minh Đức - Ủy viên
- GS.TS. Trần Công Luận - Ủy viên
- GS.TS. Won Keun Oh - Ủy viên
- PGS.TS. Trần Hùng - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thị Bích Thu - Ủy viên
- PGS.TS. Phương Thiện Thương - Ủy viên
- PGS.TS. Phan Minh Giang - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Nguyễn Thành - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Việt Dũng - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Quốc Huy - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thu Hằng - Ủy viên
- TS. Trần Minh Ngọc - Ủy viên
- TS. Nguyễn Văn Tài - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Đình Chi - Ủy viên
- TS. Nguyễn Tuấn Hiệp - Ủy viên.

II. Tiểu ban Dược lý - Dược lâm sàng

- **PGS.TS. Phạm Thị Nguyệt Hằng - Trưởng Ban**
- PGS.TSKH. Đỗ Trung Đàm - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hương - Ủy viên
- GS.TS. William R. Folk - Ủy viên
- PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thùy Dương - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Văn Minh - Ủy viên
- TS. Trần Thị Hiền - Ủy viên.

III. Tiểu ban Nông Sinh

- **TS. Nguyễn Văn Khiêm - Trưởng Ban**
- TS. Phan Thúy Hiền - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Văn Tập - Ủy viên
- PGS.TS. Phạm Thanh Huyền - Ủy viên
- GS.TS. Trần Thế Bách - Ủy viên.

IV. Tiểu ban Thư ký - Trị sự

- **PGS.TS. Lê Nguyễn Thành - Trưởng Ban**
- TS. Lê Thị Xoan - Thư ký chuyên môn
- CN. Nguyễn Thị Minh Lộc - Thư ký trị sự.

Trang	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC	Page	SCIENTIFIC RESEARCH
163	Thành phần hóa học và tác dụng ức chế sản sinh NO của phần trên mặt đất loài cúc mùi - Nguyễn Thị Hồng Anh, Nguyễn Thị Huế, Phan Thị Trang, Phạm Văn Công, Nguyễn Văn Tài	163	Chemical Constituents and NO Inhibitory Activity of the Aerial Parts of <i>Tridax procumbens</i> - Nguyen Thi Hong Anh, Nguyen Thi Hue, Phan Thi Trang, Pham Van Cong, Nguyen Van Tai
170	Xây dựng phương pháp xác định 11 chất cấm trộn trái phép trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe hỗ trợ giảm cân bằng sắc ký lỏng khối phổ phân giải cao - Nguyễn Quang Hưng, Trần Hồng Ngọc, Mạc Thị Thanh Hoa, Nguyễn Văn Khoa, Vũ Phương Hạnh, Trần Thúy Hạnh, Bùi Thế Kiên, Trần Cao Sơn, Nguyễn Thị Kiều Anh	170	Development of a Method for Determination of Eleven Illicit Adulterants in Weight-Loss Dietary Supplements by Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry - Nguyen Quang Hung, Tran Hong Ngoc, Mac Thi Thanh Hoa, Nguyen Van Khoa, Vu Phuong Hanh, Tran Thuy Hanh, Bui The Kien, Tran Cao Son, Nguyen Thi Kieu Anh
179	Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở vị thuốc nụ hộc sao vàng - Nguyễn Thị Hà Ly, Trần Huyền Trang, Lê Hồng Văn Anh, Phạm Thị Hiền, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Thanh Hương, Tạ Thị Thảo	179	Establishing In-house Standards for Processed <i>Syphnolobium japonicum</i> L. Buds - Nguyen Thi Ha Ly, Tran Huyen Trang, Le Hong Van Anh, Pham Thi Hien, Do Thi Ha, Nguyen Thanh Huong, Ta Thi Thao
187	Tối ưu hóa quy trình chiết siêu âm để chiết xuất polyphenol và triterpenoid từ lá cây insulin trồng ở Việt Nam bằng phương pháp bề mặt đáp ứng - Nguyễn Lâm Hồng, Trần Văn Sang, Vũ Minh Đức, Nguyễn Bá Trung, Nguyễn Hoàng Quân, Nguyễn Tiến Trung, Dương Minh Tân	187	Optimization of Ultrasonic Extraction Process for the Extraction of Polyphenols and Triterpenoids from Insulin Leaves (<i>Costus pictus</i> D. Don) Grown in Vietnam Using the Response Surface Method - Nguyen Lam Hong, Tran Van Sang, Vu Minh Duc, Nguyen Ba Trung, Nguyen Hoang Quan, Nguyen Tien Trung, Duong Minh Tan
197	Tác dụng an thần, giải lo âu, chống trầm cảm của cao chiết từ thân rễ sâm Lai Châu - Tô Trung Kiên, Trần Bá Luân, Ngô Quỳnh Như, Trương Quang Đạt, Nguyễn Trương Lễ Nghi, Trần Thị Thảo Trần, Lê Văn Minh, Nguyễn Hoàng Minh	197	Sleep-Prolonging, Anxiolytic and Antidepressant-Like Effects of the Extract from <i>Panax vietnamensis</i> var. <i>fuscifolius</i> K.Komatsu, S.Zhu & S.Q.Cai - To Trung Kien, Tran Ba Luu, Ngo Quynh Nhu, Truong Quang Dat, Nguyen Truong Le Nghi, Tran Thi Thao Tran, Le Van Minh, Nguyen Hoang Minh
203	Bảy lá một hoa ức chế ung thư vú thực nghiệm trên chuột bằng độc tế bào và apoptosis - Phạm Thị Nguyệt Hằng, Trần Thị Hồng Vân, Phạm Minh Hiếu, Phạm Anh Tùng, Phí Đình Uy, Nguyễn Văn Hiệp, Lê Thị Xoan, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Thị Ngọc Bích, Trần Đình Nghĩa, Hoàng Thị Tuyết Nhung	203	<i>Paripolyphylla</i> var. <i>chinensis</i> Smith Inhibits Experimental Breast Cancer in Mice via Cytotoxicity and Apoptosis - Pham Thi Nguyet Hang, Tran Thi Hong Van, Pham Minh Hieu, Pham Anh Tung, Phi Dinh Uy, Nguyen Van Hiep, Le Thi Xoan, Do Thi Ha, Nguyen Thi Ngoc Bich, Tran Dinh Nghia, Hoang Thi Tuyet Nhung
211	Nghiên cứu trên thực nghiệm tác dụng hạ đường huyết của cao chiết từ lá cây nọc xoài, họ Cúc - Nguyễn Đông Nhi, Trương Nhật Minh, Võ Thành Nhân, Trần Hoàng Khả Hán, Nguyễn Thị Thu Hương	211	Experimental Study on Hypoglycemic Effect of Leaf Extract from <i>Struchium sparganophorum</i> (L.) Kuntze (Asteraceae) - Nguyen Dong Nhi, Truong Nhat Minh, Vo Thanh Nhan, Tran Hoang Kha Han, Nguyen Thi Thu Huong
220	Đánh giá tiềm năng chống oxy hóa và độc tính tế bào HEPG2 của lá trà hoa đỏ - Nguyễn Thị Thu Hương, Trần Thanh Hào, Trần Hoàng Khả Hán, Nguyễn Trần Hoàng Anh, Lý Hải Triều	220	Evaluation of Antioxidant Potential and HepG2 Cytotoxicity of Red-Flowered <i>Camellia</i> (<i>Camellia longi</i> Orel & Lau) Leaves - Nguyen Thi Thu Huong, Tran Thanh Hao, Tran Hoang Kha Han, Nguyen Tran Hoang Anh, Ly Hai Trieu
232	Tác dụng ức chế vi khuẩn <i>Helicobacter pylori</i> của cao chiết và các diterpenoid từ khổ sâm - Vũ Thị Oanh, Lương Thùy Nhung, Trần Thị Minh Nguyệt, Phạm Bảo Yên, Nguyễn Khắc Tiếp, Phương Thiên Thương	232	Antibacterial Activity of Extracts and Isolated Compounds from <i>Croton tonkinensis</i> Gagnep. Against <i>Helicobacter pylori</i> - Vu Thi Oanh, Luong Thuy Nhung, Tran Thi Minh Nguyet, Pham Bao Yen, Nguyen Khac Tiep, Phuong Thien Thuong
239	Đánh giá đặc điểm hình thái, năng suất và chất lượng một số nguồn gen đậu mèo thu thập tại Việt Nam - Trần Thị Trang, Trần Ngọc Thanh, Lô Đức Việt, Trần Thị Kim Dung, Nguyễn Thị Mai Phương, Đào Xuân Quang, Nhu Thu Nga, Nguyễn Đức Mạnh, Đào Việt Quốc, Nguyễn Văn Tài, Lê Thị Loan, Đặng Minh Tú	239	Evaluation of Morphological Characteristics, Yield, and Quality of <i>Mucuna pruriens</i> (L.) DC. Germplasm Collected in Vietnam - Tran Thi Trang, Tran Ngoc Thanh, Lo Duc Viet, Tran Thi Kim Dung, Nguyen Thi Mai Phuong, Dao Xuan Quang, Nhu Thu Nga, Nguyen Duc Manh, Dao Viet Quoc, Nguyen Van Tai, Le Thi Loan, Dang Minh Tu
246	Đánh giá đặc điểm nông sinh học và hàm lượng sinensetin của các mẫu giống rau mèo tại Hà Nội - Nhu Thu Nga, Lô Đức Việt, Trần Thị Kim Dung, Trần Thị Trang, Nguyễn Thị Mai Phương, Trần Ngọc Thanh, Tô Minh Tú, Hoàng Thị Tuyết, Nguyễn Văn Hiếu, Trịnh Văn Vương, Nguyễn Đức Mạnh	246	Assessment of Agro-Biological Characteristics and Sinensetin Content of <i>Orthosiphon spiralis</i> (Lour.) Merr. in Hanoi - Nhu Thu Nga, Lo Duc Viet, Tran Thi Kim Dung, Tran Thi Trang, Nguyen Thi Mai Phuong, Tran Ngoc Thanh, To Minh Tu, Hoang Thi Tuyet, Nguyen Van Hieu, Trinh Van Vuong, Nguyen Duc Manh

XÂY DỰNG PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH 11 CHẤT CẤM TRỘN TRÁI PHÉP TRONG THỰC PHẨM BẢO VỆ SỨC KHỎE HỖ TRỢ GIẢM CÂN BẰNG SẮC KÝ LÔNG KHỐI PHỔ PHÂN GIẢI CAO

Nguyễn Quang Hùng^{1,2}, Trần Hồng Ngọc^{1,3}, Mạc Thị Thanh Hoa², Nguyễn Văn Khoa², Vũ Phương Hạnh², Trần Thúy Hạnh⁴, Bùi Thế Kiên⁵, Trần Cao Sơn^{1,2}, Nguyễn Thị Kiều Anh^{1,*}*

¹Trường Đại học Dược Hà Nội; ²Viện Kiểm nghiệm an toàn vệ sinh thực phẩm Quốc gia;

³Trường Đại học Trung Vương; ⁴Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương;

⁵Phòng khám đa khoa Trí Đức - Yên Mô, tỉnh Ninh Bình

**Email: anhntk@hup.edu.vn và sontc@nifc.gov.vn*

Nhận bài: 21/4/2026

Chấp nhận đăng: 07/5/2026

Tóm tắt

Phương pháp sắc ký lỏng ghép khối phổ phân giải cao (LC-HRMS) đã được xây dựng để xác định đồng thời 11 chất hóa được trộn trái phép trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe hỗ trợ giảm cân, bao gồm sibutramin, phenolphthalein, desmethylsibutramin, didesmethylsibutramin, benzylsibutramin, chlorosibutramin, fenfluramin, lorcaserin, bumetanid, orlistat và cetilistat. Cột sắc ký Waters XBridge C₁₈ (100 × 2,1 mm; 3,5 μm) được sử dụng làm pha tĩnh. Pha động gồm dung dịch acid formic 0,1% trong nước (A) và acetonitril (B), được rửa giải theo chương trình gradient với tốc độ dòng 0,2 mL/phút. Nhiệt độ cột được duy trì ở 40°C và thể tích tiêm mẫu là 2 μL. Việc phát hiện được thực hiện bằng đầu dò khối phổ sử dụng nguồn ion hóa phun điện tử gia nhiệt ở chế độ ion dương (HESI+). Mẫu được xử lý bằng phương pháp chiết rắn-lỏng có hỗ trợ siêu âm, sau đó làm sạch bằng than hoạt tính trước khi phân tích. Phương pháp được thẩm định theo hướng dẫn của AOAC và Quyết định 2002/657/EC đối với các chỉ tiêu về tính đặc hiệu, tính tuyến tính, độ đúng và độ chụm. Kết quả cho thấy phương pháp có tính đặc hiệu tốt và đáp ứng tính tuyến tính trong khoảng nồng độ từ 50–200 ng/mL, với độ thu hồi đạt 80–110%, độ lặp lại nhỏ hơn 11% và độ tái lập nội bộ nhỏ hơn 15%. Phương pháp đã được áp dụng để phân tích 87 mẫu thực phẩm bảo vệ sức khỏe thu thập trên thị trường Hà Nội trong giai đoạn từ tháng 4 năm 2025 đến tháng 3 năm 2026. Kết quả phát hiện 27 mẫu có chứa các chất hóa được trộn trái phép.

Từ khóa: LC-HRMS; 11 chất trộn trái phép; Thực phẩm bảo vệ sức khỏe hỗ trợ giảm cân.

Summary

Development of a Method for Determination of Eleven Illicit Adulterants in Weight-Loss Dietary Supplements by Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry

Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS) method was developed for the simultaneous determination of eleven illicit adulterants in weight-loss dietary supplements, including sibutramine, phenolphthalein, desmethylsibutramine, didesmethylsibutramine, benzylsibutramine, chlorosibutramin, fenfluramine, lorcaserin, bumetanide, orlistat, and cetilistat. A Waters Xbridge C₁₈ column (100 × 2.1 mm, 3.5 μm) was used as the stationary phase. The mobile phase consisted of 0.1% formic acid in water (A) and acetonitrile (B) under gradient elution at a flow rate of 0.2 mL/min. The column temperature was maintained at 40°C, and the injection volume was 2 μL. Mass spectrometric detection was performed using heated electrospray ionization in positive mode (HESI+). Samples were prepared by solid-liquid extraction assisted by ultrasonication followed by clean-up with activated carbon prior to analysis. The method was validated according to the guidelines of AOAC and 2002/657/EC for specificity, linearity, accuracy, and precision. The results showed good specificity and linearity over the concentration range of 50–200 ng/mL, with recoveries of 80–110%, repeatability <11%, and intermediate precision <15%. The method was applied to analyze 87 dietary supplement samples collected from the Hanoi market between April 2025 and March 2026, of which 27 samples were found to contain illicit adulterants.

Keywords: LC-HRMS; 11 illicit adulterants; Weight-loss dietary supplements.

1. Đặt vấn đề

Thừa cân và béo phì hiện là vấn đề sức khỏe cộng đồng mang tính toàn cầu. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (2022), tỷ lệ béo phì ở người trưởng thành đã tăng gấp đôi và ở thanh thiếu niên tăng gấp bốn lần so với năm 1990, với ước tính trung bình 1/8 dân số thế giới mắc tình trạng này [1]. Tại Việt Nam, tỷ lệ thừa cân, béo phì đang có xu hướng gia tăng nhanh chóng, liên quan mật thiết đến sự thay đổi trong chế độ dinh

dưỡng và lối sống. Đây là yếu tố nguy cơ chính dẫn đến các bệnh lý mãn tính không lây nhiễm như đái tháo đường, tim mạch và ung thư [2]. Bên cạnh can thiệp lối sống, việc sử dụng thuốc và thực phẩm bảo vệ sức khỏe (TPBVSK) là những liệu pháp hỗ trợ phổ biến trong kiểm soát cân nặng. Các chế phẩm này thường có công thức đa thành phần từ dược liệu và các tá dược hỗ trợ. Tuy nhiên, tình trạng trộn trái phép các hoạt chất hóa dược vào TPBVSK nhằm tăng hiệu quả giảm

cần đang trở thành vấn đề nghiêm trọng trong kiểm soát chất lượng. Việc sử dụng các sản phẩm chứa hoạt chất không công bố tiềm ẩn nhiều nguy cơ gây tác dụng không mong muốn như rối loạn tâm thần, tăng huyết áp, ảo giác, loạn nhịp tim hoặc các biến cố tim mạch nghiêm trọng khác [2],[3].

Năm 2021, Bộ Y tế đã ban hành thông tư số 10/2021/TT-BYT Quy định Danh mục chất cấm sử dụng trong sản xuất, kinh doanh thực phẩm bảo vệ sức khỏe, trong đó bao gồm 11 chất sau: Sibutramin, phenolphthalein, desmethylsibutramin, didesmethylsibutramin, benzyisibutramin, chlorosibutramin, fenfluramin, lorcaserin, bumetanid, orlistat, cetilistat có tác dụng hỗ trợ giảm cân theo các cơ chế như ức chế cảm giác thèm ăn, nhuận tràng, lợi tiểu, ức chế hấp thu lipid [3]. Tuy nhiên ở Việt Nam, các nghiên cứu mới chỉ tập trung vào phát hiện phenolphthalein, sibutramin và dẫn chất [4],[5],[6] bằng HPLC-PDA và LC-MS/MS. Việc phân tích chất cấm trong nền mẫu phức tạp như thực phẩm bảo vệ sức khỏe yêu cầu phương pháp có độ đặc hiệu, độ chính xác cao. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu bằng kỹ thuật LC-HRMS để xác định các chất trộn trái phép trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe [8],[10], tuy nhiên các nghiên cứu này tập trung vào việc sàng lọc nhiều chất trộn thuộc các nhóm khác nhau bao gồm nhóm giảm cân, nhóm tăng cường sinh lý, nhóm kháng H1... Đối với nhóm giảm cân, 2 nghiên cứu này mới chỉ tập trung vào các chất ức chế cảm giác thèm ăn bao gồm: sibutramin và các dẫn chất, fenfluramin... chưa có nghiên cứu nào đánh giá trên các chất hỗ trợ giảm cân theo nhiều cơ chế bao gồm cả chất nhuận tràng, lợi tiểu và ức chế hấp thu lipid. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu xây dựng phương pháp LC-HRMS xác định 11 chất trộn trái phép trong TPBVSK dạng rắn hỗ trợ giảm cân thuộc danh mục chất cấm sử dụng trong sản xuất, kinh doanh TPBVSK, đồng thời ứng dụng phát hiện các chất này trộn trái phép trong các chế phẩm TPBVSK đang lưu hành trên thị trường.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Hóa chất

Chất chuẩn: Sibutramin (SIB) của hãng TRC độ tinh khiết 92,14%, số lô: 1-DXX-80-1; Phenolphthalein (PHE) của hãng LGC độ tinh khiết 99,9%, số lô: G1339360; Desmethylsibutramin (DSB) của hãng TRC độ tinh khiết 99,86%, số lô: 7-THT-129-2; Didesmethylsibutramin (DDSB) của

hãng LGC độ tinh khiết 99,39%, số lô: 6-MIE-80-1; Benzyisibutramin (BSB) của hãng HPC độ tinh khiết 99,99%, số lô: 827752; Chlorosibutramin (CSB) của hãng TRC độ tinh khiết 100,00%, số lô: 1-WAI-110-1; Fenfluramin (FEN) của hãng LGC độ tinh khiết 99,60%, số lô: 1075687; Lorcaserin (LOR) của hãng TRC độ tinh khiết 99,71%, số lô: 711957255-1-1; Bumetanid (BUM) của hãng Sigma độ tinh khiết 100,60%, số lô: BCCH9911; Orlistat (ORL) của hãng CATO độ tinh khiết 98,7%, số lô: 0211-RG-0077; và Cetilistat (CET) của hãng LGC độ tinh khiết 99,16%, số lô: 12-GHZ-83-1.

Mẫu nền (mẫu placebo): bao gồm mẫu nền nang cứng và mẫu nền trà thảo mộc. Mẫu nền nang cứng được chuẩn bị từ hỗn hợp 1 g bột của mỗi dược liệu gồm: Sơn tra, Mạch nha, Thảo quyết minh, Trạch tả, Kim tiền thảo, Ý dĩ, Xa tiền tử, Râu mèo, Đại hoàng, Phan tả diệp, Bìm bìm, Ma tử nhân, Lá sen, Actiso và Chè dây. Hỗn hợp này được phối trộn đồng lượng với các tá dược bao gồm 10 g lactose và 0,5 g talc. Mẫu nền trà thảo mộc được chuẩn bị từ hỗn hợp 1 g bột mỗi dược liệu: Bí đao, chè dây, cần tây, táo xanh và các tá dược 5 g sucrose, 5 g glucose.

Mẫu tự tạo: Mẫu nền có thêm các chất chuẩn nghiên cứu với tỉ lệ nhất định.

Mẫu thử: 87 mẫu thực phẩm bảo vệ sức khỏe được mua trên thị trường Hà Nội trong khoảng thời gian từ tháng 4 năm 2025 đến tháng 3 năm 2026.

Dung môi, hóa chất: Đạt tiêu chuẩn tinh khiết LC-MS và tinh khiết phân tích.

2.2. Thiết bị

Thiết bị chính dùng trong nghiên cứu là hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao ghép nối với đầu dò khối phổ phân giải cao (LC-HRMS), model Ultimate 3000 – Q Exactive (Thermo Fisher Scientific, Hoa Kỳ).

2.3. Phương pháp

Xử lý mẫu: Dựa trên các tài liệu tham khảo [4],[5],[6],[7],[8],[9],[10], quy trình xử lý mẫu dự kiến như sau: mẫu thử được đồng nhất, cân chính xác khoảng 2 g vào ống ly tâm dung tích 50 mL. Thêm dung môi chiết thích hợp, siêu âm ở tần số 40 kHz, nhiệt độ 35°C trong 30 phút, sau đó ly tâm để thu dịch chiết. Phân dịch chiết được chuyển vào bình định mức phù hợp. Quá trình chiết được lặp lại lần thứ hai, gộp các dịch chiết và định mức đến vạch bằng dung môi chiết. Dịch chiết sau đó được lọc qua giấy lọc băng xanh định lượng. Hút 1 mL dịch chiết cho vào ống ly tâm 2 mL, thêm một lượng xác định bột than hoạt tính (graphitized carbon black), lắc vortex khoảng 30

giấy, sau đó ly tâm và lọc qua màng lọc 0,2 μm trước khi phân tích. Đối với các mẫu dương tính có hàm lượng chất phân tích cao có thể tiến hành pha loãng mẫu đến nồng độ phù hợp trước khi phân tích. Tiến hành khảo sát dung môi chiết, thể tích dung môi và lượng bột làm sạch để thu được hiệu suất chiết cao và ổn định nhất.

Điều kiện khối phổ: Dựa trên các tài liệu tham khảo [8],[10] và tính năng tối ưu hóa dựa của thiết bị. Tiêm dung dịch chuẩn hỗn hợp 11 chất phân tích không qua cột vào hệ thống MS để xác định thông số máy khối phổ, mảnh ion mẹ, ion con đặc trưng của mỗi chất phân tích dựa trên thư viện phổ m/z cloud.

Điều kiện sắc ký: Dựa vào nghiên cứu [5-10] và điều kiện sẵn có các chất được tách bằng cột Waters Xbridge C₁₈ (100 $\times$ 2,1 mm; 3,5 μm). Pha động gồm acid formic 0,1% trong nước (A) và acetonitril (B); chế độ pha động: gradient (0 $\rightarrow$ 3 phút: 10 $\rightarrow$ 50% B; 3 $\rightarrow$ 5 phút: 50 $\rightarrow$ 95% B; 5 $\rightarrow$ 20 phút: 95% B; 20 $\rightarrow$ 21 phút: 95 $\rightarrow$ 10% B; 21 $\rightarrow$ 25 phút: 10% B). Tốc độ dòng của pha động được duy trì ở 0,2 mL/phút, nhiệt độ cột được giữ ở 40°C và thể tích tiêm mẫu là 2 μL .

Thẩm định phương pháp: Theo hướng dẫn của AOAC [11] với các tiêu chí gồm độ phù hợp của

hệ thống, độ đặc hiệu, khoảng tuyến tính, giới hạn phát hiện (MDL), giới hạn định lượng (MQL), độ đúng và độ chính xác.

Ứng dụng: Mẫu thử là các mẫu thực phẩm bảo vệ sức khỏe được xử lý và phân tích theo phương pháp đã xây dựng. Chất phân tích được xác nhận dựa vào thời gian lưu, ion mẹ và tỷ lệ các ion con. Tính kết quả dựa vào đường chuẩn xây dựng trong cùng ngày phân tích với $R^2 \geq 0,995$.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Xây dựng phương pháp phân tích

Khảo sát, lựa chọn điều kiện khối phổ

Sử dụng dung dịch chuẩn hỗn hợp 11 chất phân tích nồng độ mỗi chất 200 ng/mL tiêm không qua cột vào hệ thống MS để xác định mảnh ion mẹ và các mảnh ion con, kết hợp tham khảo thư viện phổ khối m/z cloud. Kết quả của quá trình tối ưu hóa như sau chế độ ion hóa phun điện dương có hỗ trợ nhiệt (HESI+) gồm điện áp đầu phun: +3500 V; nhiệt độ hóa hơi 320°C; tốc độ khí hóa hơi: 17,5 L/phút và tốc độ khí hỗ trợ 6 L/phút, năng lượng va chạm 0, 10, 30, 60 eV. Ion mẹ của các chất được sử dụng để định lượng với năng lượng va chạm 0 eV và các ion con được sử dụng để định tính được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Điều kiện khối phổ của các chất phân tích

Chất phân tích	Ion mẹ (m/z)	Ion con (m/z)
SIB	280,1827	125,0159; 139,0314; 153,0471; 179,0628
PHE	319,0965	141,0703; 197,0603; 225,0552
DDSB	252,1514	125,0157; 139,0313; 153,0469
DSB	266,1670	125,0158; 139,0313; 153,0470; 179,0627
BSB	314,1670	91,0550; 125,0158; 177,0471
CSB	314,1437	91,0550; 158,9767; 172,9925; 187,0081
FEN	232,1308	159,0420; 187,0734; 200,0687
LOR	196,0888	144,0938; 151,0314; 179,0627
BUM	365,1166	184,0762; 240,1389; 284,1289
ORL	496,3997	114,0920; 160,0974; 319,3005
CET	402,3003	160,0399; 178,0505; 104,0502

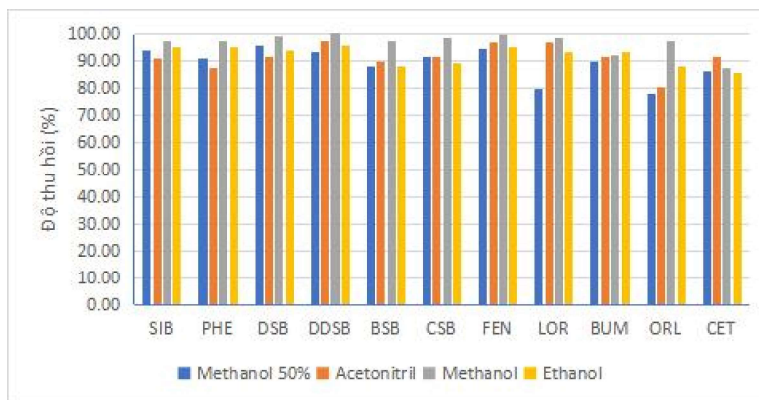
Các điều kiện về khối phổ và điều kiện sắc ký đã lựa chọn cho phép tách được các chất nghiên cứu có pic gọn, cân đối, thời gian phân tích tương đối ngắn. Đặc biệt, các thông số về MS của phương pháp đạt yêu cầu theo quy định của Châu Âu (2021/808/EC) khi có từ 10 đến 12,5 điểm IP (1 ion mẹ, 3-4 ion con để định tính) [12].

Khảo sát, lựa chọn điều kiện xử lý mẫu

Thực hiện khảo sát trên nền mẫu rắn (nang cứng) thêm chuẩn ở mức 50 ppb đối với mỗi chất. Tiến hành phân tích lặp lại 3 lần. Kết quả mỗi lần

khảo sát được đánh giá qua độ thu hồi của các chất trong mẫu phân tích.

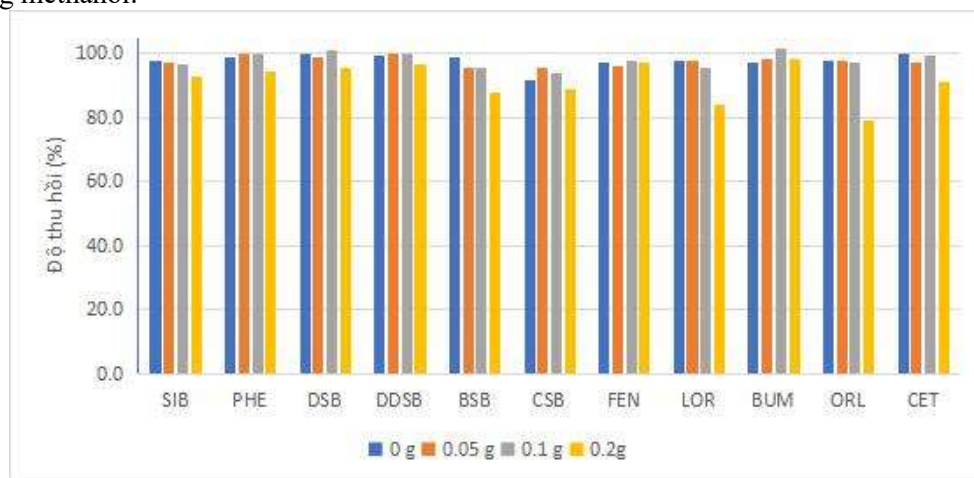
Khảo sát dung môi chiết: Bốn dung môi chiết gồm methanol 50%, acetonitril, methanol và ethanol được khảo sát. Kết quả cho thấy methanol cho hiệu suất chiết cao nhất đối với hầu hết các chất phân tích, với độ thu hồi dao động từ 87,6–102% cao hơn so với methanol 50% (76,1–95,8%), acetonitril (80,2–97,5%) và ethanol (85,8–95,8%) (Hình 1). Do đó, methanol được lựa chọn làm dung môi chiết.



Hình 1. Kết quả khảo sát dung môi chiết

Khảo sát thể tích dung môi chiết: Thể tích dung môi chiết được khảo sát ở ba mức 20 mL ($10 \text{ mL} \times 2 \text{ lần}$), 40 mL ($20 \text{ mL} \times 2 \text{ lần}$) và 80 mL ($40 \text{ mL} \times 2 \text{ lần}$). Kết quả cho thấy khi sử dụng 20 mL dung môi, một số chất có độ thu hồi thấp như lorcaserin (81,76%) và orlistat (83,82%). Khi tăng thể tích dung môi lên 40 mL, độ thu hồi của hầu hết các chất phân tích tăng rõ rệt và nằm trong khoảng 91,92–102,0%. Việc tiếp tục tăng thể tích dung môi lên 80 mL không cải thiện đáng kể hiệu suất chiết, với độ thu hồi từ 88,31% đến 102,9%. Do đó, 40 mL dung môi được lựa chọn làm thể tích chiết. Dịch chiết 2 lần được gộp vào bình định mức 50 mL và định mức đến vạch bằng methanol.

Khảo sát lượng bột làm sạch: Lượng bột làm sạch được khảo sát ở bốn mức 0 g; 0,05 g; 0,1 g và 0,2 g. Kết quả cho thấy khi không sử dụng bột làm sạch, đáp ứng phân tích của các chất tương đối cao, tuy nhiên dung dịch sau chiết có màu sẫm do các chất màu có trong nền mẫu có thể ảnh hưởng tới hệ thống phân tích. Khi bổ sung bột làm sạch với lượng 0,05–0,1 g, độ thu hồi của hầu hết các chất vẫn duy trì trong khoảng 94,0–102%, đồng thời màu sắc của dung dịch được cải thiện rõ rệt. Khi tăng lượng bột làm sạch lên 0,2 g, độ thu hồi của một số chất giảm đáng kể, chẳng hạn lorcaserin (84,18%) và orlistat (78,98%), có thể do xảy ra hiện tượng hấp phụ một phần chất phân tích (Hình 2). Do đó, lựa chọn 0,1 g bột làm sạch sử dụng trong quá trình xử lý mẫu.



Hình 2. Kết quả khảo sát bột làm sạch trong xử lý mẫu

3.2. Thẩm định phương pháp

Độ phù hợp hệ thống

Độ phù hợp của hệ thống phân tích được đánh giá thông qua độ lặp lại (RSD) của thời gian lưu và diện tích pic khi tiêm lặp lại 6 lần vào hệ

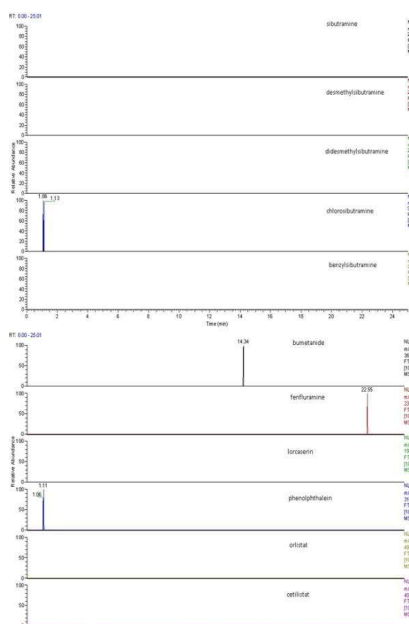
thống LC-HRMS dung dịch chuẩn hỗn hợp 11 chất nồng độ 200 ng/mL. Kết quả cho thấy giá trị RSD của thời gian lưu của 11 chất đều nhỏ hơn 1,00% (thấp nhất là 0,21% đối với ORL, cao nhất 0,54% đối với PHE và FEN) và giá trị RSD của

diện tích pic của tất cả các chất đều nhỏ hơn 3,00% (thấp nhất là 1,45% đối với SIB, cao nhất 2,65% đối với CSB và CET) đáp ứng theo yêu cầu của AOAC 2016.

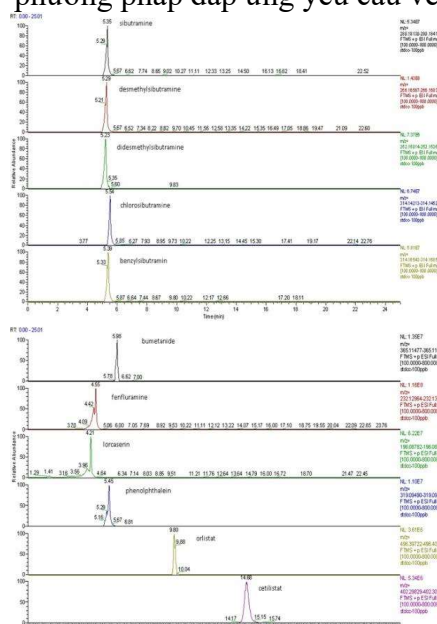
Độ đặc hiệu

Độ đặc hiệu của phương pháp được đánh giá thông qua kết quả phân tích trên các mẫu nền (mẫu trắng), mẫu chuẩn hỗn hợp và mẫu nền thêm chuẩn, nồng độ mỗi chất là 50 ng/mL. Kết quả mỗi chất đều có mảnh ion

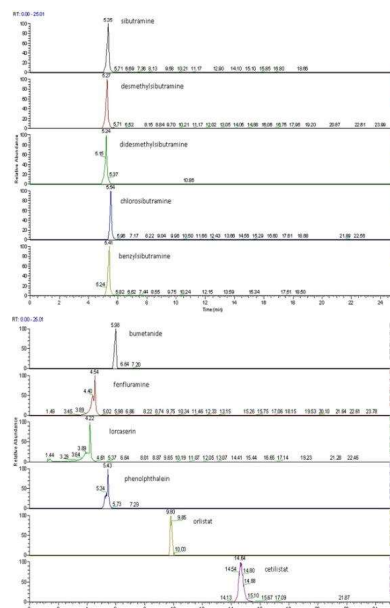
mẹ và các mảnh ion con tương ứng như trong Bảng 1. Hình 3 là sắc ký đồ chất phân tích ở chế độ định lượng cho thấy sắc ký đồ mẫu trắng không xuất hiện pic trùng với thời gian lưu của các chất phân tích trên sắc ký đồ mẫu chuẩn; các pic xuất hiện trên sắc ký đồ mẫu nền thêm chuẩn có thời gian lưu trùng với pic tương ứng của các chất trong mẫu chuẩn, các pic đều có hình dạng đẹp, cân đối. Như vậy, phương pháp đáp ứng yêu cầu về độ đặc hiệu.



a) Mẫu trắng (Mẫu nền nang cứng)



b) Mẫu chuẩn hỗn hợp



c) Mẫu trắng thêm chuẩn

Hình 3. Sắc ký đồ đánh giá độ đặc hiệu của phương pháp

Khoảng nồng độ tuyến tính

Tiến hành phân tích dãy chuẩn hỗn hợp ở 6 mức nồng độ 5, 10, 20, 50, 100, 200 ng/mL đối với mỗi chất. Kết quả (Bảng 2) cho thấy phương trình hồi quy của các chất đều có hệ số tương quan R^2 lớn hơn 0,995, độ chệch tại tất cả các điểm nồng độ đều không quá 15%. Do đó, trong khoảng nồng độ khảo sát có mối tương quan

tuyến tính chặt chẽ giữa diện tích pic và nồng độ chất phân tích tương ứng. Kết quả cho thấy có sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic trong khoảng nồng độ khảo sát, độ đúng tính lại từ đường chuẩn của các chất phân tích tại nồng độ trong dãy chuẩn đều < 15%, đạt yêu cầu theo AOAC [11].

Bảng 2. Kết quả đánh giá khoảng nồng độ tuyến tính

Chất phân tích	Phương trình đường chuẩn	Hệ số tương quan	% Độ chệch	p-value
SIB	$y = 4873512x + 3275438$	0,99929	-3,44 - 1,89	0,588
PHE	$y = 1162389x - 816489$	0,99954	-2,42 - 6,81	0,422
DSB	$y = 13325720x + 7636384$	0,99994	-2,07 - 1,89	0,072
DDSB	$y = 808212x - 777583$	0,99794	-4,26 - 13,2	0,562
BSB	$y = 5805213x + 2460611$	0,99981	-1,03 - 5,85	0,321
CSB	$y = 5583598x - 588837$	0,99944	-3,48 - 6,71	0,874
FEN	$y = 16271489x - 2126849$	0,99882	-13,0 - 3,47	0,915
LOR	$y = 5688894x + 2588980$	0,99757	-10,7 - 6,09	0,829
BUM	$y = 1064034x - 2036161$	0,99693	-10,2 - 13,6	0,296
ORL	$y = 75259x - 31341$	0,99882	-6,58 - 13,3	0,501
CET	$y = 1018654x + 2131556$	0,99917	-10,9 - 3,06	0,107

MDL và MQL

Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp được xác định bằng cách phân tích lặp lại 10 lần mẫu thêm chuẩn ở mức hàm lượng 125 ng/g tương ứng với mức nồng độ 5 ng/mL của các chất trong dung dịch trước khi phân tích. Tính giá trị $MDL = 3 \times SD$, $MQL = 10 \times SD$, $R = \bar{x}/MDL$ [13]. Kết quả cho thấy MDL, MQL của các chất trên được trình bày trong bảng 3 với giá trị R trong khoảng từ 4 đến 10, cho thấy MDL, MQL tính toán được là tin cậy.

Độ thu hồi và độ tái lập

Độ thu hồi và độ lặp lại được xác định bằng cách thêm chính xác lượng chuẩn của 11 chất

phân tích vào nền mẫu ở 3 mức nồng độ (thấp, trung bình, cao) phù hợp. Nồng độ chuẩn trên mẫu ở 3 mức lần lượt là 125, 1250, 5000 ng/g tương ứng với mức nồng độ 5, 50, 200 ng/mL trước khi phân tích đối với cả 11 chất nghiên cứu. Mỗi mức nồng độ tiến hành lặp lại 6 lần. Độ đúng và độ tái lập (độ chính xác khác ngày) được tiến hành tương tự nhưng vào ngày phân tích khác và đánh giá kết quả dựa trên số liệu của 2 ngày phân tích mỗi ngày phân tích lặp lại 6 lần. Kết quả cho thấy phương pháp có độ đúng và độ tái lập đáp ứng theo yêu cầu của AOAC [11] trên cả 2 nền nang cứng và trà (Bảng 3).

Bảng 3. Kết quả đánh giá độ đúng và độ chính xác của phương pháp

Chất	Nền mẫu	RSD _r (%)	RSD _R (%)	ĐTH (%)	MDL (ng/g)	MQL (ng/g)
SIB	Nang cứng	2,68–7,76	2,69–7,24	86,4–106	28,1	93,7
	Trà	1,63–8,07	2,52–7,38	80,9–107	28,9	96,3
PHE	Nang cứng	1,24–3,92	4,41–8,74	96,9–108	15,0	50,1
	Trà	3,03–3,68	5,43–7,29	93,1–109	20,1	66,9
DSB	Nang cứng	2,07–6,33	2,36–6,45	80,9–106	25,3	84,4
	Trà	2,21–3,96	2,49–5,45	86,3–108	23,6	78,7
DDSB	Nang cứng	2,82–12,4	4,31–9,59	81,9–108	30,6	102
	Trà	2,87–5,15	3,76–5,94	87,0–102	27,0	89,9
BSB	Nang cứng	1,79–5,49	2,20–10,4	80,8–108	28,9	96,2
	Trà	1,86–3,56	2,33–6,15	86,7–108	25,9	86,4
CSB	Nang cứng	1,93–6,45	4,65–6,95	84,4–100	30,0	100
	Trà	1,51–4,59	4,84–7,40	86,0–97,6	26,7	89,0

FEN	Nang cứng	1,40–4,54	4,79–7,05	81,6–95,5	26,0	86,8
	Trà	2,90–6,72	3,88–6,62	86,5–104	25,9	86,3
LOR	Nang cứng	1,94–5,14	3,90–5,80	83,4–97,6	15,7	52,3
	Trà	2,13–7,58	4,16–7,81	83,2–105	27,5	91,5
BUM	Nang cứng	4,37–9,45	4,49–7,77	82,2–108	26,1	86,9
	Trà	2,35–8,65	5,80–7,02	83,3–108	26,5	88,3
ORL	Nang cứng	1,21–3,03	2,13–6,06	98,1–108	18,5	61,5
	Trà	1,13–3,11	2,98–5,84	93,5–107	19,9	66,2
CET	Nang cứng	1,81–4,11	4,36–5,96	97,2–108	16,4	54,8
	Trà	1,60–5,08	4,31–6,91	94,9–109	21,9	72,9

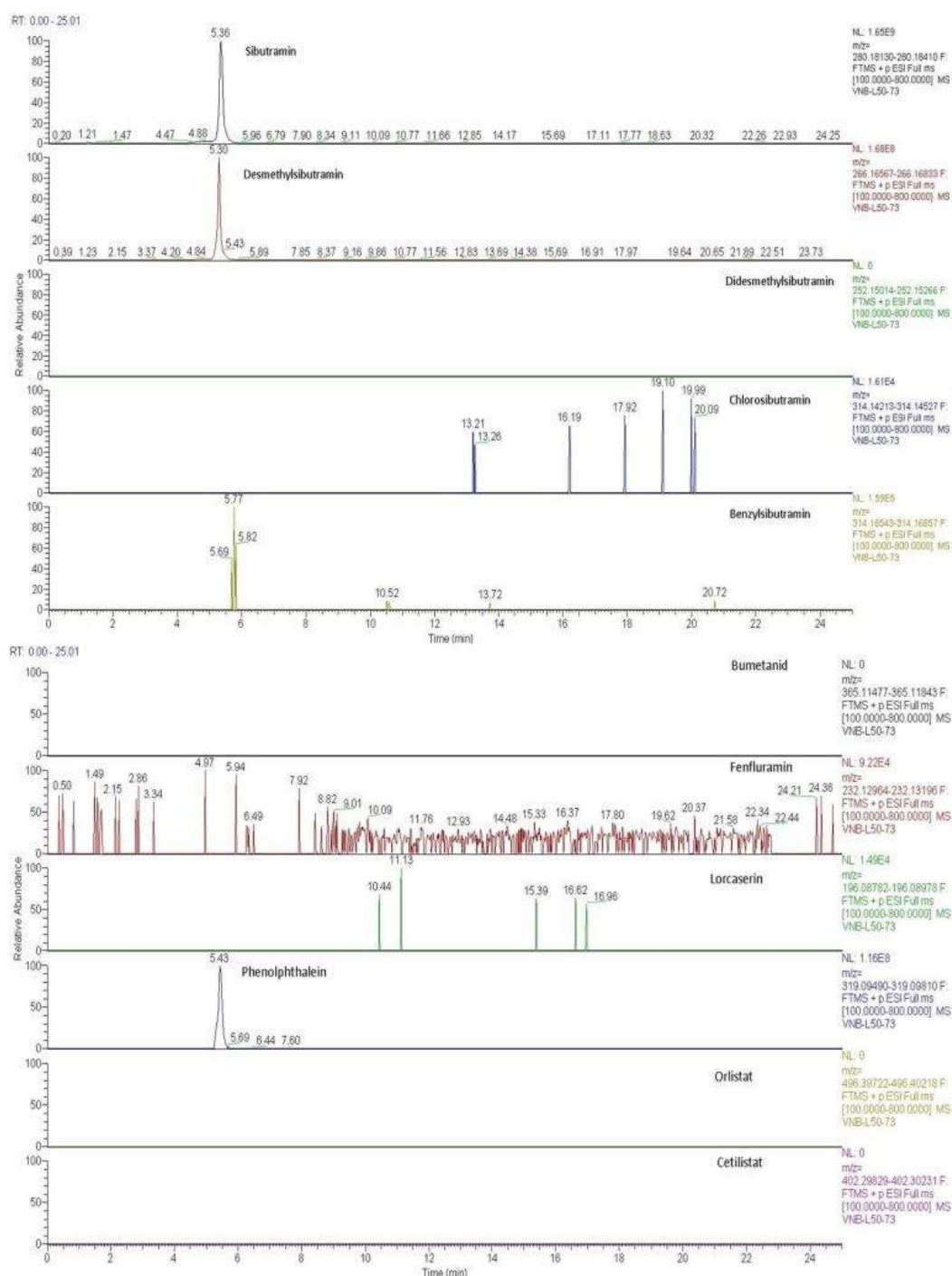
3.3. Ứng dụng

Áp dụng phương pháp đã xây dựng phân tích trên 87 mẫu thực phẩm bảo vệ sức khỏe được thu thập trên thị trường Hà Nội trong giai đoạn từ tháng 4 năm 2025 đến tháng 3 năm 2026, bao

gồm 54 mẫu viên nang cứng và 33 mẫu trà. Kết quả cho thấy có 27 mẫu dương tính với chất nghiên cứu, được trình bày trong bảng 4 và minh họa ở Hình 4.

Bảng 4. Kết quả các mẫu dương tính với chất phân tích

STT	Mẫu thử	Dạng bào chế	Hàm lượng (mg/g)				
			SIB	PHE	DSB	BSB	ORL
1	NC11	Nang cứng	24	5,96	-	-	-
2	NC17	Nang cứng	2,56	9,87	-	-	-
3	NC34	Nang cứng	11,2	-	0,311	0,32	-
4	NC35	Nang cứng	6,33	-	0,915	0,184	-
5	NC42	Nang cứng	9,47	-	0,315	-	-
6	NC43	Nang cứng	0,457	-	-	-	-
7	NC46	Nang cứng	1,38	-	-	-	-
8	NC48	Nang cứng	2,5	-	0,136	0,107	-
9	NC49	Nang cứng	3,51	-	0,67	-	-
10	NC55	Nang cứng	12,2	-	0,178	0,381	-
11	NC58	Nang cứng	10,1	-	0,186	-	-
12	NC61	Nang cứng	14,1	-	0,251	0,48	-
13	NC66	Nang cứng	0,114	-	-	-	-
14	NC72	Nang cứng	10,6	-	0,161	-	-
15	NC73	Nang cứng	4,38	1,73	0,111	-	-
16	NC91	Nang cứng	-	-	-	-	187
17	NC98	Nang cứng	-	-	-	-	42,1
18	NC116	Nang cứng	39,5	47,9	0,18	-	-
19	NC128	Nang cứng	32,7	52,4	0,28	-	-
20	NC146	Nang cứng	-	8,1	-	-	-
21	T23	Trà	10,7	11,3	-	-	-
22	T57	Trà	17,6	-	-	-	-
23	T60	Trà	7,83	-	0,382	0,116	-
24	T108	Trà	37,1	47,9	-	-	-
25	T126	Trà	6,74	0,63	-	-	-
26	T130	Trà	4,1	0,4	-	-	-
27	T131	Trà	16,8	0,5	-	-	-



Hình 4. Sắc ký đồ mẫu thực NC73 dương tính với SIB, DSB, PHE

4. Bàn luận

So với các công bố sử dụng HPLC-PDA [5] hoặc LC-MS/MS [4],[6],[7],[9] nghiên cứu này mở rộng phạm vi phân tích lên 11 hoạt chất, bao gồm cả nhóm ức chế enzyme lipase (ORL, CET) và các dẫn xuất mới của sibutramin (BSB, CSB). Việc ứng dụng kỹ thuật HRMS Orbitrap với độ

phân giải cao và độ chính xác khối tuyệt đối giúp tối ưu hóa độ đặc hiệu và độ nhạy. Ưu thế vượt trội của đầu dò này là khả năng phân biệt các chất có khối lượng định danh tương đồng như BSB (m/z 314,1670) và chlorosibutramin (m/z 314,1437) dựa trên khối lượng chính xác – điều mà hệ thống MS/MS tứ cực ba (QqQ) truyền thống khó thực hiện nếu thiếu sự tách sắc ký

hoàn toàn. Ngoài ra, giới hạn định lượng (MQL) của phương pháp đạt mức tương đương với các nghiên cứu LC-HRMS quốc tế hiện nay [8],[10].

Kết quả phân tích mẫu thực phẩm phát hiện được 5/11 chất gồm SIB, PHE, DSB, BSB và ORL chiếm 31,0 % tổng số mẫu nghiên cứu (27/87). Phát hiện 20/27 mẫu (chiếm 74,1%) dương tính với 2 – 3 chất phân tích trong 1 mẫu, các mẫu dương tính này tạo ra sự cộng gộp độc tính khi sử dụng. Đặc biệt, nghiên cứu đã ghi nhận hai mẫu dương tính với Orlistat (ORL); đây là một chất ức chế enzym lipase chưa từng được ghi nhận trong các báo cáo về tình trạng trộn trái phép tại Việt Nam trước đây. Kết quả phân tích cũng cho thấy khi so sánh kết quả định lượng đối với Sibutramin, hàm lượng cao nhất ghi nhận được lên tới 39,5 mg/g gấp 4 lần với liều tác dụng là 10 mg/ngày nếu sử dụng 1 g mẫu 1 ngày [14]. Các mẫu dương tính này đều không có số đăng ký/số công bố và được mua bằng cách đặt hàng trên mạng hoặc người dùng nghi ngờ cung cấp. Do

vậy, người dùng cần cân nhắc nguồn cung cấp khi sử dụng sản phẩm thực phẩm bảo vệ sức khỏe.

5. Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng được phương pháp LC-HRMS xác định đồng thời 11 chất hóa được có tác dụng giảm cân trộn trái phép trong TPBVSK. Mẫu thử được xử lý nhanh, đơn giản. Phương pháp phân tích có độ đặc hiệu cao, giới hạn phát hiện thấp, độ chính xác và độ đúng đáp ứng yêu cầu của AOAC 2016. Nghiên cứu đã phân tích và phát hiện 31,0 % mẫu dương tính (27 trong 87 mẫu thử nghiệm) với 5 trong 11 chất nghiên cứu với mức hàm lượng từ 0,107 – 187 mg/g. Phương pháp có tính khả thi cao, do đó có thể áp dụng trong phân tích thường qui nhằm giám sát sự trộn bất hợp pháp các chất giảm cân nghiên cứu trong sản phẩm TPBVSK phục vụ công tác quản lý và người tiêu dùng.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được hỗ trợ kinh phí từ đề tài thuộc quỹ NAFOSTED “Nghiên cứu phát triển phương pháp xác định một số được chất trộn lẫn trong thực phẩm bảo vệ sức khỏe hỗ trợ sinh lý nam, giảm cân, điều hòa đường huyết và huyết áp” giai đoạn 2023-2026.

Tài liệu tham khảo

1. World Health Organization (2025), Obesity and overweight.
2. Bộ Y tế (2021), Bộ Y tế công bố kết quả Tổng điều tra Dinh dưỡng năm 2019-2020, Cổng thông tin điện tử Bộ Y tế.
3. Bộ Y tế (2021). Thông tư 10/2021/TT-BYT: Quy định Danh chất cấm sử dụng trong sản xuất, kinh doanh thực phẩm bảo vệ sức khỏe.
4. Dương Thị Mai Hoa, Phạm Thị Ngọc Mai, Cao Công Khánh (2020), Xác định đồng thời hàm lượng sibutramine và một số dẫn xuất trong thực phẩm bổ sung hỗ trợ giảm cân bằng sắc ký lỏng khối phổ hai lần (LC-MS/MS), *Tạp chí Kiểm nghiệm và An toàn thực phẩm*, 3(2), 104-114.
5. Nguyễn Minh Luân, Lê Văn Cường (2025), Ứng dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao để định lượng đồng thời sibutramin, furosemid và phenolphthalein trộn trái phép trong thực phẩm giảm cân, *Tạp chí Kiểm nghiệm và An toàn thực phẩm*, 8(2), 123-136.
6. Trương Văn Thân, Nguyễn Thành Duy, Lý Tuấn Kiệt, Hoàng Ngọc Vinh, Chu Văn Hải (2019), Xác định hàm lượng sibutramin và phenolphthalein trong trà, cà phê, sữa giảm cân bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng ghép nối khối phổ UPLC-MS/MS, *Tạp chí Kiểm nghiệm và An toàn thực phẩm*, 2(4), 42-48.
7. Bogusz M. J., Hassan H., Al-Enazi E. (2006), Application of LC-ESI-MS-MS for detection of synthetic adulterants in herbal remedies, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41, 55-64.
8. Strano-Rossi S., Odoardi S., Castrignanò E., Serpelloni G., Chiarotti M. (2015), Liquid chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS) determination of stimulants, anorectic drugs and phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE5I) in food supplements, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 106, 144-152.
9. Wang J., Chen B., Yao S. (2008), Analysis of six synthetic adulterants in herbal weight-reducing dietary supplements by LC electrospray ionization-MS, *Food Additives & Contaminants A*, 25, 822-830.
10. Lee J. H., To T. K., Seo M. K., Ham H. J., Jung E. J., Kim N. S., Kim H. I., Baek S. Y. (2022), Application of liquid chromatography-high resolution mass spectrometry and liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods to 45 weight loss compounds in health functional food, food, and illegal dru", *Journal of Separation Science*, 45(15), 2795-2803.
11. AOAC International (2016). Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements, *Official Methods of Analysis of AOAC International*, Rockville, MD, USA.
12. European Commission (2002). Commission Implementing Regulation (EU) 2021/808 of 22 March 2021 on the performance of analytical methods for residues of pharmacologically active substances used in food-producing animals and on the interpretation of result, *Official Journal of the European Communities*, L 180, 84-109.
13. Centre d'expertise en analyse environnementale du Québec (2009), *Protocole pour la validation d'une méthode d'analyse en chimie* (DR 12 VMC), Canada.
14. European Medicines Agency (2010), EMA recommends suspension of marketing authorizations for sibutramine.