

DOI: 10.58490/ctjump.2026i98.4381

XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI ASPIRIN VÀ TẠP C TRONG VIÊN NÉN BẰNG KỸ THUẬT HPLC-DAD**Thái Hùng Cường, Hứa Thành Nhân, Nguyễn Huy Phúc,
Vũ Anh Minh, Lữ Thiện Phúc***

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: ltphuc@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 06/12/2025

Ngày phản biện: 19/5/2026

Ngày duyệt đăng: 25/5/2026

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Aspirin là thuốc thiết yếu nằm trong danh mục hiện hành của Bộ Y tế và thế giới. Kiểm tra giới hạn tạp C trong viên nén aspirin được quy định bắt buộc trong Dược điển Việt Nam V, BP 2024; USP 2024. Hiện quy trình kiểm nghiệm tạp C trong viên nén aspirin trong dược điển bằng phương pháp so màu, độ chính xác chưa cao. Chưa có công trình trong nước công bố về định lượng đồng thời tạp C và aspirin trong viên nén. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xây dựng thẩm định quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C trong viên nén bằng HPLC-DAD. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Viên nén aspirin và tạp C. Thẩm định quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C bằng phương pháp HPLC-DAD theo hướng dẫn ICH. **Kết quả:** quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C với điều kiện pha động: acetonitrile:nước:acid phosphoric 40:60; pH 1,6; 0,5 M. Pha tĩnh: cột Phenomenex Gemini NX 15cm x 4,6mm x 5µm. Tốc độ dòng: 1 ml/phút, nhiệt độ cột 25°C. Kết quả thẩm định độ đặc hiệu aspirin và tạp C tách hoàn toàn với dung môi pha động và mẫu placebo và có thời gian lưu trùng mẫu chuẩn. Độ chính xác định lượng aspirin và tạp C có RSD < 2%, phương trình hồi quy aspirin: $y = 2.733,6x + 28.537$; phương trình hồi quy tạp C: $y = 96.578x + 66.842$, độ đúng nằm 98%-102% theo ICH. **Kết luận:** Xây dựng được quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C trong viên nén bằng HPLC - DAD theo hướng dẫn của ICH với pha động: acetonitrile : nước acid phosphoric tỷ lệ 40:60, pH 1,6; 0,5 M, tốc độ dòng: 1 ml/phút, nhiệt độ cột 25°C, pha tĩnh: Phenomenex Gemini NX 15cm x 4,6mm x 5µm đạt yêu cầu theo hướng dẫn ICH đạt độ nhạy và đặc hiệu cao.

Từ khóa: Tạp C aspirin, aspirin, định lượng đồng thời, HPLC-DAD.

ABSTRACT**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A SIMULTANEOUS QUANTIFICATION METHOD FOR ASPIRIN AND RELATED IMPURITY C IN TABLETS USING HPLC-DAD****Thai Hung Cuong, Hua Thanh Nhan, Nguyen Huy Phuc,
Vu Anh Minh, Lu Thien Phuc***

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Aspirin is an essential medicine included in the current essential medicines lists of the Ministry of Health of Vietnam and the World Health Organization. The determination of aspirin impurity C in tablet dosage forms is a mandatory quality requirement stipulated in the Vietnamese Pharmacopoeia V, the British Pharmacopoeia 2024, and the United States Pharmacopoeia 2024. However, the official pharmacopoeial method for impurity C determination relies on a colorimetric technique, which is inherently limited in terms of analytical accuracy, selectivity, and sensitivity. To date, no studies conducted in Vietnam have reported a validated

analytical method for the simultaneous quantification of aspirin and impurity C in tablet formulations. **Objectives:** To develop and validate a simultaneous HPLC-DAD method for determination of aspirin and impurity C in tablets. **Materials and methods:** Aspirin tablets and reference standard impurity C were used as analytical materials. A simultaneous quantitative method was developed and validated by HPLC-DAD in accordance with the International Council for Harmonisation (ICH) guidelines for analytical method validation. Chromatographic separation was achieved using a Phenomenex Gemini NX column (150 × 4.6 mm, 5 µm). The mobile phase consisted of acetonitrile and phosphoric acid-acidified water in a ratio of 40:60 (v/v), adjusted to pH 1.6 with an ionic strength of 0.5 M. The flow rate was set at 1.0 mL/min, and the column temperature was maintained at 25°C. **Results:** The developed HPLC-DAD method demonstrated excellent specificity, with complete baseline separation of aspirin and impurity C from the mobile phase and placebo components, and consistent retention times matching those of the reference standards. The method exhibited high precision, with relative standard deviation (RSD) values below 2% for both analytes. Calibration curves showed good linearity within the studied concentration ranges, with regression equations of $y = 2733,6x + 28.537$ for aspirin and $y = 96.578x + 66.842$ for impurity C. Method accuracy was confirmed, with recovery values ranging from 98% - 102%. **Conclusion:** A sensitive, selective, and reliable HPLC-DAD method for the simultaneous quantification of aspirin and impurity C in tablet dosage forms was successfully developed and validated in accordance with ICH guidelines. The proposed method is suitable for routine quality control and regulatory application

Keywords: Aspirin, Aspirin Impurity C, Simultaneous quantification, HPLC-DAD.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Aspirin hay acetylsalicylic acid là thuốc thuộc nhóm giảm đau, hạ sốt nằm trong danh mục thuốc thiết yếu hiện hành của Bộ Y tế (2018) [1]. Tạp liên quan C (acid salicylic) của aspirin là tạp tồn dư trong quá trình tổng hợp và bảo quản và lưu hành của aspirin, có khả năng gây dị ứng da; khó thở, kích ứng rất mạnh trên đường tiêu hóa và các mô khác. Dược điển Việt Nam V yêu cầu kiểm tra tạp C, tuy nhiên hiện tại quy trình kiểm tra giới hạn tạp C trong viên nén theo ĐĐVN V chỉ thực hiện bằng kỹ thuật so màu giới hạn, Dược điển Anh 2024 thực hiện định lượng viên nén aspirin bằng phương pháp chuẩn độ thể tích với chỉ thị phenolphthalein [3], Dược điển Mỹ 2024 chỉ tiêu định lượng aspirin và giới hạn tạp C tách thành 2 chỉ tiêu, tuy nhiên chỉ tiêu giới hạn tạp C được xây dựng tính trên % so với viên aspirin danh nghĩa, không định lượng tạp C trực tiếp, phương pháp sử dụng pha động có chất hoạt động bề mặt Natri 1-heptanesulfonate ảnh hưởng đến độ bền cột và giá trị lệch chuẩn RSD là 4% cao hơn trung bình 2%. Hiện chưa có quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C bằng HPLC đầu dò DAD với độ chính xác và lặp lại cao RSD < 2%, sử dụng pha động là các hóa chất thường quy an toàn cho pha tĩnh.

Từ những lý do trên, thực hiện nghiên cứu “Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C bằng kỹ thuật HPLC-DAD” với mục tiêu: Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C bằng phương pháp HPLC đầu dò dẫn diod quang theo hướng dẫn của ICH.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Đối tượng nghiên cứu:** Viên nén giả lập chứa aspirin hàm lượng 500 mg; 81 mg và tạp chất liên quan C của aspirin

- **Hóa chất, thuốc thử:** Chuẩn tạp C của aspirin, độ tinh khiết 100,3%; (số lô: QT158 0325 VKNT-TP.HCM); chuẩn aspirin, độ tinh khiết: 99,6%; số lô: QT078 0523, VKT-TP.HCM); Acetonitrile (ACN), đạt tiêu chuẩn HPLC isocratic. Nước cất, acid phosphoric đạt tiêu chuẩn phân tích HPLC, các tá dược tinh bột bắp; cellulose; talc; stearic, methacrylic acid copolymer, polysorbate 80, TiO_2 , triethyl citrate, chất tạo màu đạt chuẩn được dùng.

- **Trang thiết bị:** Hệ thống sắc ký lỏng HPLC Hitachi 2000, đầu dò DAD. Cột Phenomenex Gemini – NX C18: 15 cm x 4,6 mm x 5 μm). Cân phân tích 4 chữ số Kern (ABJ220-4MN). Bể siêu âm (powersonic 410). Máy sắc ký lỏng HPLC L-2000 - Hitachi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thẩm định quy trình theo hướng dẫn ICH và sổ tay đăng ký thuốc Bộ Y tế: tính tương thích hệ thống, tính đặc hiệu, độ chính xác, giới hạn phát hiện (LOD), giới hạn định lượng (LOQ), tính tuyến tính, độ đúng [5],[6],[7],[8].

- **Chuẩn bị mẫu:** Thực hiện pha các mẫu giả lập, mẫu giả dược (tá dược: tinh bột bắp; cellulose tinh chế; talc; stearic acid, methacrylic acid copolymer, polysorbate 80, titanium dioxide, triethyl citrate, chất tạo màu theo tỷ lệ được công bố trong các mẫu thử ở mức cao nhất); pha các dung dịch chuẩn gốc của tạp C nồng độ 0,3 mg/mL và aspirin ở nồng độ 10 mg/mL trong pha động. Từ dung dịch chuẩn gốc thực hiện pha loãng trong pha động để thu được dung dịch hỗn hợp chuẩn làm việc có nồng độ aspirin từ 50-1500 $\mu\text{g/mL}$ và tạp C từ 0,05-300 $\mu\text{g/mL}$. Mẫu thử giả lập và mẫu chuẩn của aspirin và tạp C lần lượt là 1000 $\mu\text{g/mL}$ và 30 $\mu\text{g/mL}$ được pha trong pha động sử dụng trong phân tích tính tương thích hệ thống và độ đặc hiệu. Mẫu độ đúng thực hiện bằng thử thêm chuẩn ở mức 60%; 100%; 140% so với hàm lượng 0,5mg và 0,015mg của mẫu thử giả lập aspirin và tạp C, pha trong pha động.

Giá trị LOD và LOQ xác định lần lượt bằng tín hiệu gấp 3,3 và 10 lần độ nhiễu nền.

Chuẩn bị pha động: pha động gồm acetonitrile và dung dịch nước acid phosphoric pH 0,5M, điều chỉnh pH bằng H_3PO_4 và NaOH. Chế độ isocratic phối hợp kênh acetonitrile và dung dịch nước acid phosphoric trong hệ thống HPLC ở tỷ lệ cần khảo sát, phân tích.

- **Khảo sát điều kiện sắc ký:** Dựa vào đặc điểm phân cực trung bình và độ hấp thụ chất phân tích aspirin và acid salicylic, khảo sát pha động với các tỷ lệ khác nhau của acetonitrile và nước acid phosphoric và khảo sát các bước sóng phân tích khác nhau, tránh quá tải đầu dò DAD.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Xây dựng quy trình định lượng

Điều kiện sắc ký

Khảo sát các tỷ lệ pha động acetonitrile – nước acid phosphoric (65:35; 60:40; 45:55; 40:60; 35:65; 30:70; 25:75), kết quả khảo sát điều kiện sắc ký cho thấy ở tỷ lệ 65:35 các pic phân tích không tách ra, khi tăng tỷ lệ nước acid phosphoric, pic aspirin và tạp C tách dần ra, khi tỷ lệ nước acid phosphoric trên 65% thời gian lưu kéo dài. Ở tỷ lệ 40:60 pic cân đối, các pic tách ra, thời gian phân tích ngắn. Khảo sát bước sóng định lượng không gây quá tải phân tích (290nm; 295nm; 300nm) cho thấy bước sóng 295nm không làm quá tải cột, đồng thời độ hấp thụ cao. Kết quả tối ưu trong điều kiện khảo sát được trình bày Bảng 1.

Bảng 1. Các điều kiện sắc ký tối ưu

Pha tĩnh	Cột Phenomenex Gemini – NX C18: 15 cm x 4,6 mm x 5 μ m
Pha động	Acetonitrile – Nước acid phosphoric 40:60, pH =1,6 ; 0,5 M
Nhiệt độ cột	25°C
Tốc độ dòng	1 mL/phút
Thể tích tiêm mẫu	20 μ L
Bước sóng phát hiện	295 nm
Chế độ chạy	Isocratic
Thời gian chạy	12 phút

Tính tương thích hệ thống

Kết quả tiêm 6 lần mẫu thử giả lập aspirin và tạp C trình bày Bảng 2.

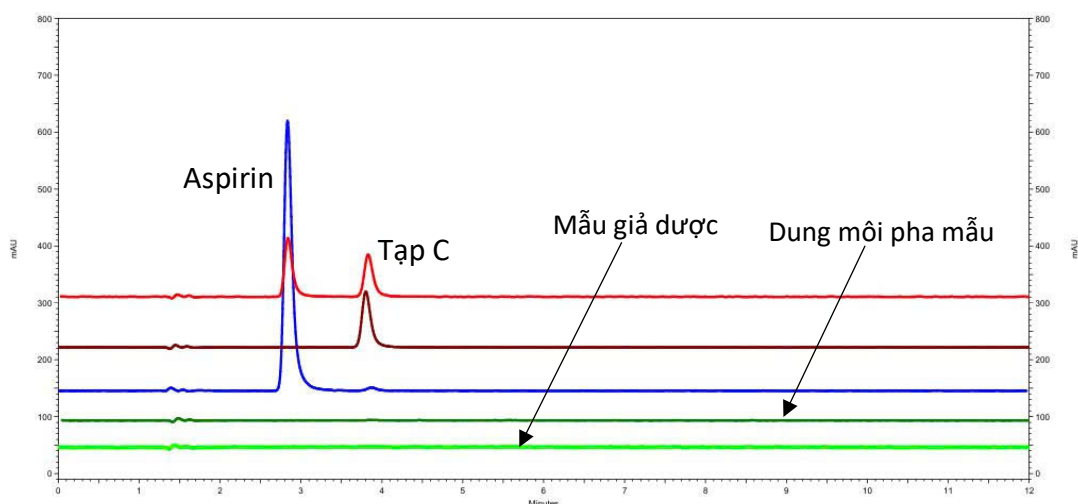
Bảng 2. Kết quả tính tương thích hệ thống

Lần tiêm	Aspirin				Tạp C			
	t_R (phút)	S (mAu x giây)	R_s	A_s	t_R (phút)	S (mAu x giây)	R_s	A_s
1	2,82	2687321	1,89	1,42	3,94	97384	5,41	1,42
2	2,84	2711846	1,88	1,40	3,94	98816	5,4	1,38
3	2,81	2699543	1,89	1,41	3,95	98142	5,39	1,42
4	2,85	2723068	1,87	1,39	3,97	99437	5,41	1,38
5	2,83	2704187	1,89	1,42	3,98	96785	5,39	1,38
6	2,80	2692333	1,89	1,40	3,98	98054	5,39	1,38
Trung bình	2,83	2701383	1,89	1,41	3,96	98268	5,4	1,39
RSD	0,66%	0,34%	0,42%	0,89%	0,49%	0,95%	0,17%	1,49%

Nhận xét : Kết quả cho thấy RSD của các thông số sắc ký đều nhỏ hơn 2%, A_s trong khoảng 0,8 – 1,5; $R_s \geq 1,5$, Quy trình định lượng aspirin và tạp C đạt tính phù hợp hệ thống

3.2. Thẩm định quy trình định lượng

Độ đặc hiệu



Hình 1. Sắc ký đồ mẫu thử thêm chuẩn aspirin và tạp C, mẫu chuẩn tạp C, mẫu chuẩn aspirin, dung môi pha mẫu, mẫu giả dược

Nhận xét: Sắc ký đồ của mẫu dung môi pha mẫu và mẫu giả dược không xuất hiện các pic có thời gian lưu tương ứng với các pic của mẫu tạp C và aspirin, sắc ký đồ mẫu thử

thêm chuẩn aspirin và tạp C có các pic với thời gian lưu tương ứng với các pic của mẫu chuẩn aspirin và chuẩn tạp C,

Kết luận: Các kết quả của thẩm định quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C bằng phương pháp HPLC-DAD đạt tính đặc hiệu.

Độ chính xác

Thực hiện trên 6 mẫu thử giả lập aspirin và tạp C, Kết quả được trình bày Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả độ chính xác mẫu giả lập aspirin và tạp C

Mẫu Aspirin					
STT	Nồng độ chuẩn (mg/mL)	Diện tích đỉnh chuẩn (mAu x giây)	Nồng độ thử (mg/mL)	Diện tích đỉnh thử (mAu x giây)	Tỷ lệ
1	1,0	2687393	1,0	2650907	98,6
2	1,0	2690057	1,0	2622066	97,5
3	1,0	2698688	1,0	2686651	99,6
4	1,0	2696662	1,0	2627103	97,4
5	1,0	2724216	1,0	2707277	99,4
6	1,0	2707104	1,0	2681322	99,0
Trung bình		2700687		2662554	98,6
RSD		0,5%		1,3%	0,95%
Tạp C					
1	0,03	98241	0,03	96142	97,9
2	0,03	98857	0,03	98216	99,4
3	0,03	97584	0,03	95418	97,8
4	0,03	99126	0,03	98437	99,3
5	0,03	97963	0,03	96385	98,4
6	0,03	98612	0,03	97854	99,2
Trung bình		98397		97109	98,7
RSD		0,6%		1,2%	0,76%

Nhận xét: Quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C ở mức 100% đạt về độ chính xác với RSD diện tích đỉnh < 2%,

Tính tuyến tính

Thực hiện trên mẫu chuẩn aspirin và mẫu chuẩn tạp C ở những nồng độ khác nhau, Kết quả được trình bày ở Bảng 4,

Bảng 4. Kết quả tính tuyến tính

STT	Aspirin		Tạp C	
	Nồng độ (µg/mL)	Diện tích pic (mAu x giây)	Nồng độ (µg/mL)	Diện tích pic (mAu x giây)
1	1500	4152107	45	4410691
2	1250	3445537	15	1508614
3	1000	2701383	7,5	817471
4	750	2078737	0,375	128518
5	500	1445597	0,3	98268
6	255	718723	0,225	76965
7	50	145614	0,15	47764
Phương trình hồi quy	$y = 2733,6x + 28537$		$y = 96578x + 66842$	
R ²	0,9993		0,9998	

Nhận xét: Phương trình tuyến tính aspirin và tạp C đều có $R^2 > 0,995$, LOD và LOQ của tạp C tương ứng là 0,05 $\mu\text{g/mL}$ và 0,15 $\mu\text{g/mL}$, Tỷ lệ tạp C/aspirin có thể định lượng ở mức 0,015% thấp hơn giới hạn 0,3% trong Dược điển Mỹ [3].

Độ đúng

Thực hiện bằng phương pháp thêm chuẩn vào thử ở 3 mức nồng độ 60%, 100% và 140% đối với aspirin và tạp C, Mỗi nồng độ thực hiện đo 3 lần, đánh giá tỷ lệ hồi phục, Kết quả được trình bày ở Bảng 5.

Bảng 5. Kết quả độ đúng aspirin và tạp C

Aspirin					
Mức độ đúng	Lượng mẫu thử (mg)	Lượng chuẩn thêm vào (mg)	Lượng chuẩn tìm lại (mg)	Tỷ lệ phục hồi (%)	RSD (%)
60%	0,50	0,10	0,1003	100,3	0,21
	0,50	0,10	0,1004	100,4	
	0,50	0,10	0,1007	100,7	
100%	0,50	0,50	0,5010	100,2	0,14
	0,50	0,50	0,4998	99,96	
	0,50	0,50	0,4997	99,94	
140%	0,50	0,90	0,9013	100,14	0,10
	0,50	0,90	0,8998	99,98	
	0,50	0,90	0,8996	99,96	
Tỷ lệ phục hồi trung bình (%)				100,18	
RSD trung bình (%)				0,26	
Tạp C					
60%	0,015	0,009	0,00905	100,6	0,87
	0,015	0,009	0,00895	99,4	
	0,015	0,009	0,00910	101,1	
100%	0,015	0,015	0,01490	99,3	0,72
	0,015	0,015	0,01495	99,7	
	0,015	0,015	0,01510	100,7	
140%	0,015	0,021	0,02105	100,2	0,45
	0,015	0,021	0,02085	99,3	
	0,015	0,021	0,02095	99,8	
Tỷ lệ phục hồi trung bình (%)				100,1	
RSD trung bình (%)				0,67	

Nhận xét: Kết quả cho thấy tỷ lệ thu hồi của aspirin và tạp C lần lượt trong khoảng từ 99,94-100,7% và 99,3-101,1%, tỷ lệ hồi phục trung bình aspirin là 100,18% và tạp C là 100,10% (nằm trong khoảng quy định từ 98-102%), Độ lệch chuẩn tương đối của aspirin và tạp C lần lượt là $RSD = 0,26 < 2\%$ và $RSD = 0,67 < 2\%$ thấp hơn giới hạn trong Dược điển Mỹ 2024 là 4%, Quy trình phân tích đáp ứng yêu cầu về tỷ lệ phục hồi theo hướng dẫn của ICH.

IV. BÀN LUẬN

So sánh ĐDVN V quy trình định lượng aspirin và thử giới hạn tạp C trong viên nén bằng 2 quy trình khác nhau, trong đó tạp C được xác định bằng phương pháp so màu và aspirin định lượng bằng phương pháp chuẩn độ thể tích, có độ chính xác không cao, Nghiên cứu cho thấy quy trình định lượng aspirin và tạp C được định lượng đồng thời bằng HPLC đầu dò dây diod quang đạt độ đặc hiệu cao, không bị sai số do quan sát, Về độ nhạy và giới hạn phát hiện, phương pháp đạt $LOD = 0,05 \mu\text{g/mL}$ và $LOQ = 0,15 \mu\text{g/mL}$ cho tạp C, cho thấy khả năng phát hiện và định lượng các mức tạp C rất thấp, phù hợp với yêu cầu kiểm

soát chất lượng thuốc nghiêm ngặt, Tính tuyến tính cao ($R^2 = 0,9993$ cho aspirin và $R^2 = 0,9998$ cho tạp C) với khoảng tuyến tính rộng, Độ chính xác và độ đúng của phương pháp có %RSD < 2% cho cả aspirin và tạp C, và tỷ lệ phục hồi nằm trong khoảng 98–102%, Những kết quả này cho thấy phương pháp ổn định, lặp lại và phù hợp để áp dụng trong kiểm nghiệm lô sản phẩm

So sánh với Dược điển Anh 2024 [4] định lượng viên nén aspirin bằng phương pháp chuẩn độ thể tích, quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C bằng HPLC-DAD có độ tin cậy đặc hiệu cao hơn và hạn chế sai số do quan sát

So sánh với Dược điển Mỹ 2024 [3] có quy trình định lượng viên nén aspirin và giới hạn tạp C là 2 chỉ tiêu độc lập, Trong đó giới hạn định lượng tạp C được tính trên tỷ lệ phần trăm so với viên aspirin danh nghĩa, chưa tính ra hàm lượng chính xác với RSD dao động lớn 4%, Quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C trong nghiên cứu cho kết quả định lượng chính xác cả aspirin và tạp C đồng thời trong 1 lần phân tích, giới hạn tạp C/aspirin là $0,015\% < 0,3\%$, giá trị độ lệch RSD là $2\% < 4\%$ so với dược điển Mỹ 2024, ngoài ra quy trình không sử dụng chất hoạt động bề mặt là Natri 1-heptanesulfonate ảnh hưởng đến độ bền cột phân tích,

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời aspirin và tạp C trong viên nén với điều kiện sắc ký pha động acetonitrile : nước acid phosphoric tỷ lệ 40:60, pH 1,6; 0,5 M, pha tĩnh: cột Phenomenex Gemini NX 15 cm x 4,6 mm x 5 μ m, tốc độ dòng: 1 ml/phút, nhiệt độ cột 25°C. Quy trình đạt tính tương thích hệ thống, độ đặc hiệu, độ chính xác, độ tuyến tính, độ đúng theo hướng dẫn ICH. Phương pháp xây dựng đáp ứng đầy đủ yêu cầu của một quy trình phân tích định lượng mẫu giả lập và có thể tiếp tục nghiên cứu mở rộng ứng dụng định lượng đồng thời aspirin và tạp C trong các sản phẩm viên nén đang lưu hành trên thị trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Ban hành danh mục thuốc thiết yếu tân dược lần VI, Thông tư 19/2018/TT-BYT ngày 30/08/2018. 2013.
 2. Bộ Y tế. Dược điển Việt Nam V. Nhà xuất bản Y học. 2017. Hà Nội, 19.
 3. United States Pharmacopeial. Monograph Aspirin. United States Pharmacopeia - National Formulary (USP-NF). 2024.
 4. British Pharmacopoeia. Aspirin Tablets. Volume III. 2024.
 5. ICH Harmonised Guideline. Q2(R2). Validation of Analytical procedures. 2024.
 6. ICH Harmonised Guideline. Q2(R1). Validation of Analytical procedures text and methodology. 2022.
 7. Bộ Y tế. Sổ tay hướng dẫn đăng ký thuốc, phụ lục 8: Thẩm định phương pháp phân tích. 2013.
 8. Bộ Y tế. Quy định việc đăng ký lưu hành thuốc, nguyên liệu làm thuốc. Thông tư 12/2025/TT-BYT ngày 16/05/2025. 2025.
-