

NGHIÊN CỨU PHƯƠNG PHÁP XÁC ĐỊNH ĐỒNG THỜI PARACETAMOL VÀ CÁC CHẤT ĐI KÈM TRONG MỘT SỐ LOẠI THUỐC CẢM CÚM, ỨNG DỤNG ĐỂ KIỂM NGHIỆM DƯỢC PHẨM

Đến toàn soạn 15 - 11 - 2013

Mai Xuân Trường

Trường Đại học Sư phạm - Đại học Thái Nguyên

SUMMARY

STUDY METHOD FOR DETERMINING THE PARACETAMOL AND SUBSTANCES IN SOME DRUGS FLU, APPLICATIONS PHARMACEUTICAL QUALITY CONTROL

Using optical absorption spectrum measurement results with Kalman filter determination of paracetamol and the quality of 15 drugs: ... Method precision and trueness to report high levels of substance is paracetamol. The Kalman filter method identified paracetamol with high accuracy and level paracetamol of recovered from 98.5% to 102.7%.

1. MỞ ĐẦU

Việc kiểm định chất lượng thuốc cảm cúm có chứa paracetamol hiện nay ở các trung tâm kiểm nghiệm được ở các tỉnh thường không thể thực hiện do phải sử dụng máy HPLC trong khi các thiết bị này chỉ có ở các trung tâm lớn như Hà Nội hay thành phố Hồ Chí Minh.

Trong những bài báo trước [1, 2] chúng tôi đã trình bày kết quả nghiên cứu các điều kiện tối ưu, các yếu tố ảnh hưởng đến phép đo quang của paracetamol cũng như một số kết quả xác định paracetamol trong một số loại thuốc. Tuy nhiên các kết quả đó chưa được tổng hợp, thống kê để có thể

ứng dụng vào thực tiễn kiểm nghiệm chất lượng dược phẩm ở các phòng kiểm nghiệm dược các tỉnh. Trong bài báo này chúng tôi tổng hợp kết quả xác định paracetamol và các chất trong 15 loại thuốc cảm cúm, đề xuất quy trình kiểm định chất lượng thuốc (đối với paracetamol và các chất khác có trong thuốc) theo phương pháp trắc quang [3, 4].

2. THIẾT BỊ - HÓA CHẤT

Các phép đo quang được thực hiện trên máy quang phổ UV-VIS 1700 PC-Shimazu (Nhật Bản) có kết nối máy tính, khả năng quét phổ từ 190÷900nm.

Paracetamol (PRC), ibuprofen (IBU), loratadin (LOR), phenylephrin hydroclorit (PHE), dextromethorphan HBr (DEX), chlopheniramine maleat (CPM), cafein

(CFE) và vitamin C (VTC) do Viện kiểm nghiệm Dược cung cấp.

Các thuốc cảm cúm nghiên cứu được trình bày ở bảng 1

Bảng 1. Các loại dược phẩm nghiên cứu và thành phần công bố

TT	Tên thuốc	Thành phần công bố	Công ty sản xuất
1	Hapacol Kids	150mg PRC và 75mg VTC/gói	United Pharma
2	Alaxan	325mg PRC và 200mg IBU/viên	
3	Protamol	325mg PRC và 200mg IBU/viên	Mekophar
4	Andolxan	325mg PRC và 200mg IBU/viên	Ladophar
5	Tatanol Extra	325mg PRC và 200mg IBU/viên	Pymepharco
6	Slocol	500mg PRC và 4mg CPM/viên	Dược Hậu Giang
7	Detazofol	400mg PRC và 2mg CPM/viên	Dược Hà Nội
8	Pamin	400mg PRC và 2mg CPM/viên	Dược Hậu Giang
9	Pacemin	325 mg PRC và 4mg CPM/viên	Dược Hà Tây
10	Coldko	500 mg PRC và 2mg CPM/viên	Dược Nam Hà
11	Paracetamol FB	400mg PRC và 2mg CPM/viên	Dược phẩm Đồng Tháp
12	Ibuparavic	300mg PRC; 200mg IBU và 20mg CFE/viên	Dược phẩm Khánh Hội
13	Decolgen Forte	500mg PRC; 10mg PHE và 2mg CPM/ viên	United Laboratories
14	Panadol	500mg PRC; 25mg CFE và 5mg PHE/ viên	Sanofi - Synthelabo
15	Hapacol – CF	500mg PRC; 5mg LOR và 15mg DEX/viên	Dược Hậu Giang

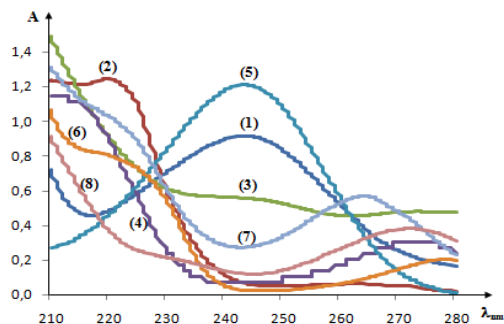
Các hóa chất sử dụng đều thuộc loại tinh khiết của Merck.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Thực hiện phép đo độ hấp thụ quang của

paracetamol và các chất trong dung dịch HCl 0,1M; thời gian đo quang là 30 phút sau khi pha, ở nhiệt độ 30°C, trong khoảng bước sóng từ 210÷280nm, dung dịch so sánh là HCl 0,1M; cuvet thạch anh có bề dày 10mm.

Hình 1 là phổ hấp thụ quang của PRC(1); IBU(2); LOR(3); PHE(4); VTC(5); DEX(6); CPM(7) và CFE(8).



Hình 1. Phổ hấp thụ quang của PRC (1); IBU (2); LOR (3); PHE (4); VTC (5); DEX (6); CPM (7) và CFE (8)

Từ hình 1 nhận thấy phổ hấp thụ quang phân tử của paracetamol và các chất xen

phủ nhau nhiều do đó xác định bằng phương pháp trắc quang thông thường gặp nhiều khó khăn.

Xác định đồng thời PRC và các chất trong các loại thuốc cảm cúm có chứa PRC: Hapacol Kids, Alaxan, Protamol, Andolxal, Tatanol extra, Slocol, Detazofol, Pamin, Pacemin, Coldko, Paracetamol FB, Ibuparavic, Decolgen Forte, Panadol, Hapacol – CF. Kết quả được trình bày ở bảng 2 và 3.

Bảng 2. Hàm lượng PRC (mg) và các chất trong các loại thuốc cảm cúm chứa 2 thành phần

Thuốc	Hàm lượng các chất xác định được (mg/ viên) và sai số							
	C _{PRC}	RE(%)	C _{VTC}	RE(%)	C _{IBU}	RE(%)	C _{CPM}	RE(%)
Hapacol Kids	149,38	-0,28	74,31	-0,92	-	-	-	-
Alaxan	325,28	0,09	-	-	194,44	-2,78	-	-
Protamol	324,81	-0,06	-	-	197,61	-1,20	-	-
Andolxan	324,09	-0,28	-	-	195,46	-2,27	-	-
Tatanol Extra	324,86	-0,04	-	-	195,04	-2,48	-	-
Slocol	499,95	-0,02	-	-	-	-	3,78	-5,60
Detazofol	400,03	0,01	-	-	-	-	1,82	-4,40
Pamin	400,21	0,05	-	-	-	-	1,81	-4,80
Pacemin	324,74	0,08	-	-	-	-	3,54	11,40
Coldko	505,56	1,11	-	-	-	-	5,19	159,4
Paracetamol FB	400,31	0,08	-	-	-	-	1,80	10,13

Bảng 3. Hàm lượng PRC (mg) và các chất trong các loại thuốc cảm cúm chứa 3 thành phần

Thuốc	Hàm lượng các chất xác định được (mg/ viên) và sai số													
	C _{PRC}	RE	C _{IBU}	RE	C _{CFE}	RE	C _{CPM}	RE	C _{PHE}	RE	C _{DEX}	RE	C _{LOR}	RE
		%		%		%		%		%		%		%
Ibuparavic	300,7	0,23	195,2	-2,23	19,35	-2,79	-	-	-	-	-	-	-	-
Decolgen Forte	500,3	0,06	-	-	-	-	2,91	45,36	10,41	4,10	-	-	-	-
Panadol	500,3	0,05	-	-	20,73	17,10	-	-	1,21	75,80	-	-	-	-
Hapacol - CF	505,1	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-	23,34	55,57	2,27	-54,52

Trong đó: C_{PRC}; C_{VTC}; C_{IBU}; C_{CFE}; C_{CPM}; C_{PHE}; C_{PPA}; C_{DEX} là hàm lượng trung bình (5 mẫu) của PRC, VTC, IBU, CFE, CPM, PHE, PPA; DEX và LOR (mg/viên) trong các loại dược phẩm xác định được theo phương pháp lọc Kalman.

RE% là sai số tương đối (tính theo thành phần công bố).

Kết quả xác định PRC; VTC, IBU và CPM trong các loại thuốc chứa 2 thành phần ở bảng 2 theo phương pháp lọc Kalman cho thấy: Đối với chất có hàm lượng lớn trong các loại dược phẩm là PRC thì phép xác định có độ chính xác cao (sai số từ -0,28 đến 1,11%). Các chất có hàm lượng nhỏ hơn PRC nhưng không nhiều (dưới 2 lần) như VTC hay IBU có sai số lớn hơn PRC (sai số -2,78), vẫn nằm trong sai số cho phép khi kiểm định chất lượng thuốc (sai số < 5%), còn những chất có hàm lượng nhỏ hơn nhiều (trên 100 lần) so với PRC như CPM thì sai số mắc phải lớn (từ -5,60 đến 159%), nên không thể xác định được. Trong trường hợp này theo chúng tôi dùng phương pháp thêm chuẩn hay các phương pháp khác như HPLC, ICP-MS. . . để xác định.

Kết quả xác định PRC; IBU; CFE; CPM; PHE; DEX và LOR trong các loại thuốc chứa 3 thành phần theo phương pháp lọc Kalman được trình bày ở bảng 3 cho thấy: Đối với chất có hàm lượng lớn trong các loại dược phẩm là PRC thì phép xác định có độ chính xác cao (sai số 1%). Các chất có hàm lượng nhỏ hơn PRC nhiều (trên 20 lần) như CFE, CPM, PHE; DEX hay LOR thì sai số mắc phải lớn (từ -2,79 đến 75,8%), khi đó phải dùng phương pháp thêm chuẩn để đưa về tỷ lệ thích hợp rồi mới xác định.

Đánh giá độ đúng của phép xác định PRC và các chất trong các loại dược phẩm theo phương pháp thêm chuẩn. Độ thu hồi của PRC và các chất trong các loại dược phẩm được chỉ ra ở bảng 4 và 5.

Bảng 4. Độ thu hồi PRC và các chất trong các mẫu thuốc chứa 2 thành phần

Chất	C ⁰	Mẫu thêm chuẩn 1			Mẫu thêm chuẩn 2			Mẫu thêm chuẩn 3			REV
		TC	C	REV%	TC	C	REV%	TC	C	REV%	TB
Hapacol Kids											
PRC	5,88	1,00	6,93	105,0	2,00	7,92	102,0	3,00	8,91	101,0	102,7
VTC	2,82	1,00	3,84	102,0	2,00	4,85	101,5	3,00	6,06	108,0	103,8
Alaxan											
PRC	6,005	1,000	7,004	99,9	2,000	7,992	99,4	3,000	8,992	99,57	99,6
IBU	3,628	1,000	4,637	100,9	2,000	5,624	99,8	3,000	6,621	99,8	100,2
Protamol											
PRC	6,000	1,000	7,007	100,7	2,000	8,010	100,5	3,000	8,998	99,9	100,4
IBU	3,639	1,000	4,637	99,8	2,000	5,633	99,7	3,000	6,635	99,9	99,8
Andolxan											
PRC	5,995	1,000	6,995	100	2,000	8,000	100,3	3,000	8,993	99,9	100,1
IBU	3,651	1,000	4,650	99,9	2,000	5,648	99,9	6,000	6,648	99,9	99,9
Tatanol Extra											
PRC	5,995	1,000	6,988	99,3	2,000	8,019	101,2	3,000	8,987	99,7	100,1
IBU	3,625	1,000	4,623	99,8	2,000	5,623	99,9	3,000	6,663	101,3	100,3
Slocol											
PRC	8,000	1,000	8,999	99,9	2,000	9,991	99,6	3,000	10,980	99,4	99,6
CPM	0,068	2,000	2,065	99,9	4,000	4,047	99,5	6,000	6,050	99,7	99,7
Detazofol											
PRC	8,000	1,000	9,004	100,4	2,000	10,010	100,5	3,000	10,982	99,4	100,1
CPM	0,036	2,000	2,043	100,4	4,000	4,030	99,9	6,000	6,021	99,8	99,9
Pamin											
PRC	8,000	1,000	8,999	99,9	2,000	10,040	102,0	3,000	10,970	99,0	100,3
CPM	0,036	2,000	2,050	100,7	4,000	4,034	99,9	6,000	6,029	99,8	100,1
Pacemin											
PRC	8,000	1,000	8,988	98,8	2,000	9,995	99,8	3,000	10,91	97,0	98,5
CPM	0,036	2,000	2,084	100,1	4,000	4,077	99,9	6,000	6,054	99,5	99,8
Coldko											
PRC	6,250	0,500	6,76	101,5	1,000	7,26	100,8	1,500	7,77	101,3	101,2
CPM	0,025	4,000	4,39	100,5	5,000	5,40	103,7	6,000	6,33	103,4	102,5
Paracetamol FB											
PRC	8,000	1,000	8,990	99,9	2,000	9,990	99,6	3,000	10,980	99,3	99,6
CPM	0,068	2,000	2,067	99,9	4,000	4,047	99,5	6,000	6,050	99,7	99,7

Kết quả xác định PRC và các chất trong các mẫu thuốc chứa 2 thành phần cho thấy độ thu hồi của PRC từ 98,5 đến 102,7%; độ thu hồi của VTC từ 99,8 đến 100,9%; độ thu hồi của IBU từ 99,8 đến 100,3%; độ thu hồi của CPM từ 99,7 đến 102,5%. Đối với các mẫu thuốc chứa 3 thành phần cho thấy độ thu hồi của PRC từ 99,2 đến 102,0%; độ thu hồi của IBU từ 99,8 đến 100,9%; độ thu hồi của IBU từ 90,0 đến 98,0%; độ thu hồi của CFE từ 98,1 đến 100,1%; độ thu hồi của PHE từ 98,9 đến 99,5%; độ thu hồi của DEX từ 99,8 đến 101,0%; độ thu hồi của LOR từ 99,4 đến 99,5%.

Bảng 5. Độ thu hồi PRC và các chất trong các mẫu thuốc chứa 3 thành phần

Chất	C ⁰	Mẫu thêm chuẩn 1			Mẫu thêm chuẩn 2			Mẫu thêm chuẩn 3			REV
		TC	C	REV%	TC	C	REV%	TC	C	REV%	TB
Ibuparavic											
PRC	7,50	0,50	8,01	102,0	1,00	8,51	101,0	1,50	9,04	102,7	101,9
IBU	5,00	0,50	5,45	90,0	1,00	5,95	95,0	2,00	6,96	98,0	94,3
CFE	0,50	2,00	2,47	98,5	3,00	3,47	99,0	4,00	4,46	99,0	98,8
Decolgen Forte											
PRC	10,00	1,00	10,99	99,9	2,00	12,01	100,5	3,00	1,02	100,7	100,4
PHE	0,2	6,00	6,12	98,7	8,00	8,14	99,3	10,00	10,25	100,5	99,5
CPM	0,04	4,00	3,98	98,5	6,00	5,98	99,0	8,00	7,99	99,4	98,9
Panadol											
PRC	8,000	1,000	8,99	98,9	2,000	9,99	99,4	3,000	10,980	99,3	99,2
CFE	0,400	2,000	2,40	100,1	4,000	4,39	99,8	6,000	6,29	98,1	99,3
PHE	0,080	2,000	2,04	98,0	4,000	4,05	99,2	6,000	6,05	99,5	98,9
Hapacol – CF											
PRC	8,000	1,00	9,02	102,0	1,5	9,52	101,3	2,000	10,05	102,5	102,0
LOR	0,08	2,00	2,07	99,5	4,00	4,06	99,5	6,00	6,04	99,3	99,4
DEX	0,24	2,00	2,26	101,0	4,00	4,25	100,3	6,00	6,23	99,8	100,4

Trong đó: C⁰: Nồng độ (µg/mL) PRC và các chất trong các loại dược phẩm xác định được trước khi thêm chuẩn.

TC: là nồng độ (µg/mL) PRC và các chất chuẩn thêm vào mẫu dược phẩm.

C: là nồng độ (µg/mL) PRC và các chất trong các loại dược phẩm xác định được sau khi thêm chuẩn.

REV% là độ thu hồi của PRC và các chất (%).

REVTB là độ thu hồi trung bình trong mẫu.

4. KẾT LUẬN

Đã xác định hàm lượng paracetamol, ibuprofen, loratadin, phenylephrin hydroclorit, dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat, cafein và vitamin C trong 15 loại thuốc cảm cúm. Kết quả cho thấy phương pháp trắc quang kết hợp thuật toán lọc Kalman xác định hàm lượng PRC có độ chính xác và độ đúng cao, có thể dùng để kiểm nghiệm tại các trung tâm kiểm nghiệm được ở các tỉnh chỉ có máy đo quang. Muốn xác định hàm lượng các chất còn lại như ibuprofen, loratadin, phenylephrin hydroclorit, dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat, cafein và vitamin C có hàm lượng thấp hơn paracetamol nhiều thì dùng cách thêm chuẩn để tỷ lệ hàm lượng của chúng so với PRC chênh lệch không quá lớn (dưới 20 lần) hoặc sử dụng các phương pháp khác như HPLC hay ICP-MS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Xuân Trường, Vũ Thị Ánh Tuyết, Lê Đào Thục Anh, Lê Ngọc Anh, Khảo sát các điều kiện tối ưu cho phép đo quang paracetamol, dex tromethophan hydrobromit, loratadin, clopheninamin maleat, ibuprofen và cafein. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Đại học Thái Nguyên số 04*, Tập 80, trang 163-166 (2011)
2. Trần Tứ Hiếu, Mai Xuân Trường, Nghiên cứu định lượng Paracetamol, Ibuprofen, Cafein, Loratadin, Clopheninamin maleat và Dextromethophan hydrobromua trong dược phẩm theo phương pháp trắc quang để kiểm nghiệm chất lượng thuốc. *Tạp chí Phân tích Hoá, Lý và Sinh học* T-17, số 3, trang 10-16 (2012).
3. Amer, Sawsan M.; Abbas, Samah S.; Shehata, Mostafa A.; Ali, Nahed M. Simultaneous determination of phenylephrine hydrochloride, guaifenesin, and chlorpheniramine maleate in cough syrup by gradient liquid chromatography. *Drug Formulations and Clinical Methods-Report. Journal of AOAC International* (2008)
4. Mai Xuân Trường, *Nghiên cứu phương pháp hấp thụ quang phân tử xác định đồng thời các chất có phổ hấp thụ xen phủ nhau dựa trên thuật toán lọc Kalman*, Luận án tiến sĩ hóa học, Trường ĐH Quốc Gia Hà Nội (2008)