

**XÁC ĐỊNH ĐỒNG THỜI AMOXICILLINE VÀ KALI CLAVULANATE
TRONG DƯỢC PHẨM BẰNG PHƯƠNG PHÁP TRẮC QUANG –
CHEMOMETRICS**

Đến tòa soạn 3 – 11 – 2014

Trần Thúc Bình

Đại học Khoa học Huế

Trần Thị My

Đại học Sư phạm Huế

SUMMARY

**SIMULTANEOUS DETERMINATION OF AMOXICILLINE AND
POSTASSIUM CLAVULANATE IN PHARMACEUTICAL BY PULL
SPECTRA METHOD WITH CHEMOMETRICS**

In this paper, amoxicilline and potassium clavulanate in pharmaceutical were determined simultaneously by chemometrics using full spectra method. The precision and accuracy of the method were verified statistically.

1. MỞ ĐẦU

Mỗi hoạt chất trong dược phẩm đều có những tác dụng dược lý riêng biệt, do đó để tăng cường tác dụng chữa bệnh, người ta đã bào chế ra các loại thuốc chứa đa thành phần. Từ thực tiễn đó đòi hỏi phát triển phương pháp định lượng đồng thời các hoạt chất trong cùng một sản phẩm. Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), có độ lặp lại và độ chính xác cao nhưng có nhược điểm là hóa chất, dung môi phải có độ tinh khiết cao, thiết bị cần dùng đắt tiền và ít phổ

biến. Phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử với thiết bị đơn giản, rẻ tiền, phổ biến, hóa chất, dung môi có độ tinh khiết cần thiết thường được lựa chọn. Tuy nhiên trong phân tích quang phổ hấp thụ phân tử ta thường gặp các hỗn hợp mà phổ hấp thụ của các cấu tử xen phủ nhau. Để phân tích dung dịch các hỗn hợp này thường phải tách riêng từng cấu tử hoặc che để loại trừ ảnh hưởng của chúng, nhưng nhược điểm của những phương pháp đó là quy trình phân tích phức tạp, tốn thời gian, hóa chất để xử lý

mẫu, dễ gây sai số do nhiễm bẩn từ các hóa chất. Ngoài ra độ chính xác của phép phân tích giảm rõ rệt do tách không triệt để và phải qua nhiều công đoạn. Trong một số trường hợp việc tách chúng ra khỏi nhau là hết sức khó khăn, thậm chí không thể tách được.

Việc xác định đồng thời nhiều cấu tử có phổ hấp thụ xen phủ nhau trong phân tích trắc quang luôn là vấn đề thời sự. Hiện nay, trên thế giới và ở nước ta, đã có nhiều công trình nghiên cứu và đã áp dụng các phương pháp sai phân, phổ đạo hàm, phương pháp Vierordt, phương pháp bình phương tối thiểu, phương pháp lọc Kalman, các phương pháp phân tích hồi quy đa biến tuyến tính, phương pháp mạng nơron nhân tạo... để xác định đồng thời các chất có phổ hấp thụ xen phủ nhau[1].

Ở Việt Nam, phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần - một trong các phương pháp phân tích kết hợp với kỹ thuật tính toán sử dụng máy tính, thống kê và đồ thị (chemometrics) đã bước đầu được nghiên cứu để xác định đồng thời các chất có phổ hấp thụ xen phủ nhau. Ưu điểm của phương pháp này là quy trình phân tích đơn giản, nhanh nên tiết kiệm được thời gian, hóa chất và tăng độ chính xác. Một số tác giả đã nghiên cứu ứng dụng phương pháp này để phân tích các đối tượng thực tế [1, 2, 4].

Trong bài báo này, chúng tôi nghiên cứu xác định đồng thời Amoxicillin Trihidrat (AT) và Kali clavulanate trong thuốc viên nén AMK 1000. Amoxicillin là kháng sinh bán tổng hợp thuộc họ β -

lactamin có phổ diệt khuẩn rộng đối với nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm do ức chế tổng hợp thành tế bào vi khuẩn. Amoxicillin rất dễ bị phá hủy bởi β - lactamase, do đó không có tác dụng đối với những chủng vi khuẩn sản sinh ra các enzym này. Clavulanic acid do sự lên men của *Streptomyces clavuligerus*, có cấu trúc β - lactam gần giống với penicillin, có khả năng ức chế β - lactamase do phần lớn các vi khuẩn Gram âm và *Staphylococcus* sinh ra.

Đặc biệt nó có tác dụng ức chế mạnh các β - lactamase truyền qua plasmid gây kháng các peniciline và các cephalosporin. Sự phối hợp giữa Amoxicilline, một kháng sinh thuộc nhóm β - lactam, với Clavulanic acid, chất ức chế không hồi phục β - lactamase, trong cùng chế phẩm được sử dụng rộng rãi để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn sản sinh β - lactamase đề kháng Amoxicilline. Clavulanic acid giúp cho Amoxicilline không bị β - lactamase phá hủy, đồng thời mở rộng thêm phổ kháng khuẩn của amoxicilin một cách hiệu quả đối với nhiều vi khuẩn thông thường đã kháng lại Amoxicilin, kháng các penicilin khác và các cephalosporin. Trong viên nén AMK 1000, hoạt chất amoxicilline tồn tại dưới dạng Amoxicilline trihidrat (AT) và Clavulanic acid tồn tại dưới dạng Kali clavulanat (PC). [3].

Theo dược điển [3], người ta đã đề xuất phương pháp trọng lượng, phương pháp thể tích để xác định riêng từng cấu tử, phương pháp HPLC để xác định đồng

thời chúng. Nhưng các quy trình xác định riêng đòi hỏi nhiều thời gian, phức tạp, phương pháp HPLC thì có ưu điểm nổi bật hơn nhưng giá thành phân tích mẫu cao. Qua nghiên cứu sơ bộ, chúng tôi thấy phổ hấp thụ phân tử của AT và PC xen phủ nhau nên chúng tôi đã chọn phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần sử dụng phần mềm SIMULAN1 [1] viết bằng ngôn ngữ lập trình Pascal với quy trình nhập dữ liệu hết sức đơn giản và dễ hiểu để xác định đồng thời chúng. Phương pháp đề xuất mở ra khả năng phân tích nhanh, rẻ tiền và có thể được áp dụng trong thực tiễn phân tích và kiểm nghiệm được.

2. THỰC NGHIỆM

2.2. Thiết bị và hóa chất

Thiết bị

(1) - Máy phân tích quang phổ UV-VIS hiệu Jasco 630 Nhật của trường Đại học Khoa học Huế có khả năng quét phổ nhanh, kết nối với máy tính và phần mềm UVWin có khả năng Import/Export Data dưới dạng file ".txt" hoặc ".dat" ở dạng 2 cột (bước sóng và độ hấp thụ).

(2) - Các thiết bị và dụng cụ khác:

Cân phân tích hiệu Precisa XB 2204 độ chính xác 0,0001 g.

Máy cất nước hai lần bằng thạch anh, hiệu Fistreem Cyclon và Aquatron; Máy lắc hiệu KIKA LABORTECHNIK KS 250 basic; Micropipet 1000 μ l của hãng HTL; Các dụng cụ thủy tinh: pipet, bình định mức, cốc, bình tam giác, đĩa thủy

tinh, giấy lọc...; Các lọ đựng hoá chất và mẫu.

Hoá chất

- Chất chuẩn Amoxicilline trihidrat và Kali clavulanate tinh khiết: tiêu chuẩn được dụng Việt Nam.

- Nước cất .

- Pha chế dung dịch chuẩn gốc AT:

Cân chính xác 30,32 mg chất chuẩn, hòa tan trong bình định mức 100 ml bằng nước cất sau đó định mức đến vạch, được dung dịch có nồng độ 300 μ g/ml. Hút 10 ml dung dịch này pha loãng bằng nước cất trong bình định mức 100 ml được dung dịch chuẩn gốc 30 μ g/ml.

- Pha chế dung dịch chuẩn gốc PC:

Cân chính xác 30,20 mg chất chuẩn, hòa tan trong bình định mức 100 ml bằng nước cất sau đó định mức đến vạch, được dung dịch có nồng độ 150 μ g/ml. Hút 10 ml dung dịch này pha loãng bằng nước cất trong bình định mức 100 ml được dung dịch chuẩn gốc 15 μ g/ml.

2.2. Phương pháp phân tích

Phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần kết hợp với chemometric và sử dụng phần mềm SIMULAN1 đã được lập trình sẵn [1] để xác định đồng thời AT và PC.

Quy trình đo và tính nồng độ amoxicilline trihidrat , kali clavulanate

Tiến hành các bước như sau:

Bước 1: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn riêng từng cấu tử và hỗn hợp của chúng.

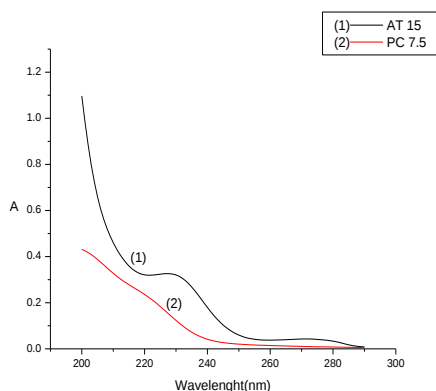
Bước 2: Đo phổ hấp thụ phân tử trong vùng bước sóng thích hợp, ghi dữ liệu đo được (Export data) vào file số liệu dạng .txt hoặc .dat.

Bước 3: Chạy chương trình Simulan1.exe để tính toán nồng độ các cấu tử trong dung dịch hỗn hợp và sai số tương đối của chúng [1].

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Thí nghiệm sơ bộ

Tiến hành khảo sát sơ bộ như sau: Pha dung dịch chuẩn AT và PC với nồng độ theo lần lượt là 15 $\mu\text{g/ml}$ và 7,5 $\mu\text{g/ml}$ trong các bình định mức 25 ml dùng nước cất hai lần. Tiến hành quét phổ của các dung dịch đó trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 290 nm. Phổ hấp thụ của chúng ổn định và được biểu diễn trên hình 1.



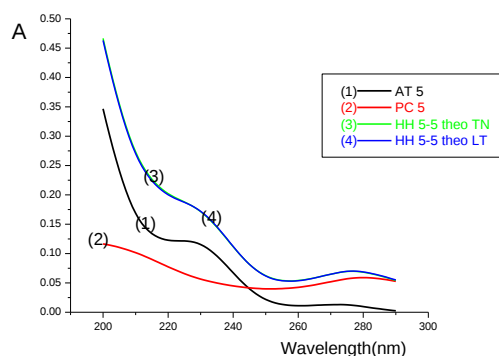
Hình 1. Phổ hấp thụ của dung dịch chuẩn AT (15 $\mu\text{g/ml}$) và PC (7.5 $\mu\text{g/ml}$)

Chuẩn bị các dung dịch chuẩn AT nồng độ 15 $\mu\text{g/ml}$, PC nồng độ 7.5 $\mu\text{g/ml}$ và hỗn hợp của chúng với các tỉ lệ khác nhau theo thứ tự của AT và PC trong các

Trên hình 1 cho thấy phổ hấp thụ của AT và PC xen phủ nhau trong khoảng bước sóng từ 200 nm đến 290 nm.

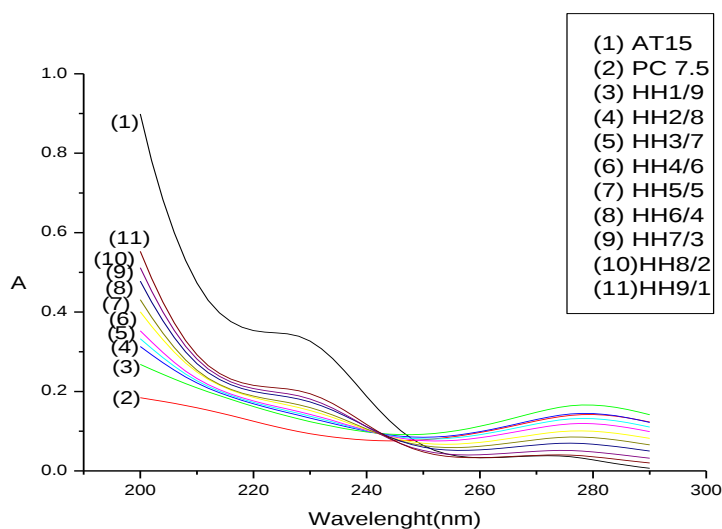
Tính cộng tính độ hấp thụ của dung dịch hỗn hợp được kiểm chứng. Bằng cách pha 3 dung dịch: dung dịch chuẩn AT nồng độ 5 $\mu\text{g/ml}$, PC nồng độ 5 $\mu\text{g/ml}$ và hỗn hợp của 2 dung dịch chuẩn trên, tiến hành quét phổ từ 200 nm đến 290 nm. Cộng phổ riêng phần của 2 dung dịch chuẩn rồi so sánh với phổ hỗn hợp 2 dung dịch. Kết quả được trình bày ở hình 2.

Trên hình 2 ta thấy phổ hấp thụ của hỗn hợp theo lý thuyết và theo thực nghiệm tương tự nhau.



Hình 2. Phổ hấp thụ của dung dịch chuẩn AT, PC và hỗn hợp

Tiến hành quét phổ các dung dịch trong khoảng bước sóng 200 nm đến 290 nm. Phổ hấp thụ của các mẫu được biểu diễn trên hình 3.



Hình 3. Phổ hấp thụ của các dung dịch chuẩn AT, PC và các hỗn hợp

Bảng 1. Nồng độ thực, nồng độ tính toán, sai số tương đối RE(%) của AT và PC trong các hỗn hợp

Mẫu	AT			PC		
	C ₀ (μg/ml)	C(μg/ml)	RE(%)	C ₀ (μg/ml)	C(μg/ml)	RE(%)
HH1	1	0,97	-3,00	9	8,61	-4,43
HH2	2	2,06	3,00	8	7,64	-4,50
HH3	3	3,07	2,33	7	6,82	-2,57
HH4	4	4,04	1,00	6	5,89	-1,83
HH5	5	4,87	-2,60	5	4,79	-4,20
HH6	6	6,21	3,50	4	3,81	-4,75
HH7	7	6,67	-4,71	3	2,86	-4,67
HH8	8	7,73	-3,38	2	1,88	-4,90
HH9	9	8,67	-3,67	1	0,98	-2,00

Kết quả xác định ở bảng 2 cho thấy phương pháp xác định đồng thời AT và PC trong dung môi nước có độ đúng cao (trong phạm vi 5%) với AT, RE(%) = 1,00 ÷ 4,71 ; PC, RE(%) = -4,00 ÷ -1,83.

3.2 Xây dựng quy trình phân tích mẫu thực tế

3.2.1 Xử lý mẫu

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình của mỗi viên ($\bar{M}$), nghiền thành bột

mịn. Cân chính xác một lượng bột, tương đương với khoảng 201 mg AT và 30 mg PC cho vào bình tam giác nút nhám 100 ml, thêm khoảng 60 ml nước lắc đều.. Hỗn hợp sau khi lắc xong rót vào bình định mức 100 ml, tráng kỹ bằng nước rồi định mức đến vạch, trộn đều, lọc. Bỏ khoảng 20 ml dung dịch đầu. Dùng pipet lấy chính xác 10 ml dung dịch lọc pha loãng thành 100 ml

trong bình định mức, trộn đều ta được dung dịch mẫu.

3.2.2. Tính toán hàm lượng các chất

Hàm lượng trong một viên: **mg/viên** =

$$\frac{C_t \times \bar{M}}{m} \cdot K$$

Trong đó: $[C_t]$ ($\mu\text{g/ml}$): nồng độ của từng chất xác định được trong dung dịch mẫu.

$\bar{M}$: khối lượng trung bình viên (g); m : khối lượng bột viên đã cân để định lượng (g)

K là hệ số chuyển đổi, đối với

$$\text{Amoxicillin: } K = \frac{M_{\text{Amox}}}{M_{\text{AT}}} = \frac{365}{419};$$

$$\text{đối với Clavulanic acid: } K = \frac{M_{\text{Clavulanic acid}}}{M_{\text{PC}}} = \frac{199}{237}$$

3.2.3. Định lượng đồng thời amoxicilline trihidrat và kali clavulanat trong dung dịch mẫu

Tiến hành định lượng AT và PC với hàm lượng tương ứng là 875 mg và

125mg trong viên nén AMK 1000mg. Thuốc AMK 1000mg được sản xuất tại R.X Manufacturing Co., Ltd- Thái Lan; hạn dùng: 07/2014; số lô sản xuất: 51L002, số đăng kí: VN – 10135-10.

Khối lượng trung bình viên: $\bar{M} = 1,4700$ g.

Khối lượng bột tương đương với 20 1mg AT và 30 mg PC: $m = 0,0294$ g.

Tiến hành xử lý mẫu như đã trình bày ở mục 2.2.1. Sau đó tiến hành quét phổ từ 200 nm đến 290 nm. Tiến hành thí nghiệm một lúc với 5 mẫu. Kết quả quét phổ được biểu diễn ở hình 4. Kết quả tính toán bằng phần mềm Simulan1.exe được trình bày ở bảng 3.

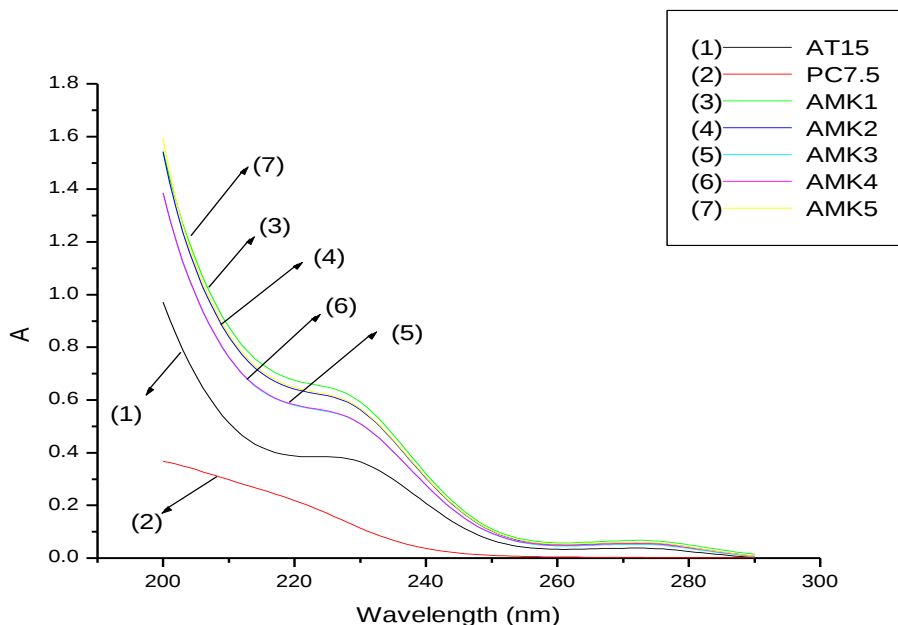
Kết quả định lượng đồng thời AT và PC cho thấy phương pháp có độ lặp lại cao đối với cả hai thành phần, khi được quy về amoxicilline và clavulanic acid thì RSD tương ứng là 2,04% và 64,37%. Hàm lượng xác định trong viên nén: Amoxicilline : $807,88 \pm 20,51(\text{mg})$; clavulanic acid : $112,59 \pm 6,11(\text{mg})$

Bảng 3. Kết quả định lượng AT và PC trong dung dịch mẫu, hàm lượng của chúng trong viên nén AMK 1000mg.

STT	Kí hiệu	Lượng cân (mg)	Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)		Hàm lượng viên (mg/viên)	
			AT	PC	Amoxicillin	Clavulanic acid
1	AMK1	29,4	18,94	2,78	824,95	116,72
2	AMK2	29,3	18,98	2,83	826,69	117,66
3	AMK3	29,4	18,22	2,58	793,59	108,41
4	AMK4	29,4	18,26	2,54	795,33	106,62
5	AMK5	29,3	18,34	2,70	798,82	113,53
Kết quả (n=5)					$807,88 \pm 20,51$ $S = 16,50$ $t_{0,95,4} = 2,78$ $RSD = 2,04\%$	$112,59 \pm 6,11$ $S = 4,92$ $t_{0,95,4} = 2,78$ $RSD = 4,37\%$

Kết quả này phù hợp với tiêu chuẩn chất lượng của Bộ Y Tế cho phép hàm lượng của các thành phần trong loại viên nén này:

Amoxicilline: $875\text{mg} \pm 10\%$ ($787,5\text{mg} - 962,5\text{ mg}$); Clavulanic acid : $125\text{ mg} \pm 10\%$ ($112,5\text{mg} - 137,5\text{ mg}$).



Hình 4. Phổ hấp thụ của dung dịch chuẩn AT, PC và các dung dịch mẫu thuốc AMK 1000

3.3. Đánh giá độ tin cậy của phương pháp và quy trình phân tích

3.3.1. Độ thu hồi

Tiến hành khảo sát độ đúng của phương pháp bằng cách thêm vào mẫu một lượng chính xác các chất cần phân tích (AT và PC) đã biết trước. Sau đó đem quét phổ và tính độ thu hồi.

Cân 5 mẫu thuốc có khối lượng khoảng 29 mg, thêm chuẩn vào 4 mẫu thuốc những lượng chất chuẩn AT và PC khác nhau (AT thêm vào được pha từ dung dịch gốc AT 300 $\mu\text{g/mL}$, PC thêm vào được pha từ dung dịch gốc PC 150 $\mu\text{g/mL}$), hòa tan, lọc, tiến hành định

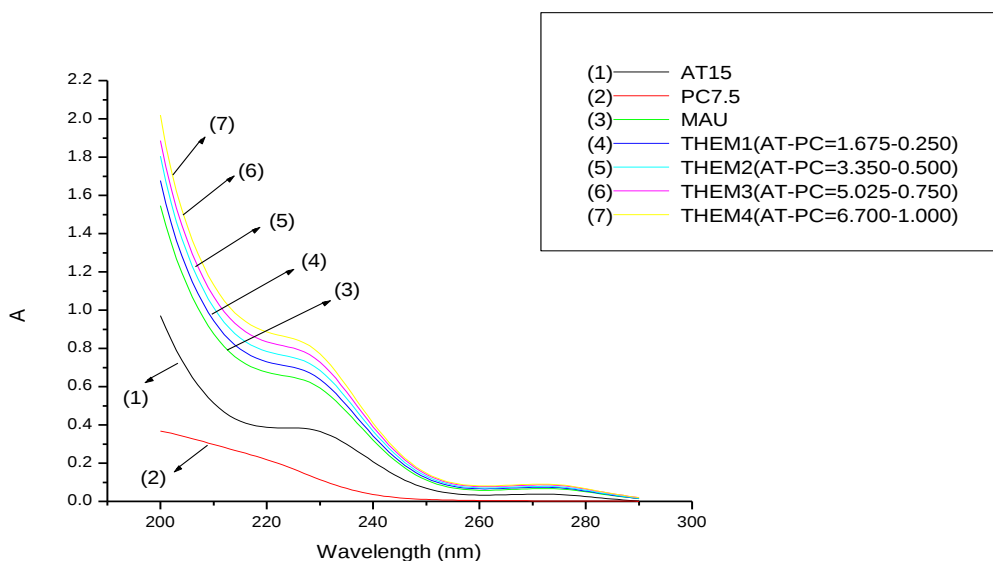
mức 100mL. Hút 10mL cho vào bình định mức 100mL, định mức đến vạch; một mẫu được giữ lại để so sánh, tiến hành xử lý mẫu như mục 3.2.1.

Đem quét phổ kết quả thu được ở hình 5.

Số liệu ở bảng 5 cho thấy phương pháp phân tích có độ thu hồi trung bình là 97,34% (từ 93,73% đến 101,19%) đối với AT và 107,33%(từ 105,33% đến 108%) đối với PC, phương pháp có độ thu hồi tốt đối với cả hai thành phần.

Bảng 5. Kết quả xác định độ thu hồi khi thêm chuẩn amoxicilline trihidrat và kali clavulanate

STT	AT thêm chuẩn vào mẫu (µg/ml)	C _{Pt} (µg/ml)	C _{Ps} (µg/ml)	Rev (%)	PC thêm chuẩn vào mẫu (µg/ml)	C _{Pt} (µg/ml)	C _{Ps} (µg/ml)	Rev (%)
1	1,675	21,78	23,45	99,71	0,25	3,25	3,52	108
2	3,35		25,17	101,19	0,50		3,79	108
3	5,025		26,54	94,73	0,75		4,04	105,33
4	6,7		28,06	93,73	1,00		4,33	108



Hình 5. Phổ hấp thụ của dung dịch chuẩn AT 15 µg/mL, PC 7,5 µg/mL, dung dịch thuốc AMK 1000 và các dung dịch thuốc đã thêm chất chuẩn

3.3.2. So sánh kết quả phân tích của phương pháp nghiên cứu với phương pháp khác

Để đánh giá phương pháp đang nghiên cứu, chúng tôi gửi mẫu thuốc đến Trung tâm kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Dược phẩm Thừa Thiên Huế phân tích bằng phương pháp tiêu chuẩn là phương pháp HPLC. Chúng tôi tiến hành đánh giá kết quả phân tích của hai phương pháp bằng thống kê.

Bảng 6. Hàm lượng AT xác định theo hai phương pháp

Phương pháp trắc quang phổ toàn phần	Phương pháp HPLC
Hàm lượng (mg/viên)	Hàm lượng (mg/viên)
947,03; 949,13; 911,09; 913,22; 917,16	906,29; 907,38; 907,30
HLTB: 927,53; S ₁ = 18,90	HLTB: 906,99; S ₂ = 0,43

Với $P = 0,95$; $t_{lt} = 2,45$ thì $t_m = 2,36 < t_{lt} = 2,45$.

Bảng 7. Hàm lượng PC xác định theo hai phương pháp

Phương pháp trắc quang phổ toàn phần	Phương pháp HPLC
Hàm lượng (mg/viên)	Hàm lượng (mg/viên)
139,01; 141,13; 129,11; 126,98; 135,21	127,85; 129,25; 128,35
HLTB: 134,29 ; $S_1 = 6,13$	HLTB: 128,49 ; $S_2 = 0,50$

Với $P = 0,95$; $t_{lt} = 2,45$ thì $t_m = 1,91 < t_{lt} = 2,45$.

Theo kết quả phân tích và xử lý số liệu bằng phương pháp thống kê thu được ở bảng 6 và bảng 7, hàm lượng của AT và PC được xác định theo hai phương pháp là đồng nhất.

Từ các kết quả tính toán ở trên cho thấy phương pháp đang nghiên cứu đồng nhất với phương pháp HPLC. Hay nói cách khác chúng tôi đã thành công trong việc nghiên cứu và ứng dụng phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần xác định đồng thời amoxicilline trihidrat và kali clavulanat trong dược phẩm.

4. KẾT LUẬN

Với mục tiêu đặt ra là nghiên cứu áp dụng phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần để xác định đồng thời amoxicilline trihidrat (AT) và kali clavulanate (PC) trong thuốc viên nén AMK 1000, chúng tôi đã đạt được những kết quả như sau:

1. Đã nghiên cứu và lựa chọn các điều kiện thích hợp để xác định đồng thời AT và PC, đó là: Chọn dung môi hòa tan là nước; Khoảng bước sóng thích hợp để quét phổ: từ 200 nm đến 290 nm; Khoảng tuyến tính độ hấp thụ của AT là 6,40-33,6 $\mu\text{g/ml}$, PC là 0,20-8,5 $\mu\text{g/ml}$; Khoảng thời gian tiến hành các thí nghiệm là trong vòng 60 phút.

2. Đã đánh giá độ tin cậy của phương pháp trên mẫu tự pha và mẫu thực tế thông qua độ đúng, độ lặp lại và độ thu hồi.

- Phương pháp có độ đúng và độ lặp lại cao trên mẫu tự pha

AT, $RE(\%) = 1,00 \div 4,71$,

PC, $RE(\%) = -4,90 \div -1,83$,

- Phương pháp cũng cho độ lặp lại cao và độ thu hồi tốt đối với cả 2 thành phần trong phân tích mẫu thực tế:

AT, $Rev = 97,34 \%$; PC, $Rev = 107,33 \%$. Trong mẫu thuốc, AT được quy về Amoxicilline với $RSD = 2,04\%$, PC được quy về clavulanic acid với $RSD = 4,37\%$.

3. Đã xây dựng được quy trình phân tích mẫu thuốc viên nén AMK 1000 bằng phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần: Mẫu thuốc được hòa tan trong nước, lắc khoảng 60 phút; Xây dựng file phổ chuẩn của AT và PC sử dụng phân tích mẫu hàng loạt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. Trần Thúc Bình (2002), *Nghiên cứu phương pháp xác định đồng thời các*

chất có phổ hấp thụ xen phủ nhau sử dụng vi tính, Luận án Tiến sĩ Hóa học. Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội.

[2]. Trần Thúc Bình, Trần Tứ Hiếu (2005), “Định lượng đồng thời paracetamol và ibuprofen trong thuốc viên nén bằng phân tích toàn phổ”, *Tuyển tập báo cáo khoa học tại hội nghị khoa học phân tích Hóa, Lý, và Sinh học Việt Nam lần thứ hai*, tr. 80-85.

[3]. Dược điển Việt Nam III (2002).

[4]. Phạm Thị Ngọc Lan (2009), “Xác định đồng thời Pseudoephedrin và Triprolidine trong thuốc viên nén bằng phương pháp trắc quang- chemometric”, Luận văn Thạc sĩ Hóa học, Trường Đại học Khoa học Huế.

[5] Durga Mallikarjuna Rao Tippa, N. Singh (2010), Development and Validation of Stability Indicating HPLC Method for Simultaneous Estimation of Amoxicilline and Clavulanic Acid in Injection, *American Journal of Analytical Chemistry*, pp 95-101.

[6]. Hoizey G, Lamiable D, Frances C, Trenque T, Kaltenbach M, Denis J, Millart H.(2002), Simultaneous determination of Amoxicilline and clavulanic acid in human plasma by HPLC with UV detection, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, pp. 661-666.

ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ Ô NHIỄM KIM LOẠI NẶNG.....(tiếp theo tr.119)

[4]. Tham khảo tài liệu trên mạng, Phần mềm theo dõi chất hóa học Arsenic – ADMsys, <http://www.vidagis.com/home/products.asp?lang=&Item=&Id=2>

[5]. Janos Dombovari and lajos Papp(1998), “Comparion of sample preparation methods for elemental analyis of human hair”, *Microchemical journal*, Volume 59, Issue 2, June 1998, Pages 187 – 193.

[6]. *Arsenic in drinking water*. Fact Sheet No 210 February (1999). Tài liệu của WHO (Tổ chức Y tế Thế giới) trên Internet

[7]. Gautam Samanta, Ramesh Sharma, Tarit Roychowdhury, Dipankar Chakraborti (2004), “Arsenic and other elements in hair, nails, and skin-scales of arsenic victims in West Bengal, India”, *Science of the Total Environment* 326, Pages 33-47

[8]. Y, Muramasu and R,M, Parr (1988), “Concentrations of some trace elements in Hair, Liver and Kidney from autopsy subjects-relationship between hair and internal organs”, *The Science of the Total Environment*, 76, Pages 29-40.