

XÁC ĐỊNH DEXTROMETHORPHAN HBr, CHLOPHENIRAMIN MALEAT VÀ GUAIFENESIN TRONG THUỐC METHORPHAN THEO PHƯƠNG PHÁP PHỔ HẤP THỤ PHÂN TỬ UV - VIS SỬ DỤNG THUẬT TOÁN LỘC KALMAN

Đến toà soạn 15 - 11 - 2013

Mai Xuân Trường

Trường Đại học Sư phạm - Đại học Thái Nguyên

SUMMARY

DETERMINATION OF DEXTROMETHORPHAN HBr, CHLOPHENIRAMINE MALEAT AND GUAIFENESIN IN METHORPHAN BY SPECTROPHOTOMETRY USING KALMAN FILTER

Determination of dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat and guaifenesin in METHORPHAN with high accuracy and level of dextromethorphan HBr recovered from 96.6% to 101.1%; chlopheniramine maleat recovered from 98.7% to 102.1% and and guaifenesin recovered from 99.0% to 103.0%.

1. MỞ ĐẦU

Xác định đồng thời các chất có phổ hấp thụ xen phủ nhau trong hỗn hợp bằng phương pháp đo quang hiện đang được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu. Trong các bài báo trước [1, 2, 3] chúng tôi đã trình bày cách xác định hàm lượng các chất trong các chế phẩm dược dụng với độ chính xác và độ đúng tương đối cao. Trong bài báo này chúng tôi thông báo kết quả xác định đồng thời dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin trong thuốc METHORPHAN bằng phương

pháp đo quang [4].

2. THIẾT BỊ - HÓA CHẤT

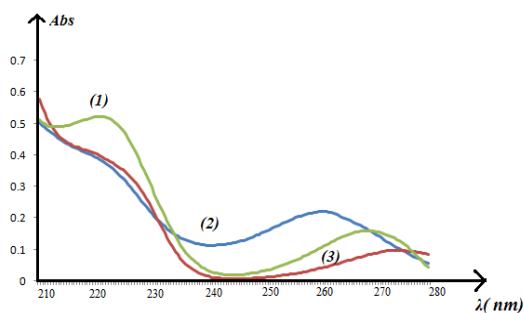
Các phép đo quang được thực hiện trên máy quang phổ UV-VIS 1700 PC-Shimazu (Nhật Bản) có kết nối máy tính, khả năng quét phổ từ 190÷900nm; dùng cuvet thạch anh có bề dày 1cm.

Dextromethorphan HBr (DEX), chlopheniramine maleat (CPM) và guaifenesin (GUA) do Viện kiểm nghiệm Dược cung cấp.

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

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Khảo sát các điều kiện tối ưu cho phép đo độ hấp thụ quang của dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin cho thấy độ hấp thụ quang lớn nhất và ổn định trong dung dịch HCl có pH=1; thời gian đo quang là 30-50 phút sau khi pha, ở khoảng nhiệt độ 25°C-35°C. Trong khoảng bước sóng từ 300nm đến 900nm dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin gần như không hấp thụ ánh sáng. Dextromethorphan HBr có độ hấp thụ quang cực đại tại 278nm, chlopheniramine maleat có độ hấp thụ quang cực đại tại 264nm còn guaifenesin có độ hấp thụ quang cực đại tại bước sóng 273nm. Hình 1 là phổ hấp thụ quang của dextromethorphan HBr 20µg/mL, chlopheniramine maleat 10µg/mL và guaifenesin 15µg/mL với dung môi HCl 0,1M ở bước sóng 210÷280nm. Dung dịch so sánh là HCl 0,1M.



Hình 1: Phổ hấp thụ quang của GUA (1) CPM(2) và DEX(3)

Từ hình 1 nhận thấy phổ hấp thụ quang phân tử của dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin xen phủ nhau nhiều do đó việc xác định bằng phương pháp trắc quang sẽ gặp nhiều khó khăn.

Khảo sát tính chất cộng tính của dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin trong khoảng bước sóng 210÷280nm cho thấy sự cộng tính độ hấp thụ quang của hỗn hợp tương đối tốt (sai số < 5%). Trên cơ sở kết quả khảo sát các điều kiện tối ưu, chúng tôi lựa chọn môi trường HCl 0,1M làm dung môi, thời gian đo quang sau khi pha chế là 30 phút. ở nhiệt độ 30°C±1°C, đo độ hấp thụ quang của dung dịch ở bước sóng 210÷280nm; cứ 0,5nm ghi số liệu 1 lần. Khảo sát sự tuân theo định luật Bughe - Lămbe - Bia của dextromethorphan HBr ở bước sóng 278nm, chlopheniramine maleat ở bước sóng 264nm và guaifenesin ở bước sóng 273nm. Kết quả khảo sát cho thấy khoảng nồng độ tuyến tính của dextromethorphan HBr từ 1,9µg/mL đến 100µg/mL, chlopheniramine maleat có khoảng nồng độ tuyến tính từ 1,0µg/mL đến 50µg/mL còn guaifenesin có khoảng nồng độ tuyến tính từ 0,3µg/mL đến 50µg/mL với hệ số tương quan R đều lớn hơn 0,99.

Khảo sát với mẫu tự pha chế: Tiến hành pha các hỗn hợp chứa đồng thời dextromethorphan HBr, chlopheniramine

maleat và guaifenesin, từ độ hấp thụ quang đo được tính toán theo phương pháp lọc Kalman [4]. Kết quả tính toán hàm lượng dextromethorphan HBr,

chlopheniramine maleat và guaifenesin trong các hỗn hợp có tỷ lệ khác nhau được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Kết quả xác định dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin trong các hỗn hợp

Mẫu	DEX:CPM:GUA	C_{DEX}^0	C_{CPM}^0	C_{GUA}^0	C_{DEX}	C_{CPM}	C_{GUA}	RE% C_{DEX}	RE% C_{CPM}	RE% C_{GUA}
1	1:1:1	15,000	15,000	15,000	15,115	15,046	14,872	0,77	0,31	-0,85
2	1:1:2	10,000	10,000	20,000	9,921	10,055	20,191	-0,79	0,55	0,96
3	2:1:4	16,000	8,000	32,000	15,897	8,061	31,833	-0,64	0,76	-0,52
4	2:1:6	12,000	6,000	36,000	11,936	6,063	35,826	-0,53	1,05	-0,48
5	3:1:6	15,000	5,000	30,000	14,869	5,061	29,802	-0,87	1,22	-0,66
6	3:1:8	13,500	4,500	36,000	13,365	4,602	36,156	-1,00	2,27	0,43
7	4:1:8	18,000	4,500	36,000	18,096	4,622	35,811	0,53	2,71	-0,53
8	4:1:9	16,000	4,000	36,000	16,100	4,123	35,885	0,63	3,08	-0,32
9	4:1:10	14,000	3,500	35,000	13,873	3,657	35,132	-0,91	4,49	0,38

Trong đó:

C_{DEX}^0 ; C_{CPM}^0 ; C_{GUA}^0 là hàm lượng ($\mu\text{g/mL}$) dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin pha chế trong các mẫu hỗn hợp.

C_{DEX} ; C_{CPM} ; C_{GUA} là hàm lượng ($\mu\text{g/mL}$) dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin xác định được.

$RE\%C_{DEX}$; $RE\%C_{CPM}$; $RE\%C_{GUA}$ là sai số tương đối phép xác định hàm lượng dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin.

Từ bảng 1 cho thấy khi hàm lượng guaifenesin lớn hơn hàm lượng chlopheniramine maleat 10 lần, đồng thời lớn hơn hàm lượng dextromethorphan HBr 2,5 lần thì phương pháp nghiên cứu chỉ xác định đúng hàm lượng của cấu tử

có nồng lớn là guaifenesin và dextromethorphan HBr (sai số < 1%), hàm lượng của cấu tử có nồng độ thấp là chlopheniramine maleat xác định được mắc sai số lớn hơn (4,5%), theo chúng tôi để xác định chất có hàm lượng thấp cần

thêm chuẩn để đưa tỉ lệ hàm lượng các chất về vùng mắc sai số nhỏ.

Xác định đồng thời dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin trong thuốc siro METHORPHAN do công ty cổ phần Traphaco - Việt Nam sản xuất (thành phần công bố là 100mg DEX; 26,7mg CPM và 200mg GUA/100mL. Số lô sản xuất: 35. Ngày sản xuất 23/10/2012, hạn sử dụng 23/10/2014).

Lấy 15mL thuốc cho vào bình định mức 100mL, thêm dung dịch HCl; lắc kỹ cho tan hoàn toàn, định mức đến vạch để được dung dịch có pH = 1. Sau đó đem lọc, bỏ khoảng 20mL dung dịch đầu, 20mL dung dịch cuối ta thu được dung dịch có hàm lượng tương đương 150µg/mL DEX; 40,05µg/mL CPM và 300µg/mL GUA. Từ dung dịch này pha loãng để được các dung dịch có hàm lượng dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin như bảng 2.

Bảng 2: Nồng độ DEX, CPM và GUA trong các mẫu thuốc

Mẫu	[DEX]	[CPM]	[GUA]
1	6,00	1,60	12,00
2	7,50	2,00	15,00
3	9,00	2,40	18,00
4	12,00	3,20	24,00
5	18,00	4,80	36,00

Trong đó: [DEX]; [CPM]; [GUA] là nồng độ (µg/mL) của dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và

guaifenesin trong thuốc METHORPHAN sau khi pha (tính theo hàm lượng ghi trên nhãn sản phẩm).

Đo độ hấp thụ quang trên máy UV-VIS 1700 SHIMADZU trong khoảng bước sóng từ 210-280nm; cứ 0,5nm đọc số liệu 1 lần. Từ kết quả đo quang tính toán theo chương trình lọc Kalman. Kết quả được trình bày ở bảng 3.

Bảng 3: Kết quả xác định hàm lượng DEX, CPM và GUA trong các mẫu thuốc

Mẫu	C _{DEX}	C _{CPM}	C _{GUA}	RE% C _{DEX}	RE% C _{CPM}	RE% C _{GUA}
1	6,15	1,69	11,78	2,50	6,63	-1,83
2	7,66	1,91	15,09	2,13	-4,51	0,63
3	9,08	2,48	17,92	0,89	3,33	-0,44
4	12,09	3,13	24,06	0,75	-2,19	0,25
5	17,96	4,85	35,95	0,22	1,04	-0,14

Trong đó: C_{DEX}; C_{CPM}; C_{GUA} là nồng độ dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin (µg/mL) trong thuốc METHORPHAN xác định được.

RE%C_{DEX}; RE%C_{CPM}; RE%C_{GUA} là sai số tương đối của phép xác định.

Kết quả xác định dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin ở bảng 3 cho thấy hàm lượng dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin trong thuốc METHORPHAN đáp ứng được các tiêu chuẩn dược dụng của Việt Nam. So sánh với kết quả xác định bằng phương pháp HPLC mà các Trung tâm kiểm nghiệm Dược vẫn dùng để xác định, chúng tôi

thấy rằng sai số của 2 phép xác định là tương đương.

Để đánh giá độ đúng của phép xác định dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin, chúng tôi tiến hành theo phương pháp thêm chuẩn: Thêm vào dung dịch đã pha chế từ thuốc METHORPHAN một lượng chính xác các chất chuẩn dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin. Đo độ hấp thụ quang và tính hàm lượng dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin cũng như độ thu hồi của phương pháp. Kết quả được chỉ ra ở bảng 4.

Bảng 4: Độ thu hồi DEX, CPM và GUA

Mẫu	C ⁰	TC	C	REV%
Dextromethorphan HBr				
1	7,66	2,00	9,59	96,6
2	7,66	4,00	11,70	101,1
3	7,66	6,00	13,59	98,8
Độ thu hồi trung bình (%)				98,8
Chlopheniramine maleat				
1	1,91	2,00	3,90	99,3
2	1,91	4,00	5,99	102,1
3	1,91	6,00	7,83	98,7
Độ thu hồi trung bình (%)				100,1
Guaifenesin				
1	15,09	1,00	16,12	103,0
2	15,09	2,00	17,07	99,0
3	15,09	3,00	18,15	102,0
Độ thu hồi trung bình (%)				101,3

Trong đó: C⁰ là nồng độ (µg/mL) dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin trong thuốc

METHORPHAN xác định được trước khi thêm chuẩn.

TC: là nồng độ (µg/mL) dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin chuẩn thêm vào mẫu thuốc METHORPHAN.

C: là nồng độ (µg/mL) dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin trong thuốc METHORPHAN xác định được sau khi thêm chuẩn.

REV% là độ thu hồi (%) của dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin.

Từ kết quả ở bảng 4 cho thấy độ thu hồi của dextromethorphan HBr trong thuốc METHORPHAN từ 96,6% đến 101,1%. Độ thu hồi của chlopheniramine maleat từ 98,7% đến 102,1%. Độ thu hồi của guaifenesin từ 99,0% đến 103,0%. Chứng tỏ phương pháp có độ đúng tốt với cả dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin.

4. KẾT LUẬN

Đã khảo sát các điều kiện tối ưu cho phép đo quang dextromethorphan HBr, chlopheniramine maleat và guaifenesin: môi trường HCl 0,1M; thời gian đo quang sau khi pha chế là 30 phút; nhiệt độ 30⁰C ±1⁰C; bước sóng khảo sát 210÷180nm với λ_{max} của dextromethorphan HBr là 278nm; λ_{max} của chlopheniramine maleat là 264nm và λ_{max} của guaifenesin là 273nm.

Đã xác định đồng thời dextromethorphan HBr, chlorpheniramine maleat và guaifenesin trong các mẫu pha chế và đúng và độ chính xác cao với độ thu hồi trung bình của dextromethorphan HBr là 98,8%. Độ thu hồi của trung bình của chlorpheniramine maleat là 100,1% và độ thu hồi trung bình của guaifenesin là 101,3%.

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, dextromethophan 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

trong thuốc METHORPHAN, các kết quả cho thấy phương pháp xác định có độ

dextromethophan hydrobromua trong được 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).