

XÂY DỰNG QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI ACECLOFENAC VÀ DICLOFENAC TRONG THUỐC VIÊN NÉN BẰNG PHƯƠNG PHÁP QUANG PHỔ HẤP THỤ TỬ NGOẠI (UV) VÀ ỨNG DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU XÁC ĐỊNH TUỔI THỌ CỦA THUỐC VIÊN CHỨA ACECLOFENAC

Trần Vĩnh Thiện*

Nguyễn Huỳnh Định, Đặng Thị Phúc**

Nguyễn Huy Hoài***

TÓM TẮT

Aceclofenac là một hoạt chất được sử dụng rộng rãi làm thuốc kháng viêm và giảm đau. Tuy nhiên trong thời gian lưu hành một phần aceclofenac đã bị chuyển hóa thành diclofenac. Điều này đặt ra yêu cầu cần có quy trình phân tích chính xác và đơn giản xác định hai hoạt chất trên. Bài báo này trình bày kết quả xây dựng quy trình phân tích đồng thời aceclofenac và diclofenac bằng phương pháp hấp thụ tử ngoại (UV). Dựa trên kết quả phân tích đó đã tìm hiểu các quy luật động học của quá trình chuyển hóa aceclofenac, từ đó xác định được tuổi thọ của thuốc viên nén chứa aceclofenac trong các điều kiện bảo quản thông thường.

Từ khóa: Aceclofenac, Diclofenac, UV, Chuyển hóa.

ABSTRACT

Development of a process for the simultaneous analysis of aceclofenac and diclofenac in tablet drug by uv spectrophotometric and its application in the estimation of the useful life of aceclofenac tablets

Aceclofenac is an active ingredient widely used as anti-inflammatory and analgesic. However, during storage, a portion of aceclofenac is degraded and converted into diclofenac. This requires the needs for an accurate and simple analytical procedure to identify the two active substances. This paper presents the findings of a process development for the simultaneous analysis of aceclofenac and diclofenac by UV spectrophotometric. Based on such results, we investigated the kinetics of the degradation of aceclofenac and from that, estimated the useful life of aceclofenac tablets under certain storage conditions.

Keywords: Aceclofenac, Diclofenac, UV, Degradation.

1. Giới thiệu

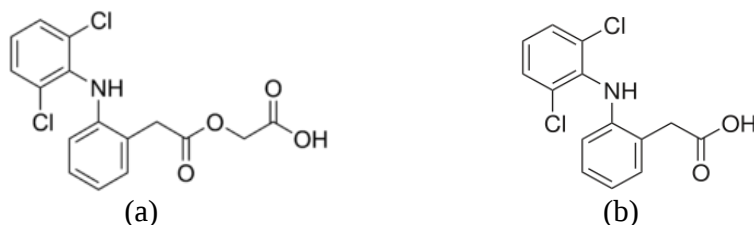
Trên thị trường hiện nay xuất hiện một số chế phẩm có chứa aceclofenac được dùng với mục đích kháng viêm và giảm đau [1].

*TS, Trường Đại học Phú Yên

**CN

***ThS, Công ty CP PYMEPHARCO

Tuy nhiên trong quá trình sử dụng, dưới tác dụng của các yếu tố môi trường một phần aceclofenac đã bị chuyển hóa thành diclofenac làm giảm hiệu quả điều trị và an toàn của thuốc [2]. Công thức cấu tạo của aceclofenac và diclofenac lần lượt được trình bày ở hình 1.



Hình 1. Công thức cấu tạo aceclofenac (a), diclofenac (b)

Ở Việt Nam không thấy các tài liệu trong nước cũng như Dược điển Việt Nam đề cập đến phương pháp định lượng các chất này. Một số bài báo quốc tế công bố phương pháp định lượng đồng thời hai hoạt chất trên bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký lỏng siêu hiệu năng (UPLC, MS), điện di mao quản [2].

Mục đích của nghiên cứu này là xây dựng quy trình định lượng đồng thời aceclofenac và diclofenac bằng phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (UV) xen phủ, ứng dụng quy trình này để phân tích đồng thời aceclofenac và diclofenac trong các loại thuốc viên nén chứa aceclofenac, tìm hiểu các quy luật động học của sự chuyển hóa aceclofenac làm giảm chất lượng thuốc trong các điều kiện bảo quản thông thường để trên cơ sở đó đề xuất các điều kiện bảo quản cần thiết làm chậm quá trình chuyển hóa dược chất, kéo dài tuổi thọ của thuốc.

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất, dụng cụ

Mẫu là thuốc viên nén có chứa aceclofenac 100 mg được sản xuất ở quy mô pilot – do Lab R&D cung cấp. Các hóa chất được sử dụng bao gồm: Ethanol tinh khiết phân tích (PA), methanol PA, nước cất hai lần được cất bằng máy Hamilton WSC của hãng Hamilton–Anh. Chất chuẩn aceclofenac và diclofenac có thông tin như bảng 1.

Bảng 1. Thông tin chất chuẩn

Chất chuẩn	Nguồn gốc	Số lô	Phương pháp đánh giá	Hàm lượng (%)
Aceclofenac	Viện kiểm nghiệm thuốc trung ương	110317	Chuẩn độ điện thế theo EP 10	100,5
Diclofenac	Viện kiểm nghiệm thuốc trung ương	110516	Chuẩn độ điện thế theo EP10	99,7

Các trang thiết bị được sử dụng gồm: Máy đo quang phổ UV-VIS Jasco, máy sấy Memmert, máy siêu âm.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Chuẩn bị mẫu cho phân tích

- *Dung dịch chuẩn gốc aceclofenac*: Cân chính xác 100 mg aceclofenac chuẩn, cho vào bình định mức 100 mL, thêm 50 mL ethanol, lắc đều và định mức bằng ethanol đến vạch.

- *Dung dịch chuẩn gốc diclofenac*: Cân chính xác 100 mg diclofenac chuẩn, cho vào bình định mức 100 mL, thêm 50 mL ethanol, lắc đều và định mức bằng ethanol đến vạch.

- *Dung dịch chuẩn aceclofenac*: Dùng pipet hút 2 mL dung dịch chuẩn aceclofenac gốc cho vào bình định mức 50 mL, định mức bằng ethanol vừa đủ đến vạch, thu được dung dịch chuẩn aceclofenac 40 µg/mL.

- *Dung dịch chuẩn diclofenac*: Dùng pipet hút 2 mL dung dịch chuẩn diclofenac gốc cho vào bình định mức 50 mL, định mức bằng ethanol vừa đủ đến vạch, thu được dung dịch chuẩn diclofenac 40 µg/mL.

- *Dung dịch chuẩn hỗn hợp*: Dùng pipet hút 10 mL dung dịch chuẩn aceclofenac gốc và 1 mL dung dịch chuẩn diclofenac gốc cho vào bình định mức 250 mL, định mức bằng ethanol vừa đủ đến vạch, thu được dung dịch chuẩn hỗn hợp.

- *Dãy dung dịch aceclofenac chuẩn*: Pha dãy chuẩn các nồng độ khác nhau từ 15-60 µg/mL từ dung dịch chuẩn aceclofenac gốc.

- *Dãy dung dịch diclofenac chuẩn*: Pha dãy chuẩn các nồng độ khác nhau từ 1,5-6 µg/mL từ dung dịch chuẩn diclofenac gốc.

- *Dung dịch thử*: Cân chính xác 20 viên thuốc, nghiền mịn, cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 100 mg aceclofenac cho vào bình định mức 100 mL, thêm 50 mL ethanol, siêu âm trong 15 phút, thêm ethanol đến vạch, Lọc dung dịch qua giấy lọc và thu dịch lọc, pha loãng dịch lọc bằng ethanol để được dung dịch nồng độ aceclofenac khoảng 40 µg/mL.

2.2.2. Phương pháp phân tích

Phân tích đồng thời aceclofenac và diclofenac trong mẫu theo phương pháp quang phổ tử ngoại xen phủ - phương pháp Vierordt (áp dụng cho 2 chất) với các điều kiện dung môi và bước sóng đo thích hợp [3].

Xác định nồng độ của aceclofenac và diclofenac trong mẫu bằng cách: Đo độ hấp thụ quang của dung dịch chuẩn và dung dịch thử tại 02 bước sóng phù hợp, sau đó thế vào phương trình (1), (2) và giải hệ phương trình với 2 ẩn số C_1 và C_2 .

$$A_{(\lambda_1)} = \varepsilon_{11}.b.C_1 + \varepsilon_{12}.b.C_2 \quad (1)$$

$$A_{(\lambda_2)} = \varepsilon_{21}.b.C_1 + \varepsilon_{22}.b.C_2 \quad (2)$$

Trong đó: $A_{(\lambda_1)}$, $A_{(\lambda_2)}$ độ hấp thụ của hệ ở các bước sóng được chọn $\lambda_1 = 252$ nm, $\lambda_2 = 283$ nm; ε_{11} , ε_{12} : hệ số hấp thụ phân tử của aceclofenac và diclofenac ở bước sóng λ_1 ; ε_{21} , ε_{22} : hệ số hấp thụ phân tử của aceclofenac và diclofenac ở bước sóng λ_2 ; C_1 , C_2 nồng độ của aceclofenac và diclofenac trong mẫu cần định lượng.

Hàm lượng chất cần phân tích trong một viên được tính theo công thức (3):

$$a = \frac{C \times X_{tb} \times D}{m} \quad (3)$$

Trong đó: a là lượng chất cần phân tích (g); C: nồng độ của chất xác định được trong dung dịch mẫu (µg/mL); D: độ pha loãng; X_{tb} : khối lượng trung bình của một viên (g); m: khối lượng bột viên đã cân để định lượng (g).

Các số liệu thí nghiệm được xử lý bằng phương pháp thống kê, sử dụng MS Excel 2010 xác định giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, phương trình hồi quy tuyến tính.

2.2.3. Phương pháp nghiên cứu độ ổn định

Tiến hành nghiên cứu độ ổn định mẫu thuốc viên nén ở điều kiện lão hoá cấp tốc (accelerated) dùng phương pháp Arrhenius (tăng nhiệt độ để tăng tốc độ phản ứng) ở các nhiệt độ 30°C, 40°C, 50°C, 60°C trong 6 tháng (180 ngày) và ở nhiệt độ 40°C trong 1 tháng (30 ngày) theo hướng dẫn kỹ thuật chung của ASEAN [4] để xác định các thông số động học bao gồm:

Bậc phản ứng n

Tiến hành theo dõi độ ổn định mẫu thuốc viên nén chứa aceclofenac trong tủ sấy bằng phương pháp đẳng nhiệt ở điều kiện lão hóa cấp tốc (40°C, độ ẩm 75%) trong thời gian 30 ngày, 60 ngày và 180 ngày.

Năng lượng hoạt hóa E_A

Từ hệ thức của Arrhenius ta có phương trình (4)

$$\ln k = -\frac{E_A}{R} \frac{1}{T} + \ln k_0 \quad (4)$$

Trong đó: k : là hằng số tốc độ phản ứng.

E_A : là năng lượng hoạt hóa

T : Nhiệt độ (°K)

Từ kết các kết quả phân tích được, xây dựng đồ thị sự biến đổi của $\ln k$ theo $\frac{1}{T}$.

Năng lượng hoạt hóa E_A được xác định từ hệ số góc của đường thẳng nhận được.

Xác định thời gian hàm lượng thuốc còn lại 90% (t_{90})

Từ phương trình động học của phản ứng, thiết lập được công thức tính t_{90} tương ứng với các bậc phản ứng như sau:

$$\text{Phản ứng bậc 1: } t_{90} = \frac{0,105}{k} \quad (5)$$

$$\text{Phản ứng bậc 2: } t_{90} = \frac{9}{ka} \quad (6)$$

$$\text{Phản ứng bậc 3: } t_{90} = \frac{19}{162a^2k} \quad (7)$$

2.3. Kiểm soát chất lượng phương pháp

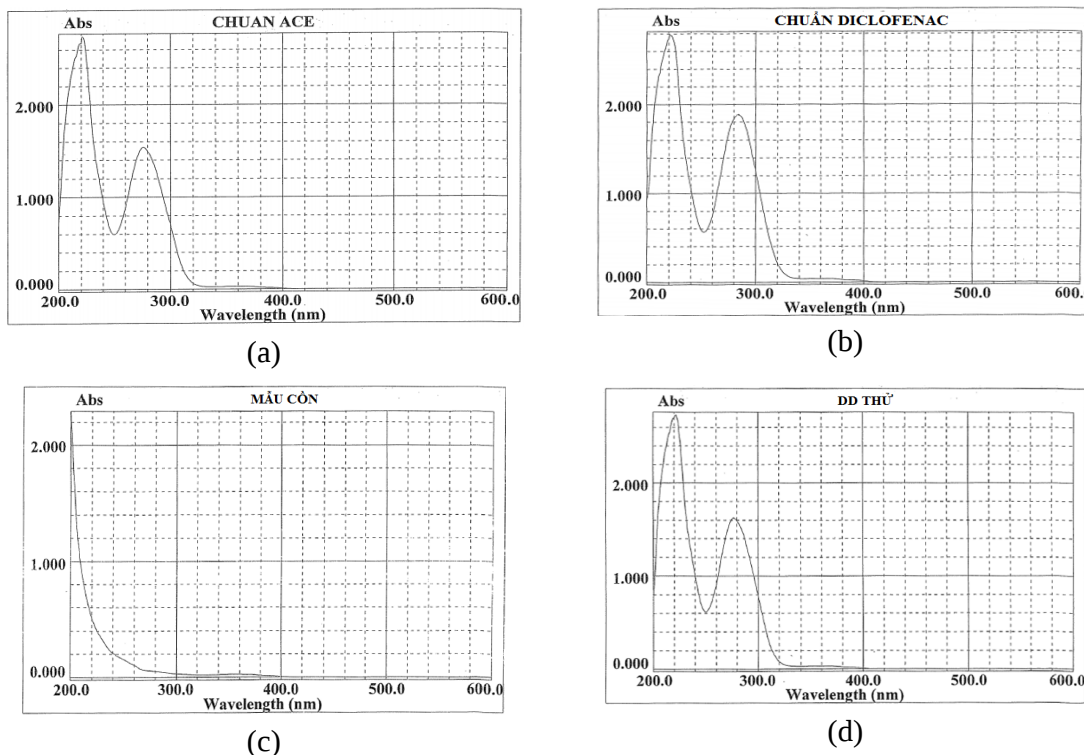
Chất lượng của phương pháp phân tích được đánh giá bằng tính đặc hiệu, độ lặp lại, độ đúng (bằng cách phân tích mẫu thêm chuẩn – spiked sample), tính tuyến tính, giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng. Các số liệu thí nghiệm được xử lý bằng MS Excel 2010 để xác định giá trị trung bình, độ lệch, phương trình hồi quy tuyến tính, hệ số tương quan [5], [6].

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Kiểm soát chất lượng phương pháp phân tích

3.1.1. Tính đặc hiệu

Tính đặc hiệu của phương pháp phân tích được thực hiện bằng quét phổ hấp thụ của các dung dịch chuẩn aceclofenac, chuẩn diclofenac, mẫu trắng (dung môi hòa tan mẫu) và mẫu thử, bước sóng từ 200- 600 nm để đánh giá sự ảnh hưởng dung môi lên chất cần phân tích – aceclofenac, diclofenac.



Hình 2. Phổ hấp thụ của dung dịch chuẩn aceclofenac (a), diclofenac (b), mẫu trắng (c), mẫu thử (d)

Trên phổ đồ của mẫu trắng, mẫu thử, chuẩn aceclofenac và chuẩn diclofenac ở hình 2, có thể nhận thấy: phổ UV của mẫu trắng không có đỉnh hấp thụ trùng với cực đại hấp thụ mẫu thử và cực đại hấp thụ mẫu thử phù hợp với cực đại hấp thụ chuẩn. Như vậy, phương pháp phân tích đạt yêu cầu về tính đặc hiệu.

3.1.2. Độ đúng và độ lặp lại

Độ đúng của phương pháp phân tích được đánh giá qua độ thu hồi (Recovery/Rev), bằng cách phân tích mẫu thêm chuẩn:

$$Rev(\%) = \frac{C_0 \times 100}{C_1} \quad (8)$$

Trong đó, C_0 là lượng (mg) chất chuẩn thêm vào nền mẫu; C_1 là lượng (mg) xác định được trong mẫu đã thêm chuẩn.

Lượng hoạt chất thêm vào tương ứng với 80%, 100%, 120%, 140% lượng hoạt chất trong viên.

Để xác định độ lặp lại của phương pháp phân tích, tiến hành phân tích lặp lại 9 lần mẫu thử độ đúng rồi tính độ lệch chuẩn tương đối (RSD) :

$$RSD(\%) = \frac{SD \times 100}{X_{tb}} \quad (9)$$

Trong đó, SD là độ lệch chuẩn của các kết quả phân tích $x_1, x_2, \dots, x_9$ ($n = 9$); X_{tb} là trung bình số học của các kết quả phân tích ($n = 9$).

Kết quả ở bảng 2 cho thấy phương pháp định lượng đồng thời aceclofenac và diclofenac đạt độ lặp lại tốt ($< 2\%$), độ thu hồi cao (98%-102%) đạt theo yêu cầu theo hướng dẫn kỹ thuật chung của Asean [5].

Bảng 2. Kết quả độ đúng và độ lặp lại của phương pháp phân tích aceclofenac và diclofenac (*)

STT	$C_o - Ac$ (mg)	$C_1 - Ac$ (mg)	Rev- Ac.(%)	$C_o - Di$ (mg)	$C_1 - Di$ (mg)	Rev-Di (%)
Thử 1.1	7,83	7,88	100,6	0,80	0,81	101,3
Thử 1.2	7,83	7,95	101,45	0,80	0,80	100,1
Thử 1.3	7,83	7,84	100,1	0,80	0,79	99,3
X_{1tb}			100,7			100,2
Thử 2.1	9,79	9,74	99,50	1,00	1,01	101,0
Thử 2.2	9,79	9,83	100,4	1,00	1,00	100,4
Thử 2.3	9,79	9,82	100,37	1,00	1,00	99,9
X_{2tb}			100,1			100,5
Thử 3.1	11,75	11,71	99,7	1,19	1,20	100,4
Thử 3.2	11,75	11,76	100,1	1,19	1,20	100,6
Thử 3.3	11,75	11,72	99,7	1,19	1,22	102,12
X_{3tb}			99,8			101,0
Thử 4.1	13,70	13,68	99,8	1,40	1,40	99,9
Thử 4.2	13,70	13,73	100,2	1,40	1,41	101,0
Thử 4.3	13,70	13,81	100,8	1,40	1,41	100,8
X_{4tb}			100,2			100,6
X_{tb}			100,2			100,6
SD			0,59			0,83
RSD (%)			0,59			0,83

(*) Điều kiện thí nghiệm như ở hình 4; $C_o - Ac$ và $C_o - Di$ tương ứng là lượng aceclofenac và diclofenac đã thêm vào nền mẫu; $C - Ac$ và $C - Di$ tương ứng là lượng aceclofenac và diclofenac xác định được trong mẫu đã thêm chuẩn.

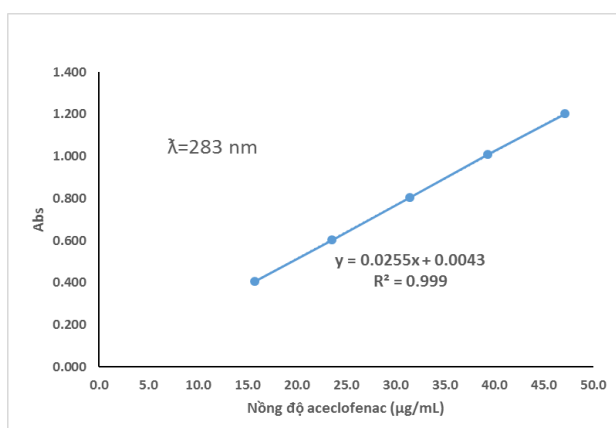
3.1.3. Tính tuyến tính

Pha các dung dịch aceclofenac có nồng độ trong khoảng 15 $\mu\text{g/mL}$ - đến 60 $\mu\text{g/mL}$ và diclofenac có nồng độ trong khoảng 1,5 $\mu\text{g/mL}$ - đến 6 $\mu\text{g/mL}$. Đo độ hấp thụ của dung dịch tại các bước sóng 252 nm và 283 nm, kết quả được trình bày ở bảng 3

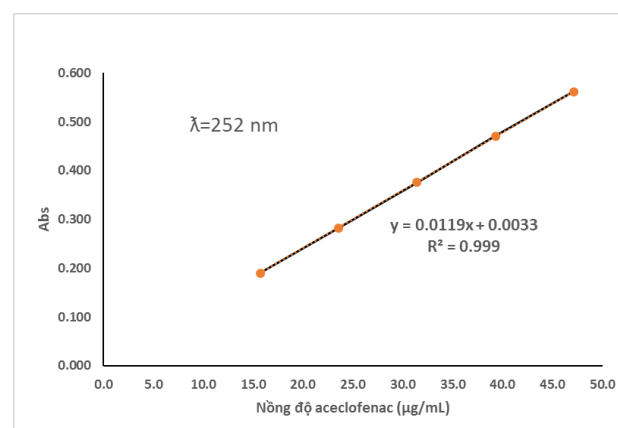
Bảng 3. Độ hấp thụ của aceclofenac và diclofenac ở 252 nm và 283 nm

STT	Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	Độ hấp thụ (A)
-----	------------------------------	----------------

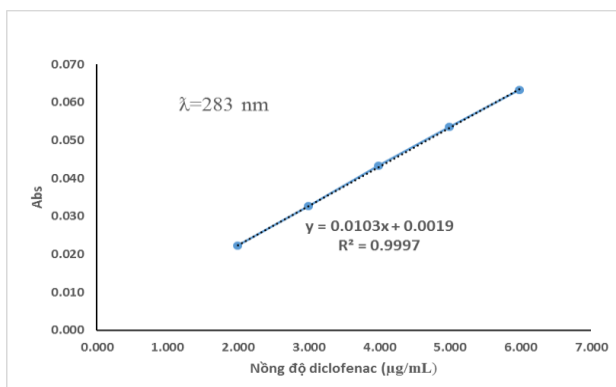
	aceclofenac	diclofenac	252 nm		283 nm	
			aceclofenac	diclofenac	aceclofenac	diclofenac
1	20	2	0,190	0,022	0,404	0,022
2	30	3	0,282	0,193	0,603	0,033
3	40	4	0,376	0,256	0,804	0,043
4	50	5	0,471	0,318	1,008	0,054
5	60	6	0,561	0,380	1,202	0,063



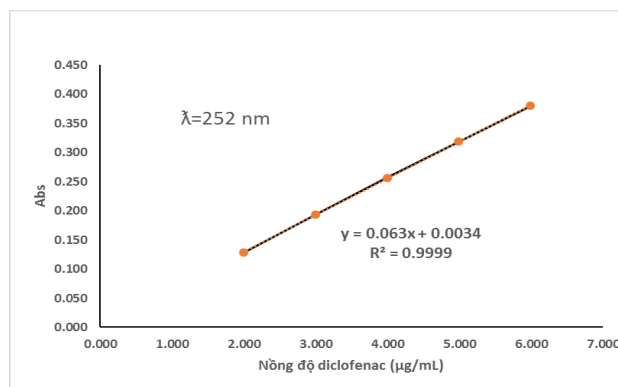
(a)



(b)



(c)



(d)

Hình 3. Đường chuẩn của aceclofenac ở 283 nm (a), aceclofenac ở 252 nm (b), diclofenac ở 283 nm (c), diclofenac ở 252 nm (d).

Xây dựng phương trình hồi quy tuyến tính $y = ax + b$ sự phụ thuộc giữa độ hấp thụ và nồng độ các hoạt chất bằng cách xác định hệ số góc (a), hằng số (b), hệ số tương quan (R^2), kết quả được trình bày ở bảng 3 và hình 3. Kết quả cho thấy quy trình phân tích đạt độ tuyến tính tốt với các phương trình hồi quy:

Aceclofenac 283 nm: $y = 0,0255x + 0,0043$ có $R^2 = 0,9999$

Aceclofenac 252 nm: $y = 0,0145x$ có $R^2 = 0,9999$

Diclofenac 283 nm : $y = 0,0103x + 0,0019$ có $R^2 = 0,9997$

Diclofenac 252 nm : $y = 0,063x + 0,0034$ có $R^2 = 0,99987$

Như vậy phương pháp phân tích đạt yêu cầu theo hướng dẫn của Hiệp hội các nhà khoa học phân tích Mỹ (AOAC) [7]

3.1.4. Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ)

Dựa trên dữ liệu của phép thử tính tuyến tính, xác định LOD và LOQ theo công thức:

$$LOD = \frac{3 \times s}{a} \quad (10) \quad LOQ = \frac{10 \times s}{a} \quad (11) \quad [5,6]$$

Trong đó: s là độ lệch chuẩn của giá trị y theo x, a là hệ số góc của đường hồi quy tuyến tính ($y = ax + b$)

Kết quả thu được: $LOD_{Acelefenac}^{252} = 0,206 \mu g / mL$,

$LOQ_{Acelefenac}^{252} = 0,689 \mu g / mL$

$LOD_{Acelefenac}^{283} = 0,24 \mu g / mL$,

$LOQ_{Acelefenac}^{283} = 0,801 \mu g / mL$

$LOD_{Diclofenac}^{252} = 0,062 \mu g / mL$,

$LOQ_{Diclofenac}^{252} = 0,207 \mu g / mL$

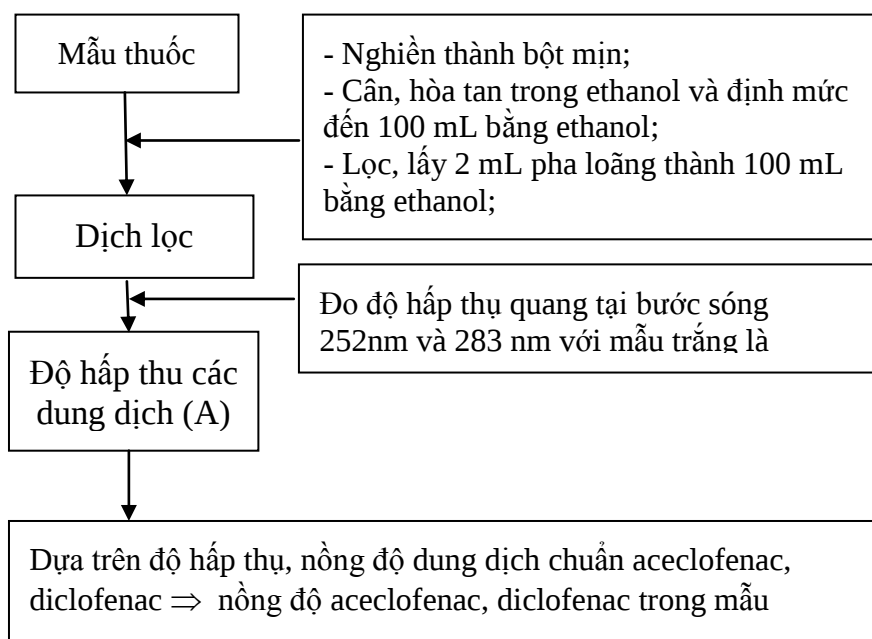
$LOD_{Diclofenac}^{283} = 0,087 \mu g / mL$,

$LOQ_{Diclofenac}^{283} = 0,291 \mu g / mL$

Từ các kết quả thu được, có thể kết luận phương pháp đề nghị là phù hợp để phân tích aceclofenac và diclofenac [5,6].

3.2. Áp dụng

Từ các kết quả nghiên cứu trên, quy trình phân tích aceclofenac và diclofenac (bao gồm cả giai đoạn xử lý mẫu và giai đoạn phân tích) được đề nghị ở hình 4.



Hình 4. Quy trình phân tích đồng thời aceclofenac và diclofenac trong mẫu thuốc bằng phương pháp UV để xác định tuổi thọ của thuốc.

3.2.1. Bậc phản ứng

Sự chuyển hóa aceclofenac thành diclofenac thuộc loại phản ứng thủy phân este. Nói chung các phản ứng thủy phân este thường có bậc 1 đối với este. Để khẳng định điều này, chúng tôi tiến hành thực nghiệm lão hóa cấp tốc, đẳng nhiệt sản phẩm viên nén aceclofenac ở điều kiện 40°C trong khoảng thời gian 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng, phân tích đồng thời lượng aceclofenac và diclofenac bằng phương pháp nêu trên rồi dựng đồ thị biểu diễn quan hệ $\ln(a/a-x) = f(t)$, với a , $a-x$ lần lượt là hàm lượng aceclofenac (%) ban đầu và sau thời gian bảo quản t trong thuốc viên nén.

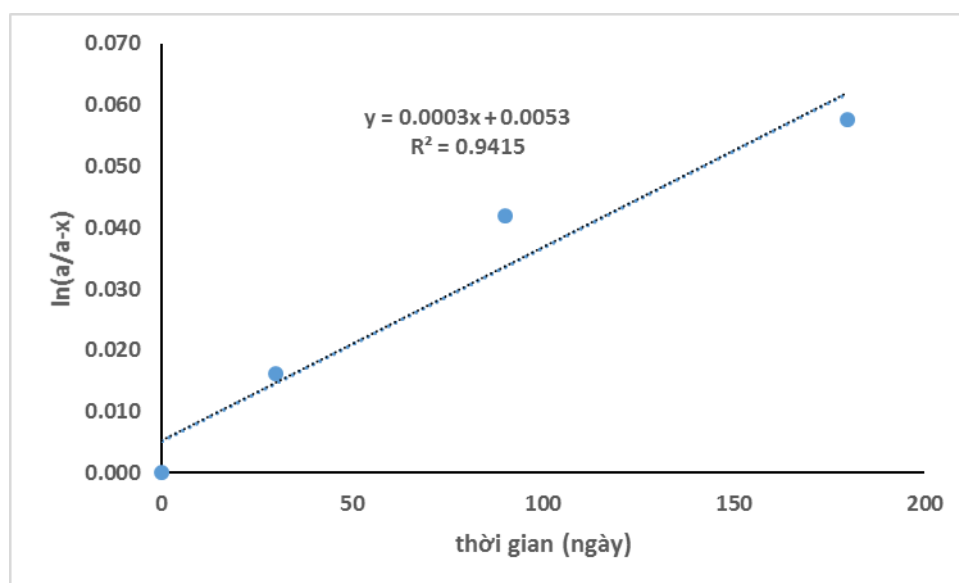
Bảng 4. Kết quả phân tích aceclofenac và diclofenac trong thuốc viên nén (lô NC050110) ở điều kiện lão hóa cấp tốc ở 40°C-phương pháp đẳng nhiệt (*)

Thời gian (ngày)	Hàm lượng aceclofenac % (a-x)	Hàm lượng diclofenac so với lượng aceclofenac ghi trên nhãn 100 mg (%)	$\ln \frac{a}{a-x}$
0	100	0	0,000
30	98,4	1,1	0,016
90	95,9	4,8	0,042
180	94,4	5,8	0,058

(*) Điều kiện thí nghiệm như ở hình 4; a là nồng độ (%) của aceclofenac ban đầu; x là nồng độ (%) aceclofenac phản ứng.

Kết quả được trình bày ở bảng 4, hình 5. Có thể thấy đồ thị nhận được là đường thẳng có hệ số tương quan khá cao ($R^2 = 0,941$) nên có thể nói quá trình chuyển hóa aceclofenac thành diclofenac tuân theo quy luật động học bậc 1. Phương trình động học của phản ứng có dạng tích phân như sau:

$$\ln \frac{a}{a-x} = kt \quad (12)$$



Hình 5. Đồ thị sự biến đổi của nồng độ theo thời gian ở 40°C

Trong đó, hằng số tốc độ $k = 0,0003$ được xác định từ hệ số góc của đường thẳng nhận được.

3.2.2. Xác định năng lượng hoạt hóa của sự chuyển hóa aceclofenac

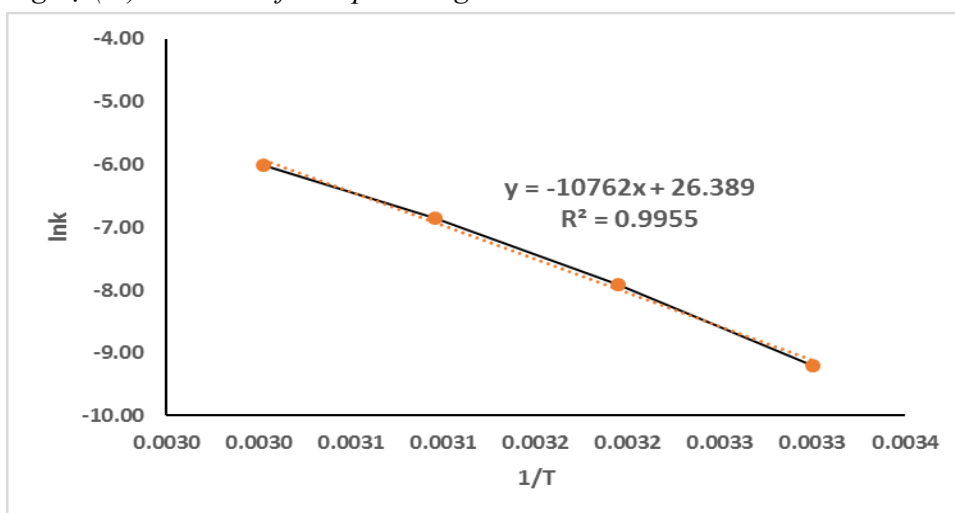
Tiến hành lão hóa cấp tốc – phương pháp bất đẳng nhiệt sản phẩm thuốc viên nén aceclofenac ở các điều kiện 30°C , 40°C , 50°C , 60°C trong khoảng thời gian cố định ($t = 30$ ngày), tiến hành phân tích theo phương pháp đã được xây dựng để xác định nồng độ aceclofenac ban đầu (a), nồng độ aceclofenac tại các thời điểm ($a-x$) và nồng độ diclofenac. Từ số liệu thực nghiệm, tính được giá trị của k ở các nhiệt độ khác nhau theo phương trình (12), kết quả được thể hiện ở bảng 5.

Từ các kết quả ở bảng 5, xây dựng đồ thị $\ln k$ theo $1/T$ (hình 6) ta nhận được đường thẳng có hệ số tương quan cao ($R^2 = 0,9911 > 0,99$) đạt yêu cầu theo hướng dẫn của Hiệp hội các nhà khoa học phân tích Mỹ (AOAC) [7].

Bảng 5. Kết quả phân tích aceclofenac và diclofenac trong thuốc viên nén (lô NC050110) sau thời gian 30 ngày - phương pháp bất đẳng nhiệt

T ($^{\circ}\text{C}$)	T ($^{\circ}\text{K}$)	1/T	Hàm Lượng aceclofenac % ($a-x$)	Hàm Lượng diclofenac	$\ln \frac{a}{a-x}$	k (ngày $^{-1}$)	$\ln k$
30	303	0,0033	99,7	0,5	0,0030	0,00010	-9,21
40	313	0,0032	98,9	1,1	0,0111	0,00037	-7,91
50	323	0,0031	96,9	3,5	0,0315	0,00105	-6,86
60	333	0,0030	92,9	7,3	0,0736	0,00245	-6,01

(*) Điều kiện thí nghiệm như ở hình 5; a là nồng độ (%) của aceclofenac ban đầu; x là nồng độ (%) của aceclofenac phản ứng.



Hình 6. Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa $\ln k$ và $1/T$

Từ hệ số góc của đường thẳng nhận được, tính được giá trị của năng lượng hoạt hóa của sự chuyển hóa aceclofenac, E_A theo phương trình Arrhenius: $E_A = -Rt\alpha = 89475,1$ (J/mol) = 89.475 (kJ/mol)

Việc tính toán hệ số tương quan r (sử dụng công cụ **Correlation** của MS Excel) giữa hàm lượng aceclofenac và diclofenac (bảng 5) cho kết quả $r = -0,999$ cho thấy có mối tương

quan tốt ($|r| > 0,9$) theo hướng đối nghịch ($r < 0$) [8] giữa hàm lượng aceclofenac và diclofenac. Rõ ràng, kết quả ở bảng 5 cho thấy khi cố định thời gian (30 ngày), khi nhiệt độ càng cao thì hàm lượng aceclofenac trong sản phẩm càng giảm, ngược lại hàm lượng diclofenac tăng lên. Điều này chứng tỏ một phần aceclofenac đã chuyển hóa thành diclofenac.

3.3.3. Xác định thông số t_{90} (thời điểm lượng hoạt chất còn 90% lượng ghi trên nhãn)

Tính toán giá trị t_{90} đối với phản ứng bậc 1: $t_{90} = \frac{0,105}{k}$, kết quả tính toán ở các nhiệt độ từ 30 – 60°C được trình bày ở bảng 6.

Bảng 6. Kết quả tính toán giá trị t_{90}

T(°C)	k (ngày ⁻¹)	t_{90} (ngày)
30	0,00010	1048
40	0,00037	285
50	0,00105	100
60	0,00245	43

Kết quả tính toán ở bảng 6 cho thấy nhiệt độ bảo quản có ảnh hưởng rất lớn đến tuổi thọ của thuốc viên nén chứa aceclofenac, ở 30°C tuổi thọ (t_{90}) là 1048 ngày (2,9 năm), khi tăng nhiệt độ bảo quản đến 60°C thì tuổi thọ còn 43 ngày.

4. Kết luận

Phương pháp quang phổ hấp thụ tử ngoại (UV) xen phủ xây dựng được thích hợp cho việc định lượng đồng thời aceclofenac và diclofenac trong chế phẩm thuốc viên nén với thời gian phân tích nhanh, sử dụng dung môi không độc hại, phù hợp đối với các phòng thí nghiệm trang bị vừa phải. Chất lượng của phương pháp đã được đánh giá đạt yêu cầu về tính đặc hiệu, độ lặp lại, độ nhạy, tính tuyến tính và độ đúng.

Đã áp dụng thành công phương pháp đề nghị để xác định đồng thời aceclofenac và diclofenac trong các mẫu thuốc được nghiên cứu, trên cơ sở đó xác định các thông số động học phản ứng pha rắn và tuổi thọ của thuốc viên nén chứa aceclofenac được sản xuất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO.

- [1] Dược Thư Quốc Gia (2012).
- [2] Jenny Jeehan Nasr, Ahmed Ashour and at al. (2015), *Stability-Indicating Spectrophotometric Determination of Aceclofenac Using Multivariate Calibration*, Pharmaceutica Analytica Acta, Vol. 6 (3).
- [3] Trần Tứ Hiếu, Từ Vọng Nghi, Nguyễn Văn Ri, Nguyễn Xuân Trung (2003). *Hóa học phân tích 2*, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc Gia Hà Nội.
- [4] Asean Guideline on Stability Study Of Drug Product (2005), ACCSQ-PPWG Meeting, Philippines, Feb 2005.
- [5] Asean Common Technical Requirement, Philippines, 2009.
- [6] J.C. Miller and J.N. Miller (1988). *Statistics for Analytical Chemistry*, John Wiley & Sons, 2nd Edition.
- [7] Jared Anderson (2015), *Analytical Separation Science*, Wiley –VCH, December.
- [8] Albert, Jose Ramon G (2007), *Basic Statistics for the Tertiary Level*, Rex Book Store.