

## XÁC ĐỊNH ĐỒNG THỜI PARACETAMOL VÀ IBUPROFEN TRONG DƯỢC PHẨM BẰNG PHƯƠNG PHÁP TRẮC QUANG PHỔ TOÀN PHẦN KẾT HỢP VỚI THUẬT TOÁN LỘC KALMAN

Nguyễn Thị Quỳnh Trang<sup>1\*</sup>, Trần Thúc Bình<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Sài Gòn

<sup>2</sup>Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế

\*Email: trangntm@sgu.edu.vn

Ngày nhận bài: 20/9/2017; ngày hoàn thành phản biện: 9/10/2017; ngày duyệt đăng: 8/01/2018

### TÓM TẮT

Quy trình xác định đồng thời Paracetamol (PA) và Ibuprofen (IB) trong dược phẩm đã được xây dựng dựa trên phương pháp trắc quang phổ toàn phần kết hợp thuật toán lọc Kalman được viết trên phần mềm Microsoft-Excel 2016 với ngôn ngữ lập trình Visual basic for Applications (VBA). Quy trình đáng tin cậy khi phân tích thực tế các mẫu thuốc (Alaxan, Lopenca và Protamol) với độ lặp lại (RSD) tốt (đối với cả PA và IB là 0.5% - 0.9%, n = 3) và độ thu hồi (Rev) cao (đối với PA là 99,0% - 103,2%, đối với IB là 99,4% - 104,0%, n = 3)). Kết quả thu được phù hợp với các số liệu được xác định theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

**Từ khóa:** Kalman, paracetamol, ibuprofen.

### 1. MỞ ĐẦU

Ở Việt Nam, có gần 200 chế phẩm thuốc giảm đau phối hợp khác nhau đang lưu hành. Trong đó thuốc kết hợp hai thành phần là Paracetamol (PA) (thuốc giảm đau, hạ sốt) và Ibuprofen (IB) (thuốc chống viêm không steroid) có tác dụng làm hạ sốt, giảm đau và chống viêm nhanh, tốt hơn so với dùng PA hay IB đơn độc. Trong quy định tại Thông tư 31 có hiệu lực từ tháng 8/2011 của Bộ Y tế, dạng thuốc phối hợp paracetamol và ibuprofen được sử dụng ở cả 4 cấp bệnh viện và được bán khá phổ biến không cần kê đơn [1,2].

Để xác định đồng thời các thành phần trong thuốc, các tác giả trong và ngoài nước thường sử dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) [7], hoặc phương pháp phân tích quang phổ kết hợp các kỹ thuật xác định hiện đại như phổ hồng ngoại chuyển khối Fourier [6], hoặc kết hợp chemometrics ví dụ chuyển đổi wavelet [5,10], phổ đạo hàm [2]. Các phương pháp phân tích trắc quang kết hợp với

*Xác định đồng thời Paracetamol và Ibuprofen trong dược phẩm bằng phương pháp trắc quang phổ ...*

thuật toán có ưu điểm là thiết bị phân tích đơn giản hơn, kinh tế hơn, ít sử dụng dung môi độc hại.

Trong nghiên cứu này, phương pháp phân tích trắc quang kết hợp thuật toán lọc Kalman được áp dụng. Đầu vào của bộ lọc Kalman cần một trạng thái nồng độ đầu (trạng thái đo đặc với bước sóng đầu tiên) cho từng đối tượng với nhiễu tương ứng có phân phối chuẩn. Các trạng thái nồng độ với bước sóng trắc quang tiếp theo sẽ được ước lượng dựa vào trạng thái nồng độ ban đầu. Ưu điểm của phương pháp trắc quang phổ toàn phần kết hợp lọc Kalman so với các thuật toán khác đó là các bước tính toán nhanh, đơn giản, không cần xây dựng đường chuẩn.

## **2. THỰC NGHIỆM**

### **2.1. Thiết bị**

Máy quang phổ UV - VIS hiệu V630 UV/ Vis Spectrometer JASCO (Nhật); Cân phân tích hiệu Precisa XB 2204 (Thụy Sĩ), độ chính xác 0,0001g; Máy đo pH Toledo, MP 120, Thụy Sĩ; Máy cất nước 2 lần hiệu Aquatron (Anh);

Các dụng cụ thủy tinh của HTL (Đức) như pipet, bình định mức, cốc thủy tinh, bình tam giác, đĩa thủy tinh, phễu lọc, giấy lọc.

### **2.2. Hóa chất**

*\*Chất chuẩn:*

- Paracetamol: hàm lượng 98,86 %; - Ibuprofen: hàm lượng 100 %, chất chuẩn được đựng dạng bột, Viện tiêu chuẩn dược dụng Hà Nội.

\* Dung môi: đệm photphat pH = 7 được pha từ  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  và  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  nồng độ mỗi chất khoảng 0,1 M trong nước cất 2 lần, điều chỉnh pH đến 7,0 bằng dung dịch NaOH 0,1 M và dung dịch HCl 0,1 M.

### **2.3. Chuẩn bị các dung dịch chuẩn và dung dịch làm việc**

\* Pha dung dịch chuẩn PA:

- Pha dung dịch chuẩn gốc PA nồng độ 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$ : Cân chính xác 50,6 mg chất chuẩn dược dụng PA cho vào bình định mức 100 mL, hòa tan bằng dung dịch đệm photphat pH = 7, lắc đều và định mức đến vạch mức bằng nước cất 2 lần.

- Dung dịch PA làm việc nồng độ 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ : Lấy 10 mL dung dịch chuẩn PA 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  cho vào bình định mức 100 mL, định mức bằng đệm photphat đến vạch mức bằng nước cất 2 lần. Các dung dịch làm việc có nồng độ thấp hơn được pha từ dung dịch này bằng cách pha loãng.

\* Pha dung dịch chuẩn IB:

- Pha dung dịch chuẩn gốc IB 500  $\mu\text{g/mL}$ : Cân chính xác 50,0 mg chất chuẩn được dụng IB cho vào bình định mức 100 mL, hòa tan bằng dung dịch đệm photphat pH = 7, lắc đều và định mức đến vạch mức bằng nước cất 2 lần.

- Dung dịch IB làm việc nồng độ 50  $\mu\text{g/mL}$ : Lấy 10 mL dung dịch chuẩn IB 500  $\mu\text{g/mL}$  cho vào bình định mức 100 mL, định mức bằng đệm photphat đến vạch bằng nước cất 2 lần. Các dung dịch làm việc có nồng độ thấp hơn được pha từ dung dịch này bằng cách pha loãng.

#### 2.4. Mẫu thuốc nghiên cứu

Các loại thuốc nghiên cứu thuộc dạng viên nén, đóng gói trong vỉ thuốc, được mua ở quầy thuốc tại thành phố Huế vào tháng 3 năm 2017. Thông tin thuốc được trình bày ở bảng sau:

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

TT	Tên thuốc	Số lô	HSD	Thành phần công bố	Công ty sản xuất
1	Alaxan	407251	04/05/2017	325 mg PA và 200 mg IB/viên	United International Pharma
2	Protamol	14001NN	04/02/2017	325 mg PA và 200 mg IB/viên	Hóa – Dược phẩm Mekophar
3	Lopenca	020214	25/02/2017	325 mg PA và 200 mg IB/viên	Dược Hậu Giang

#### 2.5. Phương pháp phân tích

Phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần kết hợp với thuật toán lọc Kalman được tự lập trình sử dụng ngôn ngữ VBA (Visual Basic for Applications) trên phần mềm Excel (viết tắt là Kalman-Excel) để xác định đồng thời PAR và IB [3, 11, 12]

##### 2.5.1. Quy trình phân tích và tính nồng độ

**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 vào file số liệu dạng .txt hoặc .dat.

**Bước 3:** Chạy chương trình đã lập bằng cách xuất file txt từ máy đo quang phổ sang file Excel để tính toán nồng độ các cấu tử trong dung dịch và sai số tương đối của chúng.

##### 2.5.2. Chuẩn bị mẫu [2]

Mẫu được chuẩn bị theo quy trình đề xuất của tác giả Trần Thúc Bình và cộng sự [2]

Xác định đồng thời Paracetamol và Ibuprofen trong dược phẩm bằng phương pháp trắc quang phổ...

- Chọn ngẫu nhiên 20 viên thuốc, cân và tính khối lượng trung bình mỗi viên M, nghiền toàn bộ 20 viên đó thành bột mịn, trộn đều.
- Cân chính xác m (g) lượng bột mẫu tương đương 2M/5 lượng viên thuốc, cho vào cốc thủy tinh, thêm khoảng 30 ml dung môi đệm photphat pH = 7, khuấy đều cho mẫu tan hết. Cho dung dịch mẫu theo đũa thủy tinh vào bình định mức 100 mL. Dùng dung môi tráng cốc thủy tinh nhiều lần rồi cho dung dịch vào bình định mức; định mức bằng dung môi đến vạch 100 mL; lắc để trộn đều dung dịch, lọc dung dịch bằng giấy lọc Whatman 41 kích cỡ lỗ 20-25  $\mu\text{m}$ . Ta thu được dung dịch (1).
- Dùng pipet lấy chính xác 10 mL dung dịch (1) vừa thu được đem pha loãng bằng dung môi, định mức thành 100 mL, trộn đều thu được dung dịch (2).
- Dùng pipet lấy chính xác 10 mL dung dịch (2) vừa thu được đem pha loãng bằng dung môi, định mức thành 100 mL, trộn đều ta thu được dung dịch mẫu (3). Đây là dung dịch mẫu sử dụng để đo quang.
- Hàm lượng PA và IB trong 1 viên được tính theo công thức:

$$x = \frac{C.V.K.M}{m.1000} \quad (\text{mg/viên}) \quad (1)$$

Trong đó: M: Khối lượng trung bình 1 viên (gam)

m: Khối lượng mẫu cân để phân tích (gam)

C: Nồng độ chất đo được trong dung dịch mẫu ( $\mu\text{g/mL}$ )

V: Thể tích định mức ban đầu (100 ml)

K: Hệ số pha loãng (K = 100)

Thay các giá trị đã biết vào phương trình, ta có:  $x = \frac{10.C.M}{m} \quad (\text{mg / viên}) \quad (2)$

## 2.6. Phương pháp thống kê xử lý số liệu

### 2.6.1. Sai số tương đối (RE% – relative error)

$$\text{RE}(\%) = \frac{C - C_0}{C_0} \cdot 100 \quad (3)$$

Trong đó C: nồng độ của chất xác định được ( $\mu\text{g/mL}$ )

$C_0$ : nồng độ của chất đã biết trước ( $\mu\text{g/mL}$ )

### 2.6.2. Độ lặp lại [4,8]

Độ lặp lại được đánh giá qua giá trị độ lệch chuẩn tương đối (RSD).

$$RSD(\%) = \frac{S.100}{\bar{x}} \quad (4)$$

Trong đó, S: độ lệch chuẩn

$\bar{x}$ : giá trị trung bình của nồng độ sau n lần đo ( $\mu\text{g/mL}$ );

Khi xác định chất phân tích có một nồng độ xác định, có thể ước lượng sai số giá trị định lượng (giá trị đó có được chấp nhận hay không) bằng cách dựa vào phương trình Horwitz ( $RSD_{\text{Horwitz}}$ ) theo công thức:

$$RSD_{\text{Horwitz}} = 2^{(1-0.5 \cdot \lg C)} \quad (5)$$

Trong đó, C: nồng độ (được biểu diễn dưới dạng thập phân).

$RSD_{\text{Horwitz}}$  xác định chất phân tích có nồng độ C đó ở các phòng thí nghiệm khác nhau (dùng bất kỳ phương pháp phân tích nào). Khi phân tích chất có nồng độ C trong nội bộ phòng thí nghiệm, nếu đạt được độ lặp lại với  $RSD(\%) \leq \frac{1}{2} RSD_{\text{Horwitz}}$  là đạt yêu cầu[9].

### 2.6.3. Độ đúng[4,8]

Đánh giá độ đúng của phương pháp thông qua độ thu hồi bằng cách thêm chất phân tích vào mẫu được tính theo công thức:

$$Re v(\%) = \frac{C_T - C_a}{a} . 100 \quad (6)$$

Trong đó,

a: nồng độ của chất chuẩn thêm vào mẫu ( $\mu\text{g/mL}$ );

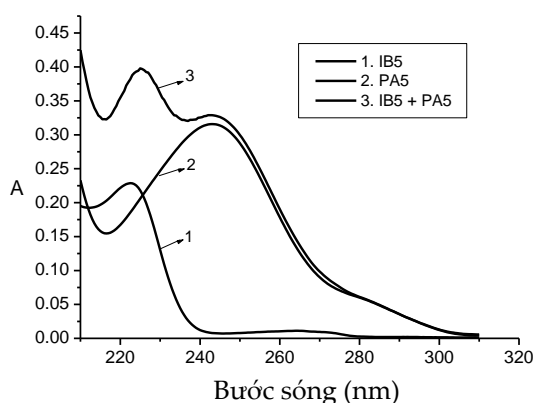
$C_T$ : nồng độ chất xác định được trong mẫu sau khi thêm chuẩn ( $\mu\text{g/mL}$ );

$C_a$ : nồng độ chất xác định được trong mẫu khi chưa thêm chuẩn ( $\mu\text{g/mL}$ )

## 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### 3.1. Khảo sát phổ hấp thụ của PA và IB

Kết quả khảo sát phổ hấp thụ của các dung dịch chuẩn PA, IB ( $5 \mu\text{g/mL}$ ) và hỗn hợp PA  $5 \mu\text{g/mL}$  - IB  $5 \mu\text{g/mL}$  ở khoảng bước sóng 210 – 310 nm được biểu diễn ở hình 1.



**Hình 1.** Phổ hấp thụ của dung dịch chuẩn IB 5 µg/mL (1), PA 5 µg/mL (2) và hỗn hợp PA 5 µg/mL - IB 5 µg/mL (3)

Từ hình 1 cho thấy phổ hấp thụ của các dung dịch chuẩn của PA và IB xen phủ nhau ở khoảng bước sóng từ 210 – 310 nm. Vì vậy, chúng tôi có thể xác định đồng thời hàm lượng của PA, IB bằng phần mềm Kalman-Excel .

### 3.2. Đánh giá độ tin cậy của phương pháp khi phân tích dung dịch chuẩn hỗn hợp PA và IB phòng thí nghiệm

#### 3.2.1. Sai số của phương pháp

Khảo sát các tỷ lệ khác nhau ngẫu nhiên của hai hoạt chất nghiên cứu nhằm đánh giá khả năng đáp ứng của phương pháp, tiến hành pha 5 dung dịch hỗn hợp có tỉ lệ nồng độ (µg/mL) PA: IB lần lượt là 5:1; 5: 2,5; 5: 5; 5: 10; 5: 15. Quét phổ của các dung dịch trên trong khoảng bước sóng từ 210 – 310 nm, dùng phần mềm Kalman-Excel để xác định nồng độ của từng cấu tử trong các dung dịch hỗn hợp. Kết quả được trình bày ở bảng 2.

**Bảng 2.** Kết quả xác định nồng độ PA, IB trong hỗn hợp và sai số tương đối của phương pháp

Hỗn hợp	C <sub>PA</sub> chuẩn (µg/mL)	PA		C <sub>IB</sub> chuẩn (µg/mL)	IB	
		C <sub>PA</sub> xđ (µg /mL)	RE (%)		C <sub>IB</sub> xđ (µg/mL)	RE (%)
H1	5	5,02	0,5	1	0,93	-6,6
H2	5	4,92	-1,7	2,5	2,41	-3,5
H3	5	4,92	-1,7	5	4,97	-0,6
H4	5	4,91	-1,9	10	9,88	-1,2
H5	5	5,0322	0,6	15	15,20	1,3

C<sub>PA</sub> chuẩn: nồng độ PA của dung dịch chuẩn

C<sub>PA</sub> xđ: nồng độ PA xác định được

C<sub>IB</sub> chuẩn: nồng độ IB của dung dịch chuẩn

C<sub>IB</sub> xđ: nồng độ IB xác định được

RE%: sai số tương đối (relative error), được tính theo (3).

Bảng 2 cho thấy rằng với các tỉ lệ nồng độ khác nhau, giữa nồng độ dung dịch chuẩn và nồng độ xác định được mắc sai số RE% nhỏ. Phương pháp cho kết quả chấp nhận với sai số RE (%) nhỏ do đó có độ đúng tốt.

### 3.2.2. Đánh giá độ lặp lại của phương pháp

Độ lặp lại được đánh giá qua ba lần đo và xác định các dung dịch chuẩn phòng thí nghiệm khác nhau cho 3 tỉ lệ nồng độ ( $\mu\text{g/mL}$ ) khác nhau.

H3: Hỗn hợp PA và IB với tỉ lệ nồng độ PA:IB = 5: 2,5

H4: Hỗn hợp PA và IB với tỉ lệ nồng độ PA:IB = 5: 10

H5: Hỗn hợp PA và IB với tỉ lệ nồng độ PA:IB = 5: 15

Kết quả tính toán được trình bày ở bảng 3.

**Bảng 3.** Kết quả xác định độ lặp của phương pháp

Lần đo	H3				H4				H5			
	$C_{PA}$ $\mu\text{g/mL}$	RE (%)	$C_{IB}$ $\mu\text{g/mL}$	RE (%)	$C_{PA}$ $\mu\text{g/mL}$	RE (%)	$C_{IB}$ $\mu\text{g/mL}$	RE (%)	$C_{PA}$ $\mu\text{g/mL}$	RE (%)	$C_{IB}$ $\mu\text{g/mL}$	RE (%)
Lần 1	5,03	0,6	2,41	-3,5	4,92	-1,6	9,88	-1,2	4,91	-1,9	15,20	1,3
Lần 2	5,04	0,9	2,42	-3,3	4,95	-1,1	9,93	-0,7	4,90	-2,1	15,17	1,1
Lần 3	5,02	0,3	2,41	-3,5	4,87	-2,5	9,71	-2,9	4,93	-1,5	15,26	1,7
Các đại lượng thống kê												
	H3				H4				H5			
$C_{tb}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	5,03				4,91				15,21			
S ( $\mu\text{g/mL}$ )	0,01				0,04				0,05			
$RSD_{PTN}\%$	0,3				0,8				0,3			
$RSD_H\%$	12,6				12,6				10,6			

Giá trị  $RSD_{PTN}$  đối với PA từ 0,3% đến 0,8%, của IB từ 0,2% đến 1,2% đều nhỏ hơn  $1/2RSD_H$ . Khi phân tích trong nội bộ PTN, nếu các giá trị RSD thu được nhỏ hơn  $1/2RSD_H$  thì độ lặp lại của phương pháp đạt yêu cầu [9]. Như vậy, phương pháp này có độ lặp lại tốt với cả hai cấu tử.

### 3.3. Độ lặp lại và độ đúng của phương pháp khi phân tích mẫu thuốc thực tế

#### 3.3.1. Độ lặp lại

Áp dụng quy trình phân tích đã được trình bày ở mục 2.5.2 để xác định đồng thời hàm lượng PA và IB trong các mẫu thuốc. Theo quy trình xử lý mẫu ở mục 2.5.2 và theo hàm lượng ghi trên nhãn thuốc thì dung dịch mẫu đem đo có nồng độ xấp xỉ của PA là  $13 \mu\text{g/mL}$  và IB là  $8 \mu\text{g/mL}$  (đối với cả 3 mẫu thuốc Alaxan, Lopenca, Protamol). Kết quả xác định được trình bày ở bảng 4.

Xác định đồng thời Paracetamol và Ibuprofen trong dược phẩm bằng phương pháp trắc quang phổ...

**Bảng 4.** Kết quả xác định đồng thời PA và IB trong mẫu thuốc bằng phần mềm Kalman - Excel

Thông tin/Đại lượng	Paracetamol		Ibuprofen	
	Xác định được C ( $\mu\text{g/mL}$ )	Hàm lượng x(mg/viên)	Xác định được C ( $\mu\text{g/mL}$ )	Hàm lượng x (mg/viên)
<b>Alaxan</b>				
1	13,42	335,4	8,04	200,9
2	13,28	332,0	7,96	198,9
3	13,55	338,7	8,12	202,9
Đại lượng thống kê	$C_{tb} = 13.42\mu\text{g/mL}; S = 0.13 \mu\text{g/mL}$ RSD = 0,9%		$C_{tb} = 8.04\mu\text{g/mL}; S = 0.08\mu\text{g/mL}$ RSD = 0,9%	
<b>Lopenca</b>				
1	12,95	323,8	8,500	212,5
2	12,91	322,8	8,475	211,9
3	13,04	326,0	8,560	214,0
Đại lượng thống kê	$C_{tb} = 12.97\mu\text{g/mL}; S = 0.07 \mu\text{g/mL}$ RSD = 0,5%		$C_{tb} = 8.51\mu\text{g/mL}; S = 0.04 \mu\text{g/mL}$ RSD = 0,5%	
<b>Protamol</b>				
1	13,28	332,0	7,97	199,2
2	13,15	328,7	7,89	197,2
3	13,29	332,4	7,98	199,3
Đại lượng thống kê	$C_{tb} = 13.24 \mu\text{g/mL}; S = 0.08 \mu\text{g/mL}$ RSD = 0,6%		$C_{tb} = 7.94\text{mg}; S = 0.05 \mu\text{g/mL}$ RSD% = 0,6 %	

$$\frac{1}{2} \text{RSD}_H (\text{PA}) = 5,4\% \quad \frac{1}{2} \text{RSD}_{\text{Horwitz}} (\text{IB}) = 5,9\%$$

Kết quả ở bảng 4 cho thấy, hàm lượng paracetamol trung bình xác định được trong các mẫu thuốc phân tích dao động từ 13,29  $\mu\text{g/mL}$  đến 13,42  $\mu\text{g/mL}$ , xấp xỉ giá trị công bố trên sản phẩm (khoảng 13  $\mu\text{g/mL}$ , sau khi đã chuyển đổi theo công thức ở mục 2.5.2) với giá trị RSD từ 0,5% đến 0,9%, nhỏ hơn  $\frac{1}{2} \text{RSD}_H$  (5,4%) Đối với ibuprofen, hàm lượng trung bình xác định được trong các mẫu thuốc phân tích dao động từ 7,89  $\mu\text{g/mL}$  đến 8,56  $\mu\text{g/mL}$ , xấp xỉ giá trị công bố trên sản phẩm (khoảng 8  $\mu\text{g/mL}$ , sau khi đã chuyển đổi theo công thức ở mục 2.5.2) với giá trị RSD từ 0,5% đến 0,9%, nhỏ hơn  $\frac{1}{2} \text{RSD}_H$  (5,9%)

Như vậy, quy trình phân tích đã áp dụng thành công để xác định đồng thời PA và IB trong mẫu thuốc.



### 3.3.2. Độ đúng

#### 3.3.2.1. Đánh giá độ đúng theo phương pháp thêm chuẩn

Độ đúng của phương pháp phân tích trên mẫu thực tế được đánh giá qua độ thu hồi. Tiến hành phân tích lặp lại 3 lần trên các mẫu dược phẩm ký hiệu lần lượt là T1, T2 đã được thêm chuẩn PA là 2  $\mu\text{g/mL}$  và 4  $\mu\text{g/mL}$ ; thêm chuẩn IB 2  $\mu\text{g/mL}$  và 4  $\mu\text{g/mL}$ . Tiến hành phân tích đồng thời mẫu dược phẩm chưa thêm chuẩn và các mẫu dược phẩm đã được thêm chuẩn. Kết quả xác định độ đúng được trình bày như bảng 5.

Bảng 5. Kết quả xác định độ đúng khi phân tích mẫu thực tế

Mẫu	Nồng độ chất chuẩn thêm vào ( $\mu\text{g/mL}$ )	Paracetamol			Ibuprofen		
		$C^0_{\text{PA}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{\text{đo}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	Rev %	$C^0_{\text{IB}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$C_{\text{đo}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	Rev %
<b>Alaxan</b>							
1	2,00	13,42	15,52	105,3	8,04	9,99	98,05
	4,00		17,13	92,9		12,14	102,7
2	2,00	13,28	15,37	104,3	7,96	9,90	97,1
	4,00		16,96	91,9		12,02	101,7
3	2,00	13,55	15,66	105,6	8,12	10,03	95,5
	4,00		17,30	93,8		12,18	101,6
Rev <sub>TB</sub> (%) = 99,0%				Rev <sub>TB</sub> (%) = 99,4%			
<b>Lopenca</b>							
1	2,00	12,95	15,01	103	8,50	10,45	99,4
	4,00		16,85	97,5		12,56	101,6
2	2,00	12,91	14,97	102,7	8,48	10,47	99,7
	4,00		16,92	102,1		12,53	101,3
3	2,00	13,04	14,99	97,3	8,56	10,53	98,3
	4,00		16,98	98,4		12,56	100,1
Rev <sub>TB</sub> (%) = 100,2%				Rev <sub>TB</sub> (%) = 100%			
<b>Protamol</b>							
1	2,00	13,28	15,40	105,8	7,97	10,09	106,1
	4,00		17,32	101,0		12,08	102,9
2	2,00	13,15	15,24	104,8	7,88	10,03	107,6
	4,00		17,15	100,0		11,96	102,1
3	2,00	13,29	15,41	106,0	7,98	10,02	102,3
	4,00		17,36	101,6		12,11	103,3
Rev <sub>TB</sub> (%) = 103,2 %				Rev <sub>TB</sub> (%) = 104,0%			

Ghi chú:  $C^0$ : Nồng độ dung dịch mẫu đo được khi chưa thêm chuẩn;  $C_{\text{đo}}$ : nồng độ dung dịch mẫu đo được sau khi thêm chuẩn.

Xác định đồng thời Paracetamol và Ibuprofen trong dược phẩm bằng phương pháp trắc quang phổ...

Kết quả bảng 5 cho thấy phương pháp có độ đúng tốt với cả 2 thành phần PA và IB trong 3 loại thuốc phân tích. Độ thu hồi của PA từ 91,9% ÷ 106,0% và của IB từ 95,5% ÷ 107,6%. Theo AOAC, khi phân tích nồng độ cỡ 1ppm÷10ppm, nếu đạt được độ thu hồi từ 80÷110% là đạt yêu cầu [9]. Điều này cho thấy phương pháp phân tích có độ đúng tốt với cả hai thành phần PA và IB, đồng thời cũng cho biết tá dược của thuốc hầu như không ảnh hưởng đến kết quả phân tích hai chất này trong thuốc.

3.3.2.2. *Đánh giá độ đúng khi so sánh kết quả của phương pháp nghiên cứu với phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)*

Để đánh giá thêm độ đúng của phương pháp nghiên cứu, chúng tôi tiến hành gửi mẫu thuốc Lopenca cho Trung tâm Kiểm nghiệm thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm – Tỉnh Thừa Thiên Huế phân tích định lượng bằng phương pháp tiêu chuẩn HPLC.

Tiến hành so sánh, đánh giá kết quả phân tích của hai phương pháp bằng phương pháp thống kê. Kết quả được trình bày ở bảng 6.

**Bảng 6.** Kết quả phân tích PA và IB trong thuốc Lopenca bằng phương pháp trắc quang kết hợp với phần mềm Kalman-Excel và phương pháp HPLC

		Hàm lượng PA (mg/viên)		Hàm lượng IB (mg/viên)	
		Kalman-Excel	HPLC	Kalman-Excel	HPLC
Lần đo	1	323,75	324,44	212,5	214,01
	2	322,78	325,72	211,9	213,60
	3	326,03	325,36	214,0	214,86
TB		324,19	325,17	212,8	214,16
S		1,668	0,660	1,082	0,64
F <sub>tn</sub>		6,39		2,83	
F <sub>tt(0,05;2;2)</sub>		39,00		39,00	
S <sub>pool</sub>		1,27		0,89	
t <sub>tn</sub>		0,95		1,87	
t <sub>tt(0,05;4)</sub>		2,78		2,78	

Ghi chú: TB: Giá trị hàm lượng trung bình của hoạt chất trong một viên thuốc; F<sub>tn</sub>: chuẩn F thực nghiệm; F<sub>tt</sub>: chuẩn F tra bảng ở p = 0,05, f<sub>1</sub> = 2, f<sub>2</sub> = 2; S<sub>pool</sub>: Độ lệch chuẩn chung của hai phương pháp; t<sub>tn</sub>: chuẩn t thực nghiệm; t<sub>tt</sub>: chuẩn t tra bảng ở p = 0,05, f = 4.

Kết quả bảng 6 cho thấy F<sub>tn</sub> < F<sub>tt</sub> và t<sub>tn</sub> < t<sub>tt</sub> (p > 0,05) không có sự sai khác giá trị trung bình và độ lặp lại của phương pháp về mặt thống kê khi xác định hàm lượng PA và IB trong mẫu thuốc theo phương pháp Kalman-Excel so với phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, hay nói cách khác kết quả phân tích PA và IB của hai phương pháp là đồng nhất. Như vậy, phương pháp xác định đồng thời PA và IB bằng phương pháp Kalman-Excel là đáng tin cậy.

#### 4. KẾT LUẬN

Kết quả phân tích dung dịch chuẩn phòng thí nghiệm và mẫu thuốc thực tế cho thấy các số liệu thu được có độ tin cậy cao, có thể sử dụng phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần kết hợp với thuật toán lọc Kalman viết trên phần mềm Excel để xác định đồng thời Paracetamol (PA) và Ibuprofen (IB) trong hỗn hợp mà không phải tách chúng ra khỏi nhau. Ưu điểm của phương pháp là tiến hành đơn giản, thời gian xác định nhanh, tiết kiệm chi phí so với các phương pháp phân tích thường dùng như HPLC. Kết quả áp dụng bước đầu phân tích trên mẫu thuốc thực tế cho thấy phương pháp này phù hợp với phương pháp tiêu chuẩn HPLC.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Trần Thúc Bình, Trần Tú Hiếu (2005), Định lượng đồng thời paracetamol và ibuprofen trong thuốc viên nén bằng phương pháp phân tích toàn phổ, *Tuyển tập Hội nghị Phân tích Hóa, Lý và Sinh học toàn quốc lần thứ II*, tr, 80-85.
- [2]. Trần Thúc Bình, Nguyễn Thị Quỳnh Trang, Nguyễn Thị Hồng Vân, (2017), Xác định đồng thời paracetamol và ibuprofen trong dược phẩm bằng phương pháp quang phổ đạo hàm, *Tạp chí Phân tích Hóa Lý Sinh* (Hội KHKT Phân tích Hóa, Lý & Sinh học VN), 22(2), tr. 8-16.
- [3]. Nguyễn Thị Quỳnh Trang, Trần Thúc Bình, Châu Viết Thạch(2017), Xác định đồng thời paracetamol và cafein trong hỗn hợp bằng phương pháp trắc quang kết hợp thuật toán lọc Kalman, *Tạp chí Phân tích Hóa Lý Sinh* (Hội KHKT Phân tích Hóa, Lý & Sinh học VN), 22(3), tr. 14 - 21.
- [4]. AOAC International (2012). AOAC® Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals.
- [5]. Ahmed Ashoura, Maha A. Hegazyb, Mohamed Abdel-Kawyb, Mohammad B. ElZeinyc (2015), "Simultaneous spectrophotometric determination of overlapping spectra of paracetamol and caffeine in laboratory prepared mixtures and pharmaceutical preparations using continuous wavelet and derivative transform", *Journal of Saudi Chemical Society*, Vol. 19, Issue 2, pp. 186-192.
- [6]. [Muhammad Ali Mallah, Syed Tufail Hussain Sherazi\*, Sarfaraz Ahmed Mahesar, Abdul Rauf Khaskheli, Simultaneous Quantification of Ibuprofen and Paracetamol in Tablet Formulations Using Transmission Fourier Transform Infrared Spectroscopy, *American Journal of Analytical Chemistry*, 2012, 3, pp. 503-511.  
<http://dx.doi.org/10.4236/ajac.2012.38067> Published Online August 2012  
(<http://www.SciRP.org/journal/ajac>)
- [7]. Prasanna Reddy Battu1\* and MS Reddy2, RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Paracetamol and Ibuprofen in Tablets, *Asian J. Research Chem.* 2(1): Jan.-March, 2009, pp.70-72.
- [8]. Taverniers, I.; De Loose, M.; Van Bockstaele, E. (2004). Trends in quality in the analytical laboratory. II. Analytical method validation and quality assurance. *TrAC Trends in*

Xác định đồng thời Paracetamol và Ibuprofen trong dược phẩm bằng phương pháp trắc quang phổ...

*Analytical Chemistry*, 23(8), pp. 535-552.

- [9]. Thompson, M.; Lowthian, P. J. (1995), A Horwitz-like function describes precision in a proficiency test, *Analyst*, 120(2), pp. 271-272.
- [10]. Vu Dang Hoang, Dong Thi Ha Ly, Nguyen Huu Tho, and Hue Minh Thi Nguyen, UV Spectrophotometric Simultaneous Determination of Paracetamol and Ibuprofen in Combined Tablets by Derivative and Wavelet Transforms, *The Scientific World Journal*, Volume 2014, Article ID 313609, 13 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/313609>
- [11]. Yu-Long Xie, Ji-Hong Wang, Yi-Zeng Liang and Ru-Qiun Yu (1992), Robust Kalman filter as a chemometric method for analytical data processing, *Analytica Chimica Acta*, 269(1992) 307-316
- [12]. Wan E.A and R. van der Merwe, The unscented Kalman filter for nonlinear estimation, in Proceedings of Symposium 2000 on Adaptive Systems for Signal Processing, *Communication and Control (AS-SPCC)*, IEEE, Lake Louise, Alberta, Canada, October 2000

## SIMULTANEOUS DETERMINATION OF PARACETAMOL AND IBUPROFEN IN PHARMACEUTICAL PRODUCTS BY FULL SPECTRUM SPECTROPHOTOMETRIC METHOD COMBINED WITH KALMAN FILTER ALGORITHM

Nguyen Thi Quynh Trang<sup>1\*</sup>, Tran Thuc Binh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sai Gon University

<sup>2</sup> University of Sciences, Hue University

\*Email: trangntm@sgu.edu.vn

### ABSTRACT

A procedure for simultaneous determination of paracetamol (PA) and ibuprofen (IB) in pharmaceutical products was established by the full spectrum spectrophotometric method combined with Kalman filter algorithm. Data import and calculations of the PA and IB concentrations in samples under study were carried out on the Microsoft-Excel 2016 coded by Visual basic for Applications (VBA) language. The procedure proved to be reliable with good repeatability (relative standard deviation (RSD) values fluctuated from 0.5% to 0.9% for both PA and IB, n = 3) and trueness (recovery variations were 99% - 103% for PA, and 99% - 104% for IB, n = 3) in terms of PA and IB analysis in three pharmaceutical products (Alaxan, Lopenca and Protamol). The obtained results were suitable to data defined by high performance liquid chromatography (HPLC).

**Keywords:** Kalman, paracetamol, ibuprofen.



**Nguyễn Thị Quỳnh Trang** sinh ngày 18/02/1982 tại Nghệ An. Năm 2004, bà tốt nghiệp cử nhân ngành Hóa tại Trường Đại học Vinh. Năm 2006, bà tốt nghiệp thạc sĩ chuyên ngành Hóa phân tích tại Trường Đại học Vinh. Từ năm 2007 đến nay, bà giảng dạy tại Trường Đại học Sài Gòn, TP. Hồ Chí Minh.

*Lĩnh vực nghiên cứu:* hóa phân tích, phân tích môi trường.



**Trần Thúc Bình** sinh ngày 22/04/1962 tại Hà Tĩnh. Năm 1988, ông tốt nghiệp cử nhân chuyên ngành Hóa tại Trường Đại học Tổng hợp Huế. Năm 2003, ông tốt nghiệp tiến sĩ chuyên ngành Hóa phân tích tại Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội. Năm 2010, ông được nhà nước công nhận Phó giáo sư chuyên ngành Hóa phân tích. Từ năm 1989 đến nay, ông giảng dạy tại Trường Đại học Tổng hợp Huế, nay là Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế.

*Lĩnh vực nghiên cứu:* hóa phân tích, phân tích quang phổ hấp thụ phân tử xác định đồng thời nhiều chất có phổ hấp thụ xen phủ nhau.

