

## Nghiên cứu dược chất paracetamol và aspirin bằng phương pháp quang phổ Raman

Studying paracetamol and aspirin medicine by Raman spectroscopy

*Luu Thị Lan Anh\**, *Nguyễn Ngọc Trung*

*Trường Đại học Bách khoa Hà Nội – Số 1, Đại Cồ Việt, Hai Bà Trưng, Hà Nội*

*Đến Tòa soạn: 15-2-2018; chấp nhận đăng: 28-9-2018*

### Tóm tắt

Phương pháp quang phổ Raman là phương pháp phân tích không phá hủy, không phải chuẩn bị mẫu. Gần đây kỹ thuật này đang được sử dụng để sàng lọc nhanh và phát hiện thuốc giả. Trong bài báo này, chúng tôi đã sử dụng phương pháp quang phổ tán xạ Raman nghiên cứu dược chất paracetamol và aspirin. Chúng tôi đã xây dựng 05 công thức bào chế các viên nén thử nghiệm có chứa hoạt chất paracetamol và aspirin (thành phần là 5%, 10%, 15%, 20%, 25% và 50%) với các loại tá dược phổ dụng trên thị trường tương ứng với 05 công thức. Trong công trình này, chúng tôi cũng nghiên cứu xây dựng quy trình phân tích định tính và khảo sát giới hạn phát hiện thành phần paracetamol và aspirin. Kết quả thu được có thể áp dụng để kiểm tra chất lượng thuốc trên thị trường.

Từ khóa: Quang phổ Raman, thuốc giả, paracetamol, aspirin

### Abstract

Raman spectral method is non-destructive analysis method, not sample preparation. This technique has recently been used for rapid test and for the detection of counterfeit drugs. In this article, we have used Raman spectral to study paracetamol and aspirin. We have developed five formulas for the preparation of paracetamol and aspirin active ingredients (5%, 10%, 15%, 20%, 25% and 50%) with types of excipient corresponding to 05 formulas. In this work, we also investigated the development of a qualitative analysis process and limited the detection of paracetamol and aspirin. The results can be used to test the quality of drugs in the market.

Keywords: Raman spectral, medicine counterfeit, paracetamol, aspirin

### 1. Giới thiệu

Tình hình thuốc giả ngày càng diễn biến phức tạp, số lượng thuốc trên thị trường ngày càng lớn, các phương pháp phân tích thông thường cho kết quả chính xác nhưng tốn nhiều thời gian. Để phát hiện được thuốc giả ở cả 4 trường hợp của Luật Dược 2016 cần phải kết hợp rất nhiều phương pháp phân tích khác nhau. Phương pháp quang phổ Raman là phương pháp phân tích không phá hủy, không phải chuẩn bị mẫu và phân tích nhanh. Do vậy gần đây kỹ thuật này đang được sử dụng để sàng lọc nhanh và phát hiện thuốc giả. Trên thế giới ứng dụng của quang phổ Raman tập trung chủ yếu vào phát hiện thuốc giả, thuốc nhái theo mục in, tá dược đặc trưng, dạng thù hình của dược chất [1-6].

Đau là một trong những triệu chứng thường gặp nhất, không chỉ với bệnh nhân nội trú mà cả với bệnh nhân ngoại trú. Việc sử dụng thuốc giảm đau hợp lý không chỉ giúp điều trị bệnh lý, cải thiện chất lượng

cuộc sống mà còn góp phần giúp bệnh nhân tuân thủ điều trị. Thuốc giảm đau hiện được Tổ chức Y tế Thế giới phân loại thành ba nhóm dựa trên tác dụng dược lý và hiệu quả điều trị: Nhóm I: trước đây gọi là thuốc giảm đau ngoại biên, gồm các loại thuốc như Paracetamol, Aspirin và thuốc chống viêm không steroid (NSAID) như ibuprofen ở liều giảm đau. Nhóm II: gồm các thuốc opioid yếu như Codein và Tramadol, thích hợp điều trị các cơn đau cường độ trung bình. Thuốc thường được bán trên thị trường kết hợp với một thuốc giảm đau ngoại biên. Nhóm III: gồm các thuốc opioid mạnh như Morphin, điều trị các cơn đau nghiêm trọng, dữ dội hoặc không có hiệu quả bởi các thuốc nhóm I và II.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng phương pháp quang phổ Raman nghiên cứu hai loại thuốc giảm đau nhóm I là Paracetamol và Aspirin để nghiên cứu. Đây là hai loại thuốc rất phổ biến đối với mọi người, có thể mua dễ dàng không cần đơn ở bất kỳ hiệu thuốc nào với chi phí thấp. Điều này rất thuận tiện cho việc sản xuất và lưu hành thuốc giả.

\* Địa chỉ liên hệ: Tel.: (+84) 989659488

Email: anh.luuthilan@hust.edu.vn

## 2. Thục nghiệm

Chất chuẩn và dược chất paracetamol và aspirin (Viện Kiểm nghiệm thuốc TW). Các tá dược sử dụng để chế tạo các công thức thuốc gồm: Aerosil; Avicel; Cross povidon; Magie stearat; Acid stearic; Natri croscarmlose; Natri laurylsulfat; Natri starch glycolat; Natri benzoat; PVP K90; Talc; Tinh bột mỳ, ngô, sắn. Mỗi viên có khối lượng 400 mg, mỗi hàm lượng chế tạo 20 viên. Quá trình chế tạo các công thức thuốc với thành phần tá dược của các mẫu thuốc phổ cập trên thị trường như sau: Trước tiên cân các tá dược theo khối lượng của từng công thức. Trộn placebo để đồng nhất tạo nên mẫu. Trộn dược chất vào placebo theo đúng các tỉ lệ dự kiến. Dập thẳng tạo viên đối với những mẫu tạo viên. Các mẫu viên tạo thành được kiểm tra chất lượng áp dụng tiêu chuẩn cơ sở của một số thuốc đang lưu hành trên thị trường và Dược điển Việt Nam 4. Công thức cho 01 viên với các hàm lượng tương ứng ở trên thể hiện trong bảng 1.

**Bảng 1.** Công thức cấu tạo cho 01 viên mô hình

| TT | Loại viên (%) | Khối lượng, 400mg |         |
|----|---------------|-------------------|---------|
|    |               | Dược chất         | Tá dược |
| 1  | 5             | 20                | 380     |
| 2  | 10            | 40                | 360     |
| 3  | 15            | 60                | 340     |
| 4  | 20            | 80                | 320     |
| 5  | 25            | 100               | 300     |
| 6  | 50            | 200               | 200     |

**Bảng 2.** Kết quả đánh giá độ lặp lại của các bộ phổ chuẩn Raman

| TT         | Hệ số tương đồng phổ (HQI) |              |
|------------|----------------------------|--------------|
|            | Paracetamol                | Aspirin      |
| Lần 1      | 99,10                      | 99,28        |
| Lần 2      | 99,06                      | 99,61        |
| Lần 3      | 99,09                      | 99,81        |
| Lần 4      | 99,28                      | 99,16        |
| Lần 5      | 99,46                      | 99,08        |
| Lần 6      | 99,38                      | 99,11        |
| Trung bình | <b>99,23</b>               | <b>99,34</b> |
| RSD (%)    | <b>0,17</b>                | <b>0,30</b>  |

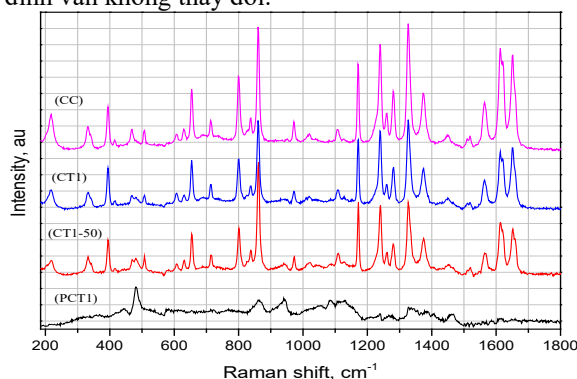
Phổ tán xạ Raman đo trên hệ Micro Raman RENISHAW với nguồn laser bước sóng 633 nm, công suất laser 25 W, hình ảnh mẫu đo thu được bởi kính hiển vi quang học LEICA N PLAN L50x/0.50.

## 3. Kết quả và thảo luận

Hệ số tương đồng phổ (HQI- Hit quality index) được thiết lập dựa trên cả vị trí và tỉ lệ cường độ các đỉnh phổ. Bảng 2 là kết quả các giá trị HQI và RSD (%) thu được khi đánh giá độ lặp lại của phương pháp thiết lập phổ chuẩn. Từ bảng 2, có thể dễ dàng nhận

thấy, giá trị HQI giữa các lần đo chất chuẩn so với phổ chuẩn đã thiết lập đều lớn hơn 99,0% và giá trị RSD đều nhỏ hơn 2,0%. Như vậy, các phổ đã thiết lập được chính là phổ của chất chuẩn cần đo.

Kết quả khảo sát phổ Raman của Paracetamol khi thay đổi hàm lượng dược chất trong viên nén mô hình công thức 1 biểu diễn trên Hình 1. Phổ Raman của paracetamol có cường độ giảm dần khi hàm lượng dược chất giảm. Khi giảm dần hàm lượng paracetamol, các đỉnh có cường độ thấp ở vùng dưới 800 cm<sup>-1</sup> bắt đầu mất dần, thay vào đó các đặc trưng của tá dược bắt đầu xuất hiện. Khi giảm dần hàm lượng dược chất, các đỉnh đặc trưng có cường độ lớn ở vùng 800 ÷ 1800 (cm<sup>-1</sup>) vẫn được giữ lại, tuy cường độ phổ giảm dần nhưng tỉ lệ cường độ phổ giữa các đỉnh vẫn không thay đổi.



**Hình 1.** Phổ Raman của Paracetamol khi thay đổi hàm lượng dược chất CT1

Bảng 3 dưới đây biểu diễn hệ số HQI đo trong các dải phổ khác nhau, trong đó: CT1 (Viên nén mô hình công thức 1), CT1-50 (Viên có hàm lượng dược chất 50%) và PCT1 (Viên placebo có công thức tương tự CT1). Dễ nhận thấy, hệ số HQI đều lớn hơn 90% trừ trường hợp CT1-50. Như vậy, với dược chất paracetamol, nên chọn dải từ 200 cm<sup>-1</sup> đến 1800 cm<sup>-1</sup> và aspirin là 200 ÷ 1800 cm<sup>-1</sup> làm vùng nhận dạng dược chất.

**Bảng 3.** Hệ số HQI so sánh phổ chuẩn paracetamol với phổ của dược chất và các mẫu viên theo vùng phổ được chọn

| Dải phổ, cm <sup>-1</sup> | Dược chất | CT1   | CT1-50 | PCT1    |
|---------------------------|-----------|-------|--------|---------|
| 120 ÷ 1800                | 99,93     | 94,45 | 88,23  | Âm tính |
| 800 ÷ 1800                | 99,95     | 96,52 | 92,44  | Âm tính |
| 1200 ÷ 1800               | 99,96     | 97,56 | 94,67  | Âm tính |

Kết quả thẩm định độ lặp lại của quy trình phân tích bằng phương pháp quang phổ Raman biểu diễn trong các bảng 4 và 5 với CT1-CT5 là các công thức viên nén, và PCT1-PCT5 là các mẫu placebo tương ứng với các công thức. Dễ nhận thấy độ lặp lại của phép đo đều rất cao. Như vậy, quy trình phân tích thiết lập là đáng tin cậy.

**Bảng 4.** Kết quả thẩm định độ lặp lại quy trình phân tích Paracetamol

| Mẫu    | Lần 1          | Lần 2 | Lần 3 | RSD, % | Mẫu    | Lần 1 | Lần 2 | Lần 3 | RSD % |
|--------|----------------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| CT1-50 | 99,55          | 99,43 | 99,81 | 0,20   | CT2-50 | 99,34 | 99,45 | 99,50 | 0,08  |
| CT1-25 | 95,80          | 95,37 | 95,08 | 0,38   | CT2-25 | 95,34 | 94,95 | 96,17 | 0,65  |
| CT1-20 | 95,29          | 95,17 | 95,14 | 0,08   | CT2-20 | 94,53 | 94,27 | 96,92 | 1,53  |
| CT1-15 | 95,99          | 95,90 | 95,71 | 0,15   | CT2-15 | 95,63 | 96,96 | 95,02 | 1,03  |
| CT1-10 | 95,56          | 96,43 | 96,42 | 0,52   | CT2-10 | 97,81 | 98,71 | 98,83 | 0,57  |
| CT1-5  | 95,81          | 95,81 | 95,81 | 0,00   | CT2-5  | 97,51 | 97,18 | 96,98 | 0,28  |
| CT3-50 | 97,29          | 97,98 | 97,18 | 0,44   | CT4-50 | 98,18 | 98,73 | 97,77 | 0,49  |
| CT3-25 | 97,01          | 96,82 | 97,08 | 0,14   | CT4-25 | 98,67 | 98,66 | 98,14 | 0,31  |
| CT3-20 | 97,98          | 98,45 | 97,68 | 0,40   | CT4-20 | 97,98 | 98,75 | 98,20 | 0,40  |
| CT3-15 | 97,83          | 97,81 | 97,68 | 0,08   | CT4-15 | 98,29 | 96,83 | 97,51 | 0,75  |
| CT3-10 | 97,73          | 97,63 | 97,20 | 0,29   | CT4-10 | 97,87 | 98,06 | 97,76 | 0,16  |
| CT3-5  | 98,57          | 98,91 | 98,30 | 0,31   | CT4-5  | 98,89 | 98,83 | 98,82 | 0,04  |
| CT5-50 | 99,67          | 99,79 | 99,48 | 0,16   | CT5-15 | 98,79 | 99,05 | 99,19 | 0,21  |
| CT5-25 | 98,73          | 98,19 | 98,57 | 0,28   | CT5-10 | 99,09 | 98,97 | 99,31 | 0,17  |
| CT5-20 | 99,30          | 99,10 | 99,78 | 0,35   | CT5-5  | 98,29 | 98,87 | 99,03 | 0,39  |
| PCT1-5 | <b>Âm tính</b> |       |       |        |        |       |       |       |       |

**Bảng 5.** Kết quả thẩm định độ lặp lại quy trình phân tích Aspirin

| Mẫu    | Lần 1          | Lần 2 | Lần 3 | RSD, % | Mẫu    | Lần 1 | Lần 2 | Lần 3 | RSD % |
|--------|----------------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| CT1-50 | 99,90          | 99,17 | 98,34 | 0,79   | CT2-50 | 99,09 | 99,08 | 99,89 | 0,47  |
| CT1-25 | 95,18          | 95,59 | 95,63 | 0,26   | CT2-25 | 96,12 | 95,92 | 96,25 | 0,17  |
| CT1-20 | 95,53          | 95,81 | 95,26 | 0,29   | CT2-20 | 96,79 | 95,11 | 96,40 | 0,91  |
| CT1-15 | 95,19          | 96,12 | 95,62 | 0,49   | CT2-15 | 96,16 | 96,44 | 96,50 | 0,19  |
| CT1-10 | 95,14          | 95,12 | 95,67 | 0,33   | CT2-10 | 96,67 | 95,62 | 96,55 | 0,60  |
| CT1-5  | 94,38          | 94,38 | 94,17 | 0,13   | CT2-5  | 95,86 | 96,44 | 96,51 | 0,37  |
| CT3-50 | 97,36          | 97,26 | 96,74 | 0,34   | CT4-50 | 96,82 | 97,85 | 97,88 | 0,62  |
| CT3-25 | 97,23          | 96,24 | 96,28 | 0,58   | CT4-25 | 97,87 | 97,29 | 96,98 | 0,46  |
| CT3-20 | 96,99          | 96,82 | 97,22 | 0,21   | CT4-20 | 98,04 | 98,18 | 98,20 | 0,09  |
| CT3-15 | 97,14          | 97,10 | 97,46 | 0,20   | CT4-15 | 97,53 | 95,02 | 97,99 | 1,65  |
| CT3-10 | 96,73          | 97,10 | 96,34 | 0,39   | CT4-10 | 97,52 | 98,67 | 97,66 | 0,64  |
| CT3-5  | 98,14          | 99,04 | 99,79 | 0,83   | CT4-5  | 98,84 | 99,05 | 99,07 | 0,13  |
| CT5-50 | 99,41          | 99,31 | 99,35 | 0,05   | CT5-15 | 96,19 | 95,79 | 97,31 | 0,82  |
| CT5-25 | 94,71          | 94,19 | 94,70 | 0,31   | CT5-10 | 94,19 | 95,19 | 94,67 | 0,53  |
| CT5-20 | 97,49          | 97,90 | 97,62 | 0,21   | CT5-5  | 94,79 | 94,91 | 94,51 | 0,22  |
| PCT1-5 | <b>Âm tính</b> |       |       |        |        |       |       |       |       |

**Bảng 6.** Kết quả khảo sát giới hạn phát hiện của quy trình phân tích Paracetamol

| Mẫu    | Giới hạn phát hiện |       | Mẫu    | Giới hạn phát hiện |       |
|--------|--------------------|-------|--------|--------------------|-------|
|        | Hàm lượng, %       | HQI   |        | Hàm lượng, %       | HQI   |
| CT1-50 | 50                 | 95,89 | CT2-50 | 50                 | 97,53 |
| CT1-25 | 25                 | 93,52 | CT2-25 | 25                 | 95,18 |
| CT1-20 | 20                 | 92,06 | CT2-20 | 20                 | 94,77 |
| CT1-15 | 15                 | 94,10 | CT2-15 | 15                 | 89,26 |
| CT1-10 | 10                 | 88,45 | CT2-10 | 10                 | 85,08 |
| CT1-5  | 5                  | 87,59 | CT2-5  | 5                  | 85,67 |
| CT3-50 | 50                 | 93,86 | CT4-50 | 50                 | 96,97 |
| CT3-25 | 25                 | 91,94 | CT4-25 | 25                 | 90,37 |
| CT3-20 | 20                 | 90,21 | CT4-20 | 20                 | 89,95 |
| CT3-15 | 15                 | 97,70 | CT4-15 | 15                 | 88,17 |
| CT3-10 | 10                 | 94,10 | CT4-10 | 10                 | 86,84 |
| CT3-5  | 5                  | 86,26 | CT4-5  | 5                  | 84,62 |
| CT5-50 | 50                 | 94,42 | CT5-15 | 15                 | 93,55 |
| CT5-25 | 25                 | 93,66 | CT5-10 | 10                 | 86,88 |
| CT5-20 | 20                 | 94,63 | CT5-5  | 5                  | 87,79 |

**Bảng 7.** Kết quả khảo sát giới hạn phát hiện của quy trình phân tích Aspirin

| <i>Mẫu</i> | <i>Giới hạn phát hiện</i> |            | <i>Mẫu</i> | <i>Giới hạn phát hiện</i> |            |
|------------|---------------------------|------------|------------|---------------------------|------------|
|            | <i>Hàm lượng, %</i>       | <i>HQI</i> |            | <i>Hàm lượng, %</i>       | <i>HQI</i> |
| CT1-50     | 50                        | 97,03      | CT2-50     | 50                        | 94,84      |
| CT1-25     | 25                        | 88,64      | CT2-25     | 25                        | 84,65      |
| CT1-20     | 20                        | 89,54      | CT2-20     | 20                        | 88,81      |
| CT1-15     | 15                        | 88,67      | CT2-15     | 15                        | 89,03      |
| CT1-10     | 10                        | 86,40      | CT2-10     | 10                        | 81,19      |
| CT1-5      | 5                         | 86,82      | CT2-5      | 5                         | 81,22      |
| CT3-50     | 50                        | 93,26      | CT4-50     | 50                        | 90,59      |
| CT3-25     | 25                        | 93,78      | CT4-25     | 25                        | 90,55      |
| CT3-20     | 20                        | 86,81      | CT4-20     | 20                        | 86,82      |
| CT3-15     | 15                        | 87,32      | CT4-15     | 15                        | 83,74      |
| CT3-10     | 10                        | 86,90      | CT4-10     | 10                        | 83,74      |
| CT3-5      | 5                         | 84,12      | CT4-5      | 5                         | 86,82      |
| CT5-50     | 50                        | 94,42      | CT5-15     | 15                        | 84,34      |
| CT5-25     | 25                        | 96,75      | CT5-10     | 10                        | 83,74      |
| CT5-20     | 20                        | 97,54      | CT5-5      | 5                         | 83,74      |

Bảng 6 và 7 tổng hợp kết quả khảo sát giới hạn phát hiện đối với các công thức viên nén thực nghiệm. Dễ nhận thấy, đối với các công thức viên nén thực nghiệm chứa dược chất paracetamol, giới hạn phát hiện được chất rất cao, có thể phát hiện ở ngưỡng 10% dược chất (CT3- bảng 6). Đối với dược chất aspirin thì ngưỡng phát hiện thấp hơn, cao nhất là 20% dược chất (CT5- bảng 7). Như vậy, các quy trình định tính trực tiếp bằng phương pháp quang phổ Raman có độ đặc hiệu và độ lặp lại cao. Trên nhiều nền mẫu khác nhau đã khảo sát, các quy trình trên đều cho hệ số HQI lớn và ở hàm lượng dược chất thực tế đang khảo sát, sự ảnh hưởng của tá dược lên phổ dược chất là không nhiều, có chăng chỉ là sự che phủ làm giảm một phần nhỏ cường độ phổ của dược chất. Ngưỡng phát hiện của dược chất paracetamol cao hơn so với aspirin.

**4. Kết luận**

Trong bài báo này, chúng tôi đã sử dụng phương pháp quang phổ tán xạ Raman nghiên cứu dược chất paracetamol và aspirin. Chúng tôi đã xây dựng 05 công thức bào chế các viên nén thử nghiệm có chứa dược chất paracetamol và aspirin (thành phần là 5%, 10%, 15%, 20%, 25% và 50%) với các tá dược phổ dụng trên thị trường tương ứng với 05 công thức. Chúng tôi cũng nghiên cứu xây dựng quy trình phân tích định tính và khảo sát giới hạn phát hiện thành phần paracetamol và aspirin. Kết quả thu được có thể áp dụng để kiểm tra chất lượng thuốc trên thị trường.

**Lời cảm ơn**

Công trình này được thực hiện với sự hỗ trợ về kinh phí của đề tài cấp bộ B2016-BKA-25.

**Tài liệu tham khảo**

- [1] A. Attaran, R. Bate, M. Kendal, Why and How to Make and International Crime of Medicine Counterfeiting, Journal of International Criminal Justice (2011) 1-30.
- [2] M.E. Auer, U.J. Griesser, J. Sawatzki, Qualitative and quantitative study of polymorphic forms in drug formulations by near infrared FT-Raman spectroscopy, Journal of Molecular Structure (2003) 307-317.
- [3] S.E. J. Bell, D.T. Burns, A.C. Dennis and J.S. Speers, Rapid analysis of ecstasy and related phenethylamines in seized tablets by Raman spectroscopy, Analyst 125 (2000) 541-544.
- [4] J. Arruabarrena, J. Coello, S. MasPOCH, Raman spectroscopy as a complementary tool to assess the content uniformity of dosage units in break-scored warfarin tablets, International Journal of Pharmaceutics 465 (2014) 299 - 305.
- [5] K. Buckley, P. Matousek, Recent advances in the application of transmission Raman spectroscopy to pharmaceutical analysis, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 55 (2011) 645 - 652.
- [6] A. Paudel, D. Rajjada, J. Rantanen, Raman spectroscopy in pharmaceutical product design, Advanced Drug Delivery Reviews 89 (2015) 3 - 20.