

NEW METHOD FOR DETERMINATION OF CHLORPHENIRAMINE MALEATE: THE COMBINED ACID- BASE TITRATION METHOD

Ngo Thi Thu¹

Phi Thi Tuyet Nhung²

Tran Thi Thu Cuc³

Vu Thi Tuyet Trang⁴

Vilaythong Phouvieng⁵

^{1, 2, 3, 4} Thanh Do University

⁵ Hanoi University of Business and Technology

Email: ¹ntthu@thanhdowni.edu.vn;

²pttnhung@thanhdowni.edu.vn; ³thucuc280801@gmail.com; ⁴vuthituyettrang11@gmail.com;

⁵VilaythongPhouvieng@gmail.com.

DOI: <https://doi.org/10.58902/tcnckhpt.v2i4.113>

Abstract:

Chlorpheniramine maleate is a synthetic alkylamine derivative belonging to the H₁ receptor antihistamine class, used in allergic reactions, hay fever, rhinitis, urticaria and asthma. Many pharmaceuticals containing chlorpheniramine maleate are available on the market, requiring adherence to stringent quality standards. Ensuring the quality of both the drug's raw materials and the final product is important. Presently, the Vietnamese Pharmacopoeia V outlines a quantitative determination method for chlorpheniramine maleate using a volumetric method in a non-aqueous environment. However, solvent extraction presents some drawbacks that includes environmental pollution, health effects and high costs. The report introduces a novel method for determination of chlorpheniramine maleate: a combined acid-base titration using cost-effective, environmentally friendly solvents, maintaining comparable accuracy to the traditional method described in the Vietnamese Pharmacopoeia V.

Keywords: *Chlorpheniramine maleate; Combined acid-base titration; Quantitative method for chlorpheniramine.*

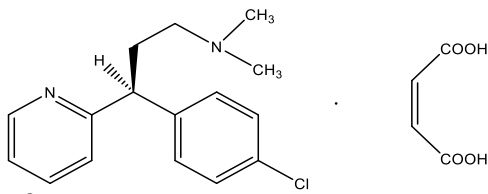
1. Giới thiệu

Theo Dược thư quốc gia Việt Nam, chlorpheniramine maleate là thuốc kháng histamin H₁ thế hệ thứ nhất, thuộc dẫn chất alkylamine. Thuốc cũng có tác dụng an thần (mức trung bình) nhưng cũng có thể kích thích nghịch thường (đặc biệt ở trẻ nhỏ), và kháng cholinergic. Chlorpheniramine làm giảm hoặc làm mất các tác dụng chính của histamin trong cơ thể bằng cách cạnh tranh phong bế có đảo ngược trên các thụ thể

H₁ ở các mô; thuốc không làm mất hoạt tính của histamin hoặc ngăn cản tổng hợp hoặc giải phóng histamin. Chlorpheniramine maleate được dùng chủ yếu để điều trị triệu chứng các bệnh dị ứng như viêm mũi dị ứng, mày đay và ngứa.

Công thức cấu tạo của chlorpheniramine maleate được mô tả trong “Hóa Dược 1” của Trần Tử An (2007).

Hình: Công thức hóa học của Chlorpheniramine maleate



2. Tổng quan nghiên cứu

Trên thế giới cũng như tại Việt Nam, việc nghiên cứu các phương pháp định lượng chlorpheniramine maleate mới cũng đã được triển khai, tuy nhiên số lượng các nghiên cứu định lượng chlorpheniramine maleate nguyên liệu còn hạn chế, chủ yếu là nghiên cứu định lượng chlorpheniramine maleate trong các dạng bào chế.

Theo Dược điển Mỹ (USP 39), chlorpheniramine maleate được định lượng theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. Phương pháp này có ưu điểm là độ chính xác và độ nhạy cao, cho kết quả nhanh, tuy nhiên đòi hỏi thiết bị, dung môi và hóa chất có giá thành cao.

Theo Dược điển Việt Nam V (ĐĐVN V), việc kiểm nghiệm chlorpheniramine maleate về tiêu chí định lượng được tiến hành theo phương pháp định lượng acid – base trong môi trường khan. Phương pháp này có nhược điểm là sử dụng các hóa chất như acid perchloric và acid acetic đặc là chất có khả năng bay hơi, gây ảnh hưởng đến sức khỏe của con người.

Bài báo này trình bày về nghiên cứu xây dựng một phương pháp định lượng chlorpheniramine maleate mới: phương pháp chuẩn độ acid kết hợp sử dụng dung môi rơ tiên, thân thiện với môi trường và có độ chính xác tương đương với phương pháp kinh điển đã được quy định trong Dược điển Việt Nam V.

3. Hóa chất, nội dung và phương pháp nghiên cứu

3.1. Hóa chất, thiết bị và dụng cụ

Hóa chất gồm: Chlorpheniramine maleate, acid hydrochloric (HCl), sodium hydroxide (NaOH), acid acetic (CH₃COOH), tím tinh thể, phenolphthalein, acid perchloric (HClO₄) và nước cất.

Thiết bị và dụng cụ gồm: Cân phân tích, bình

nón, cốc có mỏ, bình định mức, buret, pipet chính các các loại, phễu lọc và giấy lọc.

3.2. Nội dung nghiên cứu

- Xây dựng phương pháp định lượng chlorpheniramine maleate bằng phương pháp chuẩn độ acid kết hợp.

- So sánh độ chính xác của phương pháp vừa xây dựng với phương pháp chuẩn độ acid – base trong môi trường khan (ĐĐVN V).

3.3. Phương pháp nghiên cứu

3.3.1. Phương pháp acid – base trong môi trường khan

Cân 0,15g chế phẩm cho vào bình nón, thêm 25mL acid acetic đặc và 1 giọt chỉ thị tím tinh thể. Chuẩn độ bằng acid perchloric HClO₄ 0,1N đến khi xuất hiện màu xanh lá.

Tính kết quả:

1mL HClO₄ 0,1N tương ứng với 19,54mg chlorpheniramine maleate (ĐĐVN V).

Hàm lượng phần trăm chlorpheniramine maleate:

$$HL\% = \frac{19,54 \times a}{m_{cân}} \times 100\% \quad (1)$$

Trong đó:

HL%: Hàm lượng % của chlorpheniramine maleate (%).

a: Thể tích HClO₄ 0,1N đã dùng (mL - đọc trên buret).

m_{cân}: Khối lượng chlorpheniramine maleate đã cân (mg).

3.3.2. Phương pháp chuẩn độ acid kết hợp

Lần 1:

Cân 1,95g chế phẩm hòa tan trong cốc có mỏ với 30mL nước cất, chuyển vào bình định mức 50mL và định mức bằng nước cất đến vạch (dung dịch 1).

Hút chính xác 10mL dung dịch 1 cho vào bình nón, thêm chính xác 25mL NaOH 0,1N, lắc kỹ 5 phút, lọc thu dịch lọc, thêm 2 giọt chỉ thị phenolphthalein và chuẩn độ NaOH dư bằng dung dịch HCl 0,1N đến khi mất màu hồng. Làm 20 lần, xử lý thống kê.

Lần 2:

Cân 1,95g chế phẩm hòa tan trong cốc có mỏ với 30mL nước cất, chuyển vào bình định mức 50mL và định mức bằng nước cất đến vạch (dung dịch 1).

Hút chính xác 10mL dung dịch 1 cho vào bình nón, thêm chính xác 25mL NaOH 0,1N, lắc kỹ 10 phút, lọc thu dịch lọc, thêm 2 giọt chỉ thị phenolphthalein và chuẩn độ NaOH dư bằng dung dịch HCl 0,1N đến khi mất màu hồng. Làm 20 lần, xử lý thống kê.

Tính kết quả:

Hàm lượng phần trăm chlorpheniramine maleate:

$$HL\% = \frac{390,9 \times \frac{25-b}{2} \times 0,1 \times 10^{-3}}{\frac{m_{cân}}{5}} \times 100\% \quad (2)$$

Trong đó:

HL%: Hàm lượng % của chlorpheniramine maleate (%).

b: Thể tích dung dịch HCl 0,1N đã dùng (mL - đọc trên buret).

$m_{cân}$: Khối lượng chlorpheniramine maleate đã cân (mg).

4. Kết quả nghiên cứu

Bảng: Kết quả định lượng chlorpheniramine maleate

Chỉ tiêu	Phương pháp chuẩn độ acid-base trong môi trường khan	Phương pháp chuẩn độ acid kết hợp lần 1	Phương pháp chuẩn độ acid kết hợp lần 2
H_{tb} (%)	100,9387	99,7469	100,7776
SD	1,6713	0,6542	0,4665
e	0,8014	0,3137	0,2237
RSD (%)	1,6962	0,6466	0,4656

Chú thích:

H_{tb} (%): Hàm lượng % trung bình của chlorpheniramine maleate (%)

SD: Độ lệch chuẩn

RSD: Độ lệch chuẩn tương đối

e: Giới hạn tin cậy

5. Bàn luận

5.1. Về kết quả nghiên cứu

Phương pháp chuẩn độ acid kết hợp lần 2 cho kết quả hàm lượng trung bình của chlorpheniramine maleate lớn hơn phương pháp chuẩn độ acid kết hợp lần 1, có thể do khi lắc kỹ thêm 5 phút, chlorpheniramine maleate vẫn tiếp tục phản ứng với dung dịch NaOH. Đồng thời, khi lắc thêm 5 phút cũng cho độ lệch chuẩn SD và giới hạn tin cậy e giảm đi, chứng tỏ khi lắc thêm 5 phút sẽ cho kết quả chính xác hơn.

Phương pháp chuẩn độ acid – base trong môi trường khan và chuẩn độ acid kết hợp cho hàm lượng phần trăm chlorpheniramine maleate gần tương đương nhau và kết quả hàm lượng phần trăm của chlorpheniramine maleate theo 2 phương pháp đều nằm trong giới hạn yêu cầu là từ 90,0% đến 110,0% (Dược điển Việt Nam V).

Các chỉ số SD, e, RSD của phương pháp đo acid trong môi trường khan đều lớn hơn phương pháp chuẩn độ acid kết hợp, chứng tỏ phương

pháp chuẩn độ acid kết hợp cho kết quả chính xác hơn.

5.2. Về ưu, nhược điểm của các phương pháp định lượng

5.2.1. Phương pháp chuẩn độ acid-base trong môi trường khan

Ưu điểm:

Phương pháp chuẩn độ acid-base trong môi trường khan chuẩn độ được acid hay base hữu cơ có trọng lượng phân tử cao và độ hòa tan giới hạn trong nước.

Phát hiện được điểm kết thúc khi định lượng các hợp chất hữu cơ có tính acid hay base rất yếu như amin thơm, phenol, muối của acid carboxylic và acid vô cơ.

Không yêu cầu chất chuẩn khi định lượng.

Nhược điểm:

Dung môi có giá thành cao, bay hơi và độc: acid perchloric và acid acetic đặc đều độc và bay hơi.

Dung môi có hệ số giãn nở nước lớn, do đó

phải chứa trong bình có kiểm tra nhiệt độ của thuốc thử để tránh sai số khi đo thể tích.

Acid perchloric khá mạnh làm cho pH của dung dịch đem đi chuẩn độ (dung dịch thử) bị thay đổi đột ngột, nên việc xác định điểm tương đương khó hơn phương pháp chuẩn độ acid kết hợp.

5.2.2. Phương pháp chuẩn độ acid kết hợp

Ưu điểm:

Sử dụng dung dịch NaOH và HCl 0,1N không gây độc, không bay hơi, rẻ tiền và rất phổ biến tại các phòng thí nghiệm.

Các bước pha dung dịch NaOH và HCl 0,1N khá dễ dàng và không yêu cầu trang thiết bị phức tạp.

Quá trình chuẩn độ đơn giản, kết quả thu được chính xác.

Không yêu cầu chất chuẩn khi định lượng.

Nhược điểm:

Có thể sai số bởi nhiều yếu tố như dụng cụ, quá trình pha dung dịch, sai lệch điểm tương đương do mắt người nhìn.

5.3. Về những sai số có thể gặp phải trong quá trình thực nghiệm

Bất kỳ quá trình thực nghiệm nào đều gặp phải những sai số. Phương pháp định lượng chlorpheniramine maleate bằng phương pháp chuẩn độ acid-base trong môi trường khan và phương pháp chuẩn độ acid kết hợp cũng không ngoại lệ. Một số sai số có thể gặp phải đó là:

- Sai số hệ thống:

Sai số do dụng cụ như: dụng cụ chưa được chuẩn hoá, thiết bị phân tích sai, môi trường.

Sai số do người phân tích như: mắt nhìn không chính xác, cầu thả trong thực nghiệm, sử dụng

khoảng nồng độ phân tích không phù hợp. Cách lấy mẫu, dùng dung dịch chuẩn sai, hoá chất không có nguồn gốc rõ ràng, ...

- Sai số ngẫu nhiên:

Khách quan: điều kiện môi trường làm thực nghiệm, đại lượng đo có độ chính xác giới hạn, ...

Chủ quan: thao tác thí nghiệm không chuẩn xác (có thể gây ra giá trị bất thường), thành phần chất nghiên cứu không đồng nhất, ...

Trong nghiên cứu này, các thao tác được tiến hành một cách cẩn thận, tỉ mỉ, sử dụng các thiết bị, dụng cụ có độ chính xác cao, hóa chất có nguồn gốc rõ ràng, tiến hành thí nghiệm nhiều lần và xử lý thống kê, do đó hạn chế được các sai số trong kết quả thực nghiệm.

6. Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng được một phương pháp định lượng chlorpheniramine maleate mới: phương pháp chuẩn độ acid kết hợp và đã chứng minh được tính chính xác của phương pháp này. Đây là phương pháp có ưu điểm sử dụng dung môi rẻ tiền, thân thiện với môi trường, quy trình đơn giản không đòi hỏi thiết bị, thích hợp cho việc định lượng chlorpheniramine maleate trong phòng thí nghiệm, có thể ứng dụng trong thực hành môn Kiểm nghiệm dược phẩm và Hóa dược tại các Trường Đại học và Cao đẳng có đào tạo ngành Dược sĩ hoặc Hóa dược.

Ngoài phương pháp trên, hiện nay rất cần tiếp tục nghiên cứu xây dựng phương pháp định lượng chlorpheniramine maleate bằng quang phổ hấp thụ tử ngoại – khả kiến để làm phong phú thêm các phương pháp định lượng chlorpheniramine maleate.

Tài liệu tham khảo

An, T. T. (2007). *Hoa dược I*, (245-248). Hà Nội: NXB Y học.
Bo Y Te. (2002). *Dược thu quốc gia Việt Nam*, (694-696). Hà Nội: NXB Y học.

Bo Y Te. (2016). *Dược điển Việt Nam V*, (261). Hà Nội: NXB Y học.
United States Pharmacopeia 39, .823

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG CHLORPHENIRAMINE MALEATE MỚI: PHƯƠNG PHÁP CHUẨN ĐỘ ACID KẾT HỢP

Ngô Thị Thu¹
Phí Thị Tuyết Nhung²
Trần Thị Thu Cúc³
Vũ Thị Tuyết Trang⁴
Vilaythong Phouvieng⁵

^{1, 2, 3, 4}Trường Đại học Thành Đô

⁵Trường Đại học Kinh Doanh và Công nghệ Hà Nội

Email: ¹ntthu@thanhdowni.edu.vn; ²pttnhung@thanhdowni.edu.vn; ³thucuc280801@gmail.com;
⁴vuthituyettrang11@gmail.com; ⁵VilaythongPhouvieng@gmail.com.

DOI: <https://doi.org/10.58902/tcnckhpt.v2i4.113>

Tóm tắt:

Chlorpheniramine maleate là một dẫn xuất alkylamine tổng hợp thuộc nhóm thuốc kháng histamin trên thụ thể H₁, được sử dụng trong các phản ứng dị ứng, sốt mùa hè, viêm mũi, nổi mề đay và hen suyễn. Trên thị trường hiện nay có rất nhiều biệt dược có chứa hoạt chất Chlorpheniramine maleate. Thuốc được đưa ra thị trường phải đảm bảo về tất cả các tiêu chuẩn chất lượng. Do vậy, việc kiểm tra chất lượng nguyên liệu làm thuốc cũng như thành phẩm là nhiệm vụ rất quan trọng. Hiện nay, trong Dược điển Việt Nam V (ĐĐVN V) mới chỉ trình bày phương pháp định lượng Chlorpheniramine maleate bằng phương pháp chuẩn độ acid-base trong môi trường khan. Nhược điểm của phương pháp này là hóa chất dung môi gây ô nhiễm môi trường, ảnh hưởng sức khỏe và có giá thành cao. Bài báo này trình bày về nghiên cứu một phương pháp định lượng chlorpheniramine maleate mới: phương pháp chuẩn độ acid kết hợp với dung môi rẻ tiền, thân thiện với môi trường và có độ chính xác tương đương với phương pháp kinh điển được nêu trong Dược điển Việt Nam V.

Từ khóa: *Chlorpheniramine maleate; Chuẩn độ acid kết hợp; Phương pháp định lượng chlorpheniramine.*