

Điều chế siro ho chứa dextromethorphan HBr, promethazin HCl và sơ bộ theo dõi độ ổn định

Phạm Toàn Quyền, Đỗ Hoàng Hân, Nguyễn Nhân Hậu, Lê Minh Trí*



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

TÓM TẮT

Ho là triệu chứng phổ biến do nhiều nguyên nhân gây ra, triệu chứng này kéo dài gây ra nhiều bất tiện cho người bệnh. Hai hoạt chất dextromethorphan và promethazin thường được dùng trong điều trị ho với nhiều ưu điểm như tăng hiệu quả trị liệu, hạn chế nhược điểm của từng hoạt chất riêng biệt, đồng thời, tăng tuân thủ điều trị đối với nhóm đối tượng trẻ em hay bệnh nhân khó nuốt. Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có sản phẩm nào phối hợp chung hai hoạt chất này được sản xuất mà chỉ có thể nhập khẩu từ nước ngoài. Nghiên cứu đã được tiến hành để xây dựng công thức và quy trình bào chế siro chứa đồng thời 15 mg dextromethorphan (dex) và 6,25 mg promethazin (pro) trong mỗi 5 ml phù hợp với điều kiện nội địa. Chế phẩm được đánh giá dựa trên các chỉ tiêu chất lượng như: cảm quan, pH, tỷ trọng, giới hạn nhiễm khuẩn, nồng độ cồn, định tính, định lượng. Nghiên cứu sơ bộ độ ổn định đã cho thấy chế phẩm vẫn ổn định sau 6 tháng bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc (nhiệt độ 40 ± 2 °C và độ ẩm $75 \pm 5\%$). Quy trình và công thức đã xây dựng có thể sử dụng cho các nghiên cứu với quy mô sản xuất lớn.

Từ khóa: Dextromethorphan HBr, Promethazin HCl, siro, điều chế, độ ổn định

MỞ ĐẦU

Ho là một biểu hiện thường gặp khi không khí ô nhiễm (khói bụi, khí độc, phấn hoa,...) hay trong các bệnh lý về đường hô hấp có sự tăng tiết chất nhày (cảm cúm, cảm lạnh, viêm phế quản, viêm phổi,...) dẫn đến thần kinh tận cùng trong tế bào niêm mạc bị kích thích gây ra phản xạ co thắt nhằm làm thông thoáng đường thở. Triệu chứng này kéo dài có thể dẫn đến đau ngực, mệt mỏi, chóng mặt, mất kiểm soát cơ bàng quang làm ảnh hưởng đến giấc ngủ và cuộc sống của người bệnh. Việc kết hợp hai hoạt chất dextromethorphan HBr (tác động lên trung tâm ho ở hành não) và promethazin HCl (kháng histamin và có tác dụng an thần)¹ trong các chế phẩm uống để điều trị các triệu chứng ho, dị ứng đã được FDA (Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) chấp thuận cho phép lưu hành trên thị trường² với nhiều ưu điểm như giảm thiểu chi phí, thích hợp cho nhiều đối tượng kể cả trẻ em và bệnh nhân khó nuốt, quá trình hấp thu thuốc nhanh, hạn chế được nhược điểm của từng chế phẩm riêng biệt mà vẫn giữ được hiệu quả trị liệu. Tuy nhiên, tại Việt Nam hiện nay, chưa có công ty sản xuất chế phẩm cũng như chưa có các tài liệu nghiên cứu bào chế về các dạng thuốc tương tự chứa cả hai hoạt chất trên được công bố. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm tìm ra công thức và quy trình bào chế siro chứa đồng thời 15 mg dextromethorphan (dex) và 6,25 mg promethazin (pro)

trong mỗi 5 ml phù hợp với điều kiện trong nước.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Nguyên liệu

Dùng trong bào chế: dextromethorphan HBr và promethazin HCl đạt tiêu chuẩn BP (Atompharma, Ấn Độ). Quinolin yellow (D&C yellow No.10) và Sunset yellow FCF (FD&C yellow No.6) là các phụ gia được phép sử dụng trong thực phẩm (UCCL, Ấn Độ). Sucrose, natri benzoat, methylparaben, propylparaben, acid ascorbic đạt tiêu chuẩn cơ sở (Himedia, Ấn Độ).

Dùng trong kiểm nghiệm: natri lauryl sulfat, amoni acetat, acid acetic băng đạt tiêu chuẩn phân tích (Fisher, Mỹ); acetonitril, nước đạt tiêu chuẩn dùng cho HPLC (Merk, Đức). Chất chuẩn đối chiếu dextromethorphan HBr (hàm lượng 94,4%, số lô thay thế QT015 121117), promethazin HCl (hàm lượng 99,4%, số lô hiện hành QT108 070420) do Viện Kiểm nghiệm Thuốc TP. Hồ Chí Minh cung cấp với hàm lượng được tính trên chế phẩm nguyên trạng.

Trang thiết bị

Cân phân tích 4 số Mettler Toledo (Thụy Sĩ); Bể lọc siêu âm Elma (Anh); Máy đo pH Mettler Toledo (Mỹ)

Khoa Y, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Lê Minh Trí, Khoa Y, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: leminhtri@ump.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 10-6-2021
- Ngày chấp nhận: 18-8-2021
- Ngày đăng: 25-8-2021

DOI: 10.32508/stdjhs.v2i2.474



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Trích dẫn bài báo này: Quyền P T, Hân D H, Hậu N N, Trí L M. **Điều chế siro ho chứa dextromethorphan HBr, promethazin HCl và sơ bộ theo dõi độ ổn định.** *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(2):214-221.

- Thủy Sĩ); Máy đo tỷ trọng Kruss (Đức); Máy cất nước 2 lần Haminton (Anh); Tủ vi khí hậu Jeiotech (Hàn Quốc); Hệ thống HPLC Shimadzu LC-2030 đầu dò PDA (Nhật); cột sắc ký pha đảo Phenomenex RP C18 (250 x 4,6 mm; 5 μ m); Bộ lọc chân không Advantec 0,45 μ m (Nhật); Màng lọc PP 25 μ m; các dụng cụ thủy tinh khác đạt tiêu chuẩn phân tích (ISO 4787:2010).

Phương pháp nghiên cứu

Xây dựng công thức và quy trình bào chế

Hòa tan natri benzoat, acid ascoric trong nước, khuấy đều. Sucrose được thêm từ từ vào hỗn hợp trên, vừa siêu âm vừa khuấy cho đến khi tan hoàn toàn. Thêm dung dịch chứa methyparaben, propylparaben, dextromethorphan HBr và promethazin HCl (tính theo chế phẩm nguyên trạng) đã được hòa tan trong ethanol 96% vào, khuấy đều. Thêm tá dược màu, bổ sung nước đủ 60 ml, khuấy đều, lọc, đóng chai, bảo quản.

Sau đó, khảo sát lần lượt các công thức dựa trên các chỉ tiêu:

Tính chất: được quan sát một cách ước lượng theo cảm quan; độ trong được xác định bằng cách so sánh với các hỗn dịch đối chiếu theo phụ lục 9.2 ĐVN V. Chuẩn bị hỗn dịch đục gốc (25 ml dung dịch hydrazin sulfat và 25 ml dung dịch hexamethylentetramin, lắc kỹ, để yên 24 giờ), pha loãng 15 ml hỗn dịch đục gốc thành 1000 ml với nước để được chuẩn đục. Các hỗn dịch đối chiếu từ I tới IV được pha trộn giữa chuẩn đục và nước với các tỷ lệ khác nhau³. Tiến hành so sánh các dung dịch trong ống nghiệm, quan sát chất lỏng từ trên xuống, trên nền đen, dưới ánh sáng ban ngày.

Tỷ trọng: thực hiện bằng phương pháp dùng picnomet³. Cân chính xác lần lượt: picnomet rỗng, khô và sạch; picnomet chứa chế phẩm; picnomet chứa nước cất ở 20 °C. Tính tỷ trọng d_{20}^{20} . Phương pháp này cho kết quả với 4 chữ số lẻ thập phân.

pH: xác định bằng máy đo pH điện cực thủy tinh trong cùng 1 điều kiện nhiệt độ³. Máy được hiệu chỉnh và vận hành theo chỉ dẫn của nhà sản xuất trước khi khảo sát. Mỗi dung dịch đo 3 lần, tính kết quả trung bình.

Giới hạn nhiễm khuẩn: sử dụng phương pháp đĩa thạch. Đánh giá theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V.

Tổng số vi sinh vật: Thực hiện trên 1 mẫu (10 ml), cấy chủng và pha loãng. Thêm vào mỗi đĩa petri 1 ml mẫu thử sau khi cấy chủng vào 15 – 20 ml môi trường thạch casein đậu tương hoặc môi trường thạch Sabouraud-dextrose, có nhiệt độ không quá 45 °C. Ủ đĩa môi trường thạch casein đậu tương ở 30 – 35 °C

trong 3 – 5 ngày và ủ đĩa môi trường thạch Sabouraud – dextrose ở 20 – 25 °C trong 5 – 7 ngày.

Escherichia coli: Thực hiện trên 1 mẫu (1 ml), thêm 1 lượng tương ứng 1 ml mẫu thử vào môi trường lỏng casein đậu tương và ủ ở 30 - 35 °C trong 18 - 24 giờ. Sau đó cấy chuyển 1 ml môi trường lỏng casein đậu tương qua 100 ml môi trường lỏng MacConkey, ủ ở 42 - 44 °C trong 24 - 48 giờ. Tiếp tục cấy chuyển sang môi trường thạch MacConkey và ủ ở 30 - 35 °C trong 18 - 72 giờ.

Định tính, định lượng: tiến hành theo phương pháp HPLC⁴.

Điều kiện sắc ký: Bước sóng phát hiện: 280 nm, tốc độ dòng: 1,2 ml/min, nhiệt độ: 25 °C, thể tích tiêm: 20 μ l

Chuẩn bị pha động: hòa tan 3,11 g natri lauryl sulfat trong hỗn hợp bao gồm 350 ml nước và 650 ml acetonitril, thêm 0,56 g amoni acetat. Điều chỉnh pH = 3 bằng acid acetic băng.

Chuẩn bị mẫu chuẩn : cân chính xác 30 mg dextromethorphan HBr và 12,5 mg promethazin HCl hòa tan vừa đủ trong 25 ml pha động. Lấy 1 ml dung dịch này pha loãng thành 10 ml bằng pha động. Nồng độ chuẩn thu được là 0,12 mg/ml đối với dextromethorphan HBr và 0,05 mg/ml đối với promethazin HCl.

Chuẩn bị mẫu thử siro : 1 ml siro được pha loãng trong vừa đủ 25 ml pha động, dung dịch sau khi pha loãng được tiêm vào hệ thống HPLC.

Theo dõi độ ổn định⁵

Chế phẩm từ các công thức khảo sát được đóng vào 4 chai thủy tinh nâu có nắp bằng HDPE đậy kín, mỗi chai chứa 60 ml siro và được bảo quản ở điều kiện lão hóa cấp tốc (40 \pm 2 °C, độ ẩm 75 \pm 5%), tần suất lấy mẫu là 4 lần tại các thời điểm 0, 1, 3, 6 tháng. Mỗi thời điểm lấy mẫu 1 chai và tiến hành khảo sát, đánh giá các chỉ tiêu chất lượng. Đối với định lượng, trình tự thực hiện cụ thể: xác định hàm lượng hoạt chất theo thời gian và bậc của phản ứng phân hủy thuốc, tính hằng số vận tốc tại thời điểm t (tháng) để có hằng số vận tốc trung bình, sau đó tính tuổi thọ của từng hoạt chất theo phương pháp Van't Hoff ở 30 °C rồi suy ra hạn dùng của thuốc.

KẾT QUẢ

Xây dựng công thức

Sau khi lựa chọn các tá dược và hoàn thiện quy trình bào chế siro, tiến hành khảo sát các tỷ lệ tá dược khác nhau để xây dựng công thức hoàn chỉnh cho chế phẩm, các công thức được thể hiện ở Bảng 1.

Kết quả khảo sát các công thức sau 1 tháng bảo quản trong chai thủy tinh nâu với nắp đậy kín bằng HDPE

Bảng 1: Các công thức khảo sát

	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
Dextromethorpha HBr (%)	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Promethazin HCl (%)	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125	0,125
Acid ascorbic (%)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,1	0,2	0,2	0,1	0,1
Natri benzoat (%)	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3	0,15
Methylparaben (%)	-	0,01	0,15	0,135	0,135	0,135	0,135	0,135	0,135
Propylparaben (%)	-	-	-	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015
Sucrose (% kl/lt)	47	47	47	47	47	47	47	47	47
Ethanol 96% (%)	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Tá dược màu (D&C No.10 và FD&C No.6)	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Nước cất vđ (ml)	60	60	60	60	60	60	60	60	60
Màu sắc	Đổi màu	Đổi màu	Đổi màu	Đổi màu	Không đổi	Không đổi	Không đổi	Không đổi	Không đổi
Độ trong	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt	Trong suốt
Mùi vị	Không hiện	Không hiện	Không hiện	Không hiện	Thực	Có vị chua	Có vị chua	Có vị đắng	Không có vị lạ

ở điều kiện lão hóa cấp tốc nhiệt độ $40 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm $75 \pm 5\%$ cho thấy công thức 1, 2, 3, 4 bị biến đổi cảm quan về màu chế phẩm; công thức F6 và F7 có vị chua; công thức F8 gây ra vị đắng. Do đó, lựa chọn công thức F5 và F9 không bị biến đổi về màu chế phẩm, trong suốt và không có vị lạ để tiếp tục đánh giá trong các thử nghiệm tiếp theo.

Các chỉ tiêu về thử giới hạn nhiễm khuẩn, tỷ trọng, pH của công thức F5 và F9 sau khi tiến hành với thông số được thể hiện ở Bảng 2.

Kết quả thử giới hạn nhiễm khuẩn khi bảo quản đến tháng thứ 6 cho thấy, công thức F5 không đạt yêu cầu do có sự xuất hiện của *E.coli* và nấm. Trong khi đó, công thức F9 không thấy sự xuất hiện của vi sinh vật. Vì vậy, sử dụng công thức F9 để tiếp tục tiến hành các bước khảo sát tiếp theo.

Ứng dụng phương pháp HPLC để định tính và định lượng đồng thời 2 hoạt chất dextromethorphan và promethazin trong chế phẩm đã bào chế theo công thức 9, kết quả được thể hiện trong các sắc ký đồ Hình 1 và Hình 2.

Pic của của hai hoạt chất trên sắc ký đồ trong mẫu thử siro có thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu của mẫu chuẩn hỗn hợp dextromethorphan HBr (7,479 so với 7,499) và promethazin HCl (9,013 so với 9,043). Hàm lượng dextromethorphan HBr và promethazin HCl so với mẫu chuẩn tính theo diện tích pic lần lượt là 102,60% và 99,11%.

Kết quả này cho thấy chế phẩm đạt yêu cầu về định tính, định lượng. Kết hợp toàn bộ các chỉ tiêu, nhóm nghiên cứu lựa chọn công thức F9 làm công thức hoàn chỉnh cuối cùng cho chế phẩm siro chứa đồng thời hai hoạt chất dextromethorphan HBr và promethazin HCl để tiếp tục nghiên cứu sơ bộ độ ổn định.

Theo dõi độ ổn định

Tiến hành lưu mẫu công thức F9 trong 06 tháng tiếp theo dưới điều kiện lão hóa cấp tốc, đồng thời kiểm nghiệm siro theo mức tiêu chuẩn để xuất để đánh giá chính xác hơn về độ ổn định. Kết quả nghiên cứu độ ổn định của thành phẩm theo thời gian trong điều kiện lão hóa cấp tốc được thể hiện ở Bảng 3 và các sắc ký đồ ở Hình 3.

Kết quả sau 06 tháng bảo quản cho thấy, chất lượng sản phẩm gần như không thay đổi so với thời điểm ban đầu.

Biểu đồ Hình 4 thể hiện phương trình hồi quy có $R^2 < 0,998$ cho thấy đây là phản ứng bậc 1⁵ và chế phẩm đạt độ ổn định trong điều kiện bảo quản lão hóa cấp tốc đến tháng thứ 6.

Hạn dùng của chế phẩm được xác định bằng phương trình Van't Hoff.

Hằng số vận tốc K được tính theo công thức⁶:

$$K = \frac{-2,303 \times \log \frac{C}{C_0}}{Dt}$$

Trong đó:

K: hằng số vận tốc

C: nồng độ ở từng thời điểm lão hóa

C₀: nồng độ ban đầu

Dt: khoảng cách giữa thời điểm ban đầu và lão hóa

Từ công thức trên, tính được: K₁, K₃, K₆ tương ứng với 1,3,6 tháng lão hóa. Suy ra được K_{tb}. Tuổi thọ của thuốc được tính theo công thức:

$$t_{(90)} = \frac{k \times 0,1053}{K_{tb}}$$

Trong đó:

t₍₉₀₎: tuổi thọ thuốc khi nồng độ còn 90% so với ban đầu (tháng)

k: hệ số Van't Hoff với $k = 2^{(\Delta t/10)}$

$\Delta t = t_2 - t_1$ với t₂ là nhiệt độ lão hóa cấp tốc, t₁ là nhiệt độ bảo quản mong muốn.

Căn cứ vào hàm lượng theo thời gian, tuổi thọ của từng hoạt chất trong chế phẩm khi bảo quản ở nhiệt độ 30 °C được tính cụ thể: t₍₉₀₎ dextromethorphan HBr = 25,551 (tháng) và t₍₉₀₎ promethazin HCl = 19,252 (tháng). Trường hợp bảo quản ở 25 °C: t₍₉₀₎ dextromethorphan HBr = 36,134 (tháng) và t₍₉₀₎ promethazin HCl = 27,227 (tháng).

THẢO LUẬN

Các chế phẩm đơn thành phần hay dạng phối hợp có chứa hoạt chất dextromethorphan HBr và promethazin HCl trên thị trường được sản xuất với hàm lượng thuốc tương ứng lần lượt là 15 mg và 6,25 mg trong mỗi 5 ml siro hoặc dung dịch uống. Nồng độ này phù hợp với liều lượng ở mỗi lần dùng cho cả trẻ em và người lớn, mức thể tích thuận tiện cho đường uống và hạn chế được những vấn đề không mong muốn có thể xảy ra^{1,3}.

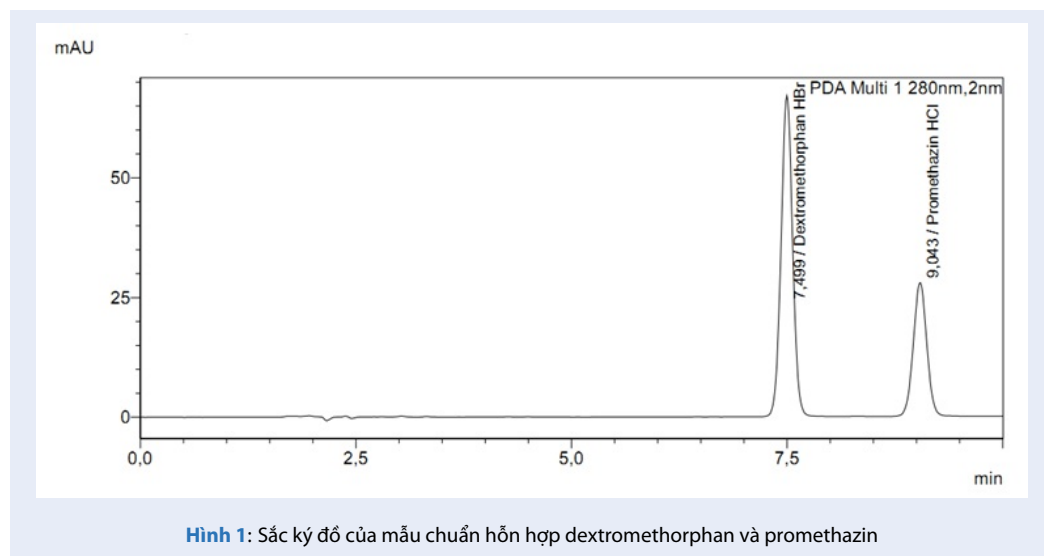
Kết quả sử dụng sucrose ở nồng độ 47% làm tăng tỷ trọng để tạo độ nhớt vừa phải cho chế phẩm, giúp bệnh nhân dễ dàng chia liều khi uống, đồng thời che giấu được mùi vị khó chịu của hoạt chất.

Các tá dược đã dùng trong công thức bào chế đều không tương kỵ lẫn nhau và không tương kỵ với dược chất, cũng như nằm trong giới hạn an toàn về độc tính. Trường hợp bệnh nhân sử dụng liều lượng chế phẩm tối đa hoặc quá liều (gấp 2 lần liều lượng cho phép mỗi ngày) thì nồng độ các tá dược vẫn đảm bảo nằm dưới ngưỡng liều được phép sử dụng tối đa hàng ngày^{7,8}.

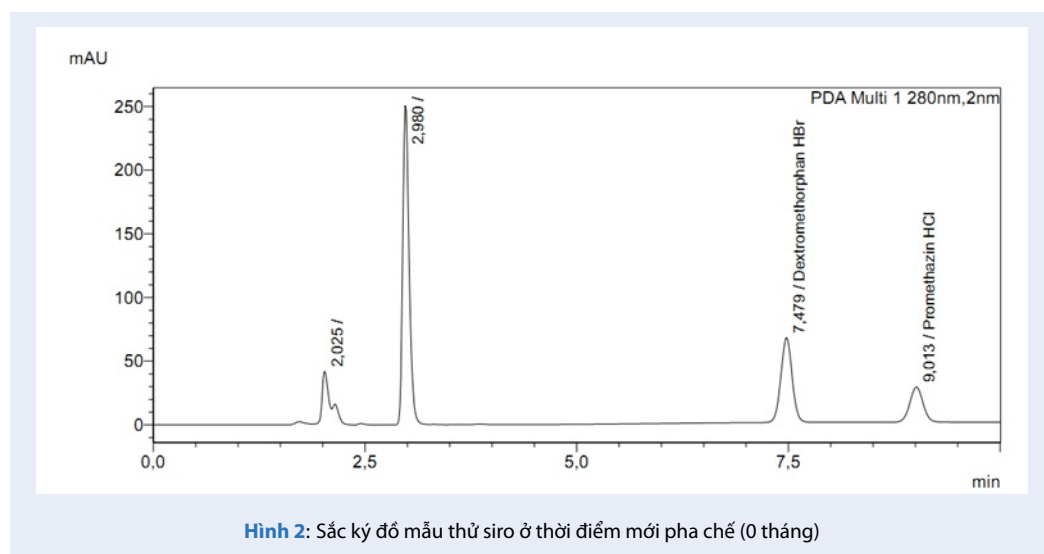
Phối hợp methylparaben và propylparaben vừa cho tác dụng hiệp đồng trong bảo quản⁷, vừa giảm được

Bảng 2: Kết quả khảo sát các công thức F5 và F9

Công thức	Tỷ trọng	pH	Giới hạn nhiễm khuẩn
F5	1,22	4,85	Không đạt
F9	1,21	4,91	Đạt



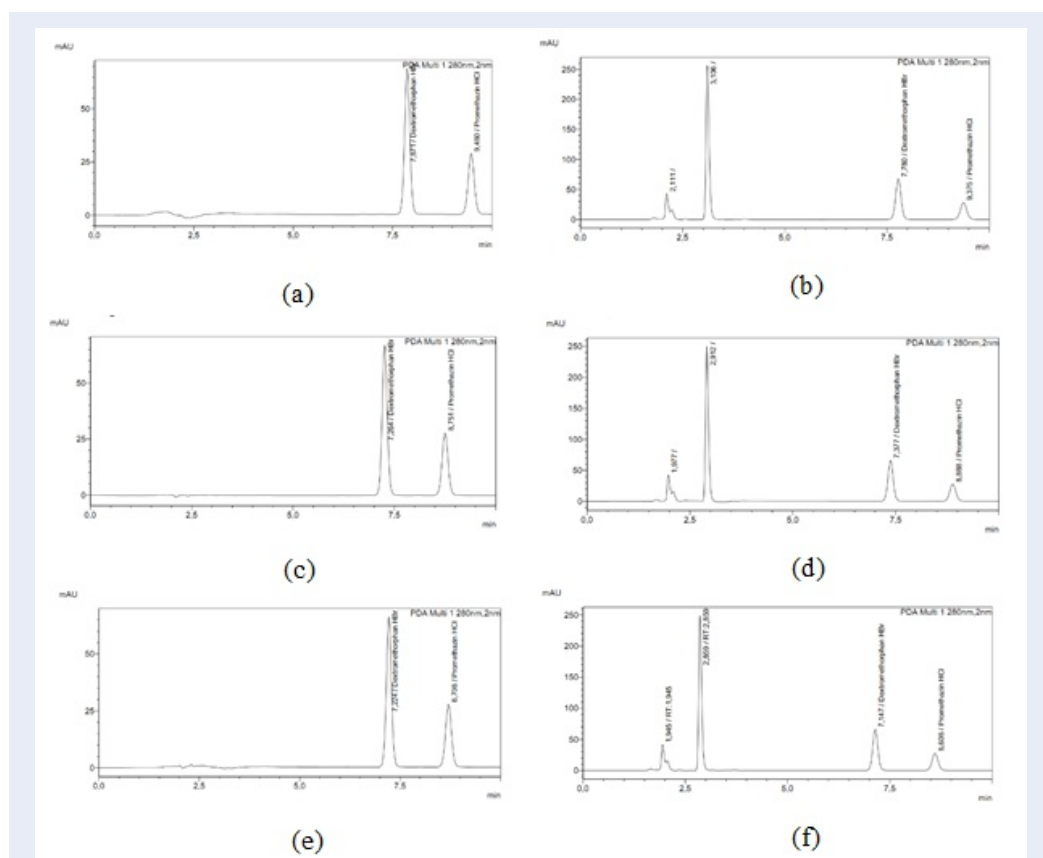
Hình 1: Sắc ký đồ của mẫu chuẩn hỗn hợp dextromethorphan và promethazin



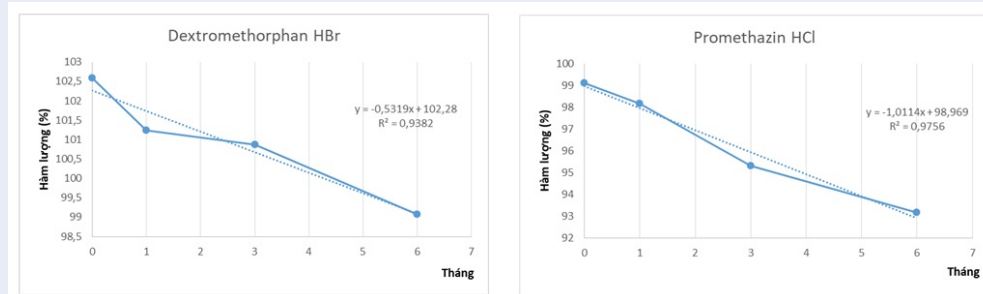
Hình 2: Sắc ký đồ mẫu thử siro ở thời điểm mới pha chế (0 tháng)

lượng các thành phần này cùng lượng natri benzoat cần sử dụng, do đó vẫn giữ được khả năng chống nấm và vi sinh vật tốt mà không gây ra vị đắng làm ảnh hưởng đến tính chất của siro. Ngoài ra, nhờ có tác dụng chống oxy hóa nên việc kết hợp các paraben còn giúp cho chế phẩm có tính ổn định⁹, tránh được vị chua khi không cần dùng quá nhiều acid ascorbic. Kết quả theo dõi độ ổn định bằng phương pháp lão hóa cấp tốc cho thấy tuổi thọ của promethazin HCl

ngắn hơn dextromethorphan HBr. Đồng thời, bảo quản ở 25 °C hay 30 °C đều cho tuổi thọ khả quan, nên đề xuất lựa chọn bảo quản chế phẩm ở nơi khô mát, nhiệt độ ≤ 25 °C do có hạn dùng dài hơn là 27 tháng. Tuy nhiên, để đảm bảo độ chính xác về tuổi thọ sản phẩm do hàm lượng hoạt chất nghiên cứu có sự “biến đổi đáng kể/biến đổi có ý nghĩa”⁵ nên kiến nghị cần tiến hành khảo sát độ ổn định trong điều kiện bảo quản dài hạn. Đồng thời tuổi thọ này chỉ áp dụng khi



Hình 3: Sắc ký đồ mẫu chuẩn và mẫu thử siro ở thời điểm 1 tháng (a,b), 3 tháng (c,d), 6 tháng (e,f)



Hình 4: Sự thay đổi hàm lượng dexamethorphan HBr và promethazin HCl trong điều kiện lão hóa cấp tốc / tháng

Bảng 3: Kết quả nghiên cứu độ ổn định thành phẩm siro chai 60 ml

STT	Chỉ tiêu	Thời điểm lấy mẫu (tháng)			
		0	1	3	6
1	Tính chất	Dung dịch trong suốt, hơi sánh, màu vàng. Không có bọt khí, cặn, tiểu phân nhìn thấy được.	Bình thường	Bình thường	Bình thường
2	Tỷ trọng	1,21	1,21	1,21	1,20
3	pH	4,91	4,87	4,85	4,85
4	Giới hạn nhiễm khuẩn	Không phát hiện E.coli / 1 ml Tổng số vi sinh vật hiếu khí < 01 CFU/ml Tổng số nấm < 01 CFU/ml	-	-	Không phát hiện E.coli / 1 ml Tổng số vi sinh vật hiếu khí < 01 CFU/ml Tổng số nấm < 01 CFU/ml
5	Định lượng				
	Dextromethorphan HBr	102,60%	101,25%	100,88%	99,07%
	Promethazin HCl	99,11%	98,17%	95,31%	93,18%
	Kết luận	Đạt	Đạt	Đạt	Đạt

sản phẩm chưa mở nắp.

KẾT LUẬN

Đã điều chế được siro chứa đồng thời 15 mg dextromethorphan và 6,25 mg promethazin trong mỗi 5 ml phù hợp với điều kiện trong nước và sơ bộ đạt độ ổn định. Chế phẩm đáp ứng yêu cầu về chỉ tiêu và mức chất lượng theo các tiêu chuẩn được khảo sát với phương pháp thực hiện cùng cách đánh giá dựa trên Dược điển Việt Nam V hoặc đã được chứng minh là phù hợp. Công thức và quy trình bào chế có thể dùng để tiến hành nghiên cứu ở cỡ lô lớn hơn nhằm áp dụng vào sản xuất.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (ĐHQG-HCM) trong khuôn khổ Đề tài mã số C2020-44-05.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu này.

ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Tất cả các tác giả đều đóng góp vào việc thiết kế nghiên cứu, tiến hành thí nghiệm, tổng hợp, xử lý số liệu, giải thích số liệu, chỉnh sửa, hoàn thiện bản thảo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hội đồng Dược thư Quốc gia Việt Nam. Dược thư quốc gia Việt Nam. 2 ed. Hà Nội: NXB Khoa học và Kỹ thuật; 2015.
- FDA. FDA prescribing information, side effects and uses. 2019;.
- Hội đồng Dược điển Việt Nam. Dược điển Việt Nam V. 5 ed. Hà Nội: NXB Y Học; 2017;.
- Quyển PT, Đỗ Hoàng Hân, Trí LM. Xây dựng quy trình định lượng đồng thời dextromethorphan hydrobromid và promethazin hydroclorid trong chế phẩm uống bằng phương pháp HPLC. Tạp chí Y Dược Học. 2021;15:41-7; Available from: <https://doi.org/10.46755/vjog.2020.2.806>.
- ASEAN. Hướng dẫn của ASEAN về nghiên cứu độ ổn định thuốc. 2018;.
- Yoshioka S, et al. Stability of drugs and dosage forms: Kluwer Academic Publishers; 2002;.
- Rowe RC, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. Pharmaceutical Press 2009;.
- Bharate S, Bharate S, Bajaj A. Interactions and Incompatibilities of Pharmaceutical Excipients with Active Pharmaceutical Ingredients: A Comprehensive Review. Journal of Excipients and Food Chemicals. 2010;1:3-26;.
- Korotkova EI, Avramchik OA, Angelov TM, Karbainov YA. Investigation of antioxidant activity and lipophilicity parameters of some preservatives. Electrochimica Acta. 2005;51(2):324-32; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2005.04.031>.

Preparation of cough syrup containing dextromethorphan HBr, promethazine HCl and preliminary assessment of formulation stability

Quyên T. Pham, Han H. Do, Hau N. Nguyen, Tri Minh Le *



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

ABSTRACT

Cough is a popular symptom because of various causes, which lead to several inconveniences in life. Dextromethorphan and promethazine are two active ingredients commonly used in combination in the treatment of coughs with many advantages such as enhanced therapeutic efficiency, limiting drawbacks of each active ingredient, and being easy to use for special patients (children, dyspepsia, ...). However, currently on the Vietnamese market, there are no combined preparations of these two substances, these products are only available in foreign countries. This research is done with the goal of the simple, suitable preparation process for a syrup containing dextromethorphan HBr 15 mg and promethazine HCl 6.25 mg in each 5 ml in Viet Nam. Inoculants are evaluated according to the in-house standard criteria and appropriate testing methods included physical properties, pH, density, microbial limit, alcohol concentration, qualitative and quantitative composition medicines. Study on the stability proved the syrup remained stable after 6 months at the storage condition of $40 \pm 2^\circ\text{C}$ and $75 \pm 5\%$ relative humidity. Formulation and preparation procedure are used to study in larger batch sizes to apply to production.

Key words: Dextromethorphan HBr, Promethazine HCl, syrup, preparation, stability

School of Medicine, VNU-HCM,
Vietnam

Correspondence

Tri Minh Le, School of Medicine,
VNU-HCM, Vietnam

Email: leminhtri@ump.edu.vn

History

- Received: 10-6-2021
- Accepted: 18-8-2021
- Published: 25-8-2021

DOI : 10.32508/stdjhs.v2i2.474



Copyright

© VNU-HCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



Cite this article : Pham Q T, Do H H, Nguyen H N, Le T M. Preparation of cough syrup containing dextromethorphan HBr, promethazine HCl and preliminary assessment of formulation stability. *Sci. Tech. Dev. J. - Health Sci.*; 2(2):214-221.