

## NGHIÊN CỨU XÁC ĐỊNH ĐỒNG THỜI HÀM LƯỢNG VẾT MỘT SỐ NGUYÊN TỐ TRONG CÁC SIRO CHỮA HO BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHỔ KHỐI LƯỢNG PLASMA CAO TẦN CẢM ỨNG (ICP- MS)

Đến tòa soạn 14-10-2022

**Đậu Đăng Thiện, Đinh Thị Trường Giang**  
Khoa Hóa học, Trường Sư phạm, Đại học Vinh  
Email: dttgiangkh@gmail.com

### SUMMARY

#### STUDY ON THE SIMULTANEOUS DETERMINATION OF TRACE AMOUNT OF ELEMENTS IN SYRUP FOR COUGH BY INDUCTIVELY COUPLED PLASMA - MASS SPECTROMETRY

*Concentration of harmful elements (As, Cd, Hg, Pb) and some beneficial elements (Ca, Fe, Se, Zn) in some cough syrups in the Vietnamese pharmaceutical market were determined by inductively coupled plasma - mass spectrometry (ICP-MS) after sample digestion in microwave oven. The results of analysis showed that most of toxic elements are in the limited range of concentration according to the current regulations for the limit of heavy metals in supplement food (QCVN 8- 2:2011/ BYT; 46/2007/QĐ-BYT) or toxic metals in herbal medicines and products (WHO). Concentration of harmful elements ranges from undetected to 1.097 ppm. Beneficial elements were present in all samples. In particular, concentration of zinc is the highest of all samples, which can be 14 to 238 times higher than other elements. In the sample of supplement food, there were lower concentrations of beneficial elements than in drug samples, in which the concentration of zinc and calcium was lowest and the concentration of the harmful element cadmium was the highest. The method has low detection limits with ppt level, the relative standard deviations (% RSD) are less than 15%, and the recovery of elements are in the range from 79.8 % to 101.2 %, which meets AOAC requirements for trace.*

**Keywords:** syrup for cough; elements; ICP-MS.

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Siro hay si rô, (tiếng Latin: syrupus) là một loại thức uống dạng lỏng và sánh, có vị ngọt. Si rô ho là một vị thuốc (si rô bổ phế), là loại tá dược lỏng chống ho, chống viêm họng cho trẻ em và người lớn [2]. Thị trường si rô ho ở Việt Nam rất đa dạng với rất nhiều nhãn hiệu khác nhau. Đặc biệt trong thời gian dịch bệnh covid-19 vừa qua, hàng loạt si rô được quảng cáo là có tác dụng bổ phế, hỗ trợ bổ phổi trong thời kỳ hậu covid, nhưng người dùng thì khá băn khoăn về chất lượng của các loại sản phẩm này. Các thành phần ghi trên nhãn mác thường chỉ là các thành phần thảo dược có tác dụng chữa ho. Thành

phần một số nguyên tố không được thể hiện trên nhãn mác có thể có nguồn gốc từ sự nhiễm bẩn do quy trình sản xuất (đối với nguyên tố độc hại như: As, Cd, Hg, Pb) hoặc do nhà sản xuất chủ động bổ sung thêm (đối với nguyên tố có lợi: Ca, Fe, Se, Zn). Trong đó nguyên tố Ca giúp xương khớp người bệnh tốt hơn, Fe giúp tái tạo hồng cầu, Se ngăn ngừa lão hóa, Zn giúp tăng khả năng kháng khuẩn. Việc phân tích và kiểm soát hàm lượng các nguyên tố nói chung và các nguyên tố trên đây nói riêng là hết sức cần thiết nhằm làm tăng tính minh bạch về thành phần và góp phần đánh giá chất lượng của các loại si rô trị ho (thuốc hoặc thực phẩm bổ sung) trên thị

trường. Hiện nay, để xác định được hàm lượng các nguyên tố, đặc biệt là kim loại, có nhiều phương pháp phân tích khác nhau nhưng đang được ứng dụng phổ biến đó là phương pháp phổ khối lượng plasma cao tần cảm ứng (ICP-MS) với độ nhạy, độ chọn lọc và độ chính xác cao, xác định được đồng thời nhiều nguyên tố trong cùng một mẫu [6],[7],[9].

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Thiết bị và hóa chất

#### 2.1.1. Thiết bị

Tất cả các phép đo định lượng các nguyên tố đều được thực hiện trên thiết bị khối phổ plasma cao tần cảm ứng ICP - MS Agilent 7800, tại Phòng thí nghiệm - Trường Đại học Vinh. Thiết bị được sử dụng để phân hủy mẫu là lò vi sóng hệ kín (Q Lab - Canada) với hộp đựng mẫu làm bằng teflon. Tất cả các dụng cụ thủy tinh (pipet, bình định mức, cốc...) đều được ngâm rửa sạch bằng nitric acid nồng độ 5% (v/v) có kết hợp đánh rửa bằng siêu âm, tráng lại bằng nước cất đã loại ion, sấy khô trước khi sử dụng.

#### 2.1.2. Hóa chất

Tất cả các loại hóa chất sử dụng trong nghiên cứu đều là hóa chất tinh khiết phân tích như H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%, HNO<sub>3</sub> 65%, các dung dịch chuẩn làm việc của 8 nguyên tố Ca, Fe, Se, Zn, As, Cd, Hg, Pb được pha từ dung dịch chuẩn gốc chứa đồng thời các nguyên tố có nồng độ 10 mg/L của Merck, nước cất sử dụng là nước cất deion.

### 2.2. Chuẩn bị mẫu phân tích

Các mẫu siro chữa ho được thu thập trên thị trường tại hệ thống nhà thuốc Long Châu vào tháng 6/2022. Các mẫu được lưu trữ, bảo quản trong môi trường thoáng mát đồng thời mã hóa mẫu bằng ký hiệu, tên và ký hiệu các mẫu được thể hiện ở bảng 4. Nhiều quy trình xử lý mẫu

khác nhau đã được thử nghiệm và nghiên cứu lựa chọn [2],[5],[8],[10],[12], tuy nhiên quy trình phù hợp với điều kiện phòng thí nghiệm và đạt được kết quả chính xác là quy trình phân hủy ướt trong hệ thống lò vi sóng - hệ kín, đây là quy trình theo AOAC 2015.01 có thay đổi một số điều kiện như sau:

Dùng micro pipet hút lấy 0,5 mL thể tích của mẫu cho vào các hộp đựng mẫu riêng rẽ, thêm vào 8mL dung dịch HNO<sub>3</sub> 65% và 2mL dung dịch H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%, khóa chặt hộp đựng mẫu. Cài đặt chế độ phá mẫu thích hợp ở nhiệt độ 200<sup>0</sup>C. Thời gian và công suất phân hủy mẫu đã được khảo sát tối ưu và chi tiết các giai đoạn phân hủy mẫu thể hiện ở bảng 1. Sau khi phân hủy mẫu trong lò vi sóng, để nguội, lọc, định mức bằng nước cất deion tới 100 mL. Mẫu trắng và mẫu thêm chuẩn được tiến hành xử lý tương tự như mẫu thực.

Bảng 1. Chương trình vô cơ hóa mẫu trong lò vi sóng

Giai đoạn	Thời gian (phút)	Công suất (W)
1	5	200
2	5	400
3	10	600
4	5	200

## 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### 3.1. Kết quả nghiên cứu các thông số đo tối ưu để định lượng các nguyên tố

Các phép phân tích các nguyên tố đều được thực hiện trên máy phân tích khối phổ plasma cao tần cảm ứng ICP - MS Agilent 7800. Một số thông số đo được thay đổi và lựa chọn tối ưu (tốc độ khí tạo plasma, khí mang, khí phụ trợ, số khối, chế độ môi trường ion hóa), các thông số khác (tốc độ phun sương, công suất cao tần, độ sâu mẫu...) áp dụng theo khuyến nghị của nhà sản xuất. Các thông số đo trên máy được thống kê trong bảng 2.

Bảng 2. Các thông số đo tối ưu cho phép phân tích các nguyên tố

Thế cộng hưởng cuộn cảm	1,6V
Công suất cao tần	1550W
Độ sâu mẫu	8,0 mm
Tốc độ khí tạo plasma, Ar	15,0 lit/phút
Tốc độ khí mang, He	5mL/phút
Tốc độ khí phụ trợ, Ar	0,8 lit/phút
Tốc độ bơm phun	0,12 rps
Tốc độ khí phun sương	1,05 lit/phút
Số khối lần lượt của Ca, Fe, Se, Zn, As, Cd, Hg, Pb	43, 56, 78, 66, 75, 111, 201, 207
Chế độ môi trường ion hóa	"No gas" với Ca, Fe, Se, Cd, Zn và "He" với Hg, Pb

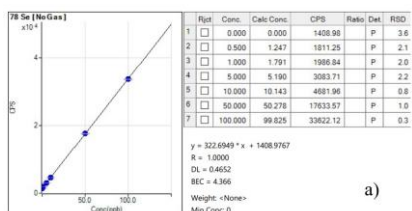
### 3.2. Kết quả xây dựng đường chuẩn xác định các nguyên tố

Tất cả các dung dịch chuẩn làm việc chứa đồng thời các nguyên tố phân tích bao gồm Ca, Fe, Zn, Se, As, Cd, Hg, Pb từ nồng độ 0,5 – 100 ppb hoặc 500 ppb, được chuẩn bị trong dung dịch

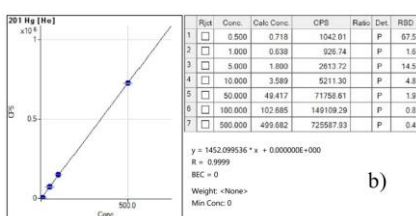
HNO<sub>3</sub> 1%. Đo cường độ tín hiệu phân tích (y) biến thiên theo nồng độ chất chuẩn (X) để xây dựng các đường chuẩn. Kết quả nghiên cứu xây dựng đường chuẩn thể hiện trong bảng 3; hình ảnh đại diện của một số đường chuẩn thể hiện trong hình 1.

Bảng 3. Kết quả xây dựng đường chuẩn của các nguyên tố nghiên cứu

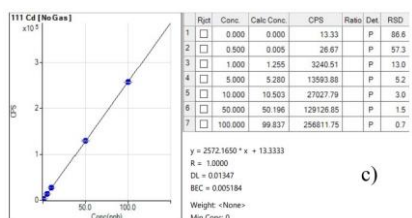
STT	Tên nguyên tố	Đường chuẩn (X, ppb)	Giá trị hệ số tương quan R
1	Ca	$y = 9,7769 X + 6,6667$	0,9994
2	Fe	$y = 15224,4429 X$	0,9998
3	Se	$y = 322,6949 X + 1408,9767$	1,0000
4	Zn	$y = 3502,0481 X + 59096,6267$	0,9906
5	As	$y = 854,7126 X$	0,9999
6	Cd	$y = 2572,1650 X + 13.3333$	1,0000
7	Hg	$y = 1452,0995 X$	0,9999
8	Pb	$y = 11833,1261 X + 676,7067$	0,9999



a)



b)



c)

Hình 1. Các đường chuẩn của Se(a), Hg(b), Cd(c)

Các đường chuẩn xây dựng được đều có hệ số tương quan  $R \approx 1$ , thể hiện mối quan hệ tuyến tính cao giữa cường độ tín hiệu đo (y, CPS) với nồng độ chất phân tích (X, ppb), đáp ứng điều kiện định lượng các nguyên tố nghiên cứu.

### 3.3. Kết quả xác định hàm lượng các nguyên tố trong các mẫu siro ho

Sử dụng quy trình chuẩn bị mẫu như mục 2.2, các điều kiện ghi đo thể hiện trong bảng 2 và đường chuẩn xây dựng được trong bảng 3, chúng tôi tiến hành định lượng hàm lượng 8 nguyên tố nghiên cứu trong 10 mẫu siro ho, trong đó có 09 mẫu được ghi trên nhãn thuốc loại thuốc, 01 mẫu thuộc loại thực phẩm bổ sung có tác dụng hỗ trợ điều trị ho (ký hiệu mẫu là BM). Kết quả phân tích và tính toán được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4. Hàm lượng các nguyên tố trong các mẫu siro ho (mg/lit, ppm)

STT	Ký hiệu mẫu	TBD (Trường bách diệp)	BM (Bồi mẫu Forte)	OPC (Thuốc ho người lớn OPC)	LOPAN (Nopan ho)	BLT (Bạch long thủy)	COD (Codcerin)	DANO (Danospan)	BP (Bổ phế chỉ khái lộ)	BT (Bảo thanh)	AS (HoAstex)
	NT										
1	Ca	1,446	1,063	2,081	2,209	1,402	1,582	1,166	1,704	2,253	1,286
2	Fe	0,219	0,115	0,142	0,117	0,248	0,170	0,183	0,171	0,182	0,085
3	Se	0,341	0,331	0,336	0,264	0,296	0,289	0,275	0,313	0,291	0,300
4	Zn	7,859	1,625	14,543	7,356	5,688	10,446	43,581	19,153	18,560	5,812
5	As	KPH*	KPH	0,002	0,001	0,018	0,001	0,001	0,003	0,002	0,017
6	Cd	0,063	1,097	0,827	0,943	0,501	0,071	0,034	0,246	0,099	0,123
7	Hg	0,007	0,007	0,016	0,015	0,004	0,014	0,003	0,005	0,005	0,003
8	Pb	0,002	0,017	0,026	0,029	0,017	0,005	0,004	0,001	0,004	0,009

\* KPH: Không phát hiện

Theo QCVN 8- 2:2011/ BYT - Quy chuẩn kỹ thuật quốc gia đối với giới hạn ô nhiễm kim loại nặng trong thực phẩm, áp dụng cho loại thực phẩm bổ sung [3], hàm lượng Cd, Hg, Pb lần lượt không được vượt quá, 1, 0,1, 3 (ppm,mg/lit). Theo Quy định 46/2007/QĐ-BYT - Quy định giới hạn tối đa ô nhiễm sinh học và hóa học trong thực phẩm, đối với As không được vượt quá 5 ppm [4]. Theo WHO hàm lượng Pb và Cd trong sản phẩm thuốc với nguồn gốc thảo dược có giới hạn lần lượt là 10 và 0,3 ppm [11].

Trong các mẫu siro ho nghiên cứu, hàm lượng các nguyên tố độc hại hầu hết nằm trong giới hạn cho phép ngoại trừ hàm lượng Cd trong mẫu thực phẩm bổ sung hỗ trợ điều trị ho BM vượt quá giới hạn cho phép theo QCVN 8- 2:2011/ BYT và WHO.

Hàm lượng các nguyên tố có lợi cho sức khỏe không có quy định giới hạn hàm lượng theo các tiêu chuẩn trong và ngoài nước nêu trên. Canxi là nguyên tố đóng vai trò thiết yếu cho việc phát triển xương và răng, sự có mặt của Ca trong siro ho sẽ giúp người bệnh, đặc biệt là trẻ em có thêm một nguồn bổ sung canxi ngoài ăn uống. Sắt là nguyên tố không thể thiếu đối với sức

khỏe con người, nó tham gia vào quá trình tổng hợp hemoglobin, tạo hồng cầu và vận chuyển oxy trong máu. Sự có mặt của Zn trong thực phẩm nói chung và siro ho nói riêng sẽ giúp bệnh nhân ăn uống ngon miệng hơn, duy trì và bảo vệ các tế bào vị giác và khứu giác, đặc biệt ảnh hưởng tích cực đến sự tăng chiều cao của trẻ em. Bên cạnh Ca, Fe, Zn thì Se là một nguyên tố tăng cường khả năng chống oxy hóa và khả năng miễn dịch, ngăn chặn sự xâm nhập các tác nhân gây bệnh như vi rút và vi khuẩn. Với kết quả phân tích thể hiện trong bảng 4, cho thấy, trong số các nguyên tố có lợi thì hàm lượng Zn cao nhất so với các nguyên tố khác ở tất cả các mẫu và có sự biến đổi rất khác nhau, từ 1,625 đến 43,581 ppm. Hàm lượng Ca từ 1,063 đến 2,253 ppm; hàm lượng Fe từ 0,085 đến 0,248 ppm; hàm lượng Se từ 0,264 đến 0,341ppm. Hàm lượng Ca, Fe, Se biến đổi tương đối đều nhau trong các mẫu. Riêng trong mẫu thực phẩm bổ sung BM có hàm lượng Ca và Zn là thấp nhất so với 7 mẫu thuốc còn lại.

### 3.4. Đánh giá kết quả và phương pháp phân tích

Độ lặp lại của các kết quả phân tích được thể hiện qua các giá trị độ lệch chuẩn tương đối

(RSD%) của 10 phép đo lặp lại tại nồng độ 0,5ppb của các nguyên tố trong dung dịch chuẩn.

Độ đúng của quá trình phân tích và phương pháp phân tích được thể hiện qua giá trị hiệu suất thu hồi. Tiến hành xác định hiệu suất thu hồi bằng cách thêm một lượng dung dịch chuẩn đã biết trước nồng độ vào mẫu BP, sau đó xác định hàm lượng các nguyên tố nghiên cứu trong mẫu thêm chuẩn này.

Độ nhạy của phương pháp phân tích được phản ánh qua giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn

định lượng (LOQ) theo quy tắc 3 $\sigma$ . Các giá trị này thu được từ thực nghiệm qua việc sử dụng đường chuẩn và kết quả đo RSD ở vùng nồng độ thấp gần với mẫu trắng. Công thức tính như sau:  $LOD = \frac{3,3 \cdot RSD}{a}$ ; (a; độ dốc của đường chuẩn);  $LOQ = 10/3 LOD$ . Kết quả thực nghiệm và tính toán độ lặp lại (RSD%), hiệu suất thu hồi (%), độ nhạy (LOD, LOQ) được tổng hợp ở bảng 5.

Bảng 5. Kết quả tính toán các giá trị đánh giá kết quả và phương pháp phân tích

STT	Thông số Nguyên tố	RSD (%)	Hiệu suất thu hồi (%)	LOD (ppt)	LOQ(ppt)
1	Ca	13,3	81,3	22,446	74,820
2	Fe	4,2	79,8	1,225	5,308
3	Se	2,1	94,3	1,051	3,503
4	Zn	4,5	80,6	0,962	3,207
5	As	5,4	90,1	1,274	4,247
6	Cd	3,3	101,2	1,218	4,060
7	Hg	13,5	85,5	28,469	94,897
8	Pb	2,2	87,1	0,901	3,003

Độ lệch chuẩn lớn nhất của 10 phép đo lặp lại của các nguyên tố nghiên cứu từ 2,1- 13,5%, đáp ứng tốt yêu cầu theo tiêu chuẩn AOAC (<30 % với vùng nồng độ 1 ppb) [1].

Các giá trị LOD của các nguyên tố từ 0,901 đến 28,469 ppt; LOQ đạt từ 3,003 – 94,897 ppt. Qua kết quả thực nghiệm và tính toán các giá trị LOD, LOQ của các nguyên tố đều đạt ngưỡng nồng độ ppt nên phương pháp ICP-MS có độ nhạy cao.

Kết quả thực nghiệm và tính toán hiệu suất thu hồi 8 nguyên tố có giá trị từ 79,8- 101,2 (%). Theo tiêu chuẩn AOAC [1] về hiệu suất thu hồi vùng nồng độ nghiên cứu 1 -10 ppb là 60 - 115

%, vì thế phương pháp phân tích ở trên có đủ tin cậy.

#### 4. KẾT LUẬN

Quy trình phân tích đồng thời 8 nguyên tố bằng phương pháp phân tích khối phổ ICP-MS sử dụng phương pháp phân hủy mẫu trong lò vi sóng – hệ kín đã được xây dựng và đánh giá, cho độ chính xác và độ lặp cao, giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng đạt đến mức nồng độ ppt, đáp ứng yêu cầu phân tích lượng vết các nguyên tố trong các mẫu siro ho (bao gồm các mẫu thuốc và thực phẩm bổ sung) đồng thời tiết kiệm thời gian phân tích và hóa chất sử dụng.

Kết quả phân tích 8 mẫu siro ho cho thấy các nguyên tố phân tích độc hại như As, Cd, Hg, Pb

đều có hàm lượng trong giới hạn cho phép theo các giới hạn trong và ngoài nước, ngoại trừ hàm lượng Cd trong 01 mẫu thực phẩm bổ sung là BM vượt ngưỡng cho phép. Các nguyên tố có lợi ích cho sức khỏe con người như Ca, Fe, Se, Zn đều có mặt trong các mẫu siro, tuy nhiên hàm lượng Zn được xác định là cao nhất. Với mẫu thực phẩm bổ sung BM thì hàm lượng Ca và Zn đều thấp hơn các mẫu thuốc siro khác.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. AOAC international (2016), *Appendix F: guidelines for standard method performance requirements*.
2. Bộ Y Tế (2009), *Dược điển Việt Nam IV*, Nxb Y học.
3. Bộ Y Tế, QCVN 8- 2:2011/BYT - *Quy chuẩn kỹ thuật quốc gia đối với giới hạn ô nhiễm kim loại nặng trong thực phẩm*.
4. Bộ Y Tế, Quy định 46/2007/QĐ-BYT - *Quy định giới hạn tối đa ô nhiễm sinh học và hóa học trong thực phẩm*
5. Briscoe (2015), *Determination of Heavy Metals in Food by Inductively Coupled Plasma–Mass Spectrometry: first action, 2015.01, journal of AOAC International, 98(4), 1113-1120*.
6. D. Poto cnik et al (2021), *Optimization of the sample preparation method for determination of multi-elemental composition in fruit samples by ICP-MS analysis*, Science Direct, measurement sensors, 18, 100292.
7. Nguyễn Thị Thùy Dương, Đinh Thị Trường Giang (2021), *Nghiên cứu xác định đồng thời hàm lượng vết một số nguyên tố trong mỹ phẩm phấn má hồng bằng phương pháp phổ khối lượng plasma cao tần cảm ứng (ICP-MS)*, Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học, 26(3B), 70-75.
8. Maulidyah, I.S., Faridah, D.N. and Lioe, H.N (2021), *Method modified AOAC 2015.01 in the microwave conditions and the addition of HCl during sample digestion for simultaneous Pb, Cd, Hg, and As in infant formula using ICP-MS: a method validation*, Food research, 5(6), 211-220.
9. Tehseen Quds, Maryam Ahmed, Sadia Shakeel, Nusrat Jalbani, Farah Mazhar, Iqbal Azhar (2021), *Determination of the heavy metal contents of frequently used herbal products in Pakistan*, Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 20 (2), 377-382.
10. Thermo Fisher Scientific (2021), *Sample preparation technique for AAS, ICP-OES and ICP-MS for regulated testing laboratories*.
11. World Health Organization (2007), *WHO Guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*.
12. Zahida Noreen, Iftikhar Hussain Bukhari, Atta ul Haq, Rabia Arshad (2018), *Assessment of Heavy Metal Content in Herbal Medicines Used in Pakistan by Atomic Absorption Spectroscopy*, Advances in Analytical and Pharmaceutical Chemistry, DOI: 10.29011/AAPC-101.100001.