

# MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐỊNH LƯỢNG PARACETAMOL TRONG VIÊN NÉN THEO QUY ĐỊNH CỦA DƯỢC ĐIỂN

Huỳnh Phương Thảo<sup>6</sup>

**Tóm tắt:** Paracetamol là một dược chất thường dùng trong điều trị giảm đau, hạ sốt và được sử dụng rộng rãi hiện nay. Paracetamol có thể dùng đơn lẻ hoặc phối hợp với nhiều dược chất khác ở nhiều dạng bào chế khác nhau. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu liên quan đến việc định lượng paracetamol trong viên nén để đảm bảo hàm lượng thuốc. Bài viết này tóm tắt một số phương pháp định lượng paracetamol trong viên nén được quy định trong dược điển Việt Nam và dược điển một số nước trên thế giới.

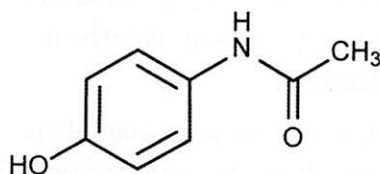
**Từ khóa:** Paracetamol, định lượng, viên nén, dược điển

**Abstract:** Paracetamol is a drug commonly used in treatment of pain relief, antipyretic and is widely used today. Paracetamol can be used alone or in combination with other drugs in different dosage forms. There have been many studies related to the determination of paracetamol in tablets to ensure drug content. This article summarizes some of the methods of quantifying paracetamol in tablets prescribed in Vietnamese pharmacopoeia and pharmacopoeia of some countries in the world.

**Key words:** Paracetamol, quantitative, tablets, pharmacopoeia

## 1. GIỚI THIỆU

Paracetamol là *N*-(4-hydroxyphenyl) acetamid, có công thức phân tử  $C_8H_9NO_2$ . Trong dược điển Mỹ, paracetamol được gọi là acetaminophen. Paracetamol còn có tên khác là *N*-acetyl-*p*-aminophenol. Paracetamol có dạng bột kết tinh trắng, không mùi, hơi tan trong nước, khó tan trong cloroform, ether, methylen clorid, dễ tan trong dung dịch kiềm, ethanol 96% [1].



Hình 1. Công thức cấu tạo của Paracetamol

<sup>6</sup> Thạc sĩ - Trường Đại học Nam Cần Thơ

## 2. ĐỊNH LƯỢNG PARACETAMOL TRONG VIÊN NÉN ĐƠN CHẤT

### 2.1. Dược điển Việt Nam V

Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên và nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 0,150 g paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm 50 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M, thêm 100 ml nước và lắc kỹ 15 phút. Thêm nước đến định mức, lắc đều. Lọc, loại bỏ 20 ml dịch lọc đầu. Pha loãng 10,0 ml dịch lọc thành 100,0 ml với nước. Lấy chính xác 10 ml dung dịch này cho vào bình định mức dung tích 100 ml, thêm 10 ml dung dịch natri hydroxyd 0,1 M. Pha loãng với nước đến định mức. Đo độ hấp thụ ánh sáng của dung dịch thu được ở bước sóng 257 nm, cốc đo dày 1 cm.

Dùng dung dịch natri hydroxyd 0,01 M làm mẫu trắng. Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , theo A (1%, 1 cm). Lấy 715 là giá trị A (1%, 1 cm), ở bước sóng 257 nm.

Hàm lượng paracetamol  $C_8H_9NO_2$  từ 95,0% đến 105,0% so với lượng ghi trên nhãn. [1]

### 2.2. Dược điển Anh 2016

Cân và nghiền mịn 20 viên nén. Lấy một lượng bột tương ứng với 0,15 g paracetamol cho vào 50 ml natri hydroxyd 0,1 M, pha loãng với 100 ml nước, lắc đều trong 15 phút và bổ sung nước vừa đủ 200 ml, lọc và lấy 10 ml dịch lọc pha loãng với nước vừa đủ 100 ml. Lấy 10 ml dịch trên, thêm 10 ml natri hydroxyd 0,1 M, sau đó pha loãng với nước vừa đủ 100 ml, đem đo độ hấp thụ ở bước sóng 257 nm.

Tính hàm lượng paracetamol với 715 là giá trị A (1%, 1 cm) ở bước sóng 257 nm.

Hàm lượng paracetamol trong viên phải từ 95,0 to 105,0%. [2]

### 2.3. Dược điển Mỹ 38

**Pha động:** methanol - nước (1:3)

**Dung dịch chuẩn:** 0,01 mg/ml chuẩn paracetamol trong pha động

**Dung dịch thử gốc:** khoảng 0,5 mg/ml paracetamol được chuẩn bị như sau: cân và nghiền thành bột tối thiểu 20 viên nén. Lấy lượng bột tương ứng 100 mg paracetamol cho vào bình định mức 200 ml, thêm 100 ml pha động, lắc đều trong vòng 10 phút, siêu âm trong 5 phút, và thêm pha động vừa đủ đến vạch.

**Dung dịch thử:** khoảng 0,01 mg/ml paracetamol trong pha động được pha loãng từ dung dịch thử gốc. Một phần dung dịch này được lọc qua giấy lọc có kích thước lỗ 0,5  $\mu$ m hoặc nhỏ hơn, bỏ 10 ml dịch lọc đầu, sử dụng dịch lọc sạch.

**Hệ thống sắc ký**

- Chế độ: sắc ký lỏng

- Đầu dò: UV 243 nm

- Cột: 3,9 mm × 30 cm; C18
- Tốc độ dòng: 1,5 ml/phút
- Thể tích tiêm mẫu: 10 µl
- Tính phù hợp hệ thống
  - + Mẫu: *dung dịch chuẩn*
  - + Yêu cầu

Hiệu lực cột: không ít hơn 1000 đĩa lý thuyết

Hệ số kéo dài: không lớn hơn 2

Độ lệch chuẩn tương đối: không lớn hơn 2,0%

### **Phân tích**

Mẫu: dung dịch chuẩn và dung dịch thử

Công thức tính hàm lượng % paracetamol ( $C_8H_9NO_2$ ) trong viên nén:

Kết quả =  $(r_U / r_S) \times (C_S / C_U) \times 100$

$r_U$  = Đáp ứng peak của dung dịch thử

$r_S$  = Đáp ứng peak của dung dịch chuẩn

$C_S$  = Nồng độ paracetamol trong dung dịch chuẩn (mg/ml)

$C_U$  = Nồng độ lý thuyết của paracetamol trong dung dịch thử (mg/ml)

**Khoảng chấp nhận:** 90,0% - 110,0% paracetamol trong viên. [3]

## **3. ĐỊNH LƯỢNG PARACETAMOL TRONG MỘT SỐ VIÊN NÉN DẠNG KẾT HỢP**

### **3.1. Dược điển Anh 2016**

#### **3.1.1. Viên nén paracetamol và caffeine**

Cân và nghiền thành bột 20 viên nén. Sử dụng phương pháp sắc ký lỏng và dùng các dung dịch tránh sáng sau:

(1) Lấy một lượng bột tương ứng với 0,5 g paracetamol cho vào 100 ml pha động và lắc đều trong 10 phút, bổ sung vừa đủ bằng pha động đến 200 ml, lọc qua màng lọc thủy tinh (loại Whatman GF/C là phù hợp) và lấy 5 ml dịch lọc pha loãng thành 250 ml bằng pha động.

(2) Dung dịch 0,005% kl/tt chuẩn paracetamol trong pha động.

#### **Điều kiện sắc ký**

(a) Cột thép không gỉ C18 (10 cm x 4,6 mm, 5 µm) (cột Nucleosil C18 là thích hợp).

(b) Rửa giải đẳng dòng với pha động là 0,01 M natri pentanesulfonat trong hỗn hợp methanol - nước (22:78), pH của dung dịch được điều chỉnh đến pH 2,8 bằng dung dịch HCl 2 M.

(c) Tốc độ dòng 1,5 ml/phút.

- (d) Sử dụng nhiệt độ phòng.
- (e) Bước sóng phát hiện: 243 nm.
- (f) Thể tích tiêm mẫu 20  $\mu$ l.

**Kết quả:** Tính hàm lượng paracetamol trong viên dựa trên hàm lượng paracetamol chuẩn và phải đạt từ 95,0 đến 105,0%. [2]

### 3.1.2. Viên nén paracetamol, codein phosphat và caffein

Cân và nghiền mịn 20 viên nén, sử dụng phương pháp sắc ký lỏng và các dung dịch sau:

(1) Lấy một lượng bột viên tương ứng 500 mg paracetamol cho vào 100 ml pha động, lắc đều trong 10 phút, bổ sung vừa đủ 200 ml bằng pha động, lọc qua màng lọc thủy tinh (loại Whatman GF/C là phù hợp), lấy 5 ml dịch lọc pha loãng vừa đủ 250 ml bằng pha động.

(2) Dung dịch 0,005% kl/tt chuẩn paracetamol trong pha động.

#### Điều kiện sắc ký

Giống phần định lượng paracetamol trong viên nén paracetamol và caffein

**Kết quả:** Tính hàm lượng paracetamol trong viên dựa trên hàm lượng paracetamol chuẩn và phải đạt từ 95,0 đến 105,0%. [2]

### 3.2. Dược điển Mỹ 38

#### 3.2.1. Viên nén paracetamol và aspirin

**Lưu ý:** sử dụng bình thủy tinh khô, sạch, dung dịch chuẩn và dung dịch định lượng phải được tiêm ngay sau khi chuẩn bị xong.

**Hỗn hợp dung môi:** chloroform - methanol - acid acetic băng (78:20:2).

**Pha động:** cho 225 mg tetramethylammonium hydroxyd pentahydrat vào bình 1000 ml, thêm 750 ml nước, 125 ml methanol, 125 ml acetonitril và 1,0 ml acid acetic băng. Khuấy đều trong 3 phút, lọc qua màng lọc có lỗ lọc 0,5  $\mu$ m hoặc nhỏ hơn, sau đó đuổi khí.

**Dung dịch chuẩn nội:** hòa tan acid benzoic trong hỗn hợp dung môi để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 20 mg/ml.

**Dung dịch chuẩn:** cho khoảng 325 mg chuẩn paracetamol và khoảng 325 mg chuẩn aspirin, vào bình định mức 100 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội, pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến vạch, trộn đều.

**Dung dịch định lượng:** cân và nghiền thành bột tối thiểu 20 viên nén. Lấy chính xác một lượng bột tương ứng với khoảng 325 mg paracetamol cho vào bình định mức 100 ml, thêm 10,0 ml dung dịch chuẩn nội và 50 ml hỗn hợp dung môi, siêu âm trong 3 phút. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến vạch thể tích và trộn đều. Lấy một phần dịch này lọc qua giấy lọc với cỡ lỗ 2,5  $\mu$ m hoặc nhỏ hơn, dùng dịch lọc như là dung dịch định lượng.

**Hệ thống sắc ký:** đầu dò 280 nm, cột C18 3,9 mm x 30 cm, tốc độ dòng 2 ml/phút. Tiêm mẫu chuẩn lặp lại 4 lần, độ lệch chuẩn của đáp ứng peak không lớn hơn 3,0%.

**Quy trình:** tiêm lần lượt các thể tích bằng nhau (khoảng 5  $\mu$ l) dung dịch chuẩn và dung dịch định lượng vào máy, ghi lại sắc ký đồ, đo đáp ứng các peak chính. Thời gian lưu lần lượt khoảng 2, 3, 5, 8 phút cho paracetamol, acid salicylic (nếu có), aspirin và acid benzoic. Tính toán hàm lượng (mg) của paracetamol ( $C_8H_9NO_2$ ) trong phần bột cân bởi công thức:

$$100C \times (R_U/R_S)$$

Trong đó: C là nồng độ mg/ml của paracetamol trong dung dịch chuẩn

$R_U$  và  $R_S$  là tỉ lệ các đáp ứng peak của paracetamol và acid benzoic thu được lần lượt từ dung dịch định lượng và dung dịch chuẩn.

Tính hàm lượng (mg) của aspirin ( $C_9H_8O_4$ ) trong bột cân bằng cùng công thức, chỉ thay từ “aspirin” thế cho “paracetamol”.

**Kết quả:** Hàm lượng hoạt chất trong viên phải từ 90,0 đến 110,0% so với nhãn. [3]

### 3.2.2. Viên nén paracetamol, chlorpheniramin và dextromethorphan hydrobromid

**Pha động:** hỗn hợp nước - methanol - acid acetic (79:20:1) đã được lọc và đuổi khí, có thể điều chỉnh nếu cần thiết.

**Dung dịch chuẩn:** cho chính xác khoảng 50 mg chuẩn paracetamol vào bình định mức 100 ml. Thêm 4 ml methanol, trộn đều. Pha loãng với acid phosphoric 0,1% đến vạch, trộn đều.

**Dung dịch định lượng:** cân và nghiền mịn ít nhất 20 viên nén. Cân chính xác khoảng một lượng bột tương ứng với 100 mg paracetamol, cho vào bình định mức 50 ml. Thêm khoảng 7,5 ml methanol, siêu âm để phân tán đều lượng bột. Thêm 0,5 ml acid phosphoric, pha loãng với nước tới vạch, trộn đều, lọc. Cho 25,0 ml dịch lọc vào bình định mức 100 ml, pha loãng với nước tới vạch, trộn đều.

**Hệ thống sắc ký:** đầu dò 280 nm, cột C8 4,6 mm  $\times$  15 cm. Tốc độ dòng khoảng 1 ml/phút. Đối với sắc ký đồ dung dịch chuẩn, hệ số kéo đuôi của đỉnh paracetamol không lớn hơn 2,0; độ lệch chuẩn tương đối của các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0%.

**Quy trình:** Tiêm lần lượt cùng thể tích (khoảng 10  $\mu$ l) dung dịch chuẩn và dung dịch định lượng vào máy, ghi lại sắc ký đồ, đo đáp ứng của đỉnh paracetamol. Tính toán hàm lượng (mg) paracetamol ( $C_8H_9NO_2$ ) trong lượng bột cân bằng công thức:

$$200C \times (R_U/R_S)$$

Trong đó: C là nồng độ mg/ml của paracetamol trong dung dịch chuẩn

$R_U$  và  $R_S$  là đáp ứng peak của paracetamol trong dung dịch định lượng và dung dịch chuẩn.

**Kết quả:** Hàm lượng hoạt chất trong viên phải từ 90,0 đến 110,0% so với nhãn. [3]

### 3.2.3. Viên nén paracetamol, aspirin và caffein

**Pha động:** hỗn hợp nước - methanol - acid acetic băng (69:28:3), có thể điều chỉnh.

**Dung dịch chuẩn nội:** dung dịch acid benzoic trong methanol nồng độ khoảng 6 mg/ml.

**Hỗn hợp dung môi:** methanol - acid acetic băng (95:5).

**Dung dịch chuẩn gốc:** Hòa tan chính xác một lượng chuẩn paracetamol, aspirin và caffein vào hỗn hợp dung môi để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,25 mg/ml paracetamol, 0,25J mg/ml aspirin, 0,25J' mg/ml caffein, trong đó J là tỉ lệ trên nhãn tính theo mg giữa aspirin và paracetamol, J' là tỉ lệ trên nhãn tính theo mg giữa caffein và paracetamol.

**Dung dịch chuẩn:** cho 20,0 ml dung dịch chuẩn gốc và 3,0 ml dung dịch nội chuẩn vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến vạch, trộn đều. Dung dịch này chứa khoảng 0,1 mg/ml chuẩn paracetamol, 0,1J mg/ml chuẩn aspirin, 0,1J' mg/ml chuẩn caffein.

**Dung dịch định lượng:** cân và nghiền thành bột tối thiểu 20 viên nén. Lấy chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 250 mg paracetamol cho vào bình định mức 100 ml. Thêm khoảng 75 ml hỗn hợp dung môi, lắc đều trong 30 phút. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến vạch, trộn đều. Lấy 2,0 ml dịch này và 3,0 ml dung dịch chuẩn nội cho vào bình định mức 50 ml, bổ sung hỗn hợp dung môi vừa đủ đến vạch, trộn đều.

**Hệ thống sắc ký:** đầu dò bước sóng 275 nm, cột C18 4,6 mm × 10 cm, cỡ hạt 5 μm, nhiệt độ duy trì ở 45 ± 1°C. Tốc độ dòng khoảng 2 ml/phút. Đối với sắc ký đồ của dung dịch chuẩn, hệ số kéo đuôi cho mỗi đỉnh không lớn hơn 1,2; độ phân giải giữa bất kỳ đỉnh chất phân tích nào với chuẩn nội không nhỏ hơn 1,4; và độ lệch chuẩn tương đối của các lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0%.

**Quy trình:** tiêm lần lượt (khoảng 10 μl) dung dịch chuẩn và dung dịch định lượng vào máy, ghi lại sắc ký đồ, và đo đáp ứng của các peak chính. Thời gian lưu tương đối khoảng 0,3 cho paracetamol, 0,5 cho caffein, 0,8 cho aspirin, 1,0 cho acid benzoic và 1,2 cho acid salicylic. Tính hàm lượng (mg) của paracetamol (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>), aspirin (C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>) và caffein (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) trong lượng bột cân theo công thức:

$$2500C \times (R_U/R_S)$$

Trong đó: C là nồng độ mg/ml của chất chuẩn trong dung dịch chuẩn

R<sub>U</sub> và R<sub>S</sub> là tỉ lệ các đáp ứng peak của chất phân tích và nội chuẩn lần lượt trong dung dịch định lượng và dung dịch chuẩn.

**Kết quả:** Hàm lượng hoạt chất trong viên phải từ 90,0 đến 110,0% so với nhãn. [3]

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bộ Y tế, Dược điển Việt Nam V, NXB Y học, 2018.
- [2]. British Pharmacopoeia Commission, British Pharmacopoeia, The Stationery Office, 2016.
- [3]. U.S. Pharmacopoeia, USP 38 NF 33, The United States Pharmacopoeial Convention, 2015.