

paracetamol và 0,25J mg/ml của cafein, J là tỷ lệ lượng ghi trên nhãn của cafein và lượng ghi trên nhãn của paracetamol trong viên.

**Dung dịch chuẩn:** Hút chính xác 20,0 ml dung dịch chuẩn gốc và 3,0 ml dung dịch chuẩn nội vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Dung dịch thu được có nồng độ paracetamol khoảng 0,1 mg/ml và nồng độ cafein khoảng 0,1J mg/ml.

**Dung dịch thử:** Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng khoảng 250 mg paracetamol vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml hỗn hợp dung môi, lắc trên máy lắc 30 min. Pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều. Hút chính xác 2,0 ml dung dịch này và 3,0 ml dung dịch chuẩn nội vào bình định mức 50 ml, pha loãng bằng hỗn hợp dung môi đến định mức, trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 μm).

Nhiệt độ cột: 45 °C ± 1 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 275 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Hệ số đối xứng của pic tương ứng với paracetamol và cafein không lớn hơn 1,2. Độ phân giải giữa pic tương ứng với paracetamol, cafein và pic chuẩn nội không nhỏ hơn 1,4. Độ lệch chuẩn tương đối của các tỷ lệ diện tích pic paracetamol, cafein và pic chuẩn nội thu được từ 6 lần tiêm lặp lại không lớn hơn 2,0 %.

Thời gian lưu tương đối của paracetamol khoảng 0,3, của cafein khoảng 0,5 và của acid benzoic là 1,0.

Tính hàm lượng paracetamol  $C_8H_9NO_2$ , và cafein,  $C_8H_{10}N_4O_2$ , có trong một đơn vị chế phẩm từ tỷ số giữa diện tích pic paracetamol hoặc cafein và diện tích pic chất chuẩn nội trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_8H_9NO_2$  của paracetamol chuẩn và  $C_8H_{10}N_4O_2$  của cafein chuẩn.

#### **Bảo quản**

Trong bao bì kín ở nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C.

#### **Loại thuốc**

Giảm đau, hạ sốt.

#### **Hàm lượng thường dùng**

200 mg paracetamol, 50 mg cafein.

500 mg paracetamol, 65 mg cafein.

### **VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ CLORPHENIRAMIN**

Là viên nén chứa paracetamol và clorpheniramin maleat. Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận "Thuốc viên nén" (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng paracetamol**,  $C_8H_9NO_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

**Hàm lượng clorpheniramin maleat**,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### **Định tính**

A. Trong phần Định lượng paracetamol, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic paracetamol trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Trong phần Định lượng clorpheniramin maleat, thời gian lưu của pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic clorpheniramin maleat trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

#### **Độ hòa tan** (Phụ lục 11.4)

**Thiết bị:** Kiểu cánh khuấy.

**Môi trường hòa tan:** 900 ml nước.

**Tốc độ quay:** 50 r/min.

**Thời gian:** 45 min.

**Cách tiến hành:**

**Dung dịch thử:** Sau thời gian hòa tan quy định, lấy một phần dịch hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Trộn 9,0 ml dịch lọc với 1,0 ml dung dịch acid phosphoric 1 %.

**Dung dịch chuẩn:** Tiến hành như mô tả trong mục Định lượng paracetamol và Định lượng clorpheniramin maleat. Pha loãng (nếu cần) với dung dịch acid phosphoric 0,1 % để thu được các dung dịch có nồng độ paracetamol và clorpheniramin maleat tương ứng với nồng độ paracetamol và clorpheniramin maleat trong dung dịch thử.

Xác định lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$  và clorpheniramin maleat,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , bằng phương pháp sắc ký lỏng như phần Định lượng paracetamol và Định lượng clorpheniramin maleat.

**Yêu cầu:** Không được ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và clorpheniramin maleat,  $C_{16}H_{19}ClN_2 \cdot C_4H_4O_4$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 45 min.

#### **Tạp chất liên quan**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Chuẩn bị các dung dịch ngay trước khi dùng và tránh ánh sáng.

**Pha động:** Hỗn hợp gồm 250 thể tích methanol (TT) có chứa 4,6 g/l dung dịch tetrabutylamoni hydroxyd 40 %, 375 thể tích dung dịch dinatri hydrophosphat 0,05 M và 375 thể tích dung dịch natri dihydrophosphat 0,05 M.

**Dung dịch thử:** Cân chính xác một lượng bột thuốc tương đương với khoảng 0,2 g paracetamol vào bình định mức 10 ml, thêm 8 ml pha động, lắc siêu âm, thêm pha động vừa đủ thể tích, lắc đều, lọc.

**Dung dịch đối chiếu (1):** Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 20,0 ml bằng pha động. Pha loãng 1,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng pha động.

**Dung dịch đối chiếu (2):** Chứa 0,002 % 4-aminophenol (TT) và 0,002 % paracetamol chuẩn trong pha động.

**Dung dịch đối chiếu (3):** Pha loãng dung dịch chứa 0,02 % 4'-cloroacetanilid (TT) trong methanol (TT) bằng pha động để thu được dung dịch chứa 0,00002 % 4'-cloroacetanilid.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm). Cột Zorbax Rx C8 là phù hợp.

Nhiệt độ cột: 35 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 245 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký dung dịch đối chiếu (2), độ phân giải giữa 2 pic tương ứng với 4-aminophenol và paracetamol không nhỏ hơn 4,0. Tiến hành sắc ký dung dịch thử với thời gian bằng 12 lần thời gian lưu của pic paracetamol.

**Giới hạn:**

Trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử: Pic tương ứng với 4-aminophenol không được có diện tích lớn hơn diện tích pic 4-aminophenol thu được trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,1 %). Pic tương ứng với 4'-cloroacetanilid không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (10 ppm). Bất kỳ pic tạp nào khác không được có diện tích lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (1) (0,25 %).

**Độ đồng đều hàm lượng** (Phụ lục 11.2)

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động, điều kiện sắc ký, cách tiến hành** như mô tả trong mục Định lượng clorpheniramin maleat.

**Dung dịch thử:** Lấy 1 viên nghiền thành bột mịn rồi chuyển vào bình định mức 250 ml, thêm 25 ml methanol (TT), siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 1 ml acid phosphoric (TT), pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, trộn đều.

**Dung dịch chuẩn:** Tiến hành như mô tả trong mục Định lượng clorpheniramin maleat. Pha loãng (nếu cần) để có được nồng độ clorpheniramin maleat tương ứng với nồng độ clorpheniramin maleat trong dung dịch thử.

Tính hàm lượng clorpheniramin maleat,  $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ , trong một viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$  của clorpheniramin maleat chuẩn.

**Định lượng paracetamol**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Nước - methanol - acid acetic băng (79 : 20 : 1), điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác khoảng 50 mg paracetamol chuẩn vào bình định mức 100 ml, thêm 4 ml methanol (TT), lắc cho tan hoàn toàn, pha loãng với dung dịch acid phosphoric 0,1 % đến định mức, trộn đều.

**Dung dịch thử:** 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 100 mg paracetamol vào bình định mức 50 ml, thêm khoảng 7,5 ml methanol (TT), siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 0,5 ml acid

phosphoric (TT), pha loãng với nước đến định mức, trộn đều. Hút 25,0 ml dịch lọc cho vào bình định mức 100 ml, pha loãng với nước đến định mức, trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh B (5 μm đến 10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 280 nm.

Tốc độ dòng: 1 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

**Cách tiến hành:**

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic paracetamol không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %. Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_8H_9NO_2$  của paracetamol chuẩn.

**Định lượng clorpheniramin maleat**

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

**Pha động:** Hỗn hợp methanol - nước (60 : 40) có chứa 0,34 g kali dihydrophosphat (TT); 0,3 g triethylamin hydroclorid (TT); 0,15 g natri laurylsulfat (TT) và 0,1 ml acid phosphoric (TT) trong mỗi 100 ml dung dịch, điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

**Dung dịch chuẩn:** Cân chính xác và hòa tan trong nước một lượng clorpheniramin maleat chuẩn để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 0,8 mg/ml. Tiếp tục pha loãng dung dịch này bằng dung dịch acid phosphoric 0,1 % để thu được dung dịch có nồng độ khoảng 8 μg/ml.

**Dung dịch thử:** 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 2 mg clorpheniramin maleat vào bình định mức 250 ml, thêm 25 ml methanol (TT), siêu âm cho bột phân tán hoàn toàn, thêm 1 ml acid phosphoric (TT), pha loãng với nước vừa đủ đến vạch, trộn đều.

**Điều kiện sắc ký:**

Cột kích thước (15 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh silica liên kết với các nhóm phenyl (5 μm đến 10 μm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 214 nm.

Tốc độ dòng: 2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn, hệ số đối xứng của pic clorpheniramin maleat không được lớn hơn 2,0 và độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ 6 lần tiêm lặp lại không quá 2,0 %.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử.

Tính hàm lượng clorpheniramin maleat,  $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$ , có trong viên dựa vào diện tích pic trên sắc ký đồ thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_{16}H_{19}ClN_2.C_4H_4O_4$  của clorpheniramin maleat chuẩn.

Đối với viên phải thử độ đồng đều hàm lượng, lấy kết quả định lượng trung bình của 10 viên làm kết quả định lượng.

#### Bảo quản

Trong bao bì kín, ở nhiệt độ từ 15 °C đến 30 °C.

#### Loại thuốc

Thuốc giảm đau, kháng histamin.

#### Hàm lượng thường dùng

500 mg paracetamol; 4 mg hoặc 2 mg clorpheniramin maleat.

### VIÊN NÉN PARACETAMOL VÀ CODEIN

Là viên nén chứa paracetamol và codein phosphat.

Chế phẩm phải đáp ứng các yêu cầu trong chuyên luận “Thuốc viên nén” (Phụ lục 1.20) và các yêu cầu sau đây:

**Hàm lượng paracetamol**,  $C_8H_9NO_2$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn

**Hàm lượng codein phosphat hemihydrat**,  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , từ 90,0 % đến 110,0 % so với lượng ghi trên nhãn.

#### Định tính

A. Trong phần Định lượng, thời gian lưu của hai pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải tương ứng với thời gian lưu của pic paracetamol và pic codein phosphat thu được trên sắc ký đồ của dung dịch chuẩn.

B. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4)

*Bản mỏng: Silica gel GF<sub>254</sub>.*

*Dung môi khai triển: Methanol - amoniac (49 : 1).*

*Dung dịch thử:* Lấy một lượng bột viên tương ứng khoảng 12 mg codein phosphat cho vào bình chiết, thêm 5 ml nước, 1 ml amoniac (TT) và 5 ml methylen clorid (TT), lắc 1 min, để yên cho tách lớp, sử dụng lớp dung dịch dưới làm dung dịch thử.

*Dung dịch đối chiếu:* Pha dung dịch codein phosphat chuẩn và paracetamol chuẩn trong methylen clorid (TT) để thu được dung dịch có nồng độ tương đương với nồng độ codein phosphat và paracetamol trong dung dịch thử.

*Cách tiến hành:* Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch thử và dung dịch đối chiếu.

Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 3/4 bản mỏng, lấy bản mỏng ra, để khô tự nhiên và quan sát dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 254 nm. Hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch thử phải có vị trí và kích thước tương ứng với hai vết chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu.

#### Độ hòa tan (Phụ lục 11.4)

*Thiết bị:* Kiểu cánh khuấy.

*Môi trường hòa tan:* 900 ml dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

*Tốc độ quay:* 50 r/min.

*Thời gian:* 30 min.

*Cách tiến hành:* Lấy một phần dung dịch môi trường sau khi hòa tan, lọc, bỏ dịch lọc đầu. Xác định lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và codein phosphat hemihydrat,  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , bằng phương pháp sắc ký lỏng như phần Định lượng, sử dụng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT) để chuẩn bị dung dịch chuẩn gốc codein phosphat và để pha dung dịch chuẩn. Điều chỉnh nồng độ nếu cần bằng dung dịch acid hydrocloric 0,01 M (TT).

*Yêu cầu:* Không ít hơn 75 % (Q) lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và codein phosphat hemihydrat,  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , so với lượng ghi trên nhãn được hòa tan trong 30 min.

#### Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

*Dung dịch đệm:* Hòa tan 2,04 g kali dihydrophosphat (TT) trong khoảng 950 ml nước. Thêm 2 ml triethylamin (TT), điều chỉnh về pH 2,35 bằng acid phosphoric (TT), pha loãng với nước thành 1000 ml và trộn đều.

*Pha động:* Dung dịch đệm - methanol (TT) (92 : 8). Lọc và đuổi khí. Điều chỉnh tỷ lệ nếu cần.

*Dung dịch chuẩn gốc codein phosphat:* Chuẩn bị dung dịch codein phosphat chuẩn trong pha động có nồng độ chính xác khoảng 0,3 mg/ml.

*Dung dịch chuẩn:* Chuyển 30 mg, cân chính xác, paracetamol chuẩn và 100J ml dung dịch chuẩn gốc codein phosphat, J là tỷ lệ lượng ghi trên nhãn (mg) của codein phosphat hemihydrat và lượng ghi trên nhãn của paracetamol (mg) trong một viên, vào bình định mức 100 ml. Pha loãng bằng pha động đến định mức.

*Dung dịch thử:* Cân 20 viên, tính khối lượng trung bình viên, nghiền thành bột mịn. Cân chính xác một lượng bột viên tương ứng với khoảng 300 mg paracetamol vào bình định mức 100 ml, thêm khoảng 75 ml pha động, siêu âm trong 10 min. Pha loãng bằng pha động đến vạch và trộn đều. Lấy chính xác 5 ml dung dịch này cho vào bình định mức 50 ml. Pha loãng bằng pha động đến vạch và trộn đều.

*Điều kiện sắc ký:*

Cột kích thước (25 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh C (5 µm).

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 214 nm.

Tốc độ dòng: 1,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 30 µl.

*Cách tiến hành:*

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống sắc ký: Tiến hành sắc ký với dung dịch chuẩn. Độ phân giải giữa pic paracetamol và pic codein phosphat không được nhỏ hơn 2,0. Độ lệch chuẩn tương đối của các diện tích pic đáp ứng từ các lần tiêm lặp lại không được lớn hơn 2,0 % đối với pic paracetamol và 3,0 % đối với pic codein phosphat.

Tiến hành sắc ký lần lượt với dung dịch chuẩn và dung dịch thử. Tính hàm lượng paracetamol,  $C_8H_9NO_2$ , và hàm lượng codein phosphat hemihydrat,  $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ , có trong viên dựa vào diện tích pic thu được từ dung dịch thử, dung dịch chuẩn và hàm lượng  $C_8H_9NO_2$  của paracetamol