

การศึกษาวิธีวิเคราะห์และความคงตัวของพาราเซตามอล
ในยาน้ำชวานตะกอน, ยาน้ำอีลิคเซอร์ และยาน้ำเชื่อมที่มีจำหน่ายในประเทศไทย



นางสาวฉัฐพร สุวัฒนากุลดี

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคามหลักสูตรปริญญา เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2533

ISBN 974-577-836-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

016727

**A STUDY OF ANALYTICAL METHOD AND STABILITY OF
PARACETAMOL IN SUSPENSIONS, ELIXIRS AND SYRUPS
COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND**

Miss Chatthaporn Suwattanakuldee

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Pharmaceutical Chemistry**

Graduate School

Chulalongkorn University

1990

ISBN 974-577-836-2



Thesis Title A Study of Analytical Method and Stability of
Paracetamol in Suspensions, Elixirs and Syrups
Commercially Available in Thailand.

By Miss Chatthaporn Suwattanakuldee

Department Pharmaceutical Chemistry

Thesis Advisor Associate Professor Darawan Thanyavuthi, M.S.(Pharm.)

Thesis Co-Advisor Instructor Mitr Pathipvanich, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Master's Degree.

Thavorn Vajrabhaya

..... Dean of Graduate School

(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

Suttatip Chantaraskul Chairman

(Associate Professor Suttatip Chantaraskul, M.Sc. in Pharm.)

Darawan Thanyavuthi Thesis Advisor

(Associate Professor Darawan Thanyavuthi, M.S. in Pharm.)

Mitr Pathipvanich Thesis Co-Advisor

(Instructor Mitr Pathipvanich, Ph.D.)

U. Suvanakoot Member

(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

ผู้ประ สวัสดิ์นาถคดี : การศึกษาวิธีวิเคราะห์และความคงตัวของพาราเซตามอลในยาน้ำแขวนตะกอน, ยาน้ำอิลิกเซอร์ และยาน้ำเชื่อมที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (A STUDY OF ANALYTICAL METHOD AND STABILITY OF PARACETAMOL IN SUSPENSIONS, ELIXIRS AND SYRUPS COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND) อ.ที่ปรึกษา : รศ.คาราวัลย์ ธีญะวุฒิ, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ.ดร.มิตร ปทีปวิช, 112 หน้า. ISBN 974-577-836-2

วิธีวิเคราะห์หาปริมาณพาราเซตามอลในยาน้ำตาม USP XXI พบว่า ไม่เหมาะสำหรับการหาปริมาณพาราเซตามอลในยาน้ำเชื่อม และวิธีที่เสนอ (วิธี HPLC) เป็นวิธีที่มีความเหมาะสมกว่าเมื่อเทียบกับวิธี USP XXI

จากการศึกษาหาความคงตัวของพาราเซตามอลในยาน้ำที่มีจำหน่ายในประเทศไทยของบริษัทต่าง ๆ จำนวน 6 คำรับ โดยใช้วิธี HPLC ยาน้ำนำมาศึกษานี้มีอายุการใช้ยา ระหว่าง 1.3-3.5 ปี



ภาควิชาเภสัชเคมี.....
สาขาวิชาเภสัชเคมี.....
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิติกร *นิติกร*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *ดร.มิตร ปทีปวิช*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม *ดร.คาราวัลย์ ธีญะวุฒิ*

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมเพียงแผ่นเดียว

CHATTHAPORN SUWATTANAKULDEE : A STUDY OF ANALYTICAL METHOD AND STABILITY OF PARACETAMOL IN SUSPENSIONS, ELIXIRS AND SYRUPS COMMERCIALY AVAILABLE IN THAILAND. THESIS ADVISOR : ASSO.PROF. DARAWAN THANYAVUTHI, M.S. (Pharm.), THESIS CO-ADVISOR : INSTRUCTOR MITR PATHIPVANICH, Ph.D., 112 PP. ISBN 974-577-836-2.

The procedure described in USP XXI for quantitative analysis of paracetamol in liquid preparation was found to be unsuitable for determination of paracetamol in syrup preparation. The proposed method (HPLC method) was found to be superior than USP XXI method.

Stabilities of commercial liquid paracetamol preparations were determined by the proposed HPLC method. Calculated shelf-lives for these preparations ranged from 1.3 to 3.5 years.



ภาควิชา เภสัชเคมี
สาขาวิชา เภสัชเคมี
ปีการศึกษา 2532

ลายมือชื่อนิติต นิติต สุวิมลกุล
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา นิติต สุวิมลกุล
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม นิติต สุวิมลกุล



ACKNOWLEDGEMENTS

The author is grateful to Associate Professor Darawan Thanyavuthi and Instructor Mitr Pathipvanich, Ph.D., Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for their guidance, support and helpful advice throughout this study.

A sincere appreciation is extended to the staff members of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

And the author thanks the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to conduct this study.

Finally, the author would like to express her thanks to all of those who help her to make this study a reality.

CONTENTS



	Page
THAI ABSTRACT	IV
ENGLISH ABSTRACT	V
ACKNOWLEDGEMENTS	VI
LIST OF TABLES	VIII
LIST OF FIGURES	XI
LIST OF ABBREVIATIONS	XIII
 CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II MATERIALS AND METHODS	29
III RESULTS AND DISCUSSION	43
IV CONCLUSION	50
 REFERENCES	 96
 APPENDIX	
STATISTIC CALCULATION METHODS	106
VITAE	109

LIST OF TABLES

Table		Page
1	G.L.C. Determination of Paracetamol	22
2	High Pressure Liquid Chromatographic Determination of Paracetamol	24
3	Typical Calibration Data for Paracetamol Solution by USP Method	51
4	Comparative Analysis of Preparation Containing Paracetamol by USP Method	52
5	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Suspension #1 by USP Method	53
6	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Suspension #2 by USP Method	54
7	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Syrup #1 by USP Method	55
8	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Syrup #2 by USP Method	56
9	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Elixir #1 by USP Method	57
10	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Elixir #2 by USP Method	58
11	Typical Calibration Data for Paracetamol Solution by HPLC Method	59
12	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Suspension #1 by HPLC Method	60

Table		Page
13	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Suspension #2 by HPLC Method	61
14	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Syrup #1 by HPLC Method	62
15	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Syrup #2 by HPLC Method	63
16	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Elixir #1 by HPLC Method	64
17	Percent Amount of Remaining Paracetamol in Paracetamol Elixir #2 by HPLC Method	65
18	Specific Rate Constant, K, for Paracetamol in Paracetamol Suspension #1 at Different Temperature ^a ..	66
19	Specific Rate Constant, K, for Paracetamol in Paracetamol Suspension #2 at Different Temperature ^a ..	67
20	Specific Rate Constant, K, for Paracetamol in Paracetamol Syrup #1 at Different Temperature ^a	68
21	Specific Rate Constant, K, for Paracetamol in Paracetamol Syrup #2 at Different Temperature ^a	69
22	Specific Rate Constant, K, for Paracetamol in Paracetamol Elixir #1 at Different Temperature ^a	70
23	Specific Rate Constant, K, for Paracetamol in Paracetamol Elixir #2 at Different Temperature ^a	71
24	Activation Energy of Paracetamol in Commercial Liquid Paracetamol Preparations	72

Table	Page
25 Arrhenius Relation of Paracetamol in Commercial	
Liquid Paracetamol Preparations	73
26 Shelf-lives (t_{90}) of Paracetamol in Commercial	
Liquid Paracetamol Preparations	75
27 Percent Labelled Amount of Paracetamol in Commercial	
Paracetamol Tablets Using HPLC Method	76

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Ultraviolet Spectrum of Paracetamol in Neutral Water and in Water +5 Drops of 50% HCl	77
2	Ultraviolet Spectrum of Paracetamol in Neutral Methanol, in Methanol +5 Drops of 50% HCl, and in Methanol + Sodium Methoxide	78
3	Infrared Spectrum of Paracetamol, KBr Disc	79
4	¹ H NMR Spectrum of Paracetamol in Acetone-d ₆ with TMS as Internal Reference	80
5	Noise-Decoupled ¹³ C NMR Spectrum of Paracetamol in Acetone-D ₆ with TMS as Internal Reference	81
6	Off-Resonance ¹³ C NMR Spectrum of Paracetamol in Acetone-D ₆ with TMS as Internal Reference	82
7	pH-Rate Profile for Hydrolysis of Paracetamol at 25°C.	83
8	Zero Order Absorption Spectrum (a) and Second Derivative Spectra (b) of 1 mg% w/v Paracetamol and Its Degradation Product in 0.1 N HCl	84
9	Typical Curve of Paracetamol with USP Method	85
10	Typical Curve of the Ratio of the Peak Height Paracetamol Divided the Peak Height of Internal Standard (sulpyrin) Versus Concentration of Paracetamol (by HPLC Method)	86
11	Ultraviolet Spectrum of 2.5 mg% Paracetamol and 2.5 mg% P-aminophenol in Phosphate Buffer pH4 : Methanol (85/15 v/v)	87

Figure	Page
12 HPLC Separation of P-aminophenol, Paracetamol and Sulpyrin on a 15-cm x 4.6 mm Zobax C8 Column, Methanol/0.01% KH ₂ PO ₄ in Water (pH4) (15:85 v/v)	88
13 Concentration Remaining (from Linear Regression Equation) Versus Time of Paracetamol in Paracetamol Suspension #1	89
14 Concentration Remaining (from Linear Regression Equation) Versus Time of Paracetamol in Paracetamol Suspension #2	90
15 ln Concentration Remaining (from Linear Regression Equation) Versus Time of Paracetamol in Paracetamol Syrup #1	91
16 ln Concentration Remaining (from Linear Regression Equation) Versus Time of Paracetamol in Paracetamol Syrup #2	92
17 ln Concentration Remaining (from Linear Regression Equation) Versus Time of Paracetamol in Paracetamol Elixir #1	93
18 ln Concentration Remaining (from Linear Regression Equation) Versus Time of Paracetamol in Paracetamol Elixir #2	94
19 Arrhenius Plot of Paracetamol	95

LIST OF ABBREVIATIONS



Abbreviation	Term
°C	celcius
cm	centimetre
Eq.	equation
g	gram
GLC	Gas Liquid Chromatographic
HPLC	High Performance Liquid Chromatographic
i.d.	internal diameter
m	mole
mcg	microgram
ml	microlitre
mcm	micrometre
mg	milligram
min	minute
ml	millitre
N	normal
nm	nanometre
temp	temperature
V	volt
λ_{max}	wavelength of maximum absorbance