

THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG THUỐC CHỐNG TĂNG HUYẾT ÁP AMLODIPINE BESYLATE DẠNG VIÊN NANG BẰNG PHƯƠNG PHÁP HPLC ĐẦU DÒ DAD

Đến tòa soạn 05-09-2023

Trần Quang Đệ¹, Lê Hồng Thái¹, Nguyễn Cường Quốc¹,
Trần Thanh Mến¹, Nguyễn Hoàng Sơn^{2*}

¹Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

²Khoa Khoa học Cơ bản, Trường Đại học Sư Phạm Kỹ thuật Vĩnh Long

*Email: sonnh@vlute.edu.vn

SUMMARY

VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF AMLODIPINE BESYLATE IN CAPSULES USING HPLC-DAD

The aim of this study was to validate a protocol for the determination of amlodipine besylate in capsules using the HPLC method with a DAD detector at a wavelength of 237 nm. The HPLC separation was carried out using a C18 column (25 cm × 4,6 mm; 5 μm) and the mobile phase system was used as CH₃OH and solution pH 3,0 (60:40) belonging to isocratic elution mode. The results of the validation proved that the method showed good selectivity, linearity with R^2 of 0,9997, a low limit of detection (LOD) of 1,27 ppm, a limit of quantification (LOQ) of 3,8 ppm, an accuracy of 100,02%, and a precision of the method (RSD) of less than 2%. In particular, the verified method was also applied to determine the amount of amlodipine besylate in three real samples on the market, and the results indicated that the content of amlodipine besylate in all three preparations was above 94% and qualified as prescribed by the Vietnam Pharmacopoeia V.

Keywords: Amlodipine besylate, HPLC, DAD detector, capsule

1. GIỚI THIỆU

Amlodipine là một hoạt chất chống đau thắt ngực, chống tăng huyết áp phổ biến hiện nay. Amlodipine có cấu trúc hóa học chứa khung dihydropyridine và cơ chế tác động của nó là chẹn kênh calcium. Trong bào chế, amlodipine tồn tại dưới dạng muối amlodipine besylate là bột màu trắng hoặc gần như trắng. Amlodipine besylate dễ tan trong methanol, có khả năng tan trong ethanol và khó tan trong nước và 2-propanol [1, 2].

Tuy đã có nhiều phương pháp để định lượng hoạt chất amlodipine besylate trong các dạng bào chế khác nhau như phương pháp phổ

hấp thu phân tử UV-Vis, quang phổ bước sóng kép, phương pháp trắc quang [3-6], nhưng đa phần các phương pháp nêu trên sẽ tốn nhiều thời gian khi phân tích và độ chính xác, cũng như độ tin cậy không cao như phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) [7-10]. Do đó, nhu cầu xây dựng quy trình định lượng hoạt chất amlodipine besylate bằng phương pháp HPLC là cần thiết. Trong nghiên cứu này, một quy trình định lượng amlodipine besylate trong viên nang 5 mg bằng phương pháp HPLC với đầu dò DAD đã được thẩm định và quy trình đã được sử dụng để định lượng amlodipine besylate trong một số mẫu thuốc thật đang được lưu hành trên địa bàn Thành phố Cần Thơ.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương tiện nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng thí nghiệm: Ba mẫu viên nang khác nhau của Công ty cổ phần xuất nhập khẩu Y tế DOMESCO chứa 5 mg hoạt chất chính amlodipine besylate. Các mẫu thuốc vẫn còn trong thời hạn sử dụng, đang được lưu hành trên thị trường và được mua ngẫu nhiên tại các nhà thuốc trên địa bàn Thành phố Cần Thơ.

2.1.2. Hóa chất và thiết bị:

Hóa chất: Amlodipine besylate chuẩn 99,82% được cung cấp bởi Viện Kiểm nghiệm thuốc (Việt Nam), methanol (Mecrk, Đức), acetonitrile (Mecrk, Đức), triethylamine (Mecrk, Đức), nước cất 2 lần (Việt Nam), H₃PO₄ tinh khiết đậm đặc (Mecrk, Đức).

Thiết bị: Hệ thống máy sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC Hitachi (Nhật bản), cân điện tử Sartorius CP225D (độ chính xác 0,00001 g), máy siêu âm Transsonic 570.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Điều kiện sắc ký

Dựa trên kết quả của các nghiên cứu trước đây và kết quả thăm dò sơ bộ về điều kiện sắc ký phù hợp cho định lượng hoạt chất amlodipine besylate trong viên nang. Quy trình định tính, định lượng amlodipine besylate trong viên nang bằng phương pháp HPLC đầu dò DAD được đề nghị như sau: Cột sắc ký là cột Lichrosorb RP 18 (25 cm × 4,6 mm ID, 5 μm); hệ dung môi pha động là CH₃OH:dung dịch pH 3,0 với tỷ lệ 60:40; kiểu rửa giải là đẳng dung môi với thể tích tiêm là 1 mL/phút; bước sóng định lượng là 237 nm và nhiệt độ vận hành hệ thống sắc ký là 25° C [3, 7-8].

2.2.2. Phương pháp định tính amlodipine besylate bằng phương pháp HPLC

Mẫu chuẩn: Hòa tan 34,6 mg amlodipine besylate chuẩn cho vào bình định mức 100 mL. Thêm pha động, lắc kỹ, siêu âm khoảng 5 phút và bổ sung pha động đến vạch. Lấy chính xác 10 mL dung dịch này cho vào bình định mức 50 mL, thêm

dung dịch pha động đến vừa đủ, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 μm.

Mẫu thử: Chuẩn bị mẫu thử có nồng độ amlodipine besylate khoảng 0,05 mg/mL bằng cách hòa tan một lượng bột thuốc tương ứng với 25 mg amlodipine besylate bằng pha động. Siêu âm 5 phút cho bột thuốc tan hoàn toàn, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 μm. Tiến hành tiêm lần lượt mẫu chuẩn, mẫu thử vào hệ thống sắc ký và ghi nhận sắc ký đồ.

2.2.3. Thẩm định quy trình định lượng amlodipine besylate trong viên nang [11]:

Xác định khoảng tuyến tính: Cân chính xác 34,5 mg amlodipine besylate chuẩn cho vào bình định mức 100 mL. Thêm tiếp khoảng 30 mL pha động, sau đó siêu âm khoảng 5 phút. Cuối cùng, cho thêm pha động vừa đủ đến vạch để được dung dịch chuẩn gốc. Từ dung dịch chuẩn gốc tiến hành pha loãng thành các dung dịch có nồng độ amlodipine besylate trong khoảng từ 0,0250 đến 0,0750 mg/mL, cuối cùng lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 μm.

Khoảng tuyến tính được xác định dựa trên phương trình hồi quy $y = ax + b$ và hệ số tương quan tuyến tính (r) giữa nồng độ và diện tích peak của amlodipine besylate.

Giới hạn phát hiện (LOD): Dựa vào phương trình hồi quy được thiết lập từ việc xác định khoảng tuyến tính. Giới hạn phát hiện được xác định bằng công thức:

$$LOD = 3,3 \times \frac{SD}{a}$$

Trong đó: SD là độ lệch chuẩn của phương trình hồi quy; a là độ dốc của phương trình hồi quy.

Giới hạn định lượng (LOQ): Dựa vào phương trình hồi quy được thiết lập từ việc xác định khoảng tuyến tính. Giới hạn định lượng được xác định bằng công thức:

$$LOQ = 10 \times \frac{SD}{a}$$

Trong đó: SD là độ lệch chuẩn của phương trình hồi quy; a là độ dốc của phương trình hồi quy.

Khảo sát độ đúng:

Pha chế chuẩn gốc có nồng độ 0,25 mg/mL bằng cách hòa tan 34,7 mg amlodipine besylate chuẩn vào bình định mức 100 mL, thêm pha động và siêu âm 5 phút. Cuối cùng bổ sung pha động vừa đủ định mức 100 mL, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Pha chế thử gốc bằng cách hòa tan 499,6 mg bột thuốc vào bình định mức 100 mL trong pha động, siêu âm 5 phút. Thêm pha động vừa đủ thu được dung dịch thử gốc nồng độ 0,251 mg/mL. Sau đó, tiến hành pha chế các dung dịch làm việc bằng cách lấy chính xác 5 mL thử gốc cho vào các bình định mức 50 mL, thêm tiếp chuẩn gốc vào các bình định mức trên để được các dung dịch thử làm việc, cuối cùng lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 µm. Độ đúng được xác định dựa trên tỷ lệ phục hồi (%) của chuẩn amlodipine besylate khi cho vào mẫu thử (chế phẩm) chênh lệch 20% so với nồng độ thử định lượng.

Khảo sát độ chính xác: Độ chính xác được tiến hành trên mẫu chuẩn. Cụ thể, cân 36,8 mg chất chuẩn amlodipine besylate cho vào bình định mức 100 mL, thêm dung môi pha động, lắc và siêu âm 5 phút cho tan, sau đó bổ sung pha động vừa đủ. Lấy chính xác 10 mL dung dịch chuẩn này pha loãng với pha động vừa đủ thành 50 mL, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 µm. Tiêm các dịch lọc vào vial, sau đó tiêm các vial vào hệ thống sắc ký. Thực hiện tiêm lại 6 lần và tiến hành ghi nhận sắc ký đồ.

2.2.4. Xác định hàm lượng amlodipine besylate trên các mẫu thật bằng quy trình định lượng vừa được thẩm định

Quy trình định lượng amlodipine besylate trong viên nang sau khi được thẩm định được sử dụng để định lượng amlodipine besylate trên ba mẫu thật đang được lưu hành trên thị trường.

Pha dung dịch mẫu thử: Cân 20 viên (khối lượng trung bình 20 viên là 2.006,6 mg), đổ bột thuốc ra, lau sạch nang. Xác định khối lượng trung bình bột thuốc trong nang (khối lượng trung bình bột thuốc là 100,23 mg), nghiền thành bột mịn. Sau đó, cân chính xác một lượng bột thuốc tương ứng với 5 mg amlodipine

besylate, cho vào bình định mức 100 mL. Thêm khoảng 30 mL dung dịch pha động, lắc kỹ và siêu âm khoảng 5 phút. Sau đó, thêm tiếp pha động vừa đủ, lắc đều, và cuối cùng lọc dịch lọc qua màng lọc kích thước 0,45 µm.

Pha dung dịch mẫu chuẩn: Cân chính xác 35 mg amlodipine besylate chuẩn cho vào bình định mức 100 mL. Thêm khoảng 30 mL dung dịch pha động, lắc kỹ, siêu âm khoảng 5 phút. Sau đó bổ sung thêm dung dịch pha động vừa đủ. Lấy chính xác 10 mL dung dịch này cho vào bình định mức 50 mL, thêm dung dịch pha động vừa đủ, lắc đều và lọc qua màng lọc 0,45 µm.

Hàm lượng amlodipine besylate so với hàm lượng ghi trên nhãn được tính theo công thức:

$$X(\%) = \frac{S_T \times m_C \times C(\%) \times P \times 100}{S_C \times m_T \times 5 \times 5} \times \frac{408,9}{567,1}$$

Trong đó:

S_T : Diện tích hay chiều cao đỉnh của mẫu thử;

S_C : Diện tích hay chiều cao đỉnh của mẫu chuẩn;

m_C : Lượng cân amlodipine besylate dùng làm chuẩn;

$C\%$: Hàm lượng phần trăm của chất chuẩn;

P : Khối lượng trung bình của bột thuốc trong nang;

m_T : lượng cân mẫu thử;

408,9: Phân tử lượng amlodipine;

567,1: Phân tử lượng của amlodipine besylate.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả định tính amlodipine besylate

Tiến hành định tính hoạt chất amlodipine besylate trong các mẫu thuốc với các điều kiện sắc ký được đề xuất như sau: cột sắc ký được sử dụng là Lichrosorb RP 18 (25 cm × 4,6 mm ID, 5 µm) với đầu dò DAD ở bước sóng 237 nm, pha động CH₃OH:dung dịch pH 3,0 với tỷ lệ 60:40 và tốc độ dòng 1 mL/phút. Kết quả thời gian lưu (R_T) của mẫu thử và mẫu chuẩn được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Kết quả định tính amlodipine besylate trong các mẫu thuốc

Mẫu	1	2	3
R _T thử (phút)	4,927	4,927	4,927
R _T chuẩn (phút)	4,91		

Từ kết quả thực nghiệm cho thấy thời gian lưu của amlodipine besylate chuẩn là 4,91 phút và thời gian lưu của amlodipine besylate trong mẫu thử là 4,927 phút. Điều này cho thấy cả 3 mẫu đều có thời gian lưu của dung dịch amlodipine besylate trong mẫu thử tương ứng với thời gian lưu của amlodipine besylate trong mẫu chuẩn. Đáng lưu ý, với điều kiện sắc ký nêu trên đã rút ngắn được thời gian lưu của amlodipine besylate hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Brondi *et al.*, 2017 ($t_R = 7,926$) [7] và tác giả Hassan *et al.*, 2014 ($t_R = 6,55$) [8]. Như vậy, cả 3 chế phẩm thuốc khảo sát đều có hoạt chất amlodipine besylate và đạt yêu cầu để tiến hành các thí nghiệm kế tiếp.

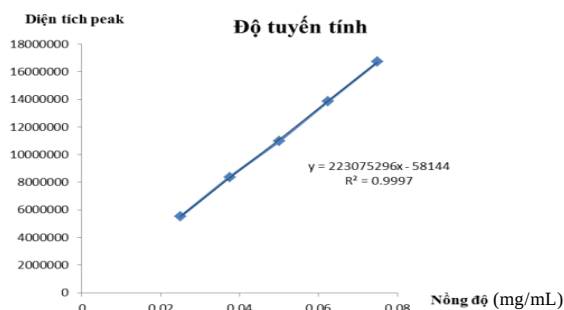
3.2. Kết quả thẩm định quy trình định lượng amlodipine besylate

3.2.1. Xác định khoảng tuyến tính

Kết quả khảo sát sự phụ thuộc của diện tích peak vào nồng độ amlodipine besylate được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả khảo sát khoảng tuyến tính

Mẫu	Nồng độ chuẩn (mg/mL)	Diện tích peak (mAU*min)
1	0,0250	5.530.205
2	0,0375	8.375.904
3	0,0500	10.977.240
4	0,0625	13.868.784
5	0,0750	16.725.971



Hình 1. Đồ thị đường chuẩn của amlodipine besylate

Theo đó, phương trình hồi quy tuyến tính được xác định là $y = 223.075.296x - 58.144$ ($R^2 = 0,9997$) và hệ số tương quan tuyến tính $r = 0,9998$. Giá trị r nằm trong giới hạn cho phép ($0,995 \leq r \leq 1$) và điều này cho thấy có sự tương quan tuyến tính giữa nồng độ và diện tích peak trong khoảng nồng độ từ 0,025 đến 0,075 mg/mL. Vậy đường chuẩn này được sử dụng cho các thí nghiệm tiếp theo.

3.2.2. Giới hạn phát hiện (LOD)

Dựa vào phương trình hồi quy tuyến tính $y = 223.075.296x - 58.144$ ($R^2 = 0,9997$) tiến hành xác định giá trị LOD, cụ thể: Độ lệch chuẩn (SD) = 85.558,48 và độ dốc $a = 223.075.296$.

$$LOD = 3,3 \times \frac{85.558,48}{223.075.296} = 0,00127 \text{ mg/mL} = 1,27 \text{ ppm}$$

Kết quả thực nghiệm cho thấy phương pháp có thể phát hiện được amlodipine besylate với nồng độ khá thấp khoảng 1,27 ppm, điều này cho thấy phương pháp này rất nhạy đối với hoạt chất amlodipine besylate.

3.2.3. Giới hạn định lượng (LOQ)

Tương tự giới hạn phát hiện, từ phương trình hồi quy tuyến tính $y = 223.075.296x - 58.144$ ($R^2 = 0,9997$) tiến hành xác định giá trị LOQ, cụ thể: Độ lệch chuẩn (SD) = 85.558,48 và độ dốc $a = 223.075.296$.

$$LOD = 10 \times \frac{85.558,48}{223.075.296} = 0,0038 \text{ mg/mL} = 3,80 \text{ ppm}$$

Như vậy, phương pháp này có thể định lượng được amlodipine besylate với nồng độ khoảng 3,8 ppm. Nồng độ định lượng hoạt chất amlodipine besylate gấp 13 lần giới hạn định lượng.

3.2.4. Kết quả khảo sát độ đúng

Sau khi tiêm các dung dịch không thêm chuẩn và dung dịch thêm chuẩn vào hệ thống sắc ký và ghi nhận giá trị diện tích peak đo được. Kết quả khảo sát độ đúng được trình bày ở trong Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả khảo sát độ đúng của phương pháp

TT	% chuẩn thêm vào	Diện tích peak (mAU*min)	Nồng độ chuẩn thêm vào (mg/mL)	Nồng độ chuẩn tìm lại (mg/mL)	Độ thu hồi (%)	Trung bình	RSD (%)
1	80	9.365.370	0,020	0,02002	100,08	100,43 ± 0,43	0,21
2		9.375.156		0,02006	100,30		
3		9.402.683		0,02018	100,91		
4	100	10.454.118	0,025	0,02490	99,58	99,51 ± 0,07	0,04
5		10.446.718		0,02486	99,45		
6		10.449.713		0,02488	99,50		
7	120	11.594.352	0,030	0,03001	100,02	100,12 ± 0,11	0,06
8		11.600.276		0,03003	100,11		
9		11.608.255		0,03007	100,23		
Trung bình độ thu hồi (%):					100,02 ± 0,45		

Theo số liệu từ Bảng 3 cho thấy giá trị RSD của các lần thử đều nhỏ hơn 2% và độ thu hồi của phương pháp là 100,02%. Độ thu hồi nằm trong giới hạn cho phép từ 98% đến 102%, vậy có thể kết luận rằng quy trình định lượng amlodipine besylate theo phương pháp đề xuất là đạt yêu cầu về độ đúng.

3.2.5. Khảo sát độ chính xác

Tiêm 6 mẫu dung dịch thử vào hệ thống sắc ký với điều kiện sắc ký đã nêu và ghi nhận sắc ký đồ. Kết quả khảo sát độ lặp lại được trình bày ở Bảng 4.

Bảng 4. Kết quả độ lặp lại của phương pháp

Mẫu	Phép thử	Thời gian lưu R _T (phút)	Diện tích peak S _T (mAU*min)
Amlodipine besylate chuẩn	1	4,91	11.057.899
	2	4,91	11.068.751
	3	4,91	11.077.931
	4	4,91	11.071.302
	5	4,91	11.083.681
	6	4,91	11.078.556
RSD (%)			0,08

Kết quả cho thấy giá trị RSD của diện tích peak là 0,08%. Giá trị RSD của phương pháp nhỏ hơn 2% cho thấy phương pháp định lượng trên có độ chính xác rất tốt. Hơn nữa, các kết quả thực nghiệm còn cho thấy quy trình nghiên cứu có độ chính xác tương đương với nghiên cứu của tác giả Brondi *et al.* (RSD = 0,42-0,57%) [7]; cao hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Hassan *et al.* (RSD = 0,99%) [8], và của tác giả Trần Thúc Bình và Phan Minh Tinh (RSD = 0,95%) [9].

Như vậy, từ các kết quả phân tích ở trên có thể kết luận rằng phương pháp định lượng amlodipine besylate trong viên nang bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao với đầu dò DAD là phương pháp phân tích có độ ổn định, độ đúng tốt, đồng thời có độ chính xác cao và hoàn toàn phù hợp để xác định hàm lượng amlodipine besylate trong các mẫu thuốc.

3.3. Kết quả định lượng amlodipine besylate trên các mẫu thật đang lưu hành trên thị trường

Quy trình sau khi được thẩm định được sử dụng để định lượng amlodipine besylate trong 03 mẫu thuốc viên nang đang được lưu hành trên thị trường. Kết quả hàm lượng amlodipine besylate của 03 mẫu thuốc thật được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5. Kết quả định lượng 03 mẫu thuốc viên nang amlodipine besylate trên thị trường

Mẫu	Phép thử	R _T (phút)	Lượng cân (mg)	S _T (mAU*min)	Phần trăm (%)	RSD (%)
Chuẩn	TB	4,91	36,8	11.073.020	-	-
Mẫu 1	1	4,92	101,0	10.433.069	99,67	0,45
	2	4,92	100,1	10.366.318	99,04	
Mẫu 2	1	4,92	106,9	10.952.613	98,67	0,31
	2	4,92	101,7	10.373.757	98,24	
Mẫu 3	1	4,92	100,3	99.803.68	94,59	0,29
	2	4,92	100,7	99.78.925	94,20	

Dựa trên kết quả thực nghiệm có thể thấy rằng hàm lượng hoạt chất amlodipine besylate trong cả ba mẫu thuốc đều trên 94% và nằm trong giới hạn cho phép (90,0%-110,0%). Với kết quả này, có thể kết luận rằng cả ba mẫu thuốc đều đạt yêu cầu về hàm lượng theo tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng thành công một quy trình đơn giản, hiệu quả và phù hợp để định lượng hoạt chất amlodipine besylate trong viên nang. Quy trình định lượng có độ lặp lại, độ đúng cao và thời gian lưu được rút ngắn hơn. Ngoài ra, phương pháp có độ nhạy cao với giới hạn phát hiện khá thấp khoảng 1,27 ppm và giới hạn định lượng là 3,8 ppm. Kết quả định lượng trên các mẫu thật cho thấy các mẫu thuốc đều chứa hàm lượng hoạt chất amlodipine besylate đạt trên 94%, nằm trong giới hạn cho phép và đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam V.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Fares, H., DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., & Lavie, C. J., (2016). Amlodipine in hypertension: a first-line agent with efficacy for improving blood pressure and patient outcomes. *Open heart*, **3**(2), e000473.
- [2] Bộ Y tế, (2009). Dược thư quốc gia Việt Nam. Hà Nội: NXB Y học.
- [3] Bộ Y tế, (2017). Dược điển Việt Nam V. Hà Nội: NXB Y học.
- [4] Danafar, H., & Hamidi, M., (2016). Method validation of amlodipine and atorvastatin by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) method in human plasma. *Cogent Medicine*, **3**(1), 1129790.
- [5] Nguyễn Đức Thiện, Nguyễn Thị Mỹ Linh, Lê Thị Phương Anh và Điều Diễm Quỳnh, (2022). Hai phương pháp định lượng amlodipine besylate và atorvastatin calcium trong chế phẩm bằng phép đo quang phổ bước sóng kép. *Bản B của Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, **64**(2), 25-29.
- [6] Trần Thúc Bình và Phan Minh Tinh, (2015). Xác định đồng thời amlodipine và lisinopril trong thuốc viên nén bằng phương pháp Trắc quang-Chemometrics. *Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học*, **20**(1), 59-67.
- [7] Brondi, A. M., Garcia, J. S., & Trevisan, M. G., (2017). Development and validation of a chromatography method using tandem UV/charged aerosol detector for simultaneous determination of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil: application to drug-excipient compatibility study. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, **2017**, 1-8.
- [8] Hassan, E. M., Jamal, M. K. E., & Sayed, M., (2014). Validated stability indicating HPLC-DAD method for the simultaneous determination of amlodipine besylate and OlmesartanMedoxomil in mixture. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci*, **6**, 211-214.

[9] Nguyễn Thành Đồng, Phạm Thị Yến, Nguyễn Thu Trang và Đặng Vũ Khắc, (2021). Nghiên cứu xác định chlorophylla bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. *Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học*, **26(3B)**, 77-81.

[10] Nguyễn Thị Thu Minh, Nguyễn Duy Khánh, Nguyễn Tiến Đạt, Phạm Văn Cường và

Nguyễn Hải Đăng, (2019). Định lượng curcuminoid trong một số sản phẩm thực phẩm chức năng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). *Tạp chí phân tích Hóa, Lý và Sinh học*, **24(1)**, 157-163.

[11] Đặng Văn Hòa và Vĩnh Định, (2011). Kiểm nghiệm thuốc. Hà Nội: NXB Giáo dục.