

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC**

ĐỖ VĂN MINH

**NGHIÊN CỨU PHÂN TÍCH CHẤT LƯỢNG MỘT SỐ
KHÁNG SINH CHỨA CEFOTAXIM TRÊN ĐỊA BÀN
TỈNH THÁI NGUYÊN**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

Thái Nguyên-2019

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC KHOA HỌC

ĐỖ VĂN MINH

**NGHIÊN CỨU PHÂN TÍCH CHẤT LƯỢNG MỘT SỐ
KHÁNG SINH CHỨA CEFOTAXIM TRÊN ĐỊA BÀN
TỈNH THÁI NGUYÊN**

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 8440118

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: TS. Trương Thị Thảo

Thái Nguyên-2019

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập, nghiên cứu, thực hiện đề tài “*Nghiên cứu phân tích chất lượng một số kháng sinh chứa cefotaxim trên địa bàn tỉnh Thái Nguyên*” tôi đã nhận được sự giúp đỡ, chỉ bảo nhiệt tình của các thầy, cô giáo trường Đại học Khoa Học - Đại học Thái Nguyên để hoàn thành luận văn này.

Với tình cảm chân thành, tôi bày tỏ lòng biết ơn đối với Ban giám hiệu, phòng Sau Đại học, Khoa Hóa – Trường Đại học Khoa Học - Đại học Thái Nguyên, các thầy giáo, cô giáo đã tham gia quản lý, giảng dạy và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Tôi xin bày tỏ sự biết ơn đặc biệt đến Cô giáo T.S. *Trương Thị Thảo* – người đã trực tiếp hướng dẫn, giúp đỡ về kiến thức, tài liệu và phương pháp để tôi hoàn thành đề tài nghiên cứu khoa học này.

Tôi xin chân thành cảm ơn: Ban Lãnh đạo Trung tâm Kiểm nghiệm dược phẩm, mỹ phẩm Thái Nguyên nơi tôi công tác đã giúp đỡ tôi, tạo mọi điều kiện trong suốt quá trình tôi học tập nghiên cứu;

Tôi xin chân thành cảm ơn: Gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã động viên, cổ vũ, khích lệ và giúp đỡ tôi trong suốt thời gian qua.

Mặc dù đã có nhiều cố gắng trong suốt quá trình thực hiện đề tài, song có thể còn có những mặt hạn chế, thiếu sót. Tôi rất mong nhận được ý kiến đóng góp và sự chỉ dẫn của các thầy cô giáo và các bạn đồng nghiệp.

Tác giả luận văn

Đỗ Văn Minh

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	i
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU CHỮ VIẾT TẮT	iv
DANH MỤC CÁC HÌNH	v
DANH MỤC CÁC BẢNG	v
DANH MỤC PHỤ LỤC	viii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Thuốc và chất lượng thuốc.....	3
1.1.1. Thuốc	3
1.1.2. Chất lượng thuốc.....	3
1.1.3. Thuốc đảm bảo chất lượng, thuốc kém chất lượng, thuốc giả.....	4
1.2. Giới thiệu chung về nhóm kháng sinh cephalosporin.....	6
1.2.1. Nguồn gốc	6
1.2.2. Phân loại.....	6
1.3. Tổng quan về thuốc kháng sinh Cefotaxime	7
1.3.1. Công thức cấu tạo	7
1.3.2. Tính chất vật lý	7
1.3.3. Dược lý và cơ chế tác dụng.....	7
1.3.4. Chỉ định.....	8
1.3.5. Dạng bào chế.....	8
1.4. Phương pháp nghiên cứu cefotaxime.....	9
1.4.1. Một số nghiên cứu về cefotaxime	9
1.4.2. Sơ lược về phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao.....	11
1.4.3. Sơ lược về phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử	16
CHƯƠNG 2. THỰC NGHIỆM	17
2.1. Đối tượng nghiên cứu	17
2.2.1. Chỉ tiêu “ Tính chất cảm quan”	21
2.2.2. Chỉ tiêu “Độ đồng đều khối lượng”	21
2.2.3. Chỉ tiêu “Giới hạn acid (pH)”	22
2.2.4. Chỉ tiêu “Mất khối lượng do làm khô”	23

2.2.5. Chỉ tiêu “Màu sắc của dung dịch”	24
2.2.6. Chỉ tiêu “định tính”	25
2.2.7. Chỉ tiêu “Định lượng”	26
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	33
2.3.1. Thời gian	33
2.3.2. Địa điểm nghiên cứu	33
2.4. Hóa chất	34
2.5. Thiết bị, dụng cụ	34
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ THẢO LUẬN	37
3.1. Chỉ tiêu “Tính chất cảm quan”:	37
3.2. Chỉ tiêu “Độ đồng đều khối lượng”	39
3.3. Chỉ tiêu giới hạn acid (pH)	40
3.4. Chỉ tiêu “Mất khối lượng do làm khô”	42
3.5. Chỉ tiêu “Màu sắc của dung dịch”	43
3.6. Chỉ tiêu “Định tính”	44
3.7. Chỉ tiêu “Định lượng”	47
3.7.1. Khảo sát một số điều kiện tối ưu cho hệ thống sắc ký HPLC	47
3.7.2. Tính thích hợp của hệ thống sắc ký	50
3.7.3. Xác định giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng.....	53
3.7.4. Kết quả định lượng	58
3.7.5. Kết luận	60
3.8. Tổng hợp kết quả các chỉ tiêu kiểm nghiệm các mẫu thuốc kháng sinh cefotaxime	61
KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT	62
TÀI LIỆU THAM KHẢO	63
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU CHỮ VIẾT TẮT

STT	Từ viết tắt	Tên đầy đủ
1	Abs	Độ hấp thụ (Absorbance)
2	HPLC	Sắc kí lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid) Chromatography
3	UV – Vis	Tử ngoại – Khả kiến (Ultra Violet – Visible)
4	LOD	Giới hạn xác định (Limit of detection)
5	LOQ	Giới hạn định lượng (Limit of quantitation)
6	DAD	Đầu dò diod (Detector Diod Array)
7	ĐĐVN	Dược điển Việt Nam
8	USP	Dược điển Mỹ (United States Pharmacopoeia)
9	BP	Dược điển Anh (British Pharmacopoeia)
10	TT	Thuốc thử

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1: Cấu trúc hóa học của Cefotaxim natri (6R,7R)-3 [(acetyloxy)methyl]-7- [[<i>(Z)</i> -2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino) acetyl]-amino]-8-oxo- 5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxylat natri [4].	7
Hình 1.2 Các dạng chế phẩm của thuốc kháng sinh Cefotaxime trên thị trường	9
Hình 1.3: Sơ đồ hệ thống HPLC	11
Hình 2.1: Tủ sấy Memmert	23
Hình 2.2: Máy UV – VIS U2900 Hitachi	25
Hình 2.3: Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC Agilent 1260 infinity	29
Hình 3.1: Đồ thị biểu diễn khối lượng bột thuốc của các mẫu kháng sinh Cefotaxime thấp nhất và lớn nhất so với khoảng giới hạn quy định	40
- Hình 3.2: Đồ thị biểu diễn kết quả đo “chỉ số pH” của các mẫu kháng sinh Cefotaxim được kiểm nghiệm.	41
Hình 3.3: Sắc ký đồ thể hiện thời gian lưu phụ thuộc vào pH của pha động	50
(c) pH = 10, (b) pH = 8, (c) pH = 7,2	50
Hình 3.4: Độ phân giải của hai pic chính	52
Hình 3.5: Sắc ký đồ mẫu trắng điều kiện sắc ký theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V, BP 2010.....	53
Hình 3.6: Sắc ký đồ mẫu chuẩn cefotaxime 0,0001% điều kiện sắc ký theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V, BP 2010.	54
Hình 3.7: Sắc ký đồ mẫu trắng điều kiện sắc ký theo tiêu chuẩn USP 38.....	54
Hình 3.8: Sắc ký đồ mẫu chuẩn cefotaxime 0,0005% điều kiện sắc ký	55
theo tiêu USP	55
Hình 3.9 Đường chuẩn cefotaxime theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam V, BP 2010..	56
Hình 3.10 Đường chuẩn cefotaxime theo tiêu chuẩn USP 38	57
Hình 3.11 Biểu đồ thể hiện kết quả định lượng so với khoảng giới hạn của các mẫu thuốc kháng sinh Cefotaxim thử theo tiêu chuẩn ĐĐVN V, BP 2010.....	59
Hình 3.12: Biểu đồ thể hiện kết quả định lượng so với khoảng giới hạn của các mẫu thuốc kháng sinh Cefotaxime thử theo tiêu chuẩn USP 38.....	60

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Các thế hệ Cephalosporin.....	6
Bảng 2.1: Danh sách các mẫu thuốc kháng sinh cefotaxim phân tích kiểm nghiệm..	18
Bảng 2.2- Bảng quy định độ đồng đều khối lượng.....	21
Bảng 2.3: Chương trình gradien dung môi pha động	31
Bảng 2.4: Các hóa chất sử dụng trong nghiên cứu	34
Bảng 2.5: Các thiết bị sử dụng trong nghiên cứu	34
Bảng 3.1: Kết quả chỉ tiêu “ Tính chất cảm quan” của các mẫu kháng sinh Cefotaxime được kiểm nghiệm.	37
Bảng 3.2: Kết quả chỉ tiêu “độ đồng đều khối lượng” của các mẫu thuốc kháng sinh Cefotaxime	39
Bảng 3.3: Kết quả chỉ tiêu “Giới hạn acid” của các mẫu kháng sinh Cefotaxime được kiểm nghiệm.	40
Bảng 3.4: Kết quả chỉ tiêu “mất khối lượng do làm khô” của các mẫu kháng sinh Cefotaxime được kiểm nghiệm	42
Bảng 3.5: Kết quả chỉ tiêu “Màu sắc của dung dịch” của các mẫu kháng sinh Cefotaxime được kiểm nghiệm	43
Bảng 3.6: Thời gian lưu của pic cefotaxime thu được trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn và dung dịch thử của các mẫu thuốc kháng sinh Cefotaxime	44
thử theo tiêu chuẩn ĐDVN IV , BP 2010	45
Bảng 3.7: Thời gian lưu của pic cefotaxime thu được trên sắc ký đồ dung dịch chuẩn và dung dịch thử của các mẫu thuốc kháng sinh Cefotaxime	45
thử theo tiêu chuẩn USP 38	45
Bảng 3.8: Kết quả phép thử “định tính” bằng ngọn lửa của các mẫu thuốc kháng sinh Cefotaxime kiểm nghiệm	46
Bảng 3.9: Khảo sát bước sóng cực đại.....	48
Bảng 3.10: Khảo sát ảnh hưởng của pH đến thời gian lưu pic	49
Bảng 3.11: Độ lặp lại của phép đo có ký hiệu mẫu S12 và S13	50
Bảng 3.12: Độ lặp lại của phép đo có ký hiệu mẫu S9, S10 và S11	51
Bảng 3.13: Độ lặp lại của phép đo có ký hiệu mẫu S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7 và S8 được thể hiện bảng sau	51

Bảng 3.14: Hệ số đối xứng của pic cefotaxime chuẩn.....	52
Bảng 3.15: Thời gian lưu pic của mẫu cefotaxime chuẩn	52
Bảng 3.16: Nồng độ cefotaxime tỷ lệ tuyến tính với chiều cao của pic cefotaxime điều kiện sắc ký Dược điển Việt Nam V, BP 2010	55
Bảng 3.17: Nồng độ cefotaxime tỷ lệ tuyến tính với chiều cao của pic cefotaxime điều kiện sắc ký USP 38.....	57
Bảng 3.18 Kết quả định lượng của 13 mẫu kiểm nghiệm	58
Bảng 3.19 : Kết quả hàm lượng của các mẫu thuốc kháng sinh Cefotaxime thử theo tiêu chuẩn ĐĐVN V, BP 2010.....	58
Bảng 3.20: Kết quả hàm lượng của các mẫu thuốc kháng sinh Cefotaxim thử theo tiêu chuẩn USP 38.....	59
Bảng 3.21: Tổng hợp kết quả các chỉ tiêu của các mẫu thuốc kháng sinh cefotaxime.	61

DANH MỤC PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Phở đồ mẫu chuẩn cefotaxime theo tiêu chuẩn USP làm cùng điều kiện với mẫu thử ký hiệu mẫu S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8.....	1-PL
Phụ lục 2: Phở đồ mẫu chuẩn cefotaxime theo tiêu chuẩn DDVN V, BP 2010 làm cùng điều kiện với mẫu thử ký hiệu mẫu S9, S10, S11	1-PL
Phụ lục 3: Phở đồ mẫu chuẩn cefotaxime theo tiêu chuẩn DDVN V, BP 2010 làm cùng điều kiện với mẫu thử ký hiệu mẫu S12, S13	2-PL
Phụ lục 4: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S1	2-PL
Phụ lục 5: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S2	3-PL
Phụ lục 6: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S3	3-PL
Phụ lục 7: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S4.....	4-PL
Phụ lục 8: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S5	4-PL
Phụ lục 9: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S6.....	5-PL
Phụ lục 10: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S7.....	5-PL
Phụ lục 11: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S8.....	6-PL
Phụ lục 12: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S9	6-PL
Phụ lục 13: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S10.....	7-PL
Phụ lục 14: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S11	7-PL
Phụ lục 15: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S12.....	8-PL
Phụ lục 16: Phở đồ mẫu thử ký hiệu mẫu S13.....	8-PL