

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**LÊ THỊ THU CÚC**

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ TÁC NHÂN QUANG HOẠT  
TỪ BETA-CYCLODEXTRIN ĐỂ ỨNG DỤNG TRONG  
PHÂN TÍCH CÁC CHẤT QUANG HOẠT  
BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐIỆN DI MAO QUẢN**

**Chuyên ngành: Kiểm Nghiệm Thuốc**

**Mã số: 62.73.15.01**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**PGS. TS. NGUYỄN ĐỨC TUẤN**

**PGS. TS. ĐẶNG VĂN TỊNH**

**TP. Hồ Chí Minh - Năm 2013**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

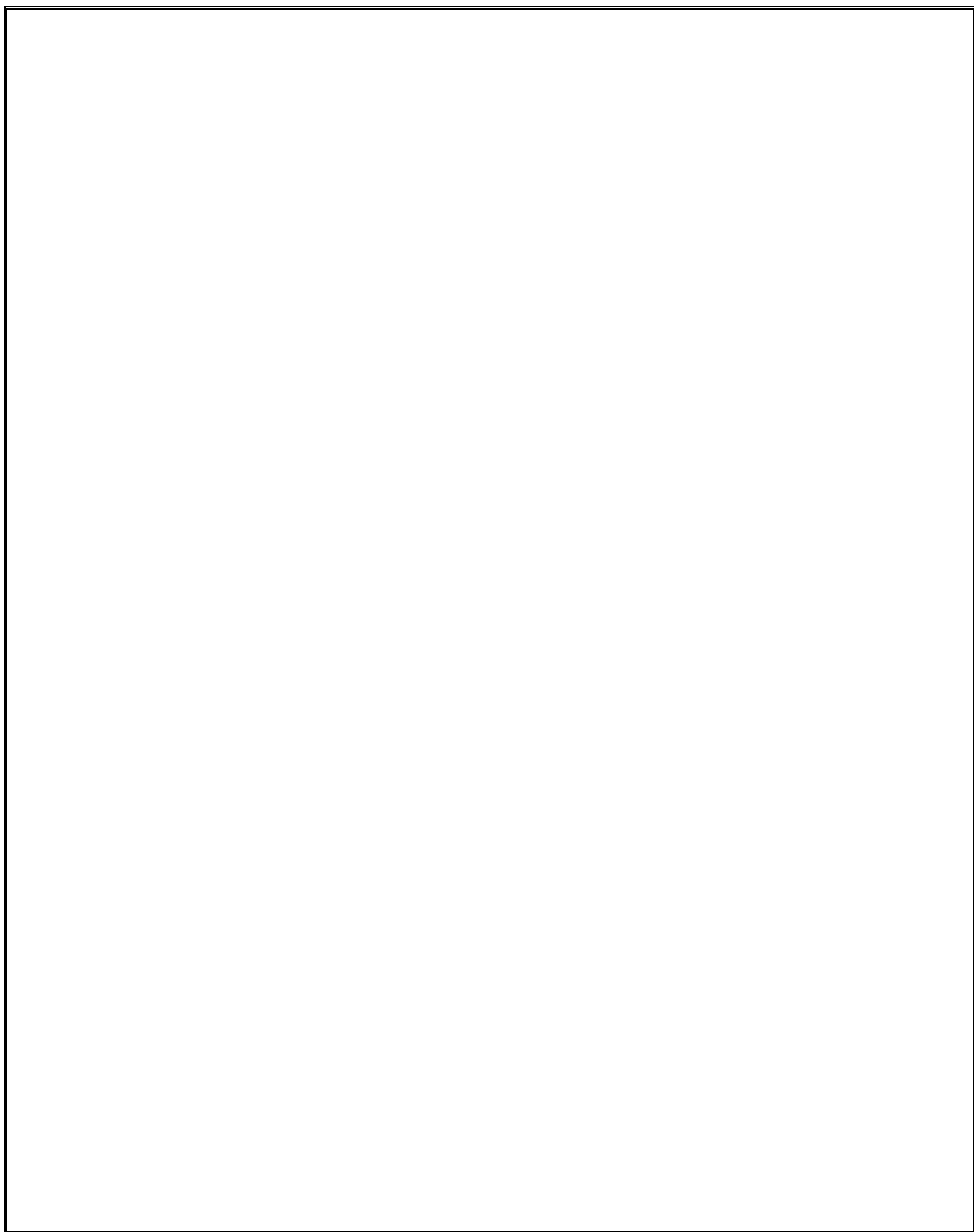
**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**LÊ THỊ THU CÚC**

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ TÁC NHÂN QUANG HOẠT  
TỪ BETA-CYCLODEXTRIN ĐỂ ỨNG DỤNG TRONG  
PHÂN TÍCH CÁC CHẤT QUANG HOẠT  
BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐIỆN DI MAO QUẢN**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC**

**TP. Hồ Chí Minh - Năm 2013**





# MỤC LỤC

	Trang
Trang phụ bìa	
Lời cam đoan .....	i
Mục lục .....	ii
Danh mục các ký hiệu, các chữ viết tắt .....	iv
Danh mục các bảng .....	vii
Danh mục các hình .....	x
Danh mục các sơ đồ .....	xvii
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>4</b>
1.1. Đồng phân quang học .....	4
1.2. Điện di mao quản trong phân tích đồng phân .....	9
1.3. Tương tác giữa đồng phân và tác nhân quang hoạt .....	13
1.4. Tổng quan về một số dược chất quang hoạt .....	16
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>25</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	25
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	25
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>38</b>
3.1. Tổng hợp dẫn chất HP- $\beta$ -CD và HB- $\beta$ -CD .....	38
3.2. Tiêu chuẩn hóa dẫn chất HP- $\beta$ -CD và HB- $\beta$ -CD .....	43
3.3. Độ ổn định của HP- $\beta$ -CD và HB- $\beta$ -CD .....	53
3.4. Ứng dụng HP- $\beta$ -CD và HB- $\beta$ -CD để phân tích các chất quang hoạt bằng phương pháp điện di mao quản .....	55
<b>Chương 4. BÀN LUẬN .....</b>	<b>87</b>

4.1. Tổng hợp dẫn chất HP- $\beta$ -CD và HB- $\beta$ -CD .....	87
4.2. Tiêu chuẩn hóa dẫn chất HP- $\beta$ -CD và HB- $\beta$ -CD .....	103
4.3. Ứng dụng HP- $\beta$ -CD và HB- $\beta$ -CD để phân tích các chất quang hoạt bằng phương pháp điện di mao quản .....	107
<b>KẾT LUẬN VÀ ĐỀ NGHỊ.....</b>	<b>118</b>

Danh mục các công trình liên quan đến luận án

Tài liệu tham khảo

Danh mục các phụ lục

Phụ lục

## DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<b>AML</b>	Amlodipin besilat
<b>BGE</b>	Background electrolyte ( <i>Dung dịch điện ly nền</i> )
<b>CD</b>	Cyclodextrin
<b>CE</b>	Capillary electrophoresis ( <i>Điện di mao quản</i> )
<b><math>\beta</math>-CD</b>	Beta-cyclodextrin
<b>CM-<math>\beta</math>-CD</b>	Carboxymethyl- $\beta$ -CD
<b>Corr Area</b>	Corrected area ( <i>Diện tích pic được chuẩn hóa</i> )
<b>CZE</b>	Capillary zone electrophoresis ( <i>Điện di mao quản vùng</i> )
<b>DAD</b>	Diod array detector ( <i>Đầu dò dãy diod</i> )
<b>ĐBVN</b>	Dược điển Việt Nam
<b>DM-<math>\beta</math>-CD</b>	Heptakis (2,6-di- <i>O</i> -methyl)- $\beta$ -CD
<b>DMHC</b>	Dung môi hữu cơ
<b>DMSO</b>	Dimethylsulfoxyd
<b>DS</b>	Degree of substitution ( <i>Độ thế</i> )
<b>EOF</b>	Electroosmotic flow ( <i>Dòng điện thẩm</i> )
<b>ESI</b>	Electrospray ionization ( <i>Ion hóa bằng cách phun ion</i> )
<b>GC</b>	Gas chromatography ( <i>Sắc ký khí</i> )
<b>HPLC</b>	High performance liquid chromatography ( <i>Sắc ký lỏng hiệu năng cao</i> )
<b>HB-<math>\beta</math>-CD</b>	2- <i>O</i> -(2-hydroxybutyl)- $\beta$ -CD
<b>HP-<math>\beta</math>-CD</b>	2- <i>O</i> -(2-hydroxypropyl)- $\beta$ -CD
<b>(S)-HP-<math>\beta</math>-CD</b>	2- <i>O</i> -[( <i>S</i> )-2-hydroxypropyl]- $\beta$ -CD

<b>(R)-HP-<math>\beta</math>-CD</b>	2-O-[(R)-2-hydroxypropyl]- $\beta$ -CD
<b>HLTB</b>	Hàm lượng trung bình
<b>HPLC</b>	High performance liquid chromatography ( <i>Sắc ký lỏng hiệu năng cao</i> )
<b>HS-<math>\beta</math>-CD</b>	Heptakis (2,3-diacetyl-6-sulfat)- $\beta$ -CD
<b>IR</b>	Infrared ( <i>Hồng ngoại</i> )
<b>KET</b>	Ketoconazol
<b>LC</b>	Liquid chromatography ( <i>Sắc ký lỏng</i> )
<b>MEKC</b>	Micellar electrokinetic chromatography ( <i>Sắc ký mixen điện động</i> )
<b>MeOH</b>	Methanol
<b>MeCN</b>	Acetonitril
<b>MIC</b>	Miconazol nitrat
<b>MS</b>	Mass spectrum ( <i>Phổ khối</i> )
<b>NEF</b>	Nefopam hydroclorid
<b>NMR</b>	Nuclear magnetic resonance ( <i>Cộng hưởng từ hạt nhân</i> )
<b>OFL</b>	Ofloxacin
<b>PRL</b>	Propranolol hydroclorid
<b>PRM</b>	Promethazin hydroclorid
<b>RI</b>	Refractive index ( <i>Khúc xạ kế vi sai, chỉ số khúc xạ</i> )
<b>RSD</b>	Relative standard deviation ( <i>Độ lệch chuẩn tương đối</i> )
<b>R<sub>trung bình</sub></b>	Tỷ lệ phục hồi trung bình
<b>S-<math>\beta</math>-CD</b>	Sulfat - $\beta$ -CD
<b>SKLM</b>	Sắc ký lớp mỏng
<b>TM-<math>\beta</math>-CD</b>	Heptakis (2,3,6-tri-O-methyl)- $\beta$ -CD



<i>tr</i>	Trang
<b>TRIS</b>	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan
<b>tt</b>	Thể tích
$[\alpha]_D^{20}$	Góc quay cực riêng
<b>UV</b>	Ultraviolet ( <i>Tử ngoại</i> )

## DANH MỤC CÁC BẢNG

		<b>Trang</b>
<b>Bảng 1.1.</b>	Một số đặc điểm của các loại CD	10
<b>Bảng 2.1.</b>	Các chế phẩm sử dụng trong nghiên cứu	25
<b>Bảng 2.2.</b>	Danh mục các chuẩn racemic	26
<b>Bảng 2.3.</b>	Danh mục dung môi, hóa chất	26
<b>Bảng 2.4.</b>	Nồng độ dung dịch chuẩn, dung dịch thử và mẫu trắng trong khảo sát điều kiện phân tích hỗn hợp racemic	34
<b>Bảng 2.5.</b>	Các điều kiện khảo sát trong phân tích hỗn hợp racemic	35
<b>Bảng 3.1.</b>	Kết quả khảo sát một số chỉ tiêu của sản phẩm HP- $\beta$ -CD	45
<b>Bảng 3.2.</b>	Kết quả khảo sát tính phù hợp của hệ thống (HP- $\beta$ -CD)	46
<b>Bảng 3.3.</b>	Kết quả khảo sát độ chính xác (HP- $\beta$ -CD)	47
<b>Bảng 3.4.</b>	Kết quả xác định độ tinh khiết của HP- $\beta$ -CD	48
<b>Bảng 3.5.</b>	Tóm tắt tiêu chuẩn cơ sở của 2- <i>O</i> -(2-hydroxypropyl)- $\beta$ -CD	48
<b>Bảng 3.6.</b>	Kết quả khảo sát một số chỉ tiêu của sản phẩm HB- $\beta$ -CD	50
<b>Bảng 3.7.</b>	Kết quả khảo sát tính phù hợp của hệ thống (HB- $\beta$ -CD)	51
<b>Bảng 3.8.</b>	Kết quả khảo sát độ chính xác (HB- $\beta$ -CD)	52
<b>Bảng 3.9.</b>	Kết quả xác định độ tinh khiết của HB- $\beta$ -CD	52
<b>Bảng 3.10.</b>	Tóm tắt tiêu chuẩn cơ sở của 2- <i>O</i> -(2-hydroxybutyl)- $\beta$ -CD	53
<b>Bảng 3.11.</b>	Kết quả khảo sát độ ổn định của HP- $\beta$ -CD	53
<b>Bảng 3.12.</b>	Kết quả khảo sát độ ổn định của HB- $\beta$ -CD	54
<b>Bảng 3.13.</b>	Kết quả khảo sát độ ổn định của HP- $\beta$ -CD và HB- $\beta$ -CD đối với độ chọn lọc đồng phân của một số chất quang hoạt	54
<b>Bảng 3.14.</b>	Ảnh hưởng nồng độ các tác nhân quang hoạt lên độ phân	56