

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

PHÙNG ĐỨC TRUYỀN

**TỔNG HỢP HYDROXYALKYL- β -CYCLODEXTRIN
ỨNG DỤNG LÀM TÁ DƯỢC TĂNG ĐỘ TAN
TRONG BÀO CHẾ THUỐC**

Chuyên ngành: Công nghệ dược phẩm
Mã số: 62730101

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Đặng Văn Tịnh
2. PGS.TS. Huỳnh Văn Hóa

TP. Hồ Chí Minh - Năm 2014

LỜI CAM ĐOAN

Tôi cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Phùng Đức Truyền

MỤC LỤC

	Trang
Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
MỤC LỤC	iii
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT	vi
DANH MỤC CÁC BẢNG	ix
DANH MỤC CÁC HÌNH	xiii
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ	xiv
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	xvi
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Tổng hợp 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD)	3
1.2. Tổng hợp 2-hydroxybutyl- β -cyclodextrin (HB β CD)	13
1.3. Tối ưu hóa các thông số của phản ứng tổng hợp.....	14
1.4. Phức thuốc-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (thuốc-HP β CD)	15
1.5. Phức thuốc-hydroxybutyl- β -cyclodextrin (thuốc-HB β CD)	25
1.6. Các hoạt chất được ứng dụng để tạo phức với 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin và 2-hydroxybutyl- β -cyclodextrin	26
CHƯƠNG 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	31
2.1. Đối tượng, hóa chất, dung môi, nguyên liệu, trang thiết bị	31
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	31
2.1.2. Hóa chất, dung môi, nguyên liệu, máy, thiết bị dùng cho tổng hợp, điều chế.....	31
2.1.3. Tối ưu hóa qui trình tổng hợp và xử lý thống kê với sự trợ giúp của phần mềm:	33
2.2. Phương pháp nghiên cứu	33
2.2.1. Tổng hợp 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD)	33
2.2.2. Tổng hợp 2-hydroxybutyl- β -cyclodextrin (HB β CD)	40

2.2.3. Điều chế phức rutin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (R-HP β CD).....	42
2.2.4. Điều chế phức rutin-hydroxybutyl- β -cyclodextrin (R-HB β CD).....	46
2.2.5. So sánh độ hòa tan, độ tan của rutin trong phức R-HB β CD và rutin trong phức R-HP β CD.....	47
2.2.6. Điều chế phức itraconazol-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (ITZ-HP β CD)	47
2.2.7. Điều chế phức itraconazol-hydroxybutyl- β -cyclodextrin (ITZ-HB β CD).....	49
2.2.8. So sánh độ hòa tan, độ tan của itz trong phức ITZ-HB β CD và itz trong phức ITZ-HP β CD.....	50
2.2.9. Điều chế phức meloxicam-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (ME-HP β CD)	50
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	53
3.1. Tổng hợp 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP β CD)	53
3.2. Tổng hợp 2-hydroxybutyl- β -cyclodextrin (HB β CD)	65
3.3. Điều chế phức rutin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (R-HP β CD).....	75
3.4. Điều chế phức rutin-hydroxybutyl- β -cyclodextrin (R-HB β CD).....	82
3.5. So sánh độ hòa tan, độ tan của rutin trong phức R-HB β CD và rutin trong phức R-HP β CD	86
3.6. Điều chế phức itraconazol-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (ITZ-HP β CD)	88
3.7. Điều chế phức itraconazol-hydroxybutyl- β -cyclodextrin (ITZ-HB β CD).....	93
3.8. So sánh độ hòa tan, độ tan của itz trong phức ITZ-HB β CD và itz trong phức ITZ-HP β CD	98
3.9. Điều chế phức meloxicam-hydroxypropyl- β -cyclodextrin (ME-HP β CD)	100
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	106
4.1. Tổng hợp 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin.....	106
4.2. Tổng hợp 2-hydroxybutyl- β -cyclodextrin	120
4.3. Điều chế phức R-HP β CD	124
4.4. Điều chế phức R-HB β CD.....	150
4.5. So sánh độ hòa tan, độ tan của rutin trong phức R-HB β CD và rutin trong phức R-HP β CD	151
4.6. Điều chế phức ITZ-HP β CD.....	151

4.7. Điều chế phức ITZ-HB β CD	156
4.8. So sánh độ hòa tan, độ tan của itz trong phức ITZ-HB β CD và itz trong phức ITZ-HP β CD	132
4.9. Điều chế phức ME-HP β CD.....	132
KẾT LUẬN	161
KIẾN NGHỊ	162
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Ký hiệu, từ viết tắt	Chữ đầy đủ và nghĩa tiếng Việt
AUC	Area Under the Curve (<i>Diện tích dưới đường cong</i>)
BP	British Pharmacopoeia (<i>Dược điển Anh</i>)
CE	Complexation Efficiency (<i>Hiệu quả tạo phức</i>)
C _{max}	Nồng độ tối đa
COSY	Correlation Spectroscopy: (<i>Phổ COSY</i>)
d	Doublet (<i>Mũi đôi</i>)
dd	Doublet of doublets (<i>Mũi đôi-đôi</i>)
ĐĐVN	Dược điển Việt nam
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer (<i>Phổ DEPT</i>)
dm	Dung môi
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxyd
DS	Degree of Substitution (<i>Độ thế</i>)
DSC	Differential Scanning Calorimetry (<i>Phân tích nhiệt vi sai</i>)
Eur. Ph	European Pharmacopoeia (<i>Dược điển Châu Âu</i>)
HB β CD	2-hydroxybutyl- β -cyclodextrin
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence (<i>Phổ HMBC</i>)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (<i>Sắc ký lỏng hiệu năng cao</i>)
HP β CD	2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation (<i>Phổ HSQC</i>)
IR	Infrared (<i>Hồng ngoại</i>)
Itz	Itraconazol

ITZ-HB β CD	Phức itraconazol-hydroxybutyl- β -cyclodextrin
ITZ-HP β CD	Phức itraconazol-hydroxypropyl- β -cyclodextrin
J	Hằng số ghép
K _{1:1}	Hằng số cân bằng (<i>Hằng số bền của phức chất</i>)
kDa	Kilodalton (<i>Đơn vị đo khối lượng phân tử</i>)
kl/tt	Khối lượng/thể tích
m	Multiplet (<i>Mũi đa</i>)
ME	Meloxicam
m/z	Tỷ lệ khối lượng trên điện tích của ion
ME-HP β CD	Phức meloxicam-hydroxypropyl- β -cyclodextrin
MS	Mass Spectroscopy (<i>Phổ khối</i>)
ms	Molar substitution (<i>Mức độ thay thế phân tử</i>)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (<i>Cộng hưởng từ hạt nhân</i>)
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy (<i>Phổ NOESY</i>)
pic	Đỉnh, (Mũi)
ppm	Part per million (<i>Phần triệu</i>)
R-HB β CD	Phức rutin-hydroxybutyl- β -cyclodextrin
R-HP β CD	Phức rutin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin
ROESY	Rotating-Frame Overhauser Enhancement Spectroscopy (<i>Phổ ROESY</i>)
RSD	Relative Standard Deviation (<i>Độ lệch chuẩn tương đối</i>)
s	Singlet (<i>Mũi đơn</i>)
SD	Standard Deviation (<i>Độ lệch chuẩn</i>)
SEM	Scanning Electron Microscope (<i>Kính hiển vi điện tử quét</i>)
t	Triplets (<i>Mũi ba</i>)
TCCS	Tiêu chuẩn cơ sở
TCNSX	Tiêu chuẩn nhà sản xuất
TLC	Thin Layer Chromatography (<i>Sắc ký lớp mỏng</i>)

T_{\max}	Thời gian đạt nồng độ tối đa
TT	Thuốc Thử
tt	Thể tích
USP-NF	The United States Pharmacopoeia and The National Formulary (<i>Dược điển và Dược thư Hoa kỳ</i>)
UV	Ultraviolet (<i>Tử ngoại</i>)
\bar{X}	Giá trị trung bình
β CD	Beta Cyclodextrin

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 2.1. Danh mục nguyên liệu và hóa chất dùng cho tổng hợp.....	31
Bảng 2.2. Danh mục nguyên liệu dùng cho điều chế phức	31
Bảng 2.3. Danh mục hóa chất dùng cho phân tích, kiểm nghiệm.....	32
Bảng 2.4. Danh mục máy, thiết bị	32
Bảng 3.1. Ảnh hưởng của nồng độ NaOH đến hiệu suất và DS của phản ứng tổng hợp HP β CD.....	54
Bảng 3.2. So sánh phổ IR của HP β CD tổng hợp và HP β CD thương mại.....	54
Bảng 3.3. So sánh độ dịch chuyển hóa học phổ ^1H và ^{13}C -NMR của HP β CD tổng hợp và HP β CD thương mại.....	55
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của vận tốc khuấy đến hiệu suất và DS của phản ứng tổng hợp HP β CD.....	56
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu suất và DS của phản ứng tổng hợp HP β CD.....	56
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của thời gian đến hiệu suất và DS của phản ứng tổng hợp HP β CD	57
Bảng 3.7. Mã hóa các yếu tố biến thiên khảo sát qui trình tổng hợp HP β CD	58
Bảng 3.8. Bố trí thí nghiệm Box-Behnken mức cơ bản kiểu bề mặt đáp ứng và kết quả hiệu suất và DS của qui trình tổng hợp HP β CD.....	59
Bảng 3.9. Hiệu suất và DS của 3 phản ứng tổng hợp HP β CD ở điều kiện tối ưu.....	60
Bảng 3.10. Sản phẩm của phản ứng tổng hợp HP β CD với tỷ lệ mol β CD : 1,2-propylen oxid khác nhau	61
Bảng 3.11. Hiệu suất và DS của phản ứng tổng hợp HP β CD cỡ lô kg.....	62
Bảng 3.12. Kết quả kiểm nghiệm của HP β CD tổng hợp.....	63
Bảng 3.13. Độ ổn định của HP β CD tổng hợp	64
Bảng 3.14. Công thức (cho một lô) tổng hợp HP β CD	64

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của nồng độ NaOH đến hiệu suất và DS của phản ứng tổng hợp HB β CD	66
Bảng 3.16. Ảnh hưởng của vận tốc khuấy đến hiệu suất và DS của phản ứng tổng hợp HB β CD	67
Bảng 3.17. Ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu suất và DS của phản ứng tổng hợp HB β CD	68
Bảng 3.18. Ảnh hưởng của thời gian đến hiệu suất và DS của phản ứng tổng hợp HB β CD	68
Bảng 3.19. Mã hóa các yếu tố biến thiên khảo sát của phản ứng tổng hợp HB β CD	69
Bảng 3.20. Bố trí thí nghiệm Box-Behnken mức cơ bản kiểu bề mặt đáp ứng và kết quả hiệu suất và DS của qui trình tổng hợp HB β CD	70
Bảng 3.21. Hiệu suất và DS của 3 phản ứng tổng hợp HB β CD ở điều kiện tối ưu	71
Bảng 3.22. Sản phẩm HB β CD với tỷ lệ mol β CD : 1,2-butylene oxid khác nhau	72
Bảng 3.23. Hiệu suất và DS của phản ứng tổng hợp HB β CD cỡ lô kg.....	72
Bảng 3.24. Kết quả kiểm nghiệm của HB β CD tổng hợp	73
Bảng 3.25. Độ ổn định của HB β CD tổng hợp.....	74
Bảng 3.26. Công thức (cho một lô) tổng hợp HB β CD.....	74
Bảng 3.27. Tương quan giữa nồng độ và độ hấp thụ phổ UV của dung dịch rutin chuẩn ở 362,5 nm.	75
Bảng 3.28. Độ chính xác của quy trình định lượng rutin trong phức R-HP β CD.....	76
Bảng 3.29. Độ tan của rutin trong dung dịch HP β CD nồng độ từ 0 - 10 mmol.....	76
Bảng 3.30. Độ tan của rutin trong phức R-HP β CD với các tỷ lệ mol khác nhau	77
Bảng 3.31. Độ hòa tan của rutin và rutin trong phức R-HP β CD điều chế bằng phương pháp nghiền ướt và đông bay hơi dung môi	79
Bảng 3.32. Độ tan của rutin và rutin trong phức R-HP β CD điều chế bằng phương pháp đông bay hơi dung môi	80
Bảng 3.33. Biện giải phổ IR của rutin, HP β CD và phức R-HP β CD.....	81
Bảng 3.34. Độ tan của rutin trong dung dịch HB β CD nồng độ từ 0 - 10 mmol	83