

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM**

TRẦN QUỐC CHÍNH

**ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI ACETAMINOPHEN,
CODEIN PHOTPHAT TRONG THUỐC ACTADOL CODEIN
BẰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ LỎNG HIỆU NĂNG CAO (HPLC)
VÀ PHƯƠNG PHÁP QUANG PHỔ HẤP THỤ PHÂN TỬ (UV-VIS)**

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

THÁI NGUYÊN - 2015

**ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM**

TRẦN QUỐC CHÍNH

**ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI ACETAMINOPHEN,
CODEIN PHOTPHAT TRONG THUỐC ACTADOL CODEIN
BẰNG PHƯƠNG PHÁP SẮC KÝ LỎNG HIỆU NĂNG CAO (HPLC)
VÀ PHƯƠNG PHÁP QUANG PHỔ HẤP THỤ PHÂN TỬ (UV-VIS)**

**Chuyên ngành: Hóa phân tích
Mã số: 60.44.01.18**

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. MAI XUÂN TRƯỜNG

THÁI NGUYÊN - 2015

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi cùng với sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS. Mai Xuân Trường. Các số liệu, kết quả nghiên cứu nêu trong luận văn là hoàn toàn trung thực. Nếu sai tôi chịu hoàn toàn trách nhiệm.

Thái Nguyên, tháng 4 năm 2015

Tác giả

Trần Quốc Chính

**XÁC NHẬN CỦA
KHOA HÓA HỌC**

**XÁC NHẬN CỦA
CÁN BỘ HƯỚNG DẪN**

PGS.TS. NGUYỄN THỊ HIỀN LAN

PGS.TS. MAI XUÂN TRƯỜNG

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập và thực hiện luận văn tác giả đã nhận được nhiều sự quan tâm, động viên và giúp đỡ của các thầy giáo, cô giáo, bạn bè và gia đình.

Tác giả bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới:

Khoa Hóa học, Phòng Đào tạo - Trường Đại học Sư phạm - Đại học Thái Nguyên, các thầy cô giáo tham gia giảng dạy đã cung cấp những kiến thức giúp tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Đặc biệt tác giả xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới thầy giáo PGS.TS. Mai Xuân Trường người đã tận tình hướng dẫn chỉ bảo và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu, thực hiện và hoàn thành luận văn.

Cuối cùng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến gia đình, bạn bè những người đã luôn bên tôi, động viên và khuyến khích tôi trong quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu của mình.

Với khối lượng công việc lớn, thời gian nghiên cứu có hạn, khả năng nghiên cứu còn hạn chế, chắc chắn luận văn không thể tránh khỏi những thiếu sót. Tác giả rất mong nhận được các ý kiến đóng góp chân thành từ các thầy giáo, cô giáo và bạn đọc.

Xin chân thành cảm ơn !

Thái Nguyên, tháng 4 năm 2015

Tác giả

Trần Quốc Chính

MỤC LỤC

Lời cam đoan	i
Lời cảm ơn.....	ii
Mục lục	iii
Danh mục các từ viết tắt của luận văn.....	iv
Danh mục các bảng của luận văn	v
Danh mục các hình của luận văn.....	vi
MỞ ĐẦU	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	2
1.1. Tổng quan về acetaminophen, codein phot phat	2
1.1.1. Acetaminophen.....	2
1.1.1.1. Giới thiệu chung	2
1.1.1.2. Tính chất.....	2
1.1.1.3. Dược lý cơ chế tác dụng.....	4
1.1.1.4. Dạng thuốc.....	5
1.1.2. Codein photphat.....	6
1.1.2.1. Giới thiệu chung	6
1.1.2.2. Tính chất.....	7
1.1.2.3. Tổng hợp.....	7
1.1.2.4. Dược lý và cơ chế tác dụng	7
1.1.2.5. Dạng thuốc.....	8
1.2. Các định luật cơ sở của sự hấp thụ ánh sáng.....	8
1.2.1. Định luật Bughe - Lămbe – Bia.....	8
1.2.2. Định luật cộng tính	8
1.2.3. Những nguyên nhân làm cho sự hấp thụ ánh sáng của dung dịch không tuân theo định luật Bughe – Lămbe – Bia.....	9
1.3. Một số phương pháp xác định đồng thời các cấu tử	10
1.3.1. Phương pháp Vierordt	10

1.3.2. Phương pháp phổ đạo hàm	12
1.3.3. Phương pháp lọc Kalman	14
1.4. Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)	15
1.4.1. Nguyên tắc của phương pháp HPLC	15
1.4.1.1. Pha tĩnh	16
1.4.1.2. Pha động	17
1.4.2. Các đại lượng đặc trưng của quá trình sắc kí	18
1.4.2.1. Thời gian lưu và thể tích lưu	18
1.4.2.2. Hệ số phân bố	19
1.4.2.3. Hệ số chọn lọc	19
1.4.2.4. Số đĩa lý thuyết và chiều cao đĩa lý thuyết.....	19
1.4.2.5. Độ phân giải (R_s)	20
1.4.3. Hệ thống máy HPLC	21
1.4.4. Kết quả xác định một số chất theo phương pháp HPLC	21
Chương 2: THỰC NGHIỆM.....	23
2.1. Nội dung nghiên cứu	23
2.1.1. Phương pháp HPLC.....	23
2.1.2. Phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử.....	23
2.2. Phương pháp nghiên cứu	24
2.2.1. Phương pháp nghiên cứu lý thuyết.....	24
2.2.2. Phương pháp thực nghiệm.....	24
2.2.2.1. Phương pháp HPLC.....	24
2.2.2.2. Phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử.....	24
2.2.2.3. Phương pháp thống kê toán học	24
2.3. Đánh giá độ tin cậy của quy trình phân tích.....	25
2.3.1. Giới hạn phát hiện (LOD)	25
2.3.2. Giới hạn định lượng (LOQ).....	25
2.3.3. Đánh giá độ tin cậy của phương pháp	25

2.3.4. Đánh giá kết quả phép phân tích theo thống kê	26
2.4. Thiết bị, dụng cụ và hóa chất.....	27
2.4.1. Thiết bị.....	27
2.4.2. Dụng cụ.....	27
2.4.3. Hóa chất.....	27
2.4.4. Chế phẩm actadol codeine.....	28
2.5. Chuẩn bị các dung môi để hòa tan mẫu.....	28
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ THẢO LUẬN	30
3.1. Phương pháp HPLC.....	30
3.1.1. Xây dựng điều kiện để xác định đồng thời 2 chất ACT và CDI.....	30
3.1.1.1. Khảo sát lựa chọn pha động	30
3.1.1.2. Lựa chọn bước sóng	30
3.1.1.3. Lựa chọn tốc độ dòng	31
3.1.2. Đánh giá phương pháp định lượng	33
3.1.2.1. Chuẩn bị dung dịch hỗn hợp chuẩn.....	33
3.1.2.2. Kiểm tra tính thích hợp của hệ thống	33
3.1.2.3. Khảo sát độ tuyến tính của phương pháp	34
3.1.2.4. Khảo sát độ lặp lại của phương pháp sắc ký	36
3.1.3. Xác định ACT và CDI trong thuốc Actadol codein.....	37
3.1.4. Khảo sát độ đúng của phép xác định ACT và CDI theo phương pháp thêm chuẩn.....	38
3.2. Phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử	39
3.2.1 Khảo sát phổ hấp thụ phân tử của ACT và CDI.....	39
3.2.2. Kiểm tra sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của ACT và CDI vào pH.....	40
3.2.3. Kiểm tra sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của ACT và CDI theo thời gian ...	40
3.2.4. Kiểm tra sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của ACT và CDI theo nhiệt độ.....	41
3.2.5. Khảo sát khoảng tuyến tính tuân theo định luật Bughe – Lambe – Bia của ACT và CDI. Xác định chỉ số LOD và LOQ	42

3.2.5.1. Khảo sát khoảng tuyến tính của ACT	42
3.2.5.2. Xác định LOD và LOQ của ACT.....	43
3.2.5.3. Khảo sát khoảng tuyến tính của CDI.....	44
3.2.5.4. Xác định LOD và LOQ của CDI.....	45
3.2.6. Khảo sát và đánh giá độ tin cậy của phương pháp nghiên cứu trên các mẫu tự pha	46
3.2.6.1. Xác định hàm lượng ACT và CDI trong hỗn hợp tự pha.....	46
3.2.7. Xác định hàm lượng ACT và CDI trong thuốc Actadol codein.....	48
3.2.8. Đánh giá độ đúng của phép phân tích theo phương pháp thêm chuẩn....	49
KẾT LUẬN.....	52
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	53

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT CỦA LUẬN VĂN

Tiếng việt	Tiếng Anh	Viết tắt
Acetaminophen	Acetaminophen	ACT
Côđêin phốt phát	Codein phosphat	CĐI
Giới hạn phát hiện	Limit Of Detection	LOD
Giới hạn định lượng	Limit Of Quantity	LOQ
Sai số tương đối	Relative Error	RE
Độ lệch chuẩn	Standard Deviation	S hay SD
Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao	High Performance Liquid Chromatography	HPLC

DANH MỤC CÁC BẢNG CỦA LUẬN VĂN

Bảng 3.1. Giá trị các đại lượng đặc trưng.....	33
Bảng 3.2. Kết quả khảo sát thời gian lưu	34
Bảng 3.3. Kết quả khảo sát diện tích pic	34
Bảng 3.4. Mối tương quan giữa nồng độ và diện tích pic của ACT và CĐI....	35
Bảng 3.5. Kết quả khảo sát độ lặp lại.....	36
Bảng 3.6. Kết quả phân tích thuốc Actadol codein	37
Bảng 3.7. Kết quả khảo sát độ đúng.....	38
Bảng 3.8. Độ hấp thụ quang của ACT và CĐI ở các giá trị pH.....	40
Bảng 3.9. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của ACT và CĐI theo thời gian	41
Bảng 3.10. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của ACT và CĐI theo nhiệt độ	41
Bảng 3.11. Độ hấp thụ quang của dung dịch ACT ở các giá trị nồng độ	43
Bảng 3.12. Kết quả xác định LOD và LOQ của ACT.....	44
Bảng 3.13. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của CĐI theo nồng độ	45
Bảng 3.14. Kết quả tính LOD và LOQ của CĐI	46
Bảng 3.15. Pha chế các dung dịch hỗn hợp ACT và CĐI.....	46
Bảng 3.16. Kết quả tính nồng độ, sai số của ACT và CĐI trong hỗn hợp.....	47
Bảng 3.17. Kết quả tính nồng độ, sai số ACT và CĐI trong mẫu thuốc Actadol codein.....	48
Bảng 3.18. Hàm lượng các chất chuẩn ACT và CĐI thêm vào mẫu thuốc Actadol codein.....	49
Bảng 3.19. Kết quả xác định độ thu hồi của ACT và CĐI trong mẫu thuốc Actadol codein.....	50