

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

NGUYỄN HỮU TRUNG

**ĐỊNH LƯỢNG ĐỒNG THỜI PARACETAMOL,  
CHLORPHENIRAMINE MALEATE VÀ  
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE TRONG  
THUỐC DECOLGEN FORTE BẰNG PHƯƠNG PHÁP  
SẮC KÝ LỎNG HIỆU NĂNG CAO VÀ PHƯƠNG PHÁP  
QUANG PHỔ HẤP THỤ PHÂN TỬ**

Chuyên ngành: Hóa phân tích

Mã số: 60.44.01.18

**LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT**

Hướng dẫn khoa học: PGS.TS MAI XUÂN TRƯỜNG

**THÁI NGUYÊN - NĂM 2016**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan rằng, số liệu và kết quả nghiên cứu trong luận văn này là trung thực và chưa hề được sử dụng trong bất cứ một công trình nào. Tôi xin cam đoan rằng, mọi sự giúp đỡ cho việc thực hiện luận văn này đã được cảm ơn và các thông tin trích dẫn trong luận văn đều đã được chỉ rõ nguồn gốc.

*Thái Nguyên, tháng 06 năm 2016*

**Tác giả luận văn**

**NGUYỄN HỮU TRUNG**

## LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập và thực hiện luận văn tác giả đã nhận được rất 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.

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 và đồng nghiệp 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 từ thầy giáo, cô giáo và bạn đọc.

Xin chân thành cảm ơn !

*Thái Nguyên, tháng 6 năm 2016*

**Tác giả**

**Nguyễn Hữu Trung**

# MỤC LỤC

	Trang
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
<b>MỞ ĐẦU</b> .....	<b>1</b>
<b>Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b> .....	<b>2</b>
1.1. Tổng quan về phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao .....	2
1.1.1. Khái niệm và nguyên tắc của phương pháp HPLC .....	2
1.1.2. Một số đại lượng đặc trưng trong phân tích sắc ký .....	3
1.1.3. Hệ thống máy HPLC. ....	6
1.1.4. Pha tĩnh .....	7
1.1.5. Pha động .....	7
1.2. Phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử .....	8
1.2.1. Định luật Bughe - Lămbe – Bia .....	8
1.2.2. Định luật cộng tính .....	9
1.2.3. Phương pháp lọc Kalman .....	10
1.3. Tổng quan về các chất phân tích trong thuốc Decolgen forte .....	11
1.3.1. Paracetamol .....	11
1.3.2. Phenylephrine hydrochloride .....	12
1.3.3. Chlorpheniramine maleate .....	12
1.4. Kết quả xác định một số chất theo phương pháp HPLC và theo phương pháp UV-Vis .....	13
1.4.1. Một số kết quả xác định thành phần theo phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử .....	13
1.4.2. Một số kết quả xác định thành phần theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao .....	16
<b>Chương 2. THỰC NGHIỆM</b> .....	<b>23</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	23
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	23
2.2.1. Phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao .....	23

2.2.2. Phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử .....	24
2.3. Phương pháp xử lý số liệu .....	25
2.3.1. Các phương pháp để xử lý kết quả phân tích. ....	25
2.3.2. Các đại lượng đặc trưng để xử lý kết quả phân tích.....	25
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 thuốc Decolgen forte .....	28
2.5. Chuẩn bị các dung môi để hòa tan mẫu .....	28
2.6. Chuẩn bị các dung dịch chuẩn cho phương pháp HPLC .....	28
2.7. Chuẩn bị dung dịch thuốc Decolgen forte cho phương pháp HPLC ..	30
2.8. Chuẩn bị các dung dịch chuẩn cho phương pháp UV-Vis .....	30
2.9. Chuẩn bị dung dịch thuốc Decolgen forte cho phương pháp UV-Vis	31
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ THẢO LUẬN.....</b>	<b>31</b>
3.1. Phương pháp HPLC .....	32
3.1.1. Xây dựng điều kiện để xác định đồng thời 3 chất PRC, CPM và PNH..	32
3.1.2. Đánh giá phương pháp định lượng .....	36
3.2. Phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử .....	43
3.2.1. Khảo sát phổ hấp thụ phân tử của paracetamol, chlorpheniramine maleate và phenylephrine Hydrochloride.....	44
3.2.2. Khảo sát sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của PRC, CPM và PNH vào môi trường các axit ở giá trị pH khác nhau.....	46
3.2.3. Khảo sát sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của PRC, CPM và PNH theo thời gian .....	47
3.2.4. Khảo sát sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của PRC, CPM và PNH theo nhiệt độ .....	48
3.2.5. Khảo sát khoảng tuyến tính tuân theo định luật Bughe – Lambe – Bia của PRC, CPM và PNH. Xác định chỉ số LOD và LOQ .....	50
3.2.6. Khảo sát và đánh giá độ tin cậy của phương pháp nghiên cứu trên các mẫu tự pha .....	57
3.2.7. Xác định hàm lượng PRC, CPM và PNH trong thuốc Decolgen forte và đánh giá độ đúng của phép phân tích theo phương pháp thêm chuẩn.....	64
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>67</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO.....</b>	<b>69</b>

## DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT CỦA LUẬN VĂN

Tiếng việt	Tiếng Anh	Viết tắt
Paraxetamon	Paracetamol	PRC
Clopheninamin maleat	Chlorpheniramine maleate	CPM
Phenylephin hydrocloric	Phenylephrine hydrochloride	PNH
Giới hạn phát hiện	Limit Of Detection	LOD
Giới hạn định lượng	Limit Of Quantity	LOQ
Độ thu hồi	Recovery	Rev
Sai số tương đối	Relative Error	RE
Độ lệch chuẩn	Standard Deviation	SD
Sắc ký lỏng hiệu năng cao	High Performance Liquid Chromatography	HPLC
Độ hấp thụ quang	Absorption	Abs

## DANH MỤC CÁC BẢNG CỦA LUẬN VĂN

Bảng 3.1. Giá trị các đại lượng đặc trưng.....	36
Bảng 3.2. Kết quả khảo sát thời gian lưu .....	36
Bảng 3.3. Kết quả khảo sát diện tích pic .....	37
Bảng 3.4. Mối tương quan giữa nồng độ và diện tích pic của PRC, CPM và PNH .....	38
Bảng 3.5. Kết quả khảo sát độ lặp lại .....	41
Bảng 3.6. Kết quả phân tích thuốc Decolgen forte .....	43
Bảng 3.7. Kết quả khảo sát độ đúng.....	42
Bảng 3.8. Kết quả độ hấp thụ quang tại thời điểm 30 phút sau khi pha của PRC, CPM và PNH ở các giá trị pH.....	46
Bảng 3.9. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang theo thời gian .....	47
Bảng 3.10. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang theo nhiệt độ.....	49
Bảng 3.11. Độ hấp thụ quang của dung dịch PRC ở các giá trị nồng độ.....	50
Bảng 3.12. Kết quả xác định LOD và LOQ của PRC .....	52
Bảng 3.13. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của CPM theo nồng độ.....	53
Bảng 3.14. Kết quả tính LOD và LOQ của CPM.....	54
Bảng 3.15. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của PNH theo nồng độ .....	55
Bảng 3.16. Kết quả tính LOD và LOQ của PNH .....	57
Bảng 3.17. Pha chế các dung dịch hỗn hợp PRC và CPM.....	57
Bảng 3.18. Kết quả tính nồng độ, sai số của PRC và CPM trong hỗn hợp.....	58
Bảng 3.19. Pha chế các dung dịch hỗn hợp PRC và PNH .....	59
Bảng 3.20. Kết quả tính nồng độ, sai số của PRC và PNH trong hỗn hợp .....	60
Bảng 3.21. Pha chế các dung dịch hỗn hợp CPM và PNH .....	61
Bảng 3.22. Kết quả tính nồng độ, sai số của CPM và PNH trong hỗn hợp .....	62
Bảng 3.23. Pha các dung dịch chuẩn PRC, CPM, PNH và hỗn hợp.....	63
Bảng 3.24. Kết quả tính nồng độ, sai số của PRC, CPM và PNH .....	63
Bảng 3.25. Kết quả tính nồng độ, sai số PRC, CPM và PNH trong mẫu thuốc Decolgen forte. ....	65
Bảng 3.26. Kết quả xác định độ thu hồi của PRC, CPM và PNH trong mẫu thuốc Decolgen forte. ....	66

## DANH MỤC CÁC HÌNH CỦA LUẬN VĂN

Hình 1.1. Thời gian lưu của cấu tử phân tích. ....	3
Hình 1.2. Sơ đồ hệ thống máy HPLC .....	6
Hình 1.3. Hình ảnh máy HPLC trong phòng thí nghiệm .....	6
Hình 1.4. Mô hình hoạt động của bộ lọc Kalman .....	10
Hình 2.1. Chế phẩm thuốc Decolgen forte .....	28
Hình 3.1. Sắc kí đồ của PRC (500 µg/mL).....	34
Hình 3.2. Sắc kí đồ của CPM (4 µg/mL).....	34
Hình 3.3. Sắc kí đồ của PNH (10 µg/mL) .....	35
Hình 3.4. Sắc kí đồ của PRC (3), CPM (2) và PNH (1).....	35
Hình 3.5. Đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic của PRC .....	39
Hình 3.6. Đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic của CPM .....	39
Hình 3.7. Đồ thị biểu diễn sự phụ thuộc tuyến tính giữa nồng độ và diện tích pic của PNH.....	40
Hình 3.8. Phổ hấp thụ quang của các dung dịch chuẩn PRC(1), CPM(2) và PNH(3).....	45
Hình 3.9. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang theo thời gian.....	48
Hình 3.10. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang theo nhiệt độ.....	49
Hình 3.11. Phổ hấp thụ quang của PRC ở các nồng độ 1,0 ÷ 50,0 µg/mL .....	50
Hình 3.12. Đường hồi quy tuyến tính biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ quang vào nồng độ của PRC.....	51
Hình 3.13. Phổ hấp thụ quang của CPM ở các nồng độ 1 ÷ 50 µg/mL .....	52
Hình 3.14. Đường hồi quy tuyến tính biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ quang vào nồng độ CPM .....	53
Hình 3.15. Phổ hấp thụ quang của PNH ở các nồng độ 1,0 ÷ 50,0 µg/mL.....	55
Hình 3.16. Đường hồi quy tuyến tính biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ quang vào nồng độ PNH.....	56



## MỞ ĐẦU

Ngày nay, cùng với sự phát triển mạnh mẽ của khoa học kỹ thuật, ngành công nghệ dược phẩm cũng phát triển một cách nhanh chóng. Các nhà sản xuất dược phẩm đã áp dụng nhiều phương thức sản xuất và chế biến tiên tiến để tổng hợp ra nhiều loại dược phẩm có tính năng vượt trội. Nhiều loại thuốc hỗn hợp như cảm cúm, hạ sốt, nhức đầu, ho... Với những thành phần khác nhau ngày càng được sản xuất và sử dụng rộng rãi ở nước ta. Việc định lượng các hoạt chất trong các loại thuốc hỗn hợp theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất là rất quan trọng vì chỉ cần thay đổi một lượng nhỏ thành phần hoạt tính của thuốc cũng có thể ảnh hưởng đến sức khỏe của hàng nghìn, hàng triệu người. Do đó để đánh giá đúng chất lượng sản phẩm một cách nhanh chóng, chính xác, an toàn và hiệu quả thì công tác kiểm nghiệm để xác định các thành phần của thuốc bằng các phương pháp hiện đại có độ chính xác cao ngày càng được quan tâm. Nhiều phương pháp có độ lặp và độ chính xác cao đã được ứng dụng. Sử dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử dùng phổ toàn phần kết hợp với kỹ thuật tính toán và ứng dụng phần mềm máy tính đã được nghiên cứu và cho nhiều ưu điểm như độ nhạy, độ lặp, độ chính xác, độ tin cậy của phép phân tích cao, phân tích nhanh, tiện lợi.

Xuất phát từ những lý do trên chúng tôi chọn đề tài: "*Định lượng đồng thời paracetamol, Chlorpheniramine maleate và Phenylephrine hydrochloride trong thuốc Decolgen forte bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao và phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử*".

# Chương 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Tổng quan về phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao

HPLC là chữ viết tắt của 04 chữ cái đầu bằng tiếng Anh của phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (High Performance Liquid Chromatography) trước kia gọi là phương pháp sắc ký lỏng cao áp (High Pressure Liquid Chromatography). Phương pháp này ra đời từ năm 1967-1968 trên cơ sở phát triển và cải tiến từ phương pháp sắc ký cột cổ điển. Hiện nay phương pháp HPLC ngày càng phát triển và hiện đại hoá cao nhờ sự phát triển nhanh chóng của ngành chế tạo máy phân tích. Hiện nay nó được áp dụng rất lớn trong nhiều ngành kiểm nghiệm đặc biệt là ứng dụng cho ngành kiểm nghiệm thuốc. Máy HPLC hiện là công cụ đắc lực trong phân tích các thuốc đa thành phần cho phép định tính và định lượng.

#### 1.1.1. Khái niệm và nguyên tắc của phương pháp HPLC

##### 1.1.1.1. Khái niệm

Sắc ký lỏng hiệu năng cao là một phương pháp chia tách trong đó pha động là chất lỏng và pha tĩnh chứa trong cột là chất rắn đã được phân chia dưới dạng tiểu phân hoặc một chất lỏng phủ lên một chất mang rắn, hay một chất mang đã được biến đổi bằng liên kết hoá học với các nhóm chức hữu cơ. Quá trình sắc ký lỏng dựa trên cơ chế hấp phụ, phân bố, trao đổi ion hay phân loại theo kích cỡ (Rây phân tử).

##### 1.1.1.2. Nguyên tắc

Sắc ký lỏng hiệu năng cao là một phương pháp tách một hỗn hợp chất lỏng dựa trên sự phân bố chúng giữa hai pha, một pha đứng yên gọi là pha tĩnh, một pha di chuyển gọi là pha động. Do ái lực hấp thu và giải hấp thu khác nhau của các hợp phần có trong mẫu phân tích với pha tĩnh và pha động mà chúng di chuyển dọc theo pha tĩnh (cột sắc ký) tốc độ khác nhau nên lần lượt đi ra khỏi cột. Pha tĩnh là một yếu tố quan trọng quyết định bản chất của quá trình sắc ký và loại sắc ký. Nếu pha tĩnh là chất hấp phụ thì ta có sắc ký hấp phụ pha thuận hoặc pha đảo. Nếu pha tĩnh là chất trao đổi ion thì ta có sắc ký trao đổi ion. Nếu pha tĩnh là chất lỏng thì ta có sắc ký phân bố.