

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

TRẦN THỊ BÍCH HẢO

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC, HÀM LƯỢNG
CỦA THUỐC ĐIỀU TRỊ TIỂU ĐƯỜNG
TYP II METFORMIN HYDROCHLORIDE BẰNG
CÁC PHƯƠNG PHÁP HÓA LÝ HIỆN ĐẠI**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

THÁI NGUYÊN - 2016

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

TRẦN THỊ BÍCH HẢO

**PHÂN TÍCH CẤU TRÚC, HÀM LƯỢNG
CỦA THUỐC ĐIỀU TRỊ TIỂU ĐƯỜNG
TYP II METFORMIN HYDROCHLORIDE BẰNG
CÁC PHƯƠNG PHÁP HÓA LÝ HIỆN ĐẠI**

**Chuyên ngành: Hoá Phân Tích
Mã số: 60 44 0118**

LUẬN VĂN THẠC SĨ HÓA HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: TS. PHẠM THỊ THẨM

THÁI NGUYÊN - 2016

LỜI CẢM ƠN

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin chân thành cảm ơn tới TS. Phạm Thị Thắm - nguyên giảng viên Trường ĐH Khoa học - ĐH Thái Nguyên nay là giảng viên Đại học Thủy Lợi đã tin tưởng giao đề tài, định hướng nghiên cứu, tận tình hướng dẫn và tạo những điều kiện tốt nhất cho tôi hoàn thành luận văn thạc sỹ này.

Tôi xin gửi lời trân trọng cảm tới TS Dương Nghĩa Bang, TS. Phạm Thế Chính cùng các thầy cô khoa Hóa học, Trường ĐH Khoa học- ĐH Thái Nguyên đã tạo điều kiện , giúp đỡ tôi trong quá trình triển khai nghiên cứu, thực hiện đề tài.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo cùng các thầy, cô, cán bộ, kỹ thuật viên Phòng Hóa dược, thuộc Viện Hóa học- Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tận tình chỉ dạy và hướng dẫn tôi trong quá trình học tập, thực nghiệm và thực hiện đề tài.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới gia đình, bạn bè lớp Cao học khóa 2014- 2016 đã giúp đỡ và động viên tôi trong suốt quá trình học tập và làm luận văn.

Tác giả luận văn

Trần Thị Bích Hảo

MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN	a
MỤC LỤC.....	b
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	e
DANH MỤC CÁC HÌNH.....	g
MỞ ĐẦU	1
Chương 1: TỔNG QUAN	2
1.1. Tổng quan về các phương pháp xác định cấu trúc.....	2
1.1.1. Phương pháp phổ hồng ngoại (IR).....	2
1.1.2. Phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)	3
1.1.3. Phương pháp phổ khối lượng (MS)	5
1.2. Phương pháp xác định hàm lượng - sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)	7
1.2.1. Khái niệm	7
1.2.2. Phân loại.....	8
1.2.3. Pha tĩnh trong sắc ký pha đảo	8
1.2.4. Pha động trong sắc ký pha đảo.....	9
1.2.5. Detector dad	10
1.2.6. Detector ms	11
1.3. Khái quát về bệnh tiểu đường	13
1.3.1. Phân loại bệnh tiểu đường.....	13
1.3.2. Các thuốc điều trị bệnh tăng đường huyết	14
1.3.3. Quan niệm của y học cổ truyền về bệnh tiểu đường.....	15
1.3.4. Các thuốc Đông y điều trị bệnh tiểu đường	15
1.4. Thuốc chữa bệnh tiểu đường metformine hydrochloride	16
1.4.1. Tình hình nghiên cứu trong nước.....	16
1.4.2. Tình hình nghiên cứu ngoài nước	17
Chương 2: THỰC NGHIỆM	20

b

2.1. Hóa chất và thiết bị	20
2.1.1. Hóa chất và dung môi	20
2.1.2. Thiết bị xác định và phân tích cấu trúc	20
2.1.3. Phân tích xác định cấu trúc, định tính phản ứng và kiểm tra độ tinh khiết của các sản phẩm tổng hợp được	21
2.2. Tổng hợp và phân tích cấu trúc của metformine hydrochloride	21
2.2.1. Quy trình tổng hợp metformin hydrochloride	21
2.2.2. Phân tích cấu trúc của metformin hydrochloride bằng phổ IR	22
2.2.3. Phân tích cấu trúc của metformin hydrochloride bằng phổ NMR	22
2.2.4. Phân tích cấu trúc của metformin hydrochloride bằng phổ MS	22
2.3. Nghiên cứu kết tinh metformine hydrochloride	23
2.3.1. Kết tinh metformin hydrochloride trong dung môi Aceton	23
2.3.2. Kết tinh metformin hydrochloride trong dung môi MeOH	23
2.3.3. Kết tinh metformin hydrochloride trong dung môi EtOH	23
2.4. Nghiên cứu hàm lượng metformine hydrochloride theo phương pháp (HPLC)	24
Chương 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	26
3.1. Tổng hợp và phân tích cấu trúc metformine hydrochloride	27
3.1.1. Tổng hợp metformin hydrochloride	27
3.1.2. Phân tích cấu trúc của metformin hydrochloride bằng phương pháp IR	27
3.1.3. Phân tích cấu trúc của metformin hydrochloride bằng phương pháp NMR	28
3.1.4. Phân tích cấu trúc của metformin hydrochloride bằng phương pháp MS .	30
3.2. Phân tích tìm kiếm các phương pháp kết tinh metformine hydrochloride để thu được độ sạch cao nhất	31
3.3. Hàm lượng metformine hydrochloride theo phương pháp hplc	31
KẾT LUẬN	34
TÀI LIỆU THAM KHẢO	35
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

^{13}C - NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân carbon-13 (^{13}C Nuclear Magnetic Resonance)
DMSO	Dimethyl sulfoxide
^1H - NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (^1H Nuclear Magnetic Resonance)
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
IR	Phổ hồng ngoại (Infrared Spectroscopy)
MS	Phổ khối lượng va chạm điện tử (Electron Impact-Mass Spectrometry)
$\delta_{\text{H}}, \delta_{\text{C}}$	Độ chuyển dịch hóa học của proton và cacbon
ppm	Phần triệu (parts per million)
s	singlet
dd	Double doublet
CHCl_3	Clorofrom
EtOH	Ethanol
MW	Microwave
MeOH	Methanol
OMe	Methoxy
SOCl_2	Sulfonylchlorua

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1: Quá trình tổng hợp calci cyanamid.....	16
Sơ đồ 1.2: Quá trình tổng hợp 1-cyanoguanidine.....	16
Sơ đồ 1.3: Quá trình tổng hợp metformin hydrochloride	17
Sơ đồ 1.4: Quá trình tổng hợp metformin hydrochloride theo Shapiro.....	18
Sơ đồ 1.5: Quá trình tổng hợp metformin hydrochloride theo Shalmashi.....	18
Sơ đồ 1.6: Chuyển hóa các tiền chất về metformin	18
Sơ đồ 1.7: Tổng hợp các dẫn xuất của metformin	18
Sơ đồ 3.1: Tổng hợp trực tiếp metformin hydrochloride.....	27

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1: Phổ hồng ngoại của benzyl ancol	3
Hình 1.2: Phổ cộng hưởng từ hạt nhân của benzyl axetat	5
Hình 1.3: Phổ khối lượng của benzamid.....	7
Hình 1.4: Cấu trúc của cột ODS.	9
Hình 1.5. Sơ đồ nguyên lý hệ điốt quang.....	10
Hình 1.6. Các biện pháp cải tiến tăng độ nhạy của detector.....	11
Hình 2.2: Biểu đồ đường chuẩn.	25
Hình 3.1: Phổ IR của hợp chất metformin hydrochloride	27
Hình 3.2: Phổ ¹ H-NMR của chất metformin hydrochloride	29
Hình 3.3: Phổ ¹³ C-NMR của chất metformin hydrochloride	29
Hình 3.4: Phổ MS của metformin hydrochloride.....	30
Hình 3.5: Biểu đồ đường chuẩn định lượng.....	32
Hình 3.6: Sắc kí đồ HPLC của metformin hydrochloride	33

MỞ ĐẦU

Metformin được mô tả năm 1957 như chất có hoạt tính hạ đường huyết và năm 1979 được đưa ra thị trường ở Pháp nhưng đến tận 1994 mới được FDA cho phép lưu hành để chữa bệnh tiểu đường Typ 2 ở Mỹ. Metformin là một thuốc chống đái tháo đường nhóm biguanid, có cơ chế tác dụng khác với các thuốc chống đái tháo đường nhóm sulfonylure.

Trước đây, để xác định được cấu trúc phân tử một hợp chất hữu cơ đặc biệt là cấu trúc và độ sạch của các hợp chất ứng dụng trong dược phẩm không hề đơn giản; có thể mất đến hàng năm hoặc vài năm. Để xây dựng được tiêu chuẩn của hợp chất chính trong dược phẩm là một công việc cực kì khó khăn và tốn kém. Ngày nay, với các công cụ là các phương pháp phân tích hóa lý hiện đại, việc phân tích cấu trúc các hợp chất hữu cơ đã trở thành đơn giản, có khi chỉ tốn thời gian tính bằng giờ. Việc xác định hàm lượng và độ sạch của các loại thuốc cũng nhanh hơn nhiều lần do có phương pháp HPLC.

Vì vậy, việc phân tích cấu trúc, hàm lượng của thuốc điều trị tiểu đường typ II metformin hydrochloride bằng các phương pháp hóa lý hiện đại là công việc rất quan trọng, là cơ sở để xây dựng tiêu chuẩn của sản phẩm và là tiêu chí để đánh giá chất lượng giá thành của thuốc.

Do đó đề tài nghiên cứu phân tích cấu trúc, hàm lượng của thuốc điều trị tiểu đường typ II metformin hydrochloride bằng các phương pháp hóa lý hiện đại là có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.