

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM

VŨ THỊ ÁNH TUYẾT

**XÁC ĐỊNH ĐỒNG THỜI PARACETAMOL, IBUPROFEN
VÀ CAFEIN TRONG THUỐC VIÊN NÉN IBUPARAVIC
THEO PHƯƠNG PHÁP TRẮC QUANG**

Chuyên ngành: Hoá Phân Tích

Mã số: 60.40.29

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC HÓA HỌC

Người hướng dẫn khoa học: GS.TS Trần Tứ Hiếu

THÁI NGUYÊN - 2011

LỜI CẢM ƠN

Luận văn này được thực hiện tại Trường Đại học Sư phạm Đại học Thái Nguyên và Trường Đại học Khoa học Tự nhiên Đại học Quốc Gia Hà Nội

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Thầy Trần Tứ Hiệu, Thầy Mai Xuân Trường đã tận tình giúp đỡ, chỉ bảo, động viên và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và thực hiện luận văn.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy, cô giáo và các cán bộ phòng thí nghiệm Khoa Hóa học - Trường Đại học Sư Phạm – Đại học Thái Nguyên, các thầy, cô giáo Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội, Trường Đại học Sư phạm I Hà Nội đã tận tình giảng dạy, giúp đỡ và đưa ra nhiều ý kiến quý báu về mặt chuyên môn trong quá trình tôi nghiên cứu và hoàn thiện luận văn.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám Hiệu, Khoa Sau đại học Trường Đại học Sư phạm – Đại học Thái Nguyên đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và làm luận văn.

Tôi xin chân thành cảm ơn các anh, chị ở Trung Tâm Kiểm Nghiệm Dược – Sở Y tế tỉnh Hà Giang đã nhiệt tình giúp đỡ tôi hoàn thành luận văn

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới bố mẹ và những người thân trong gia đình và các đồng nghiệp đã giúp đỡ, động viên tôi rất nhiều trong quá trình hoàn thiện luận văn.

Xin trân trọng cảm ơn!

Thái Nguyên, tháng 8 năm 2011

Xác nhận

Tác giả

Vũ Thị Ánh Tuyết

MỤC LỤC

	Trang
MỤC LỤC	
Danh mục các từ viết tắt của luận văn	
Danh mục các bảng của luận văn	
Danh mục các hình của luận văn	
MỞ ĐẦU	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Phương pháp nghiên cứu	3
1.1.1. Cơ sở của phương pháp phân tích trắc quang	3
1.1.2. Các phương pháp xác định đồng thời các cấu tử	5
1.1.2.1. Phương pháp Vierordt	5
1.1.2.2. Phương pháp phổ đạo hàm	7
1.1.2.3. Phương pháp bình phương tối thiểu	9
1.1.2.4. Phương pháp lọc Kalman	10
1.2. Tổng quan về paracetamol, ibuprofen và cafein	11
1.2.1. Paracetamol	11
1.2.1.1. Giới thiệu chung	11
1.2.1.2. Tính chất vật lý	12
1.2.1.3. Tính chất hóa học	12
1.2.1.4. Dược lý cơ chế tác dụng	15
1.2.1.5. Quá trình chuyển hóa paracetamol trong cơ thể	17
1.2.1.6. Độc tính của paracetamol	18
1.2.1.7. Dạng thuốc	18
1.2.2. Ibuprofen	18
1.2.2.1. Giới thiệu chung	19
1.2.2.2. Tính chất vật lý	19
1.2.2.3. Dược động học ở người	
1.2.2.4. Dose định lượng IBU người ta dùng	20

1.2.2.5. Điều chế	
1.2.2.6. Tác dụng	20
1.2.2.7. Sự chuyển hóa	22
1.2.2.7. Dạng thuốc	22
1.2.3. Cafein	22
1.2.3.1. Giới thiệu chung	22
1.2.3.2. Tính chất vật lý	23
1.2.3.3. Tổng hợp	23
1.2.3.4. Dược lý cơ chế tác dụng	25
1.2.3.5. Điều chế	25
1.3. Một số loại chế phẩm chứa paracetamol, ibuprofen và cafein	28
1.3.1. Thuốc Dimitalgin	28
1.3.2. Thuốc Ibu Acetalvic	29
1.3.3. Thuốc Ibuparavic	29
Chương 2: THỰC NGHIỆM	30
2.1. Thiết bị, dụng cụ và hóa chất	30
2.1.1. Thiết bị	30
2.1.2. Dụng cụ	30
2.1.3. Hóa chất	30
2.2. Nội dung và phương pháp nghiên cứu	30
2.2.1. Nội dung nghiên cứu	30
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu	31
2.2.2.1. Phương pháp nghiên cứu lý thuyết	31
2.2.2.2. Phương pháp nghiên cứu thực nghiệm	31
2.2.2.3. Phương pháp thống kê toán học	31
2.3. Chuẩn bị các dung môi pha mẫu	32
2.4. Đánh giá độ tin cậy của quy trình phân tích	32
2.4.1. Giới hạn phát hiện (LOD)	32

2.4.2. Giới hạn định lượng (LOQ)	32
2.4.3. Đánh giá độ tin cậy của phương pháp	33
2.4.4. Đánh giá kết quả phép phân tích theo thống kê	34
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ THẢO LUẬN	35
3.1. Khảo sát sơ bộ phổ hấp thụ phân tử của PRC, IBU và CF.	35
3.2. Khảo sát sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của PRC vào pH	36
3.3. Khảo sát sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của PRC, IBU và CF theo thời gian	37
3.4. Khảo sát sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của PRC, IBU và CF theo nhiệt độ	38
3.5. Kiểm tra tính cộng tính độ hấp thụ quang của dung dịch hỗn hợp PRC, IBU và CF	40
3.6. Khảo sát khoảng tuyến tính sự tuân theo định luật Bughe - Lămbe - Bia của dung dịch PRC, IBU và CF, xác định LOD và LOQ	42
3.6.1. Khảo sát khoảng tuyến tính của PRC	42
3.6.2. Xác định LOD và LOQ của PRC	43
3.6.3. Khảo sát khoảng tuyến tính của CF	43
3.6.4. Xác định LOD và LOQ của CF	45
3.6.5. Khảo sát khoảng tuyến tính của IBU	45
3.6.6. Xác định LOD và LOQ của IBU	46
3.7. Khảo sát, đánh giá độ tin cậy của phương pháp nghiên cứu trên các hỗn hợp tự pha	47
3.7.1. Xác định hàm lượng PRC và CF trong hỗn hợp tự pha	47
3.7.2. Xác định hàm lượng PRC và IBU trong hỗn hợp tự pha	53
3.7.3. Xác định hàm lượng CF và IBU trong hỗn hợp tự pha	58
3.7.4. Xác định hàm lượng PRC, IBU và CF trong các hỗn hợp tự pha	63
3.8. Xác định đồng thời PRC, IBU và CF trong thuốc viên nén ibuprofen	65
KẾT LUẬN	70
TÀI LIỆU THAM KHẢO	71

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT CỦA LUẬN VĂN

Tiếng Việt	Tiếng Anh	Viết tắt
Paraxetamon	Paracetamol	PRC
Ibuprofen	Ibuprofen	IBU
Cafein	Cafein	CF
Sắc ký lỏng hiệu năng cao	High Performance Liquid Chromatography	HPLC
Giới hạn phát hiện	Limit Of Detection	LOD
Giới hạn định lượng	Limit Of Quantity	LOQ
Bình phương tối thiểu	Least Squares	LS
Sai số tương đối	Relative Error	RE
Độ lệch chuẩn	Standard Deviation	S hay SD

DANH MỤC CÁC BẢNG CỦA LUẬN VĂN

STT	Tên bảng	Trang
1	Bảng 3.1. Độ hấp thụ quang của PRC, IBU và CF ở các giá trị pH	36
2	Bảng 3.2. Độ hấp thụ quang của PRC, IBU, CF và hỗn hợp ở một số bước sóng	37
3	Bảng 3.3. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của dung dịch PRC, IBU và CF theo thời gian	39
4	Bảng 3.4. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của dung dịch PRC, IBU và CF theo nhiệt độ	41
5	Bảng 3.5. Độ hấp thụ quang của dung dịch PRC ở các giá trị nồng độ	42
6	Bảng 3.6. Kết quả xác định LOD và LOQ của paracetamol	43
7	Bảng 3.7. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của CF theo nồng độ	44
8	Bảng 3.8. Kết quả tính LOD và LOQ của CF	45
9	Bảng 3.9. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của IBU theo nồng độ	45
10	Bảng 3.10. Kết quả tính LOD và LOQ của IBU	46
11	Bảng 3.11. Pha chế các dung dịch hỗn hợp PRC, CF khi hàm lượng $PRC > CF$	48
12	Bảng 3.12. Pha chế các dung dịch hỗn hợp PRC, CF khi hàm lượng $PRC < CF$	49
13	Bảng 3.13. Kết quả tính nồng độ, sai số của phép xác định PRC và CF trong hỗn hợp tự pha khi hàm lượng $PRC > CF$	51
14	Bảng 3.14. Kết quả tính nồng độ, sai số của phép xác định PRC và CF trong hỗn hợp tự pha khi hàm lượng $CF > PRC$	52
15	Bảng 3.15. Pha chế các dung dịch hỗn hợp PRC, IBU khi hàm lượng $PRC > IBU$	54
16	Bảng 3.16. Pha chế các dung dịch hỗn hợp PRC, IBU khi hàm	55

	lượng PRC <IBU	
17	Bảng 3.17. Kết quả tính nồng độ, sai số của phép xác định PRC và IBU trong hỗn hợp tự pha khi hàm lượng PRC > IBU	56
18	Bảng 3.18. Kết quả tính nồng độ, sai số của phép xác định PRC và IBU trong hỗn hợp tự pha khi hàm lượng PRC <IBU	57
19	Bảng 3.19. Pha chế các dung dịch hỗn hợp CF, IBU khi hàm lượng CF>IBU	59
20	Bảng 3.20. Pha chế các dung dịch hỗn hợp CF, IBU khi hàm lượng CF<IBU	60
21	Bảng 3.21. Kết quả tính nồng độ, sai số của phép xác định CF và IBU trong hỗn hợp tự pha khi hàm lượng CF > IBU	61
22	Bảng 3.22. Kết quả tính nồng độ, sai số của phép xác định CF và IBU trong hỗn hợp tự pha khi hàm lượng CF <IBU	62
23	Bảng 3.23. Pha chế dung dịch hỗn hợp PRC, IBU, CF và hỗn hợp	63
24	Bảng 3.24. Kết quả tính nồng độ, sai số của phép xác định PRC, IBU và CF trong các hỗn hợp	64
25	Bảng 3.25. Kết quả tính hàm lượng và sai số PRC, IBU và CF trước khi thêm chuẩn	66
26	Bảng 3.26. Thành phần các dung dịch chuẩn PRC, IBU và CF thêm vào dung dịch mẫu Ibuparavic	67
27	Bảng 3.27. Kết quả xác định độ thu hồi PRC, IBU và CF trong mẫu thuốc Ibuparavic.	68

DANH MỤC CÁC HÌNH CỦA LUẬN VĂN

STT	Tên hình	Trang
1	Hình 1.1. Công thức cấu tạo PRC dạng không gian 3 chiều	12
2	Hình 1.2. Công thức cấu tạo paracetamol	12
3	Hình 3.1. Phổ hấp thụ của dung dịch chuẩn PRC(1), IBU (2), CF (3)	35
4	Hình 3.2. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của dung dịch PRC(1), IBU (2), CF(3) theo thời gian	38
5	Hình 3.3. Sự phụ thuộc độ hấp thụ quang của dung dịch PRC(1), IBU (2), CF(3) theo nhiệt độ.	39
6	Hình 3.4. Đường hồi quy tuyến tính biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ quang A vào nồng độ PRC	42
7	Hình 3.5. Đường hồi quy tuyến tính biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ quang A vào nồng độ CF	44
8	Hình 3.6. Đường hồi quy tuyến tính biểu diễn sự phụ thuộc của độ hấp thụ quang A vào nồng độ IBU	46

MỞ ĐẦU

Trong những năm gần đây thuốc tân dược được bán rộng rãi trên thị trường với nhiều loại có tác dụng giảm đau, hạ sốt, chống viêm... với những thành phần khác nhau như paracetamol, ibuprofen, cafein... Để định lượng các chất trong thuốc này theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất thì phải tách riêng từng chất rồi định lượng bằng các phương pháp khác nhau. Do đó công tác kiểm nghiệm chất lượng sản phẩm, xác định thành phần của thuốc ngày càng đòi hỏi kỹ thuật chính xác, hiện đại và nhanh chóng như phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) có độ lặp và độ chính xác cao đã được ứng dụng. Tuy nhiên phương pháp HPLC còn hạn chế bởi đòi hỏi hóa chất và dung môi phải có độ tinh khiết cao, hệ thống thiết bị đắt tiền và đòi hỏi kỹ thuật phức tạp nên chưa được ứng dụng rộng rãi.

Phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử có nhiều ưu điểm hơn như sử dụng máy móc đơn giản, hóa chất phổ biến và thời gian phân tích nhanh, tiết kiệm được hóa chất, hạ giá thành phân tích mẫu, đồng thời do thời gian phân tích nhanh cũng khắc phục được sự nhiễm bẩn [3], [6].

Để khắc phục nhược điểm của các phương pháp nghiên cứu trên, các nhà khoa học đã kết hợp công nghệ thông tin với phương pháp trắc quang và áp dụng thuật toán lọc Kalman để xác định các chất trong hỗn hợp, phương pháp có nhiều ưu điểm như quy trình phân tích tiết kiệm hóa chất, tốn ít thời gian, đơn giản và độ nhạy, độ lặp chính xác khá cao nên dùng để kiểm tra hàm lượng các biệt dược trong phép phân tích một cách tương đối nhanh và tiện lợi [7], [9].

Để kiểm tra chất lượng của các thuốc, các phòng kiểm nghiệm của các công ty Dược thường dùng phương pháp hiện đại HPLC. Tuy vậy phương pháp này đòi hỏi phải có thiết bị HPLC đó là thiết bị tương đối đắt tiền và để phân tích cần cán bộ có tay nghề. Điều này không thích hợp cho các phòng kiểm nghiệm nhỏ. Bởi vậy, chúng tôi nghiên cứu phương pháp xác định thành phần và chất lượng của các thuốc này bằng phương pháp trắc quang. Đây là phương pháp