

**XÁC ĐỊNH ĐỒNG THỜI PARACETAMOL VÀ CAFEIN
TRONG HỖN HỢP BẰNG PHƯƠNG PHÁP TRẮC QUANG
KẾT HỢP THUẬT TOÁN LỌC KALMAN**

Đến tòa soạn 27-9-2016

Nguyễn Thị Quỳnh Trang

Đại học Khoa học Huế, Đại học Sài Gòn

Trần Thúc Bình, Châu Viết Thạch

Đại học Khoa học Huế

SUMMARY

**SIMULTANEOUS DETERMINATION OF PARACETAMOL AND CAFFEIN
IN MIXTURE BY SPECTROPHOMETRIC METHOD AND KALMAN
FILTERING**

In this paper, a Kalman filter is applied for processing and predicting slowly varying parameters of a linear calibration graph. Paracetamol and caffeine were determined simultaneously by Kalman filter method. The precision and accuracy of the method were verified statistically.

1. MỞ ĐẦU

Đã có nhiều công trình nghiên cứu theo phương pháp trắc quang để xác định đồng thời hỗn hợp nhiều cấu tử có phổ hấp thụ quang phân tử xen phủ nhau mà không phải tách chúng ra khỏi nhau như: Phương pháp bình phương tối thiểu, phương pháp Vierordt, phương pháp phổ đạo hàm, Ưu điểm của các phương pháp này là quy trình phân tích đơn giản, phân tích nhanh, tốn ít thuốc thử và hoá chất. Mỗi phương pháp đều có ưu nhược điểm của riêng, nhưng đáng lưu ý là nếu hỗn hợp chứa càng nhiều chất thì sai số càng lớn. Để hạn

chế nhược điểm trên, trong bài báo này chúng tôi giới thiệu phương pháp lọc Kalman và ứng dụng để xác định Paracetamol và cafein trong dược phẩm. Paracetamol có tác dụng hạ nhiệt, giảm đau trong các trường hợp cảm cúm, sốt nóng, nhức đầu, đau nhức cơ xương, đau dây thần kinh, đau họng..

Cafein kích thích ưu tiên trên vỏ não làm giảm cảm các giác mệt mỏi, buồn ngủ, làm tăng hưng phấn vỏ não do đó tăng khả năng làm việc và làm việc minh mẫn hơn. Bên cạnh đó cafein còn có tác dụng trên hệ tuần hoàn, Cafein kích thích làm tim đập nhanh, mạnh,

tăng lưu lượng tim và lưu lượng mạch vành. Trên hệ hô hấp thì cafein kích thích trung tâm hô hấp, làm giãn phế quản và giãn mạch phổi. Ngoài ra cafein còn làm giãn mạch thận, tăng sức lọc cầu thận, giảm tái hấp thu Na^+ nên có tác dụng lợi tiểu.

Phương pháp lọc Kalman đã được sử dụng để hiệu chỉnh cho sai số trong mô hình bị ảnh hưởng khi định lượng đa thành phần. Nó cung cấp một giải pháp đệ quy cho vấn đề lọc tối ưu tuyến tính. Giải pháp là đệ quy trong cập nhật mỗi ước lượng cập nhật của trạng thái được tính toán từ dự đoán trước đây và các dữ liệu đầu vào mới.

Thuật toán lọc Kalman được xây dựng dựa trên hai phương trình. Một phương trình trạng thái, và một phương trình đo đạc.

Phương trình trạng thái là:

$$x(k) = F(k).x(k-1) + w(k) \quad (1)$$

Trong đó x là vector trạng thái kích thước n dòng, 1 cột dùng miêu tả trạng thái nồng độ, F là ma trận trạng thái cỡ $n \times n$ dùng mô tả sự thay đổi của trạng thái, w vector là nhiễu quá trình (còn gọi là nhiễu trắng) mô tả nhiễu có sẵn của hệ thống, chỉ số k thể hiện là bước sóng thứ λ_k

Trong mô hình này, F suy biến thành ma trận đơn vị I_n vì vector nồng độ là không đổi.

Phương trình đo đạc là:

$$z(k) = H(k)x(k) + v(k) \quad (2)$$

Trong đó z là độ hấp thụ quang đo được, H là ma trận đo đạc mô tả các hệ số hấp thụ quang của các cấu tử, v là nhiễu của đo đạc, k tương ứng với bước sóng λ_k

Nhiễu quá trình là cộng tính, trắng và có phân phối Gauss với trung bình 0 và ma trận hiệp phương sai định nghĩa bởi:

$$E(w_n w_k^T) = \begin{cases} 0 & \text{for } n \neq k \\ Q(k) & \text{for } n = k \end{cases} \quad (3)$$

Trong đó w là ký hiệu ma trận chuyển vị. Ma trận $Q(k)$ là hiệp phương sai của nhiễu hệ thống được tính xấp xỉ bằng 0 đối với hệ thống đẳng thời (không thay đổi theo thời gian, thời gian ở đây hiểu là bước sóng, vì nồng độ thật không đổi qua mọi bước sóng)

Nhiễu đo đạc $v(k)$ cộng tính, là nhiễu trắng và có phân phối Gauss với trung bình không và hiệp phương sai định nghĩa bởi:

$$E(v_n v_k^T) = \begin{cases} 0 & \text{for } n \neq k \\ R(k) & \text{for } n = k \end{cases} \quad (4)$$

Trong đó $R(k)$ là phương sai của nhiễu đo đạc.

Thêm vào đó nhiễu đo đạc độc lập với nhiễu quá trình, các giá trị đo đạc được đánh chỉ số tới n .

Bộ lọc Kalman kết hợp việc giải phương trình trạng thái và phương trình đo đạc để tìm nghiệm tối ưu. Với mỗi giá trị $k \geq 1$, thuật toán sử dụng dữ liệu quan sát chứa bởi vector $z(k)$, từ đó tìm bình phương cực tiểu của sai số rồi ước lượng trạng thái (nồng độ) $x(i)$.

Bài toán gọi là lọc và ước lượng nếu $i = k$, và gọi là dự báo với $i > k$ và làm mịn với $1 \leq i < k$

Các phương trình của thuật toán lọc Kalman bao gồm:

Ngoại suy ước lượng trạng thái (nồng độ):

$$x^-(k) = \hat{x}(k-1) \quad (5)$$

Ngoại suy hiệp phương sai:

$$MSE^-(k) = MSE(k-1) \quad (6)$$

Lợi Kalman:

$$K(k) = MSE^-(k) H^T(k) [H(k) MSE^-(k) H^T(k) + R(k)]^{-1} \quad (7)$$

Cập nhật ước lượng trạng thái:

$$\hat{x}(k) = x^-(k) + K(k).INV(k); INV(k) = z(k) - H(k)x(k) \quad (8)$$

Cập nhật hiệp phương sai:

$$MSE(k) = [I - K(k)H]MSE^-(k) \quad (9)$$

Trong phương trình (5) và (8), toán tử $\hat{\cdot}$ biểu diễn dự báo trạng thái, toán tử $\hat{\cdot}^{-1}$ biểu diễn ước lượng trạng thái, $INV(k)$ gọi là dây đổi mới.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Thiết bị và hóa chất

Thiết bị:

- Máy quang phổ UV - VIS hiệu V630 UV/ Vis Spectrometer JCAFo (Nhật);
- Cân phân tích hiệu Precisa XB 2204, độ chính xác 0,0001g;
- Máy cất nước 2 lần bằng thạch anh hiệu Fistreem Cyclon và Aquatron;
- Các dụng cụ khác: pipet, bình định mức, cốc thủy tinh, bình tam giác, đĩa thủy tinh, giấy lọc, phễu, các lọ đựng hóa chất và mẫu.

Hóa chất:

Tên hóa chất	Xuất xứ - Thành phần
Chất chuẩn PAR	Trung tâm kiểm nghiệm thuốc TW – 98,86%
Chất chuẩn CAF	Trung tâm kiểm nghiệm thuốc TW – 100,26 %

Dung môi: nước cất 2 lần

2.2. Chuẩn bị các dung dịch chuẩn

* Pha dung dịch chuẩn PAR:

- Pha dung dịch gốc PAR nồng độ 500 µg/ml: Cân chính xác 50,5 mg PAR cho vào bình định mức 100 mL, hoà tan bằng nước cất lắc đều và định mức đến vạch.
- Pha dung dịch PAR trung gian nồng độ 50 µg/ml: Lấy 10 mL dung dịch PAR gốc trên cho vào bình định mức 100 mL, định mức bằng nước cất đến vạch.
- Pha dung dịch PAR làm việc 10 µg/ml: Lấy 5 mL dung dịch PAR trung gian trên cho vào bình định mức 25 mL, định mức bằng nước cất đến vạch.

* Pha dung dịch chuẩn CAF:

- Pha dung dịch gốc CAF nồng độ 500 µg/ml: Cân chính xác 50 mg CAF cho vào bình định mức 100 mL, hoà tan bằng nước cất lắc đều và định mức đến

vạch.

- Pha dung dịch CAF trung gian nồng độ 50 µg/ml: Lấy 10 mL dung dịch CAF gốc trên cho vào bình định mức 100 mL, định mức bằng nước cất đến vạch.

- Pha dung dịch CAF làm việc 10 µg/ml: Lấy 5 mL dung dịch CAF trung gian trên cho vào bình định mức 25 mL, định mức bằng nước cất đến vạch.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Thuốc Panadol Extra

Sản xuất tại công ty cổ phần dược phẩm SANOFI – SYNTHELABO VIỆT NAM, số lô/ngày sản xuất: 15123, HDS: 13/10/2017, hàm lượng ghi trên nhãn 500 mg PAR và 65 mg CAF.

2.4. Phương pháp phân tích

Phương pháp trắc quang dùng phổ toàn phần kết hợp với thuật toán lọc Kalman để xác định đồng thời paracetamol và cafein:

Quy trình đo và tính nồng độ:

Bước 1: Chuẩn bị các dung dịch chuẩn riêng từng cấu tử và hỗn hợp của chúng.
 Bước 2: Đo phổ hấp thụ phân tử trong vùng bước sóng thích hợp, ghi dữ liệu đo được vào file số liệu dạng .txt hoặc .dat.

Bước 3: Chạy chương trình đã lập theo thuật toán lọc Kalman để tính toán nồng độ các cấu tử trong dung dịch và sai số tương đối của chúng.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

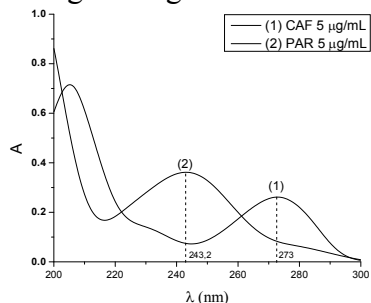
3.1. Khảo sát phổ hấp thụ phân tử của PAR và CAF

Tiến hành: Pha các dung dịch chuẩn PAR 5 µg/mL, CAF 5 µg/mL. Quét phổ của các dung dịch PAR 5 µg/ml và CAF 5 µg/ml từ 200 -300 nm. Phổ hấp thụ phân tử của các dung dịch được thể hiện ở hình 3.1.1.

Nhận xét:

Trong dung môi nước cất PAR có độ hấp thụ quang cực đại tại $\lambda_{\max} = 243,2$ nm, CAF có độ hấp thụ quang cực đại tại $\lambda_{\max} = 273$ nm.

Phổ hấp thụ phân tử của các dung dịch chuẩn PAR và CAF xen phủ nhau trong khoảng bước sóng 200-300 nm gây khó khăn cho việc xác định đồng thời PAR và CAF trong hỗn hợp bằng phương pháp thông thường.

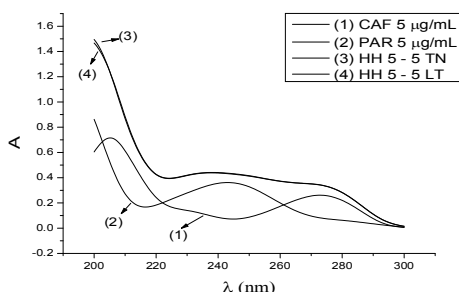


Hình 3.1. Phổ hấp thụ phân tử dung dịch PAR 5 $\mu\text{g/mL}$ và CAF $\mu\text{g/mL}$ trong dung môi nước cất

3.2. Khảo sát tính cộng tính phổ hấp thụ phân tử của PAR và CAF

Tiến hành: Pha các dung dịch chuẩn PAR 5 $\mu\text{g/mL}$, CAF 5 $\mu\text{g/mL}$ và hỗn hợp chứa PAR 5 $\mu\text{g/mL}$ và CAF 5 $\mu\text{g/mL}$. Quét phổ của ba dung dịch này trong khoảng bước sóng 200 -300 nm. Phổ của các dung dịch được thể hiện ở hình 3.1.2.

Trong đó: HH 5 – 5 TN là giá trị đo được của dung dịch hỗn hợp, HH 5 – 5 LT là giá trị tính toán từ việc cộng phổ của PAR 5 $\mu\text{g/mL}$ với CAF 5 $\mu\text{g/mL}$.



Hình 3.2. Phổ hấp thụ phân tử của dung dịch chuẩn PAR 5 $\mu\text{g/mL}$, CAF 5 $\mu\text{g/mL}$ và hỗn hợp PAR 5 $\mu\text{g/mL}$ và CAF 5 $\mu\text{g/mL}$

Nhận xét:

Phổ hấp thụ phân tử của hai chất PAR, CAF trong dung môi nước cất có tính

cộng tính và cộng tính tốt trong khoảng bước sóng 215 – 300 nm, đây là điều kiện cho phép xác định đồng thời PAR và CAF bằng phương pháp chemometrics.

Khoảng bước sóng từ 215-300 nm được lựa chọn để xác định PAR và CAF bằng phương pháp chemometrics.

3.3. Đánh giá độ tin cậy của phương pháp trên mẫu chuẩn tự pha

Tiến hành: Pha 3 dung dịch hỗn hợp chuẩn gồm 5 $\mu\text{g/mL}$ PAR và 5 $\mu\text{g/mL}$ CAF. Quét phổ hấp thụ các dung dịch trong khoảng bước sóng từ 215 – 300 nm.

Sử dụng thuật toán lọc Klmán trên phần mềm đã viết để xác định nồng độ của PAR và CAF trong mẫu dựa trên phổ toàn phần. Kết quả được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Kết quả xác định độ đúng và độ lặp lại của phương pháp phổ toàn phần

Lần	PAR		CAF	
	C_{PAR} ($\mu\text{g/mL}$)	RE (%)	C_{CAF} ($\mu\text{g/mL}$)	RE (%)
1	5,0103	0,21	5,0643	1,29
2	5,0123	0,25	5,0551	1,10
3	5,0109	0,22	5,0577	1,15
TB	5,0112		5,06	
SD	0,001026		0,004743	
RSD	0,02		0,09	
RSD_{Ho} rwitz	12,56		12,56	

Nhận xét:

Kết quả bảng 3.1 cho thấy phương pháp khi xác định PAR và CAF ở nồng độ 5 $\mu\text{g/mL}$ cho sai số nhỏ và độ lặp lại tốt.

3.4. Đánh giá độ đúng của phương pháp trên mẫu chuẩn tự pha ở các tỉ lệ nồng độ khác nhau

Pha các hỗn hợp dung dịch chuẩn PAR và CAF có nồng độ như ở bảng 3.2.

Bảng 3.2. Các dung dịch hỗn hợp với tỉ lệ nồng độ khác nhau

Tỉ lệ	TL1	TL2	TL3	TL4	TL5	TL6	TL7	TL8	TL9
C _{PAR} (µg/mL)	1	2	3	4	5	6	7	8	9
C _{CAF} (µg/mL)	9	8	7	6	5	4	3	2	1

Quét phổ hấp thụ các dung dịch trong khoảng bước sóng từ 215 – 300 nm. Sử dụng thuật toán lọc KIman để xác

định nồng độ của PAR và CAF trong mẫu dựa trên phổ toàn phần. Kết quả được trình bày ở bảng 3.3.

Bảng 3.3. Kết quả xác định PAR và CAF ở các tỉ lệ khác nhau

Hỗn hợp	PAR			CAF		
	C _{PAR} lt (µg/mL)	C _{PAR} tt (µg/mL)	RE (%)	C _{CAF} lt (µg/mL)	C _{CAF} tt (µg/mL)	RE (%)
TL1	1	0,9994	-0,06	9	9,0474	0,52667
TL2	2	1,9408	-2,96	8	8,0706	0,8825
TL3	3	3,0194	0,64667	7	7,0638	0,91143
TL4	4	4,0505	1,2625	6	6,1074	1,79
TL5	5	5,0109	0,218	5	5,0555	1,11
TL6	6	6,0211	0,35167	4	4,0559	1,3975
TL7	7	7,0066	0,09429	3	3,0116	0,38667
TL8	8	8,1772	2,215	2	1,9944	-0,28
TL9	9	9,0501	0,55667	1	0,9959	-0,41

Từ các kết quả thu được ta thấy định lượng hỗn hợp paracetamol và cafein theo phương pháp lọc Kalman cho kết quả khá chính xác(sai số lớn nhất là 2,21%, sai số bé nhất là 0,06%)

3.5 Xây dựng quy trình xác định đồng thời PAR và CAF trong dược phẩm.

- Xử lý mẫu: Chọn ngẫu nhiên 20 viên thuốc, tính khối lượng trung bình ($\bar{M}$) mỗi viên, nghiền mịn thành bột, trộn đều. Cân $\frac{\bar{M}}{5}$ gam mẫu cho vào bình

định mức 250 ml, hòa tan trong khoảng 200 ml nước cất, siêu âm 30 phút, định mức đến vạch. Lọc, bỏ khoảng 20 ml dung dịch đầu để tráng dụng cụ. Hút 10 ml dung dịch sau khi lọc pha loãng trong bình định mức 100 ml. Hút 5 ml dung dịch trong bình 100 ml pha loãng trong bình 25 ml thu được dung dịch mẫu.

- Quét phổ : Tiến hành quét phổ trong

vùng bước sóng từ 215 -300 nm. Khoảng cách mỗi bước sóng là 0,2 nm.

- Dùng phần mềm đã được lập dựa trên thuật toán lọc KIman xác định nồng độ PAR và CAF trong mẫu dựa trên file phổ toàn phần.

- Hàm lượng PAR và CAF trong 1 viên được tính theo công thức:

$$x = \frac{C.V.K.M}{m.1000} \text{ (mg/viên)}$$

Trong đó:

M: Khối lượng trung bình 1 viên (gam)

m: Khối lượng mẫu cân để phân tích (gam)

C: Nồng độ chất đo được trong dung dịch mẫu (µg/mL)

V: Thể tích định mức ban đầu (250 ml)

K: Hệ số pha loãng (K = 50)

3.6. Áp dụng quy trình xác định đồng thời PAR và CAF trong dược phẩm trên thị trường

Trên thị trường có nhiều loại thuốc chứa đồng thời hai dược chất PAR và

CAF. Trong nghiên cứu này, Panadol Extra là loại thuốc được lựa chọn để phân tích hàm lượng.

Tiến hành: Pha các dung dịch mẫu thật và đo phổ hấp thụ. Tiến hành lặp lại 3 lần trên mẫu thuốc.

Áp dụng quy trình xác định đồng thời PAR và CAF trong thuốc viên nén Panadol Extra

Thuốc Panadol Extra sản xuất tại công ty cổ phần dược phẩm SANOFI – SYNTHELABO VIỆT NAM, số lô/ngày sản xuất: 15123, HDS: 13/10/2017, hàm lượng ghi trên nhãn 500 mg PAR và 65 mg CAF. Khối lượng trung bình mỗi viên $\bar{M} = 0,6965$ g.

Bảng 3.6. Kết quả xác định PAR và CAF trong dung dịch mẫu, hàm lượng tương ứng trong thuốc Panadol Extra theo phương pháp phổ toàn phần kết hợp lọc Kalman.

Ký hiệu	PAR		CAF	
	$C_{PAR}(\mu\text{g}/\text{mL})$	Hàm lượng (mg/viên)	$C_{CAF}(\mu\text{g}/\text{mL})$	Hàm lượng (mg/viên)
Mẫu 1.1	7,8997	496,18	1,0687	67,125
Mẫu 1.2	7,8615	493,781	1,0792	67,7846
Mẫu 1.3	7,8762	494,704	1,0532	66,1515
TB	7,87913	494,888	1,06703	67,0204
SD		1,210235		0,821547
RSD		0,24455		1,22582
Hàm lượng (mg) chất/viên	$494,888 \pm 1,21$		$67,0204 \pm 0,82$	

3.7. Đánh giá độ tin cậy của quy trình phân tích

3.7.1. Độ thu hồi

Tiến hành: Cân mẫu thuốc, hòa tan, siêu âm và định mức trong bình 250 ml như quy trình phân tích. Tiến hành hút vào 7 bình 100 ml, mỗi bình 10 ml dung dịch mẫu gốc. Một bình để làm mẫu so sánh, thêm chuẩn vào 6 bình còn lại

những lượng chất chuẩn PAR và CAF xác định (được lấy từ dung dịch chuẩn gốc 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Định mức bằng nước cất đến 100 ml và tiến hành các bước tiếp theo như quy trình 3.4.

Kết quả tính toán độ thu hồi PAR và CAF trong thuốc Panadol Extra được trình bày ở bảng 3.7.

Bảng 3.7. Kết quả xác định độ thu hồi của thuốc Panadol Extra theo phương pháp lọc Kalman

PAR				CAF			
C_a	Lượng thêm vào	$C_T(\mu\text{g}/\text{mL})$	Rev (%)	C_a	Lượng thêm vào	$C_T(\mu\text{g}/\text{mL})$	Rev (%)
7,8762	4	11,9184	101,055	1,0532	1	2,0344	98,12
	4	11,9407	101,613		1	2,0990	104,58
	4	11,8930	100,42		1	2,0383	98,51
	8	15,9761	101,249		2	2,9827	96,475
	8	16,0334	101,965		2	2,9993	97,305
	8	16,0858	102,62		2	3,0243	98,555
$\overline{Re v} = 101,486875$				$\overline{Re v} = 98,9241667$			

Kết quả của bảng 3.7 cho thấy phương pháp chemometrics cho độ thu hồi tốt với PAR và CAF khi phân tích hai thành phần này trong thuốc Panadol Extra.

3.7.2. So sánh kết quả của phương pháp nghiên cứu với phương pháp HPLC

Để đánh giá độ đúng của phương pháp nghiên cứu, mẫu thuốc Panadol Extra

được gửi đến Trung tâm Kiểm nghiệm thuốc, mỹ phẩm, thực phẩm tỉnh Thừa Thiên Huế để xác định hàm lượng PAR và CAF trong thuốc bằng phương pháp chuẩn HPLC.

Tiến hành so sánh, đánh giá kết quả phân tích của phương pháp nghiên cứu với phương pháp HPLC. Kết quả được trình bày ở bảng 3.8.

Bảng 3.8. Kết quả so sánh hàm lượng PAR và CAF trong thuốc Panadol Extra của phương pháp phổ toàn phần kết hợp lọc Kalman với phương pháp HPLC

Lần	Hàm lượng PAR (mg/viên)		Hàm lượng CAF (mg/viên)	
	Lọc Kalman	HPLC	CMT	HPLC
1	496,18	497,77	67,125	67,46
2	493,781	495,28	67,7846	68,16
3	494,704	496,87	66,1515	67,93
TB	494,888	496,64	67,0204	67,85
SD	1,210235	1,26	0,821547	0,36
So sánh	$F_{TN} = 1,09$ $F_{LT}(0,05;2;2) = 19$ $F_{TN} < F_{LT}$ $t_{TN} = 1,74$ $t_{LT}(0,05;4) = 2,78$ $t_{TN} < t_{LT}$		$F_{TN} = 5,30$ $F_{LT}(0,05;2;2) = 19$ $F_{TN} < F_{LT}$ $t_{TN} = 1,60$ $t_{LT}(0,05;4) = 2,78$ $t_{TN} < t_{LT}$	

Nhận xét:

Kết quả ở bảng 3.8 sau khi sử dụng chuẩn Fisher và chuẩn Student cho thấy không có sự sai khác giá trị trung bình về mặt thống kê khi xác định hàm lượng PAR và CAF trong mẫu thuốc theo phương pháp chemometrics so với phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao. Như vậy, kết quả của phương pháp nghiên cứu là đáng tin cậy.

4. KẾT LUẬN

Sử dụng phương pháp lọc Kalman có thể xác định được đồng thời paracetamol và cafein trong hỗn hợp mà không phải tách chúng ra khỏi nhau. Ưu điểm của phương pháp là tiến hành đơn giản, thời gian xác định nhanh, các kết quả thu được đáng tin cậy.

-Đã đánh giá độ tin cậy của phương

pháp và quy trình phân tích trên mẫu tự pha và mẫu thực tế thông qua độ đúng, độ lặp và độ thu hồi.

- Phương pháp có độ lặp lại cao và độ thu hồi tốt trên các mẫu phân tích thực tế thuốc:

PAR: RSD(%) = 0,24455;

$\overline{Re v} = 101,486875$

CAR: RSD(%) = 1,22582;

$\overline{Re v} = 98,9241667$.

- Kết quả phân tích trên mẫu thực tế thuốc *Panadol Extra* phù hợp với phương pháp tiêu chuẩn HPLC.

Kết quả này mở ra hướng nghiên cứu để xác định đồng thời các chất có phổ hấp thụ phân tử xen phủ nhau trong các đối tượng được phẩm, mỹ phẩm, môi trường...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bộ Y tế, (2002) *Dược điển Việt Nam III*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
- [2] Trần Thúc Bình, Trần Tứ Hiếu, (2005) *Định lượng đồng thời paracetamol và ibuprofen trong thuốc viên nén bằng phương pháp phân tích toàn phổ*, Tuyển tập Hội nghị Phân tích Hóa, Lý và Sinh học toàn quốc lần thứ II, tr. 80-85.
- [3] A. Hakan Aktaş* and Filiz Kitiş, (2014) *Spectrophotometric Simultaneous Determination of Caffeine and Paracetamol in Commercial Pharmaceutical by Principal Component Regression, Partial Least Squares and Artificial Neural Networks, Chemometric Methods*, Croat. Chem. Acta 87 (1), p 69–74.
- [4] E.A.Wan and R. van der Merwe, (2000) *The unscented Kalman filter for nonlinear estimation, in Proceedings of Symposium 2000 on Adaptive Systems*

for Signal Processing, Communication and Control (AS-SPCC), IEEE, Lake Louise, Alberta, Canada, October.

- [5] P.Ortega-Barrales, R.Padilia-Weigand and A.Molina-Diaz+, (2002) *Simultaneous Determination of Paracetamol and Caffeine by Flow Injection–Solid Phase Spectrometry Using C18Silica Gel as a Sensing Support, Analytical Sciences*, Vol.18, November.

- [6] Steven D.Brown, Sarah C.Rutan, (1985) *Adaptive Kalman Filtering, Journal of Research of the National Bureau of Standards*, Volume 90, number 6, pp. 403-407, November-December.

ĐIỀU CHẾ VẬT LIỆU NANO TiO_2 TỪ QUẶNG(tiếp theo tr. 33)

12. X. Sun, C. Li, L. Ruan, Z. Peng, J. Zhang, J. Zhao, Y. Li, (2014) “*Ce-doped $\text{SiO}_2@ \text{TiO}_2$ nanocomposite as an effective visible light photocatalyst*”, *Journal of Alloys and Compounds*, 585 800-804.
13. X. Xiong, Z. Wang, F. Wu, X. Li and H. Guo, (2013) “*Preparation of TiO_2 from ilmenite using sulfuric acid decomposition of the titania residue combined with separation of Fe^{3+} with EDTA during hydrolysis*”, *Advanced Powder Technology* 24, 60–67.
14. Y. Liu, T. Qi, J. Chu, Q. Tong and

Y. Zhang, (2006) *Decomposition of ilmenite by concentrated KOH solution under atmospheric pressure*, *Int J Miner Process*, 8, 79–84.

15. Y. R. Smith, K. Joseph Antony Raj, V. Subramanian, B. Viswanathan, (2009) “*Sulfated $\text{Fe}_2\text{O}_3\text{--TiO}_2$ synthesized from ilmenite ore: A visible light active photocatalyst*”, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, 367 140–14