

**NGHIÊN CỨU PHÂN TÍCH ĐÁNH GIÁ HÀM LƯỢNG KHÁNG SINH**  
**HỌ BETALACTAM TRONG ĐỐI TƯỢNG DƯỢC PHẨM VÀ SINH HỌC**  
**BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH HIỆN ĐẠI**

1. Họ và tên nghiên cứu sinh: NGUYỄN THỊ ÁNH TUYẾT
2. Giới tính: Nữ
3. Ngày sinh: 25/09/1978
4. Nơi sinh: Thái Nguyên, Việt Nam
5. Quyết định công nhận nghiên cứu sinh số: 5429/QĐ-SĐH ngày 30/10/2008 của Giám đốc Đại học Quốc gia Hà Nội
6. Các thay đổi trong quá trình đào tạo: không
7. Tên đề tài luận án: Nghiên cứu phân tích đánh giá hàm lượng kháng sinh họ betalactam trong đối tượng dược phẩm và sinh học bằng phương pháp phân tích hiện đại.
8. Chuyên ngành: Hoá Phân tích
9. Mã số: 62 44 29 01
10. Tập thể cán bộ hướng dẫn khoa học: PGS.TS Nguyễn Văn Ri; GS.TS Phạm Hùng Việt
11. Tóm tắt các kết quả mới của luận án:

Đã nghiên cứu và khảo sát để chọn được các điều kiện thích hợp nhất của hệ RP-HPLC/ detector UV để tách và xác định đồng thời 5 chất kháng sinh  $\beta$ -lactam đó là pha tĩnh dùng cột Supelcosil RP-C18, kích thước hạt nhỏ 5  $\mu\text{m}$ , pha động chạy sắc ký: đệm axetat 10 mM; pH 3,5; tỷ lệ ACN/MeOH/đệm 10/20/70 (v/v), tốc độ dòng 0,8 ml/phút. Xây dựng đường chuẩn trong khoảng 0,1 – 2,0  $\mu\text{g/ml}$ ; phương pháp có giới hạn phát hiện nhỏ hơn 0,09  $\mu\text{g/ml}$  và hệ số thu hồi trong mẫu dược phẩm đạt trên 95% và mẫu nước tiểu đạt trên 86%.

Đã nghiên cứu và tối ưu quy trình tạo dẫn xuất phát huỳnh quang để xây dựng phương pháp xác định đồng thời 3 chất kháng sinh họ  $\beta$ -lactam bằng kỹ thuật RP-HPLC/ detector huỳnh quang bao gồm:

+ Tối ưu các điều kiện của phản ứng tạo dẫn xuất giữa  $\beta$ -lactam với thuốc thử NBD-F (nhiệt độ phản ứng 70°C, thời gian dẫn xuất hóa 12 phút, nồng độ thuốc thử 100 ppm) để tách và xác định đồng thời 3 chất kháng sinh  $\beta$ -lactam .

+ Tối ưu các điều kiện chạy sắc ký RP-HPLC: cột sắc ký Supelcosil RP- C18, pha động chạy sắc ký đệm axetat 10 mM; pH 5,0; tỷ lệ ACN/MeOH/đệm là 25/25/50 (v/v); tốc độ 1,0 ml/phút.

+ Đã xây dựng đường chuẩn xác định 3 chất kháng sinh  $\beta$ -lactam trong khoảng từ nồng độ 0,05- 2  $\mu\text{g/ml}$ . Phương pháp có giới hạn phát hiện nhỏ hơn 0,01  $\mu\text{g/ml}$ . Ứng dụng phương pháp để phân tích các  $\beta$ -lactam trong mẫu dược phẩm với hiệu suất thu hồi đạt trên 99%, mẫu huyết thanh đạt trên 93,6%. Đã xây dựng đường chuẩn để xác định trên nền mẫu nước tiểu và xác định kháng sinh  $\beta$ -lactam trong mẫu nước tiểu sau 6 giờ uống thuốc, 10 giờ uống thuốc. Kết quả thu được hoàn toàn phù hợp với các thông số dược động học của thuốc, góp phần vào việc xác định nồng độ kháng sinh trong cơ thể người bệnh.

Đã nghiên cứu và khảo sát một cách có hệ thống, chọn được các điều kiện tối ưu của phương pháp điện di mao quản điện động học mixen-MEKC. Chọn mao quản silica trần, tổng chiều dài 64,5 cm, đường kính trong 50  $\mu\text{m}$ , thế điện di 20 kV, bơm mẫu thủy động lực học trong 10 giây, nhiệt độ mao quản 28°C. Dung dịch đệm có thành phần: đệm borat nồng độ 25 mM với 100 mM chất tạo mixen SDS ở pH 7,75. Xây dựng đường chuẩn trong khoảng từ 1,0- 10  $\mu\text{g/ml}$ , phương pháp có giới hạn phát hiện nhỏ hơn 0,54  $\mu\text{g/ml}$ , có độ phân giải cao, tách 7 chất kháng sinh  $\beta$ -lactam và độ lặp lại tốt. Đã ứng dụng phương pháp để phân tích 6 mẫu dược phẩm với hiệu suất thu hồi đạt trên 97,3% và sai lệch so với hàm lượng ghi trên nhãn đều nằm trong giới hạn cho phép nhỏ hơn 5%. Sau đó kết hợp phương pháp CE với chiết pha rắn để xác định hàm lượng kháng sinh  $\beta$ -lactam trong mẫu nước tiểu cho kết quả đáng tin cậy, với hiệu suất thu hồi đạt trên 83%.

Cả hai phương pháp đều là những phương pháp phân tích hiện đại, đang được sử dụng nhiều. Riêng đối với phương pháp tách và xác định đồng thời kháng sinh  $\beta$ -lactam, đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam có tính chất hệ thống, đặc biệt phương pháp MEKC và phương pháp RP-HPLC với detector huỳnh quang ở nước ta chưa có công trình nào công bố.

12. Khả năng ứng dụng trong thực tiễn:

Có thể áp dụng các điều kiện nghiên cứu để tách và xác định đồng thời các kháng sinh betalactam trong kiểm nghiệm thuốc, xét nghiệm lâm sàng

13. Những hướng nghiên cứu tiếp theo:

- Đề nghị sử dụng kết quả xây dựng quy trình phân tích và tiến tới phê duyệt thành phương pháp phân tích tiêu chuẩn để xác định các kháng sinh betalactam trong dược phẩm và dịch sinh học.

- Tiếp tục nghiên cứu điều kiện tạo dẫn suất phát huỳnh quang với các kháng sinh betalactam chứa nhóm amin bậc 2 để áp dụng phương pháp HPLC- detector huỳnh quang xác định chúng.

14. Các công trình công bố liên quan đến luận án:

1. Nguyễn Đức Thanh, Nguyễn Văn Ri, Nguyễn Thị Ánh Tuyết (2008), “Xác định đồng thời enrofloxacin và ciprofloxacin trong thực phẩm bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao”, Tạp chí Phân tích Hóa, Lý và sinh học 13(3), tr. 26- 29.
2. Nguyễn Thị Ánh Tuyết, Trần Thị Thu Hằng, Nguyễn Văn Ri (2010), “Nghiên cứu điều kiện tách và xác định một số kháng sinh  $\beta$ -lactam bằng phương pháp điện di mao quản điện động học kiểu Mixen (MEKC)”, Tạp chí Phân tích Hóa, Lý và sinh học 15(3), tr. 37- 41.
3. Nguyễn Thị Ánh Tuyết, Nguyễn Văn Ri (2010), “Nghiên cứu điều kiện tách và xác định một số kháng sinh  $\beta$  – lactam bằng phương pháp điện di mao quản vùng (CZE)”, Hội nghị khoa học toàn quốc về kiểm nghiệm an toàn thực phẩm lần thứ nhất Bộ Y tế, tr. 369- 378.
4. Nguyễn Thị Ánh Tuyết, Lại Thị Thu Trang, Nguyễn Văn Ri (2011), “Nghiên cứu điều kiện tách và xác định một số kháng sinh họ  $\beta$ -lactam bằng kỹ thuật sắc ký lỏng hiệu năng cao, pha đảo (RP- HPLC)”, Tạp chí Hóa học 49(2), tr. 908-912.
5. Nguyễn Thị Ánh Tuyết, Nguyễn Văn Ri (2012), “Khảo sát các điều kiện tối ưu xây dựng quy trình tách và xác định đồng thời một số kháng sinh họ  $\beta$ - Lactam bằng phương pháp điện di”, Tạp chí Khoa học và công nghệ Đại học Thái Nguyên 89 (01/2), tr. 295- 299.
6. Nguyễn Thị Ánh Tuyết, Trần Thị Dung, Hoàng Thị Hương, Nguyễn Văn Ri, Dương Hồng Anh (2012), “Nghiên cứu điều kiện phân tích thuốc kháng sinh họ  $\beta$  – lactam bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng detector huỳnh quang”, Tạp chí Phân tích Hóa, Lý và sinh học 17(3), tr. 67- 72.