VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology, Vol. 39, No. 3 (2023) 41-48

VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology

Journal homepage: https://js.vnu.edu.vn/NST

Original Article

Simultaneous Determination of Vancomycin, Cefoperazone, Sulbactam, and Ceftriaxone Antibiotics by Capillary Electrophoresis with Capacitively Coupled Contactless Conductivity Detection (CE-C^4D)

Kieu Van Anh, Do Yen Nhi, Vu Tung Lam, Le Duc Quan, Tran Thi My Hao, Hoang Quoc Anh, Nguyen Thi Kim Thuong, Le Duc Dung, Pham Thi Ngoc Mai, Nguyen Thi Anh Huong*

VNU University of Science, 19 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 19 February 2023
Revised 19 March 2023; Accepted 31 March 2023

Abstract: Combination drugs containing antibiotics are frequently used for additional therapeutic effects. This fact raises the need for effective methods to simultaneously determine antibiotics of different classes. In this study, four antibiotics (vancomycin, cefoperazone, sulbactam, and ceftriaxone) were determined simultaneously by capillary electrophoresis with capacitively coupled contactless conductivity detection (CE-C^4D). The analytical conditions including the effective length of silica capillary, background electrolyte solutions, separation voltages, and injection modes are investigated. The selected analytical conditions were: silica capillary (internal diameter 50 μm, total length 60 cm, effective length 30 cm); background electrolyte solution 10 Mm L-arginine/acetic acid (pH 9.2); separation voltage +17 kV; siphoning hydrodynamic sample injection at 10 cm height for 20 s. The limits of detection (LOD) of vancomycin, cefoperazone, sulbactam, and ceftriaxone were 2.0 ppm, 1.5 ppm, 1.0 ppm, and 2.0 ppm, respectively. All the target compounds achieved good linearity ($R^2 > 0.999$) until concentrations as high as 100 ppm. Analytical results of blank-spike samples indicate acceptable recovery (97.5% - 100.4%) and repeatability (RSD: 0.99% - 3.04%). The validated method was applied to determine these four antibiotics in several pharmaceutical samples. A good agreement between the results of our study and the LC-MS/MS method suggested that CE-C^4D is a reliable and cost-effective method in pharmaceutical analysis.

Keywords: Antibiotics, vancomycin, cefoperazone, sulbactam, ceftriaxone, CE-C^4D.

* Corresponding author.
E-mail address: nguyenthianhhuong@hus.edu.vn

https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5535

Xác định đồng thời vancomycin, cefoperazon, sulbactam và ceftriaxon bằng phương pháp điện di mao quản sử dụng detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C^4D)

Kiều Vân Anh, Đỗ Yến Nhi, Vũ Tùng Lâm, Lê Đức Quân, Trần Thị Mỹ Hảo, Hoàng Quốc Anh, Nguyễn Thị Kim Thường, Lê Đức Dũng, Phạm Thị Ngọc Mai, Nguyễn Thị Ánh Hường*

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, 19 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 19 tháng 02 năm 2023
Chỉnh sửa ngày 19 tháng 3 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 31 tháng 3 năm 2023

Tóm tắt: Hiện nay nhiều loại thuốc, bao gồm các kháng sinh, thường được sử dụng kết hợp với nhau nhằm tăng cường hiệu quả điều trị. Thực tế này đã đưa ra yêu cầu cấp thiết về các quy trình hiệu quả để phân tích đồng thời các kháng sinh thuộc nhiều nhóm khác nhau. Trong nghiên cứu này, bốn kháng sinh gồm vancomycin, cefoperazon, sulbactam và ceftriaxon được nghiên cứu xác định đồng thời bằng phương pháp điện di mao quản sử dụng detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C^4D). Các điều kiện phân tích được khảo sát bao gồm chiều dài hiệu dụng của mao quản silica, dung dịch điện li nền, thế tách và chế độ bơm mẫu. Các điều kiện phân tích lựa chọn như sau: mao quản silica (đường kính trong 50 µm, tổng chiều dài là 60 cm, chiều dài hiệu dụng là 30 cm); dung dịch đệm điện di là L-arginin 10 mM/acid acetic (pH = 9,2); thế tách +17 kV; chế độ bơm mẫu thủy động học kiểu xiphong ở độ cao 10 cm trong 20 s. Giới hạn phát hiện (LOD) của vancomycin, cefoperazon, sulbactam và ceftriaxon lần lượt là 2,0 ppm, 1,5 ppm, 1,0 ppm và 2,0 ppm. Độ tuyến tính tốt (R^2 > 0,999) đạt được cho tất cả các chất phân tích đến mức nồng độ 100 ppm. Kết quả phân tích mẫu trắng thêm chuẩn cho thấy độ thu hồi (97,5% - 100,4%) và độ lặp lại tốt (RSD = 0,99% - 3,04%). Phương pháp sau khi thẩm định đã được áp dụng để xác định bốn kháng sinh này trong một số mẫu dược phẩm. Kết quả đối chứng với phương pháp LC-MS/MS cho thấy CE-C^4D là phương pháp đáng tin cậy và kinh tế trong phân tích dược phẩm..

Từ khóa: Kháng sinh, vancomycin, cefoperazon, sulbactam, ceftriaxon, CE-C^4D.

1. Mở đầu

Trong số các loại dược phẩm, kháng sinh là nhóm chất quan trọng, không thể thiếu đối với các bệnh liên quan đến nhiễm khuẩn. Kháng sinh là những chất được chiết xuất từ các vi sinh vật, nấm, tổng hợp hoặc bán tổng hợp. Đây là loại chất kháng khuẩn quan trọng nhất để chống nhiễm trùng, chúng có thể tiêu diệt hoặc ức chế sự phát triển của vi khuẩn [1, 2]. Theo thời gian, cùng với sự kháng kháng sinh ngày càng gia tăng, việc ra đời của các kháng sinh mới hoặc phối hợp các nhóm kháng sinh khác nhau là cần thiết để tăng phổ tác dụng lên vi khuẩn có hại, tăng cường hiệu quả điều trị.

Một trong những sự kết hợp phổ biến là phối hợp giữa các nhóm kháng sinh khác nhau. Vancomycin là kháng sinh thuộc nhóm glycopeptid, thường được sử dụng trong lâm sàng để điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) gây nên [3-5]. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu cho thấy vancomycin đã giảm hoạt tính đối với các bệnh nhiễm trùng MRSA [6, 7].

* Tác giả liên hệ.
Địa chỉ email: nguyenthianhhuong@hus.edu.vn

https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5535

Do đó, một giải pháp thay thế điều trị là sử dụng liệu pháp kết hợp kháng sinh giữa vancomycin và piperacillin, cefoperazon, ceftriazon theo một tỉ lệ thích hợp [3, 8]. Đồng thời sulbactam cũng thường được sử dụng phối hợp với một số kháng sinh nhóm beta-lactam [1]. Sự kết hợp có thể được thực hiện bằng cách sản xuất dược phẩm chứa đồng thời nhiều kháng sinh hoặc dùng phối hợp trong quá trình điều trị. Do đó, việc phát triển các quy trình phân tích đồng thời các kháng sinh thuộc các nhóm khác nhau là cần thiết nhằm tăng cường hiệu quả phân tích trong đánh giá chất lượng thuốc hoặc trong hỗ trợ điều trị. Trong nghiên cứu này, bốn kháng sinh thuộc các nhóm khác nhau đã được lựa chọn gồm: vancomycin, cefoperazon, sulbactam và ceftriaxon.

Các phương pháp thường được sử dụng để xác định kháng sinh bao gồm: phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử (UV-Vis) [9], phương pháp sắc kí lỏng hiệu năng cao [10-12], phương pháp điện di mao quản [13]. Trong nghiên cứu này, phương pháp điện di mao quản với detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C^{4}D) được sử dụng để nghiên cứu xác định đồng thời bốn kháng sinh vancomycin, cefoperazon, sulbactam và ceftriaxon trong mẫu dược phẩm. Kết quả nghiên cứu sẽ đóng góp thêm một quy trình phân tích đồng thời một số kháng sinh thuộc các nhóm khác nhau thường hay dùng phối hợp.

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất

Các chất chuẩn kháng sinh bao gồm vancomycin (>99%, SKS: 0107206), ceftriaxon (>99%, SKS: 0100097A), cefoperazon (>99%, SKS: C0119349.01) và sulbactam (>99%, SKS: 0118348.01) được cung cấp bởi Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương. Các dung dịch gốc riêng lẻ (500 mg/L) của các kháng sinh này được sử dụng để chuẩn bị các dung dịch chuẩn làm việc. Nồng độ các chất trong các dung dịch chuẩn làm việc nằm trong các khoảng tương ứng như sau: vancomycin và ceftriaxon (6,0 - 100 ppm); cefoperazon (5,0 - 100 ppm); sulbactam (3,0 - 100 ppm).

Các hóa chất dùng trong nghiên cứu này đều thuộc loại tinh khiết phân tích (PA), bao gồm: L-arginin (Arg), tris (hydroxymethyl) aminomethan (Tris), acid 2-(N-morphonlino)ethane sulfonic (MES), acid acetic (Ace), acid lactic (Lac), HCOOH, acetonitrile (ACN) được cung cấp từ hãng Merck, Đức. Nước deion được sử dụng để pha chế các dung dịch.

Mao quản silica (BGB Analytik AG, Thụy Sĩ) có đường kính trong 50 µm, tổng chiều dài 60 cm. Trước khi sử dụng, mao quản được hoạt hóa bằng dung dịch NaOH 1M, nước deion và dung dịch đệm.

2.2. Thiết bị

Hệ thiết bị CE-C^{4}D (Hình 1) sử dụng trong nghiên cứu này được cung cấp bởi công ty 3SAnalysis (http://www.3sanalysis.vn/).

Hình 1. Hệ thiết bị điện di mao quản CE-C^{4}D sử dụng trong nghiên cứu.

Các thông tin về đặc điểm kỹ thuật của hệ thiết bị có thể tham khảo trong các công bố trước đây của nhóm nghiên cứu [1, 14, 15].

Phân tích đối chứng được thực hiện trên thiết bị sắc ký lỏng SCIEX Exion LC 20AD ghép nối detector khối phổ AB SCIEX Triple Quad 6500+ với phần mềm Analysis version 1.7. Cột sắc ký pha đảo Agilent Eclipse Plus C18 (2,1 × 1,5 mm, ID 3,5 µm) và tiền cột tương ứng. Trên cơ sở tham khảo tài liệu [17], các điều kiện phân tích với pha động kênh A là HCOOH 0,1% trong nước và kênh B là ACN.

2.3. Thông tin mẫu và xử lý mẫu

Các mẫu thuốc kháng sinh được mua ngẫu nhiên tại các hiệu thuốc trên địa bàn thành phố

Hà Nội, Việt Nam. Các mẫu ở dạng bột pha tiêm có chứa cefoperazon, sulbactam, vancomycin hoặc ceftriaxon với hàm lượng 500 hoặc 1000 mg/lọ. Mỗi mẫu được chuẩn bị bằng cách cân chính xác khối lượng của 1 lọ thuốc. Sau đó lấy lượng thuốc trong lọ ra, trộn đều. Tiến hành tráng rửa sạch vỏ lọ và sấy tới khối lượng không đổi, cân vỏ lọ để xác định khối lượng thuốc trong 1 lọ. Cân chính xác một lượng bằng khoảng 1/40 khối lượng thuốc của lọ, hòa tan bằng nước deion rồi chuyển vào bình định mức 25,0 mL và định mức tới vạch bằng nước deion. Dung dịch được lọc qua màng 0,45 µm và pha loãng từ 10 - 20 lần (nếu cần) trước khi tiến hành phân tích trên thiết bị CE-C^4D.

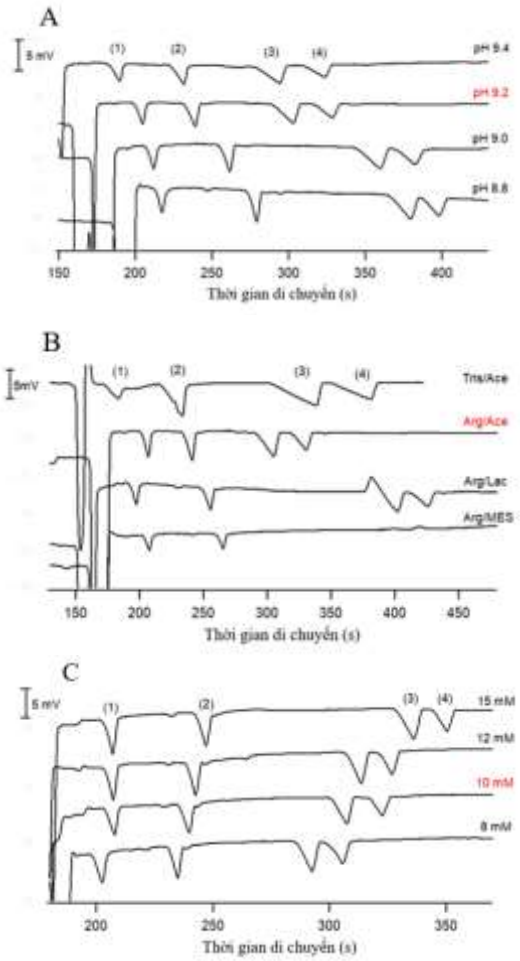
Mẫu trắng sử dụng trong nghiên cứu là mẫu thuốc vitamin B1 dạng viên nén được nghiền mịn thành dạng bột, không chứa các chất phân tích.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Khảo sát, tối ưu điều kiện phân tách đồng thời bốn kháng sinh bằng phương pháp CE-C^4D

Khảo sát thành phần và pH của dung dịch đệm điện di.

Nghiên cứu thành phần và pH của dung dịch đệm điện di rất quan trọng vì chúng quyết định trực tiếp sự xuất hiện tín hiệu và khả năng tách các chất. Khi giá trị pH và thành phần hệ đệm điện di thay đổi, độ linh động điện di của các chất phân tích và tốc độ di chuyển của dòng điện di thẩm thấu (EOF) cũng thay đổi [14]. Vì vậy, cần chọn thành phần và pH của dung dịch đệm điện di phù hợp và giữ không đổi trong suốt quá trình đo. Việc khảo sát pH được thực hiện với dung dịch đệm điện di Arg/Ace ở các pH khác nhau trong khoảng 8,8 đến 9,4 (Hình 2A). Khoảng pH này đảm bảo cho các chất phân tích mang điện tích âm (ở dạng anion) và dòng EOF đủ lớn để thực hiện được phép phân tích theo kiểu phân cực ngược [1, 13]. Kết quả cho thấy, ở các giá trị pH nhỏ hơn 8,8, tín hiệu các chất phân tích rất nhỏ hoặc không xuất hiện. Ở các giá trị pH lớn hơn 9,4 cho kết quả tín hiệu các chất phân tích giảm và nhiễu đường nền tăng lên. Từ kết quả khảo sát này cho thấy, pH ảnh hưởng nhiều nhất đến sự phân tách của sulbactam và ceftriaxon. Ở pH ≤ 9, các pic của sulbactam và ceftriaxon không phân tách hoàn toàn (R < 1,5). Ở pH > 9, hai chất này tách ra khỏi nhau hoàn toàn (độ phân giải R > 1,5). Tuy nhiên, diện tích pic của các kháng sinh thu được ở pH = 9,4 tương đối nhỏ hơn so với ở pH = 9,2. Đồng thời, ở pH càng cao thì tín hiệu đường nền càng kém ổn định hơn. Do đó, pH = 9,2 được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.



Hình 2. Kết quả khảo sát sự phân tách của bốn kháng sinh khi thay đổi A - pH của dung dịch đệm điện di Arg/Ace; B - thành phần dung dịch đệm điện di; C - nồng độ của Arg: (1) Vancomycin; (2): Cefoperazon; (3): Sulbactam; (4): Ceftriaxon.

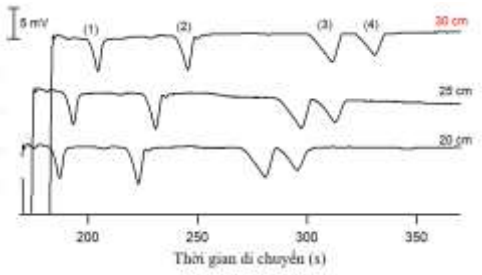
Sau khi khảo sát lựa chọn được giá trị pH phù hợp, thành phần dung dịch đệm điện di cũng được khảo sát với bốn hệ thường dùng trong phương pháp CE-C^4D ở giá trị pH cao gồm Arg/Ace, Tris/Ace, Arg/MES, Arg/Lac. Nồng độ ban đầu của dung dịch Arg và Tris là 10 mM, được điều chỉnh đến pH = 9,2 bằng acid acetic, acid lactic hoặc MES. Kết quả khảo sát được thể hiện trong Hình 2B. Khi sử dụng dung dịch Arg/MES, tín hiệu của sulbactam và ceftriaxon không xuất hiện mà chỉ cho tín hiệu của hai kháng sinh vancomycin và cefoperazon. Ba hệ đệm còn lại đều cho tín hiệu của cả bốn chất phân tích, tuy nhiên, dung dịch Arg/Ace cho đường nền ổn định, tín hiệu pic của các chất lớn và cân đối, các đỉnh tách biệt và thời gian di chuyển của các chất ngắn nhất. Do đó, Arg/Ace được chọn làm dung dịch đệm điện di để phân tách đồng thời bốn chất kháng sinh lựa chọn.

Trong phương pháp điện di mao quản CE-C^4D, nồng độ đệm phải đủ lớn để tạo môi trường điện ly cho các ion di chuyển và không tạo ra các vùng dẫn điện khác nhau trong mao quản làm ảnh hưởng đến quá trình điện di. Nồng độ dung dịch đệm được khảo sát với hệ đệm Arg/Ace trong khoảng từ 8 mM đến 15 mM. Kết quả ở Hình 2 C cho thấy, với nồng độ dung dịch đệm Arg/Ace 8 mM, pic của hai chất sulbactam và ceftriaxon không tách hoàn toàn (R < 1,5). Ở các nồng độ 10 mM, 12 mM và 15 mM, các pic tách hoàn toàn (R > 1,5). Tuy nhiên, với nồng độ 10 mM, tín hiệu pic các chất lớn, ổn định và thời gian phân tích ngắn hơn. Vì vậy, dung dịch đệm điện di Arg/Ace 10 mM được lựa chọn trong nghiên cứu này.

Khảo sát chiều dài hiệu dụng của mao quản

Chiều dài hiệu dụng của mao quản được tính từ đầu bơm mẫu đến vị trí phát hiện của detector. Đây chính là chiều dài cột tách sử dụng và có ý nghĩa thực sự đối với quá trình tách chất. Hình 3 thể hiện kết quả khảo sát chiều dài hiệu dụng của mao quản với các giá trị: 20 cm, 25 cm và 30 cm.

Kết quả ở Hình 3 cho thấy, khi tăng chiều dài hiệu dụng của mao quản, thời gian di chuyển của các chất tăng dần, làm tăng độ phân giải giữa các pic liền kề. Ở chiều dài hiệu dụng 30 cm cho kết quả diện tích pic đủ lớn, độ phân giải của các chất phù hợp, tín hiệu pic ổn định nên sẽ được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo. Ở điều kiện này, các pic đã phân tách tốt, thời gian phân tích hợp lý, do đó việc khảo sát tăng thêm chiều dài hiệu dụng của mao quản là không cần thiết.



Hình 3. Điện di đồ khảo sát ảnh hưởng của chiều dài hiệu dụng mao quản.
(1): Vancomycin; (2): Cefoperazon;
(3): Sulbactam; (4): Ceftriaxon

Khảo sát các điều kiện khác

Thế tách và các điều kiện bơm mẫu cũng là các yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sự phân tách các chất. Việc khảo sát thế tách được thực hiện trong khoảng 12 - 20 kV, chiều cao bơm mẫu 5 - 15 cm, thời gian bơm mẫu 10 - 30 s. Từ đó, các điều kiện được lựa chọn cho các kết quả các chất phân tích có tín hiệu lớn, phân giải tốt (R > 1,5) và thời gian phân tích ngắn là thế tách +17kV, bơm mẫu sử dụng kỹ thuật thủy động học kiểu xiphong ở độ cao 10 cm trong 20 s.

Như vậy, điều kiện tối ưu thu được cho quá trình phân tách bốn chất kháng sinh lựa chọn bằng phương pháp CE-C^4D gồm: mao quản silica đường kính trong (ID) 50 µm, tổng chiều dài 60 cm (chiều dài hiệu dụng 30 cm), dung dịch đệm Arg(10mM)/Ace, pH = 9,2, thế tách +17 kV, bơm mẫu thủy động học xiphong ở độ cao 10 cm trong 20 s.

3.2. Đánh giá phương pháp phân tích

Trên cơ sở điều kiện phân tách lựa chọn, đường chuẩn 5 điểm xác định đồng thời bốn chất kháng sinh đã được thiết lập trong các khoảng nồng độ tương ứng như sau: vancomycin và ceftriaxon (6,0 - 100 ppm); cefoperazon (5,0 - 100 ppm); sulbactam (3,0 -

100 ppm). Mỗi điểm chuẩn được đo lặp lại 3 lần, giá trị diện tích pic trung bình được sử dụng để xây dựng đường chuẩn sự phụ thuộc của diện tích pic vào nồng độ chất phân tích tương ứng.

Giới hạn phát hiện (LOD) và giới hạn định lượng (LOQ) của các chất cũng được xác định bằng thực nghiệm (pha loãng dần dung dịch hỗn hợp bốn chất rồi phân tích và đánh giá tỷ số tín hiệu so với nhiễu đường nền (S/N)). Kết quả phương trình đường chuẩn, hệ số tương quan và các giá trị LOD, LOQ được trình bày trong Bảng 1.

Độ chụm được đánh giá qua độ lặp lại ở ba mức nồng độ (10, 40 và 80 ppm) của các chất phân tích thêm chuẩn trên nền mẫu trắng, cho kết quả độ lệch chuẩn tương đối (RSD) nằm trong khoảng 0,99% đến 3,04% (n = 5). Kết quả này đáp ứng các yêu cầu của AOAC cho khoảng nồng độ từ 1 ppm (11%) đến 100 ppm (5,3%) [16].

Độ đúng được đánh giá qua độ thu hồi ở 3 mức nồng độ (10, 40 và 80 ppm) của các chất phân tích thêm chuẩn trên nền mẫu trắng. Kết quả độ thu hồi của bốn chất khá cao, đạt từ 97,5% đến 100,4%, đáp ứng yêu cầu của AOAC đối với độ thu hồi ở các mức nồng độ từ 10 ppm (80-100%) đến 100 ppm (90-107%) [16], cho phương pháp có độ chính xác đáp ứng yêu cầu.

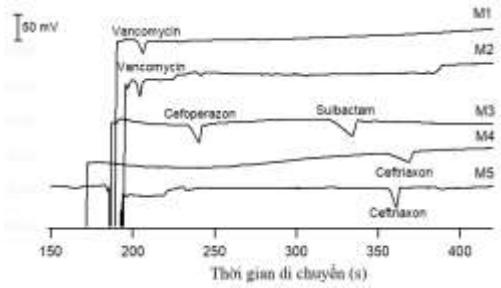
Bảng 1. Đường chuẩn, giới hạn phát hiện (LOD), giới hạn định lượng (LOQ) của các chất phân tích

Tên chất	Phương trình đường chuẩn (y=ax+b)	Hệ số tương quan R^2	LOD (ppm)	LOQ (ppm)
Vancomycin	y = (0,3393±0,0039)x – (0,7696±0,2160)	0,9995	2,0	6,7
Cefoperazon	y = (0,6399±0,0079)x – (2,5349±0,4391)	0,9994	1,5	5,0
Sulbactam	y = (0,6365±0,0063)x + (1,2937±0,3523)	0,9996	1,0	3,3
Ceftriaxon	y = (0,2745±0,0026)x + (0,5775±0,1431)	0,9997	2,0	6,7

3.3. Phân tích một số mẫu dược phẩm

Kết quả phân tích một số mẫu dược phẩm bằng phương pháp CE-C^4D.

Kết quả phân tích hàm lượng kháng sinh trong năm mẫu dược phẩm thu thập ngẫu nhiên tại các hiệu thuốc ở Hà Nội được thể hiện trong Bảng 2 và các điện di đồ trong Hình 4.



Hình 4. Điện di đồ phân tích các mẫu M1, M2, M3, M4, M5.

Các chất kháng sinh được định lượng bằng phương pháp thêm chuẩn cho thấy, sai khác giữa kết quả hàm lượng các chất phân tích được và nhãn công bố trong khoảng từ -1,49% đến +6,04%. Sử dụng chuẩn thống kê t-test so sánh từng cặp cho giá trị $P_{value} = 0,168 > 0,05$ với mức độ tin cậy 95%, chứng tỏ sự sai khác không có ý nghĩa thống kê. Do đó, hàm lượng các hoạt chất kháng sinh trong tất cả các mẫu đều phù hợp với công bố ghi trên nhãn sản phẩm.

Kết quả phân tích đối chứng với phương pháp LC-MS/MS.

Để kiểm chứng các kết quả phân tích bằng phương pháp CE-C^4D, các mẫu dược phẩm được phân tích song song bằng phương pháp LC-MS/MS [17]. Kết quả phân tích đối chứng được thể hiện trong Bảng 2.

Các kết quả ở Bảng 2 cho thấy, sự sai khác về hàm lượng bốn kháng sinh trong các mẫu dược phẩm được phân tích bằng hai phương pháp CE-C^4D và LC-MS/MS trong khoảng -6,09% ÷ +8,00%, cho thấy kết quả phân tích bằng phương pháp CE-C^4D là đáng tin cậy.

Bảng 2. Kết quả phân tích mẫu thuốc bằng phương pháp CE-C^{4}D và LC-MS/MS

Kí hiệu mẫu	Chất phân tích	Hàm lượng trên nhãn (mg/ lọ)	Hàm lượng chất phân tích (mg/ lọ)		Sai khác giữa hàm lượng phân tích và nhãn công bố (%)	Sai khác giữa hai phương pháp (%)
			Phương pháp CE-C^{4}D	Phương pháp LC-MS/MS		
M1	Vancomycin	500	522	513	+4,35	+1,70
M2	Vancomycin	1000	1060	1100	+6,04	-3,64
M3	Cefoperazon	1000	983	910	-1,72	+8,00
	Sulbactam	1000	985	1049	-1,49	-6,09
M4	Ceftriaxon	1000	1026	983	+2,61	+4,38
M5	Ceftriaxon	1000	1052	1056	+5,22	-0,36

4. Kết luận

Nghiên cứu đã phát triển thành công phương pháp phân tích điện di mao quản sử dụng detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C^{4}D) để xác định đồng thời bốn kháng sinh thuộc các nhóm khác nhau (gồm: vancomycin, cefoperazon, sulbactam và ceftriaxon) trong mẫu dược phẩm với giới hạn phát hiện (LOD) trong khoảng 1,0 ppm đến 2,0 ppm. Phương pháp đã được áp dụng để phân tích hàm lượng bốn kháng sinh trong năm mẫu dược phẩm dạng bột pha tiêm cho kết quả sai khác với nhãn công bố trong khoảng -1,49 ÷ +6,04%. Các kết quả này cũng đã được kiểm chứng bằng phương pháp LC-MS/MS cho thấy phương pháp CE-C^{4}D đáng tin cậy. Đây là nghiên cứu bước đầu, các nghiên cứu tiếp theo sẽ hướng đến các đối tượng mẫu sinh học như mẫu huyết tương, nhằm tăng cường hỗ trợ trong điều trị hiệu quả.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.04-2018.305.

Tài liệu tham khảo

[1] L. T. Binh, N. H. Tue, C. T. Hue, P. T. N. Mai, N. T. A. Huong, Study on the Determination of some Beta-lactam Antibiotics by Capillary Electrophoresis using Contactless Conductivity Detector (CE-C^{4}D), Journal of Analytical Sciences, Vol. 24, 2019, pp. 177-182 (in Vietnamese).

[2] J. Wang, J. D. MacNeil, J. F. Kay, Chemical Analysis of Antibiotic Residues in Food, John Wiley & Sons, 2011, pp. 1-60.

[3] N. Tran, M. J. Rybak, β-Lactam Combinations with Vancomycin Show Synergistic Activity Against Vancomycin-susceptible Staphylococcus Aureus, Vancomycin-intermediate S. Aureus (VISA), and Heterogeneous VISA, Antimicrob, Agents Chemother., Vol. 62, 2018, pp. e00157, https://doi.org/10.1128/AAC.00157-18.

[4] F. Tabuchi, Y. Matsumoto, M. Ishii et al., Synergistic Effects of Vancomycin and β-lactams Against Vancomycin Highly Resistant Staphylococcus Aureus, J. Antibiot., Vol. 70, 2017, pp. 771-774, https://doi.org/10.1038/ja.2017.7.

[5] N. Aritaka, H. Hanaki, L. Cui, K. Hiramatsu, Combination Effect of Vancomycin and β-Lactams Against a Staphylococcusaureus Strain, Mu3, with Heterogeneous Resistance to Vancomycin, Antimicrob, Agents Chemother., Vol. 45, 2001, pp. 1292-1294, https://doi.org/10.1128/AAC.45.4.1292-1294.2001.

[6] C. Liu, A. Bayer, S. E. Cosgrove, R. S. Daum, S. K. Fridkin, R. J. Gorwitz, S. L. Kaplan, A. W. Karchmer, D. P. Levine, B. E. Murray, M. J. Rybak, D. A. Talan, H. F. Chambers, Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus

Infections in Adults and Children, Clin, Infect, Dis., Vol. 52, 2011, pp. 18-55, https://doi.org/10.1093/cid/ciq146.

[7] T. P. Lodise et al., Relationship between Vancomycin MIC and Failure among Patients with Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus Bacteremia Treated with Vancomycin, Antimicrob, Agents Chemother, Vol. 52, 2008, pp. 3315-3320, https://doi.org/10.1128/AAC.00113-08.

[8] A. Domenech et al., Experimental Study on the Efficacy of Combinations of Glycopeptides and Beta-lactams Against Staphylococcus Aureus with Reduced Susceptibility to Glycopeptides, J. Antimicrob, Chemother., Vol. 56, 2005, pp. 709-716, https://doi.org/10.1093/jac/dki294.

[9] S. Pande, J. Parikh, Development and Validation of UV- Spectrophotometric Method for Estimation of Vancomycin Hydrochloride, J. Drug Deliv, Ther., Vol. 9, 2019, pp. 116-118, https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3-s.2959.

[10] M. C. Verdier, O. Tribut, P. Tattevin, Y. Le Tulzo, C. Michelet, D. B. Ferrer, Simultaneous Determination of 12 Beta-lactam Antibiotics in Human Plasma by High-performance Liquid Chromatography with UV Detection: Application to Therapeutic Drug Monitoring, Antimicrob, Agents Chemother., Vol. 55, 2011, pp. 4873-4879, https://doi.org/10.1128/AAC.00533-11.

[11] K. Nirmala, R. Ramesh Raju, Determination of Vancomycin by using RP-HPLC Method in Pharmaceutical Preparations, Int. J. Ayurveda Res., Vol. 4, 2013, pp. 116-119, https://doi.org/10.7897/2277-4343.04139.

[12] M. de D. Glaría, G. G. Moscciati, R. G. Ramos, Determination of Ceftriaxone in Cerebrospinal Fluid by Ion-pair Liquid Chromatography, J. AOAC Int., Vol. 88, 2005, pp. 436-439, https://doi.org/10.1093/jaoac/88.2.436.

[13] R. Jiang, G. Sun, Determination of Target Compounds in Cefoperazone Sodium and Tazobactam Sodium for Injection by Capillary Electrophoresis, Se Pu, Vol. 30, 2012, pp. 103-106, https://doi.org/10.3724/sp.j.1123.2011.08034.

[14] L. T. H. Hao, P. T. N. Mai, N. T. A. Huong, N. V. Anh, P. T. Duc, V. T. Trang, Application of Electrophoresis Methods in Food Analysis, Science and Technics Publishing House, 2016 (in Vietnamese).

[15] T. A. H. Nguyen et al., Simple Semi-automated Portable Capillary Electrophoresis Instrument with Contactless Conductivity Detection for the Determination of β-agonists in Pharmaceutical and Pig-feed Samples, J. Chromatogr. A, Vol. 1360, 2014, pp. 305-311, https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.07.074.

[16] AOAC, Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements, AOAC Official Methods of Analysis, Vol. 9, 2012.

[17] C. L. Chan, H. K. F Wai, P. Wu, S. W Lai, O. S. K. Chan, H. M. Tun, A Universal LC-MS/MS Method for Simultaneous Detection of Antibiotic Residues in Animal and Environmental Samples, Antibiotics, Vol. 11, 2011, pp. 845, https://doi.org/10.3390/antibiotics11070845.