

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC NAM CẦN THƠ



BÁO CÁO TỔNG KẾT
ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP CƠ SỞ

XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG
DƯ LƯỢNG CYCLOPHOSPHAMID TRONG NƯỚC BẰNG
KỸ THUẬT UPLC-MS/MS

Mã số: C24.08

Chủ nhiệm đề tài: ThS. HUỖNH PHƯƠNG THẢO

Thành viên: ThS. NGUYỄN THỊ DIỄM LINH

Cần Thơ, 26 tháng 06 năm 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC NAM CẦN THƠ



BÁO CÁO TỔNG KẾT
ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU KHOA HỌC CẤP CƠ SỞ

XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG
DƯ LƯỢNG CYCLOPHOSPHAMID TRONG NƯỚC BẰNG
KỸ THUẬT UPLC-MS/MS

Mã số: C24.08

Chủ nhiệm đề tài: ThS. HUỖNH PHƯƠNG THẢO

Thành viên: ThS. NGUYỄN THỊ DIỄM LINH

Cần Thơ, 26 tháng 06 năm 2025

DANH SÁCH THÀNH VIÊN THAM GIA NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI

TT	Họ và tên	Học vị	Chuyên môn	Đơn vị công tác	Chức danh trong đề tài
1	Huỳnh Phương Thảo	Thạc sĩ	Dược học	Khoa Dược, Trường Đại học Nam Cần Thơ	Chủ nhiệm
2	Nguyễn Thị Diễm Linh	Thạc sĩ	Dược học	Viện Khoa học Sức khỏe DNC, Trường Đại học Nam Cần Thơ	Thành viên

MỤC LỤC

DANH MỤC BẢNG	ii
DANH MỤC HÌNH	iii
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT.....	iv
TÓM LƯỢC	vi
ABSTRACT	vii
PHẦN 1. MỞ ĐẦU	1
1.1 TÌNH HÌNH Ô NHIỄM DƯỢC PHẨM TRONG MÔI TRƯỜNG NƯỚC.....	1
1.2 ĐẶC ĐIỂM HÓA HỌC VÀ TÁC ĐỘNG MÔI TRƯỜNG CỦA CYCLOPHOSPHAMID	2
1.3 SỰ XUẤT HIỆN CỦA CYCLOPHOSPHAMID TRONG MÔI TRƯỜNG NƯỚC	8
1.4 CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH CYCLOPHOSPHAMID	10
1.5 PHƯƠNG PHÁP UPLC-MS/MS TRONG PHÂN TÍCH MÔI TRƯỜNG.....	16
1.6 TÍNH CẤP THIẾT, MỤC TIÊU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHẠM VI NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI	19
PHẦN 2. PHƯƠNG PHÁP VÀ PHƯƠNG TIỆN	21
2.1 CHẤT CHUẨN, DUNG MÔI, TRANG THIẾT BỊ.....	21
2.2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	22
PHẦN 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN.....	29
3.1 XÂY DỰNG QUY TRÌNH PHÂN TÍCH DƯ LƯỢNG CYCLOPHOSPHAMID TRONG MẪU NƯỚC SÔNG	29
3.2 THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH PHÂN TÍCH DƯ LƯỢNG CYCLOPHOSPHAMID TRONG MẪU NƯỚC SÔNG	37
3.3 XÁC ĐỊNH DƯ LƯỢNG CYCLOPHOSPHAMID TRONG CÁC MẪU NƯỚC MÔI TRƯỜNG	47
PHẦN 4. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	50
4.1 KẾT LUẬN	50
4.2 KIẾN NGHỊ	50
TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1 So sánh các kỹ thuật phân tích.....	14
Bảng 2.1 Hóa chất và dung môi dùng trong nghiên cứu.....	21
Bảng 2.2 Trang thiết bị dùng trong nghiên cứu.....	21
Bảng 3.1 Kết quả khảo sát điều kiện khối phổ của cyclophosphamid	29
Bảng 3.2 Chương trình pha động của quy trình phân tích cyclophosphamid	35
Bảng 3.3 Kết quả khảo sát tính tương thích hệ thống (n=6)	37
Bảng 3.4 Tỷ lệ ion của chất phân tích	39
Bảng 3.5 Độ lệch của các điểm nồng độ trên đường chuẩn so với lý thuyết.....	43
Bảng 3.6 Kết quả khảo sát độ đúng và độ chính xác trong ngày và nhiều ngày (n=6).....	44
Bảng 3.7 Kết quả phân tích dư lượng cyclophosphamid trong các mẫu nước sông	48

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1 Công thức cấu tạo của cyclophosphamid	3
Hình 3.1 Thế cone của mảnh ban đầu (a) và phổ phân mảnh ở thế va đập 22 V (b)	33
Hình 3.2 Sắc ký đồ của cyclophosphamid ở điều kiện sắc ký tối ưu	36
Hình 3.3 Sắc ký đồ tính tương thích hệ thống của cyclophosphamid	38
Hình 3.4 Sắc ký đồ tính đặc hiệu của cyclophosphamid	40
Hình 3.5 Phổ MS ¹ scan (a) và phổ MS ² scan (b) của mẫu trắng thêm chuẩn	41
Hình 3.6 Đường hồi quy tuyến tính của cyclophosphamid	43
Hình 3.7 Sắc ký đồ của cyclophosphamid tại giá trị LOD và LOQ	46
Hình 3.8 Sắc ký đồ cyclophosphamid trong một số mẫu nước thực tế	49

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Từ nguyên	Ý nghĩa
AAS	Atomic absorption spectrophotometric	Phương pháp phổ hấp thụ nguyên tử
ACN	Acetonitrile	
AOAC	Association of official analytical chemists	Hiệp hội các nhà hoá phân tích chính thức
CE	Capillary electrophoresis	Điện di mao quản
CE – MS	Capillary electrophoresis – mass spectrometry	Điện di mao quản – Khối phổ
CY	Cyclophosphamide	Cyclophosphamid
DAD	Diode array detector	Đầu dò dãy diode quang
DNA	Deoxyribonucleic acid	Acid deoxyribonucleic
EC	European Commission	Ủy ban châu Âu
ESI	Electrospray ionization	Ion hóa phun điện tử
GC	Gas chromatography	Sắc ký khí
GC – MS	Gas chromatography – mass spectrometry	Sắc ký khí – Khối phổ
HRMS	High resolution mass spectrometry	Phổ khối phân giải cao
HPLC	High performance liquid chromatography	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
ICP – MS	Inductively coupled plasma – Mass Spectrometry	Phổ khối plasma cảm ứng
ICP – OES	Inductively coupled plasma optical emission spectroscopy	Quang phổ phát xạ Plasma kết hợp cảm ứng
LC	Liquid chromatography	Sắc ký lỏng
LIF	Laser induced fluorescence	Huỳnh quang cảm ứng laser
LLE	Liquid-liquid extraction	Chiết lỏng – lỏng
LOD	Limit of detection	Giới hạn phát hiện
LOQ	Limit of quantitation	Giới hạn định lượng
LQC	Low quality control	Mẫu kiểm soát nồng độ thấp
ME	Matrix effect	Ảnh hưởng nền mẫu
MeOH	Methanol	Methanol
MS	Mass spectrometry	Khối phổ

Chữ viết tắt	Từ nguyên	Ý nghĩa
MRM	Multiple reaction monitoring	Giám sát đa phản ứng
ppb	Parts per billion	Phần tỷ
ppt	Parts per trillion	Phần nghìn tỷ
QC	Quality control	Mẫu kiểm soát chất lượng
QTOF	Quadrupole time-of-flight	Hệ thống tứ cực thời gian bay
RNA	Ribonucleic acid	Acid binucleic
RSD	Relative standard deviation	Độ lệch chuẩn tương đối
SD	Standard deviation	Độ lệch chuẩn
S/N	Signal / noise	Tín hiệu / nhiễu
SPE	Solid phase extraction	Chiết pha rắn
SPME	Solid phase microextraction	Vì chiết pha rắn
TB	Trung bình	
UPLC	Ultra performance liquid chromatography	Sắc ký lỏng siêu hiệu năng
UPLC – MS/MS	Ultra performance liquid chromatography - Tandem mass spectrometry	Sắc ký lỏng siêu hiệu năng ghép đầu dò khối phổ ba tứ cực

TÓM LƯỢC

Ô nhiễm dược phẩm trong môi trường nước là một vấn đề đáng lo ngại hiện nay. Trong đó, ô nhiễm thuốc hóa trị ung thư đang rất được chú ý do thuốc có độc tính cao, bền và khó phân hủy trong môi trường. Một trong các thuốc hóa trị được phát hiện thường xuyên trong môi trường nước là cyclophosphamid đã được chứng minh có nguy cơ tiềm ẩn gây hại cho sinh vật và con người. Tuy nhiên việc phân tích dư lượng cyclophosphamid trong môi trường gặp nhiều khó khăn do hàm lượng chất rất thấp và nền mẫu môi trường rất phức tạp. Tại Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này. Trước thực trạng đó, nghiên cứu được thực hiện nhằm phát triển một quy trình phân tích hiệu quả, có độ nhạy và độ chính xác cao, phục vụ cho việc giám sát dư lượng cyclophosphamid trong môi trường nước ở Việt Nam.

Phương pháp phân tích dư lượng cyclophosphamid trong nước sông đã được xây dựng và thẩm định bằng kỹ thuật UPLC-MS/MS, tuân thủ các yêu cầu nghiêm ngặt theo hướng dẫn của AOAC và EC - 808/2021. Quy trình đạt được các tiêu chí thẩm định về độ đặc hiệu, tuyến tính, độ đúng, độ chính xác và độ nhạy, phù hợp cho phân tích thuốc ở dạng vết. Giới hạn định lượng đạt được là 1 ng/L, với độ đúng dao động từ 89,7 % đến 109,1 % và độ chính xác trong khoảng 5,4 % đến 17,1 %, đáp ứng yêu cầu theo các hướng dẫn quốc tế. Quy trình phân tích đã được áp dụng để khảo sát 30 mẫu nước sông thu thập tại các khu vực lân cận bệnh viện có khoa ung bướu trên địa bàn thành phố Cần Thơ, Việt Nam. Kết quả cho thấy cyclophosphamid được phát hiện trong 10/30 mẫu, với nồng độ cao hơn so với một số nghiên cứu trước đó trên thế giới. Điều này cho thấy khả năng tồn dư của cyclophosphamid trong môi trường nước ở Việt Nam và đặt ra mối lo ngại về hiệu quả của hệ thống xử lý nước thải hiện nay trong việc loại bỏ hợp chất này. Sự hiện diện của cyclophosphamid trong môi trường nước tự nhiên cho thấy cần có các nghiên cứu sâu hơn nhằm đánh giá nguy cơ độc tính, cũng như phát triển các giải pháp xử lý phù hợp nhằm bảo vệ sức khỏe cộng đồng và hệ sinh thái.

ABSTRACT

Pharmaceutical pollution in aquatic environments is an emerging global concern. Among these pollutants, contamination by cytotoxic anticancer drugs has attracted considerable attention due to their high toxicity, persistence, and resistance to degradation. Cyclophosphamide, one of the most commonly detected chemotherapeutic agents in aquatic environments, has been shown to pose potential risks to both ecosystems and human health. However, analyzing cyclophosphamide residues in environmental samples presents significant challenges due to its trace concentrations and the complex nature of environmental matrices. In Vietnam, no studies have yet addressed this issue.

In response, this study aimed to develop a highly sensitive and accurate analytical method for monitoring cyclophosphamide residues in aquatic environments in Vietnam. A method for determining cyclophosphamide residues in river water was developed and validated using UPLC-MS/MS, following stringent guidelines from the AOAC and EC Regulation No. 808/2021. The method met all validation criteria for specificity, linearity, accuracy, precision, and sensitivity, making it suitable for trace-level analysis. The limit of quantification (LOQ) achieved was 1 ng/L, with recoveries ranging from 89.7% to 109.1% and precision between 5.4% and 17.1%, fully complying with international guidelines.

The validated method was applied to analyze 30 river water samples collected near hospitals with oncology departments in Can Tho City, Vietnam. Cyclophosphamide was detected in 10 out of 30 samples, with concentrations exceeding those reported in several previous international studies. This finding highlights the persistence of cyclophosphamide in Vietnam's aquatic environments and raises concerns regarding the effectiveness of current wastewater treatment systems in removing this compound. The presence of cyclophosphamide in natural water sources underscores the need for further research to assess toxicological risks and develop effective remediation strategies to protect public health and aquatic ecosystems.