

Hà Nội, ngày 6 tháng 1 năm 2022.

THÔNG TIN VỀ LUẬN ÁN TIẾN SĨ

1. Họ và tên nghiên cứu sinh: Lê Thái Bình
2. Giới tính: Nam
3. Ngày sinh: 19/8/1976
4. Nơi sinh: Hà Nội
5. Quyết định công nhận nghiên cứu sinh: 2890/QĐ-ĐHKHTN ngày 21/11/2018
6. Các thay đổi trong quá trình đào tạo (nếu có):
7. Tên đề tài luận án: Nghiên cứu phát triển và ứng dụng phương pháp điện di mao quản detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C⁴D) để định lượng một số nhóm kháng sinh
8. Chuyên ngành: Hoá phân tích
9. Mã số: 9440112.03
10. Cán bộ hướng dẫn khoa học: PGS.TS Phạm Thị Ngọc Mai

PGS.TS Nguyễn Thị Ánh Hoàng

11. Tóm tắt các kết quả mới của luận án:

11.1. Mục tiêu và đối tượng nghiên cứu của luận án:

Mục tiêu của luận án là nghiên cứu phát triển ứng dụng phương pháp điện di mao quản sử dụng detector độ dẫn không tiếp xúc theo kiểu kết nối tụ điện (CE-C⁴D) nhằm xác định một số nhóm kháng sinh hiện đang được dùng phổ biến nhất ở Việt Nam trong mẫu dược phẩm và mẫu huyết tương (với nhóm kháng sinh lựa chọn phù hợp) bao gồm:

+ Nhóm Aminoglycosid, được sử dụng phổ biến nhưng lại có một số độc tính nên cần được kiểm soát: Amikacin, Kanamycin A, Kanamycin B và Streptomycin.

+ Nhóm Glycopeptid, thường được dùng với các trường hợp nhiễm khuẩn nặng, không đáp ứng với các kháng sinh khác: Vancomycin và Teicoplanin.

+ Nhóm Beta-lactam, bao gồm thế hệ cũ và dùng phối hợp với Sulbactam: Amoxicillin, Ampicillin, Cefoperazon; thế hệ mới (Carbapenem), hiện đang dùng phổ biến trong điều trị nhiễm khuẩn nặng: Doripenem, Meropenem, Imipenem và Ertapenem.

11.2. Các phương pháp nghiên cứu đã sử dụng

Luận án sử dụng phương pháp điện di mao quản với detector đo độ dẫn không tiếp xúc kết nối kiểu tụ điện (CE-C⁴D) với các ưu điểm nổi trội như thiết bị nhỏ gọn, khả năng tách chất tốt, lượng mẫu sử dụng và lượng dung môi hóa chất cần ít, chi phí đầu tư thiết bị thấp hơn so với các phương pháp phân tích hiện đại khác như HPLC, GC-MS,... Luận án cũng đã sử dụng phương pháp chiết pha rắn để làm sạch và làm giàu kháng sinh trong mẫu huyết tương nhằm phân tích bằng CE-C⁴D.

Các mẫu dược phẩm được lấy theo phương pháp ngẫu nhiên trên địa bàn Hà Nội, còn mẫu huyết tương được lấy từ một số bệnh nhân đang điều trị bằng kháng sinh nghiên cứu tại Khoa Chống độc, Bệnh viện Bạch Mai.

Độ tin cậy của phương pháp CE-C⁴D được đánh giá qua các thông số: giới hạn phát hiện, giới hạn định lượng, độ lặp lại, hiệu suất thu hồi của thiết bị và được kiểm chứng bằng các phương pháp phân tích theo Dược điển Việt Nam tại Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung Ương; Trung tâm Trung tâm Kiểm nghiệm Thuốc, Mỹ phẩm, Thực phẩm Hà Nội (đối với mẫu dược phẩm) và Bộ môn Hóa phân tích và Độc chất, Trường Đại học Dược Hà Nội (đối với mẫu huyết tương).

11.3. Các kết quả chính của luận án

- Lần đầu tiên đã phát triển thành công phương pháp CE-C⁴D nhằm xác định các nhóm kháng sinh trong mẫu dược phẩm theo 04 quy trình phân tích bao gồm:

- + Phân tích đồng thời bốn kháng sinh nhóm Aminoglycosid (Amikacin, Kanamycin A, Kanamycin B và Streptomycin): dung dịch điện ly là Ace 200 mM; chiều cao bơm mẫu là 20 cm, thời gian bơm mẫu là 30 s; thế điện di là +20 kV với LOD của Amikacin, Kanamycin A, Kanamycin B và Streptomycin lần lượt là 1,0; 0,5; 0,5 và 1,0 ppm.
- + Phân tích đồng thời hai kháng sinh nhóm Glycopeptid (Vancomycin và Teicoplanin): dung dịch đệm điện di là Arg 15 mM /Ace, pH = 9,0; thế điện di

là +20 kV; thời gian bơm mẫu là 30 s; chiều cao bơm mẫu là 15 cm, giá trị LOD của Vancomycin, Teicoplanin lần lượt là 2,0 ppm và 2,5 ppm.

+ Phân tích đồng thời 03 kháng sinh Amoxicillin, Ampicillin, Cefoperazon kết hợp với Sulbactam: dung dịch điện di là đệm Tris 10mM/Ace, pH = 7,5; chiều cao bơm mẫu là 15cm, thời gian bơm mẫu là 30s; thế điện di là +17 kV với LOD của Amoxicillin, Ampicillin, Cefoperazon và Sulbactam lần lượt là 1,0; 1,5; 1,5 và 2,0 ppm.

+ Phân tích đồng thời 4 kháng sinh nhóm Carbapenem (Doripenem, Meropenem, Imipenem và Ertapenem): dung dịch đệm điện di là Tris 10mM/Ace, pH = 8,0; thế điện di là +20 kV; thời gian bơm mẫu là 20 s; chiều cao bơm mẫu là 20 cm, giá trị LOD của Doripenem, Meropenem, Imipenem và Ertapenem lần lượt là 1,2 ppm; 0,7 ppm; 0,4 ppm và 1,9 ppm.

- Lần đầu tiên đã xây dựng được quy trình phân tích kháng sinh nhóm Carbapenem trong huyết tương người sử dụng kỹ thuật chiết pha rắn (SPE) sau đó phân tích trên thiết bị điện di mao quản kết hợp detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C⁴D). Phương pháp cho giá trị MDL của Meropenem và Imipenem lần lượt là 1,5 và 0,75 ppm, độ thu hồi trung bình của Meropenem và Imipenem lần lượt là 97,6 và 98,5%; RSD < 2 %.

- Đã áp dụng các quy trình phân tích thu được để xác định hàm lượng các kháng sinh trong một số mẫu dược phẩm và hàm lượng Meropenem, Imipenem trong mẫu huyết tương bằng phương pháp CE-C⁴D.

11.4 Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

Lần đầu tiên ở Việt Nam, luận án đã nghiên cứu ứng dụng phương pháp điện di mao quản sử dụng detector độ dẫn không tiếp xúc xác định một số nhóm kháng sinh được sử dụng phổ biến. Các kết quả đạt được của luận án đã góp phần công bố 03 bài báo quốc tế trong danh mục ISI và 03 bài đăng trên các hội thảo hoặc tạp chí chuyên ngành trong nước. Điều này thể hiện tính mới của các kết quả nghiên cứu đạt được, không chỉ ở trong nước mà còn ở trên thế giới, mở ra khả năng phát triển và ứng dụng của phương pháp CE-C⁴D được rộng rãi và phổ biến hơn.

Phương pháp CE-C⁴D với các ưu điểm về hệ thiết bị gọn nhẹ, giá thành thấp rất phù hợp với hoàn cảnh, điều kiện kinh tế, xã hội ở Việt Nam. Các quy trình phân tích xây dựng trong luận án đơn giản, dễ thực hiện, có độ chính xác cao, phù hợp để áp dụng phân tích các kháng sinh trong mẫu dược phẩm và huyết tương; có tiềm năng áp dụng trong kiểm soát chất lượng dược phẩm và giám sát nồng độ thuốc trong điều trị (TDM); có ý nghĩa thực tiễn lớn đối với việc nâng cao hiệu quả điều trị với từng bệnh nhân, nhất là với các bệnh nhân hồi sức tích cực.

12. Các hướng nghiên cứu tiếp theo:

- Phát triển và ứng dụng phương pháp CE-C⁴D nhằm phân tích các kháng sinh trong các đối tượng mẫu khác như phân tích dư lượng kháng sinh trong thực phẩm, đánh giá mức độ ô nhiễm kháng sinh trong môi trường và hệ sinh thái.
- Phát triển và ứng dụng phương pháp CE-C⁴D vào phân tích các nhóm kháng sinh khác đang được sử dụng phổ biến hiện nay.

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

1. Thi Anh Huong Nguyen, Thi Ngoc Mai Pham, Thai Binh Le, Dinh Chi Le, Thi Thanh Phuong Tran, Thi Quynh Hoa Nguyen, Thi Kim Thuong Nguyen, Peter C. Hauser and Thanh Duc Mai (2019), “Cost-effective capillary electrophoresis with contactless conductivity detection for quality control of beta-lactam antibiotics”, *Journal of Chromatography A*, Vol. 1605, 360356.
2. Lê Thái Bình, Ngô Hữu Tuệ, Chu Thị Huệ, Phạm Thị Ngọc Mai, Nguyễn Thị Ánh Hoàng (2019), “Nghiên cứu định lượng một số kháng sinh beta lactam kết hợp với sulbactam bằng phương pháp điện di mao quản sử dụng detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C⁴D)”, *Tạp chí Phân tích Hóa, Lý và Sinh học*, Tập 24, số 4, tr. 177-182.
3. Thi Ngoc Mai Pham, Thai Binh Le, Duc Dung Le, Tran Hung Ha, Ngoc Son Nguyen, Tien Duc Pham, Peter C. Hauser, Thi Anh Huong Nguyen and Thanh Duc Mai (2020), “Determination of carbapenem antibiotics using a purpose-made capillary electrophoresis instrument with contactless conductivity detection”, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Vol. 178, 112906.
4. Thai Binh Le, Peter C. Hauser, Thi Ngoc Mai Pham, Thi Lan Phuong Kieu, Thi Phuong Quynh Le, Quoc Anh Hoang, Dinh Chi Le, Thi Anh Huong Nguyen and Thanh Duc Mai (2020), “Low-cost and versatile analytical tool with purpose-made capillary electrophoresis coupled to contactless conductivity

detection: application to antibiotics quality control in Vietnam”, Electrophoresis Vol. 41, Issue 23, pp.1980-1990.

5. Lê Thái Bình, Phạm Thị Quỳnh, Kiều Thị Lan Phương, Nguyễn Thu Phương, Hoàng Quốc Anh, Nguyễn Thị Kim Thường, Chu Thị Huệ, Phạm Thị Ngọc Mai, Nguyễn Thị Ánh Hường (2021), “Xác định đồng thời hai kháng sinh nhóm glycopeptid trong dược phẩm bằng phương pháp CE-C⁴D”, Tạp chí Phân tích Hóa, Lý và Sinh học, Tập 26, số 1, tr. 167-171.
6. Nguyễn Thị Nữ, Lê Thái Bình, Nguyễn Thị Thư, Nguyễn Trường Đông, Nguyễn Ngọc Sơn, Nguyễn Thị Kim Thường, Chu Thị Huệ, Phạm Thị Ngọc Mai, Nguyễn Thị Ánh Hường, Nguyễn Thị Quỳnh Hoa, Hà Trần Hưng, Vũ Anh Phương, Đỗ Thị Trang (2021), “Nghiên cứu định lượng một số kháng sinh aminoglycosid bằng phương pháp điện di mao quản sử dụng detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C⁴D)”, Tạp chí Phân tích Hóa, Lý và Sinh học, Tập 26, số 2, tr. 60-64.

TẬP THỂ HƯỚNG DẪN

(kí và ghi rõ họ tên)

NGHIÊN CỨU SINH

(kí và ghi rõ họ tên)

INFORMATION ON DOCTORAL THESIS

1. Full name: Le Thai Binh
2. Sex: Male
3. Date of birth: 19/8/1976
4. Place of birth: Hanoi
5. Admission decision number 2890/QĐ-ĐHKHTN dated 21/11/2018
6. Changes in academic process: No
7. Official thesis title: Research on the development and application of Capillary electrophoresis with capacitively coupled contactless conductivity detection (CE-C⁴D) for quantitative analysis of some antibiotics
8. Major: Analytical Chemistry

Code: 9440112.03

9. Supervisors: Assoc. Prof. Pham Thi Ngoc Mai

Assoc. Prof. Nguyen Thi Anh Huong

10. Summary of the new findings of the thesis:

10.1 Thesis purpose and objectives

The purpose of thesis is to develop capillary electrophoresis method using capacitively coupled contactless conductivity detector (CE-C⁴D) for the determination of some common antibiotic groups in pharmaceutical and plasma samples, including:

- Aminoglycoside antibiotics: Amikacin, Kanamycin A, Kanamycin B and Streptomycin.
- Glycopeptide antibiotics: Vancomycin and Teicoplanin.
- Beta-lactam antibiotics: old generation and used in combination with Sulbactam: Amoxicillin, Ampicillin, Cefoperazon; new generation (Carbapenem), currently used in the treatment of intensive care: Doripenem, Meropenem, Imipenem and Ertapenem.

10.2 Research Methods

Capillary electrophoresis method with capacitively coupled contactless conductivity detector (CE-C⁴D) was used for antibiotics quantification. Solid phase extraction (SPE) technique was used for cleaning and enrichment of antibiotics in plasma samples prior determination by CE-C⁴D.

Pharmaceutical samples were randomly collected in Hanoi. Plasma samples taken from some patients using meropenem or imipenem under intensive care were provided by the Poison Control Center, Bach Mai hospital.

The reliability of CE-C⁴D method in analysis of antibiotics was evaluated through: LOD, LOQ, reproducibility, recovery and cross-checked with analytical methods following Vietnam Pharmacopoeia by the National Institute of Drug Quality Control or Hanoi Drug, Cosmetic, Food Quality Control Center (for pharmaceutical samples) and Department of Analytical Chemistry and Toxicology, Hanoi University of Pharmacy (for plasma samples).

10.3 Major results and conclusions

For the first time successfully developed 04 analytical procedures for antibiotics determination in pharmaceutical samples by CE-C⁴D including:

+ Simultaneous determination of aminoglycosid antibiotics (Amikacin, Kanamycin A, Kanamycin B và Streptomycin) using buffer solution of 200 mM Ace; injection height of 20 cm, injection time of 30 s; voltage of +20 kV with LOD of 1.0; 0.5; 0.5 and 1.0 ppm for Amikacin, Kanamycin A, Kanamycin B and Streptomycin, respectively.

Simultaneous determination of glycopeptid antibiotics (Vancomycin và Teicoplanin) using buffer solution of Arg 15 mM /Ace, pH = 9,0; voltage of +20 kV; injection time of 30 s; injection height of 15 cm, with LOD of 2.0 ppm and 2.5 ppm for Vancomycin, Teicoplanin, respectively.

+ Simultaneous determination of Amoxicillin, Ampicillin, Cefoperazon in combination with Sulbactam using buffer solution of Tris 10mM/Ace, pH = 7,5; injection height of 15cm, injection time of 30s; injection height of +17 kV with LOD of 1.0; 1.5; 1.5 and 2.0 ppm for Amoxicillin, Ampicillin, Cefoperazon and Sulbactam, respectively.

+ Simultaneous determination of Carbapenem antibiotics (Doripenem, Meropenem, Imipenem và Ertapenem) using buffer solution of Tris 10mM/Ace, pH = 8,0; voltage of +20 kV; injection time of 20 s; injection height of 20 cm, with LOD of 1.2 ppm; 0.7 ppm; 0.4 ppm and 1.9 ppm for Doripenem, Meropenem, Imipenem and Ertapenem, respectively.

- For the first time, developed an analytical procedure for Carbapenem antibiotics in human plasma using solid phase extraction (SPE) technique prior to analysis by CE-C⁴D. MDLs of Meropenem and Imipenem are 1.5 and 0.75 ppm, respectively, average recoveries of Meropenem and Imipenem are 97.6 and 98.5%; RSD < 2 %.
- Applied the developed procedures to analyse the antibiotics contents in pharmaceutical samples and analyse Meropenem, Imipenem in plasma samples by CE-C⁴D.

11.4 Scientific and practical meaning

This thesis provides the first study on using CE-C⁴D for the determination of commonly used antibiotics. The obtained results of this thesis contributed to 03 international publications in ISI journals and 03 publications in prestigious domestic journals, which shows the novelty of research, not only in Vietnam but also worldwide.

CE - C⁴D method with advantages such as compact instrument, low cost, suitable for economic and social conditions in Vietnam. The developed procedures in this thesis are simple, facile, highly precise, suitable for analysis of antibiotics in pharmaceutical and plasma samples; having potential in drug quality control and therapeutic drug monitoring (TDM); and highly practical for enhancing the treatment efficiency for each patient, especially for patients under intensive care.

11. Further research directions

- Develop and apply CE-C⁴D method for analysis of antibiotics in different kinds of samples such as antibiotics remains in food, evaluation of antibiotic pollution in environment and ecological system.
- Develop and apply CE-C⁴D method for analysis of other commonly used antibiotic groups recently.

12. Thesis-related publications

1. Thi Anh Huong Nguyen, Thi Ngoc Mai Pham, Thai Binh Le, Dinh Chi Le, Thi Thanh Phuong Tran, Thi Quynh Hoa Nguyen, Thi Kim Thuong Nguyen, Peter C. Hauser and Thanh Duc Mai (2019), "Cost-effective capillary electrophoresis with contactless conductivity detection for quality control of beta-lactam antibiotics", *Journal of Chromatography A*, Vol. 1605, 360356.

2. Lê Thái Bình, Ngô Hữu Tuệ, Chu Thị Huệ, Phạm Thị Ngọc Mai, Nguyễn Thị Ánh Hương (2019), “Nghiên cứu định lượng một số kháng sinh beta lactam kết hợp với sulbactam bằng phương pháp điện di mao quản sử dụng detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C⁴D)”, Tạp chí Phân tích Hóa, Lý và Sinh học, Tập 24, số 4, tr. 177-182.
3. Thi Ngoc Mai Pham, Thai Binh Le, Duc Dung Le, Tran Hung Ha, Ngoc Son Nguyen, Tien Duc Pham, Peter C. Hauser, Thi Anh Huong Nguyen and Thanh Duc Mai (2020), “Determination of carbapenem antibiotics using a purpose-made capillary electrophoresis instrument with contactless conductivity detection”, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Vol. 178, 112906.
4. Thai Binh Le, Peter C. Hauser, Thi Ngoc Mai Pham, Thi Lan Phuong Kieu, Thi Phuong Quynh Le, Quoc Anh Hoang, Dinh Chi Le, Thi Anh Huong Nguyen and Thanh Duc Mai (2020), “Low-cost and versatile analytical tool with purpose-made capillary electrophoresis coupled to contactless conductivity detection: application to antibiotics quality control in Vietnam”, Electrophoresis Vol. 41, Issue 23, pp.1980-1990.
5. Lê Thái Bình, Phạm Thị Quỳnh, Kiều Thị Lan Phương, Nguyễn Thu Phương, Hoàng Quốc Anh, Nguyễn Thị Kim Thường, Chu Thị Huệ, Phạm Thị Ngọc Mai, Nguyễn Thị Ánh Hương (2021), “Xác định đồng thời hai kháng sinh nhóm glycopeptid trong dược phẩm bằng phương pháp CE-C⁴D”, Tạp chí Phân tích Hóa, Lý và Sinh học, Tập 26, số 1, tr. 167-171.
6. Nguyễn Thị Nữ, Lê Thái Bình, Nguyễn Thị Thư, Nguyễn Trường Đông, Nguyễn Ngọc Sơn, Nguyễn Thị Kim Thường, Chu Thị Huệ, Phạm Thị Ngọc Mai, Nguyễn Thị Ánh Hương, Nguyễn Thị Quỳnh Hoa, Hà Trần Hưng, Vũ Anh Phương, Đỗ Thị Trang (2021), “Nghiên cứu định lượng một số kháng sinh aminoglycosid bằng phương pháp điện di mao quản sử dụng detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C⁴D)”, Tạp chí Phân tích Hóa, Lý và Sinh học, Tập 26, số 2, tr. 60-64.

6 January 2022

Le Thai Binh

