

# RESEARCH AND APPLICATION OF UPLC-MS/MS METHOD FOR ANALYZING RESIDUES OF CHEMOTHERAPY DRUG IFOSFAMIDE IN WASTEWATER SAMPLES SURROUNDING HOSPITALS WITH ONCOLOGY DEPARTMENTS PERFORMING CANCER CHEMOTHERAPY

HUYNH PHUONG THAO<sup>1</sup>, NGUYEN THI DIEM LINH<sup>2</sup>, DO CHAU MINH VINH THO<sup>3,✉</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, Nam Can Tho University

<sup>2</sup>Nam Can Tho University Centre for Practice and Experiment, Nam Can Tho University

<sup>3</sup>Faculty of Pharmacy, Can Tho University of Medicine and Pharmacy

✉Email: [dcmvtho@ctump.edu.vn](mailto:dcmvtho@ctump.edu.vn)

Received March 13<sup>th</sup>, 2024

Accepted May 16<sup>th</sup>, 2024

**Abstract:** Ifosfamide, a cancer chemotherapy drug frequently detected in numerous studies worldwide, poses potential harm to organisms and humans. However, in Vietnam, research in this area remains limited. In this study, the UPLC-MS/MS analytical method, combined with SPE extraction, was developed and validated following AOAC and EC 808/2021 guidelines to detect ifosfamide residues in the water environment and evaluate its occurrence in river water samples near hospitals with oncology departments conducting cancer chemotherapy in Can Tho City, Vietnam. The analytical procedure demonstrated high sensitivity, with a limit of quantification of 1 ng/L, accuracy ranging from 85.1 % to 106.9 %, and precision ranging from 4.7 % to 16.4 %. Analysis of 20 river water samples collected from areas near five hospitals with oncology departments in Can Tho City revealed the presence of ifosfamide in 55 % of the samples, with concentrations ranging from 1.0 to 3.8 ng/L. This is the first publication documenting the presence of ifosfamide in river water in Vietnam. The study highlights the presence of cancer chemotherapy drug pollution in the water environment, laying the groundwork for future research on the toxicity of such pollutants and strategies for mitigating exposure to cancer chemicals in Vietnam.

**Keywords:** chemotherapy drugs, ifosfamide, LC-MS/MS, river water

## NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP UPLC-MS/MS PHÂN TÍCH DƯ LƯỢNG THUỐC HÓA TRỊ UNG THƯ IFOSFAMID CÓ TRONG CÁC MẪU NƯỚC THẢI XUNG QUANH CÁC BỆNH VIỆN CÓ KHOA UNG BƯỚU THỰC HIỆN HÓA TRỊ UNG THƯ

HUỲNH PHƯƠNG THẢO<sup>1</sup>, NGUYỄN THỊ DIỄM LINH<sup>2</sup>, ĐỖ CHÂU MINH VĨNH THO<sup>3,✉</sup>

<sup>1</sup> Khoa Dược, Trường Đại học Nam Cần Thơ

<sup>2</sup> Trung tâm Quản lý phòng thí nghiệm – Thực hành, Trường Đại học Nam Cần Thơ

<sup>3</sup> Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

✉Email: [dcmvtho@ctump.edu.vn](mailto:dcmvtho@ctump.edu.vn)

Nhận bài ngày 13 tháng 3 năm 2024

Chấp nhận đăng ngày 16 tháng 5 năm 2024

**Tóm tắt:** Ifosfamid, một loại thuốc hóa trị ung thư được nhiều nghiên cứu trên thế giới phát hiện với tần suất cao trong môi trường nước có khả năng gây hại cho sinh vật và con người, tuy nhiên ở Việt Nam hướng nghiên cứu này vẫn còn hạn chế. Trong nghiên cứu này, phương pháp phân tích UPLC-MS/MS kết hợp chiết SPE đã được xây dựng và thẩm định theo hướng dẫn của AOAC và EC 808/2021 để phát hiện dư lượng ifosfamid trong môi trường nước và đánh giá mức độ xuất hiện của nó trong các mẫu nước sông gần các bệnh viện có khoa ung bướu thực hiện hóa trị ung thư tại thành phố Cần Thơ, Việt Nam. Quy trình phân tích đạt độ nhạy cao với giới hạn định lượng là 1 ng/L, độ đúng nằm trong khoảng 85,1 % đến 106,9 % và độ chính xác dao động từ 4,7 % đến 16,4 %. Kết quả phân tích 20 mẫu nước sông thu thập từ các khu vực lân cận 5 bệnh viện có khoa ung bướu tại thành phố Cần Thơ cho thấy sự hiện diện của ifosfamid trong 55 % số mẫu với nồng độ trong khoảng 1,0 - 3,8 ng/L. Đây là công bố đầu tiên ghi nhận sự xuất hiện của ifosfamid trong nước sông ở Việt Nam. Nghiên cứu cho thấy có tình trạng ô nhiễm thuốc hóa trị ung thư trong môi trường nước, là tiền đề cho các nghiên cứu về độc tính và các biện pháp xử lý sự phơi nhiễm các hoá chất ung thư ở Việt Nam trong tương lai.

**Từ khóa:** thuốc hóa trị ung thư, ifosfamid, UPLC-MS/MS, nước sông.

## 1. MỞ ĐẦU

Gánh nặng ung thư toàn cầu gia tăng đã dẫn đến việc sử dụng thuốc hóa trị ngày càng tăng, cả trên thế giới và tại Việt Nam. Những loại thuốc này thường không được chuyển hóa hoàn toàn trong cơ thể con người và được bài tiết một phần dưới dạng hoạt động vào nước thải. Các hệ thống xử lý nước thải hiện tại nhìn chung không hiệu quả trong việc loại bỏ các hợp chất này, dẫn đến việc chúng xuất hiện trong môi trường nước và trở thành mối quan tâm của cộng đồng khoa học thế giới [1]. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận tác động có hại của thuốc hóa trị đối với các sinh vật dưới nước, nhưng vẫn chưa có nghiên cứu nào về ô nhiễm thuốc hóa trị ở Việt Nam [2].

Nước thải bệnh viện là một trong các nguồn chính gây ô nhiễm thuốc hóa trị với nồng độ thuốc dao động rất rộng từ 0,2 đến 266000 ng/L, trong đó ifosfamid là một trong các thuốc xuất hiện phổ biến nhất, đạt nồng độ cao tới 86200 ng/L [1, 2]. Ifosfamid là thuốc hóa trị thuộc nhóm các tác nhân alkyl hóa, là một trong những loại thuốc lâu đời nhất và được sử dụng rộng rãi hiện nay. Ifosfamid được biết đến là có khả năng gây độc thần kinh và gây ra các tác động nghiêm trọng đến sức khỏe. Ifosfamid được phát hiện thường xuyên trong môi trường ở nhiều nước trên thế giới nhưng chưa có nghiên cứu nào được tiến hành tại Việt Nam để phát hiện cũng như đánh giá mức độ ô nhiễm của hợp chất này [1, 2].

Để giải quyết vấn đề này, nghiên cứu hiện tại đã thiết lập một phương pháp UPLC-MS/MS có độ nhạy cao và đáng tin cậy để phân tích dư lượng ifosfamid trong nước theo hướng dẫn của AOAC và EC 808/2021. Phương pháp này được áp dụng để đánh giá mức độ ô nhiễm ifosfamid trong 20 mẫu nước sông được thu thập gần các bệnh viện

có khoa ung bướu đang tiến hành hóa trị ung thư tại thành phố Cần Thơ, Việt Nam.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Các mẫu nước thải được lấy từ các rạch, sông cách bệnh viện có khoa ung bướu thực hiện hóa trị ung thư trong vòng bán kính 2 km. Mẫu trắng là mẫu nước sông đã được kiểm tra trên LC-MS/MS không có hợp chất nghiên cứu.

### 2.2. Thiết bị và hóa chất

Chất chuẩn đối chiếu ifosfamid được mua từ hãng Clearsynth (Mumbai, Ấn Độ). Các dung môi đạt chuẩn LC-MS như methanol, acetonitril, axit formic 98 % và nước LC-MS được mua từ Merck (Darmstadt, Đức). Ống SPE Oasis HLB (6 mL, 200 mg) được cung cấp bởi Waters (Milford, Hoa Kỳ). Màng nylon (0,45  $\mu$ m và 0,22  $\mu$ m) được cung cấp bởi Sartorius (Goettingen, Đức). Các thí nghiệm phân tích được thực hiện bằng hệ thống sắc ký Acquity UPLC H-class kết hợp với đầu dò khối phổ Xevo TQD MS của hãng Waters (Milford, Hoa Kỳ). Việc phân tách sắc ký sử dụng cột Kinetex Phenyl-Hexyl (50  $\times$  2,1 mm, cỡ hạt 2,6  $\mu$ m) của hãng Phenomenex (Torrance, USA).

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.3.1. Chuẩn bị các dung dịch

Dung dịch chuẩn gốc ifosfamid được pha trong methanol ở nồng độ 1 g/L và được bảo quản ở -20 °C, tránh ánh sáng. Các dung dịch chuẩn làm việc được pha loãng từ dung dịch chuẩn gốc ngay trước khi sử dụng. Mẫu trắng là mẫu nước sông đã được kiểm tra trên LC-MS/MS không có hợp chất nghiên cứu. Mẫu trắng được lọc qua màng lọc 0,45  $\mu$ m và bảo quản ở 25 °C trong điều kiện tránh sáng.

### 2.3.2. Khảo sát điều kiện sắc ký và khối phổ

Phân tích sắc ký được thực hiện với hệ thống Acquity UPLC H-class của hãng Waters. Việc phân tách sắc ký được thực hiện trên cột Kinetex Phenyl-Hexyl ( $50 \times 2,1$  mm,  $2,6 \mu\text{m}$ ) của hãng Phenomenex. Dung môi pha động được khảo sát gồm methanol, acetonitril, nước có và không có axit formic. Sau mỗi lần tiêm mẫu, thực hiện rửa kim bằng methanol. Hệ thống sắc ký được ghép nối với đầu dò khối phổ Xevo TQD ba tứ cực với nguồn ion hóa phun điện tử ESI. Nitơ được sử dụng làm khí phun sương và khí hóa hơi, còn argon được sử dụng làm khí va chạm. Đầu dò MS được vận hành ở chế độ giám sát đa phản ứng (MRM) và chất phân tích được phát hiện ở trạng thái ion hóa dương (ESI+). Các thông số MS được khảo sát gồm nhiệt độ và tốc độ dòng khí hóa hơi, thể mao quản, thể cone và thể va đập. Việc thu thập, xử lý dữ liệu sắc ký được thực hiện bằng phần mềm MassLynx 4.2. Các giá trị thống kê sẽ được xử lý trên phần mềm Microsoft Excel.

### 2.3.3. Thu thập và xử lý mẫu

20 mẫu nước được thu thập theo phương pháp lấy mẫu tại một thời điểm ở 10 địa điểm gần 05 bệnh viện có khoa ung bướu thực hiện hóa trị ung thư trên địa bàn TP. Cần Thơ, gồm: rạch Cái Sơn, rạch Bà Bộ, rạch Ngỗng, rạch Cái Nai, rạch Cái Sâu, rạch Cái Da, rạch Cái Khế, sông Khai Luông Lớn, sông Cần Thơ, sông Hậu vào tháng 12 năm 2023. Mỗi địa điểm lấy 02 mẫu. Chai thủy tinh 1 lít được rửa sạch với nước cất và làm khô trước khi sử dụng để lấy mẫu. Tất cả các mẫu được giữ lạnh trong thùng đá ở  $4^\circ\text{C}$  và được chuyển đến phòng thí nghiệm trong vòng 12 giờ. Dựa trên các kết quả nghiên cứu trước đây [1, 2], cột SPE Oasis HLB (200 mg, 6 mL) được lựa chọn cho quá trình xử lý mẫu. Mẫu sau khi đến phòng thí nghiệm sẽ được lọc qua màng lọc  $0,45 \mu\text{m}$ , bảo quản ở  $-20^\circ\text{C}$  tránh sáng cho đến khi phân tích trong vòng 5 ngày. Thể tích rửa giải và thể tích nạp mẫu trên cột SPE được khảo sát để đạt độ thu hồi cao nhất cho chất phân tích.

### 2.3.4. Thẩm định quy trình phân tích

Để đảm bảo tính đặc hiệu của phương pháp, mỗi chất phân tích phải đáp ứng số điểm xác nhận theo yêu cầu của EC, trong đó mỗi chất sẽ gồm 1 ion phân tử, 1 ion phân mảnh định tính và 1 ion phân mảnh định lượng. Phổ MS full scan của mẫu thử phải thu được tín hiệu của ion phân tử và các ion phân mảnh. Tỷ lệ ion định tính trên ion định lượng của mẫu thử phải tương ứng với tỷ lệ ion trên mẫu chuẩn. Mẫu trắng thêm chuẩn phải cho tín hiệu chất phân tích tại thời gian lưu trùng với thời gian lưu trên mẫu chuẩn. Mẫu trắng thêm chuẩn lần 2 có diện

tích đỉnh và tín hiệu chất phân tích tăng lên so với mẫu trắng thêm chuẩn ban đầu.

Khoảng tuyến tính được xây dựng với 7 điểm nồng độ bằng cách thêm chuẩn vào mẫu trắng trong khoảng nồng độ từ 1 ng/L đến 15 ng/L. Tiến hành xử lý mẫu trên cột SPE theo quy trình đã xây dựng và phân tích trên hệ thống UPLC-MS/MS. Giá trị tìm lại của các điểm nồng độ phải nằm trong khoảng 85-115% và giá trị hệ số tương quan hồi quy phải trên 0,99. Độ đúng và độ chính xác được thực hiện trên các mẫu chuẩn thêm vào mẫu trắng ở 4 mức nồng độ 1 ng/L, 2 ng/L, 3 ng/L và 15 ng/L. Mỗi nồng độ thực hiện 6 mẫu, phân tích lặp lại trong 3 ngày. Giới hạn định lượng (LOQ) được xác định là điểm cuối của đường chuẩn. Giới hạn phát hiện (LOD) được tính toán dựa trên tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu lớn hơn ba ( $S/N > 3$ ) và được xác định bằng phần mềm Masslynx của thiết bị. Mẫu trắng được tiêm vào sau mẫu có nồng độ cao 500 ng/L để kiểm tra lượng mẫu tồn dư. Ảnh hưởng nền mẫu được kiểm tra bằng cách so sánh hệ số góc của đường chuẩn pha trong dung môi và đường chuẩn pha trong mẫu trắng.

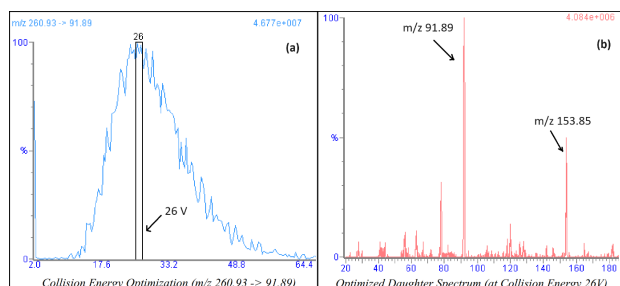
## 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

### 3.1. Điều kiện sắc ký và khối phổ

Tiêm dung dịch chuẩn ifosfamid nồng độ  $200 \mu\text{g/L}$  vào hệ thống khối phổ với chế độ infusion. Khảo sát các thông số nhiệt độ khí hóa hơi, tốc độ dòng khí hóa hơi, thể mao quản, thể cone và thể va đập để thu được các ion phân mảnh đặc trưng có tín hiệu cao và ổn định. Kết quả các thông số khối phổ được lựa chọn là chế độ ion hóa dương (ESI+), thể mao quản  $4,0 \text{ kV}$ , nhiệt độ khí hóa hơi  $500^\circ\text{C}$ , tốc độ dòng khí hóa hơi  $1000 \text{ L/h}$ , thể cone là  $35 \text{ V}$  cho ion ban đầu ( $m/z$  260,93), thể va đập là  $26 \text{ V}$  cho phân mảnh định lượng ( $m/z$  91,89) và  $22 \text{ V}$  cho phân mảnh định tính ( $m/z$  153,85).

Kết quả khảo sát điều kiện sắc ký cho thấy chế độ chạy gradient cho kết quả sắc ký ổn định và lặp lại hơn so với chế độ chạy đẳng dòng. Hỗn hợp pha động methanol-nước cho tín hiệu chất phân tích tốt hơn so với hỗn hợp acetonitril-nước. Khi sử dụng methanol kết hợp nước có mặt acid formic, đỉnh sắc ký ít bị kéo đuôi và cho tín hiệu ổn định hơn so với hỗn hợp methanol-nước. Về dung môi pha mẫu, hỗn hợp methanol-nước cho tín hiệu chất phân tích cao hơn khi pha mẫu trong dung môi methanol hoặc nước đơn thuần. Như vậy, sau quá trình khảo sát điều kiện sắc ký được lựa chọn gồm cột Kinetex Phenyl – Hexyl ( $50 \times 2,1 \text{ mm}$ , kích thước hạt  $2,6 \mu\text{m}$ ), dung môi pha mẫu methanol - nước (1:1), thể tích tiêm mẫu  $10 \mu\text{L}$ , tốc độ dòng pha động  $0,4 \text{ mL/}$

phút, nhiệt độ cột 25 °C. Pha động gồm methanol (A) và nước có 0,1% acid formic (B). Chương trình pha động bắt đầu với tỉ lệ 20 % A – 80 % B, sau đó gradient tuyến tính lên 100 % A trong vòng 2 phút, giữ nguyên tỉ lệ này trong vòng 3 phút, sau đó quay lại điều kiện 20 % A – 80 % B và cân bằng trong vòng 3 phút trước khi tiêm mẫu mới.



**Hình 1.** Năng lượng và đập tối ưu cho phân mảnh  $m/z$  91,89 (a) và phổ phân mảnh ở 26 V (b)

### 3.2. Quy trình xử lý mẫu

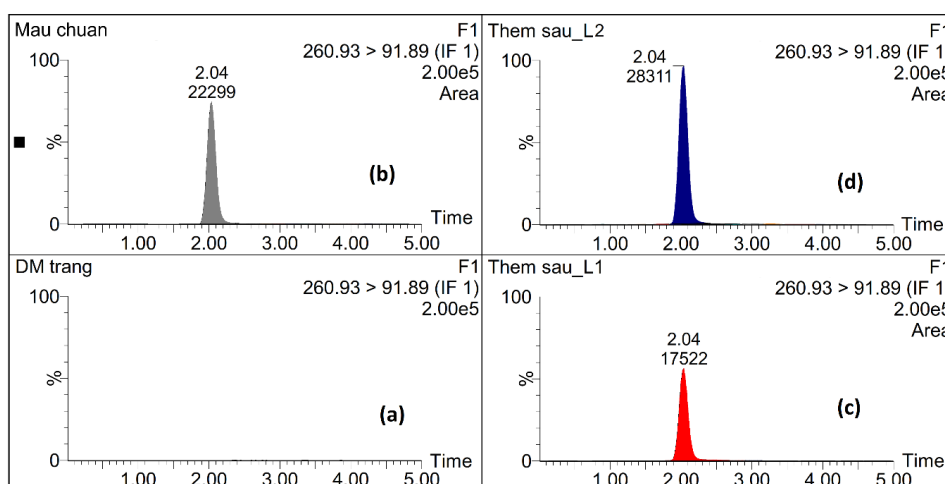
Kết quả khảo sát thể tích dung môi rửa giải cho thấy cần tối thiểu 6 mL methanol để thu hồi tối đa lượng chất phân tích trong cột SPE Oasis HLB (200 mg, 6 mL). Kết quả khảo sát thể tích nạp mẫu cho thấy độ thu hồi của ifosfamid đạt 98 % với thể tích mẫu 200 mL và độ thu hồi giảm khi thể tích mẫu tăng lên. Sau quá trình khảo sát, quy trình xử lý mẫu được thực hiện như sau: Cột SPE Oasis HLB (200 mg, 6 mL) được hoạt hóa với 3 mL methanol, sau đó cân bằng lại với 3 mL nước. Tiến hành nạp 200 mL mẫu lên cột SPE với tốc độ 10 mL/phút dưới sự hỗ trợ của bơm hút chân không. Rửa lại cột SPE bằng 3 mL

nước sau khi nạp mẫu. Tiến hành rút khô cột trong 15 phút ở áp suất 15 mmHg. Sau đó tiến hành rửa giải chất phân tích với 6 mL methanol. Dịch rửa giải được làm khô nhẹ nhàng dưới dòng khí nitơ và được hoàn nguyên lại trong 1 mL hỗn hợp methanol – nước (1:1, v/v). Mẫu được lọc qua màng lọc 0,22  $\mu$ m trước khi được phân tích trên hệ thống UPLC-MS/MS.

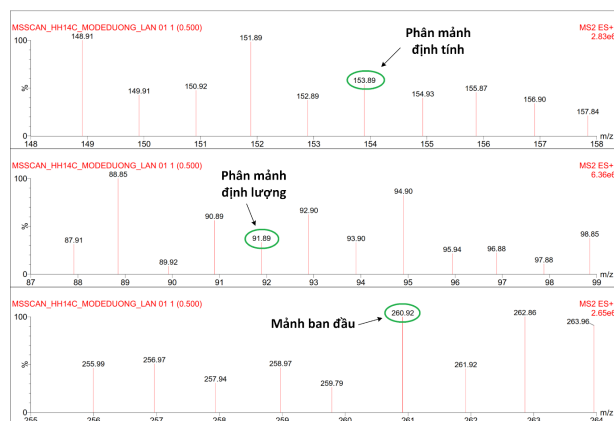
Như vậy, để xác định hàm lượng ifosfamid trong mẫu, đường chuẩn ifosfamid được xây dựng bằng cách pha dung dịch chuẩn trong mẫu trắng ở 7 mức nồng độ khác nhau gồm 1 ng/L, 2 ng/L, 3 ng/L, 6 ng/L, 8 ng/L, 10 ng/L, 15 ng/L. Tiến hành xử lý mẫu theo quy trình SPE đã xây dựng rồi phân tích các mẫu theo điều kiện sắc ký và khối phổ đã lựa chọn ở mục 3.1. Nồng độ ifosfamid trong mẫu thử được xác định theo phương trình đường chuẩn đã xây dựng thông qua phần mềm Masslynx của thiết bị.

### 3.3. Thẩm định quy trình phân tích

Kết quả phân tích tính đặc hiệu cho thấy mẫu trắng không có tín hiệu chất phân tích, mẫu trắng thêm chuẩn có tín hiệu chất phân tích tại thời gian lưu tương đương với thời gian lưu trên mẫu chuẩn, mẫu trắng thêm chuẩn lần 2 có diện tích đỉnh và tín hiệu các chất tăng lên rõ rệt so với mẫu trắng thêm chuẩn, đáp ứng yêu cầu của AOAC. Kết quả phổ MS mẫu thử vẫn thu được phân mảnh ban đầu và các phân mảnh con của chất phân tích, đạt yêu cầu về số điểm xác nhận. Mức độ sai khác tỷ lệ ion của giữa mẫu thử và mẫu chuẩn là 2,75 % đạt yêu cầu theo hướng dẫn của EC 808/2021. Như vậy quy trình phân tích đạt tính đặc hiệu.



**Hình 2.** Sắc ký đồ độ đặc hiệu với các mẫu trắng (a), mẫu chuẩn (b), mẫu trắng thêm chuẩn (c), mẫu trắng thêm chuẩn lần 2 (d)



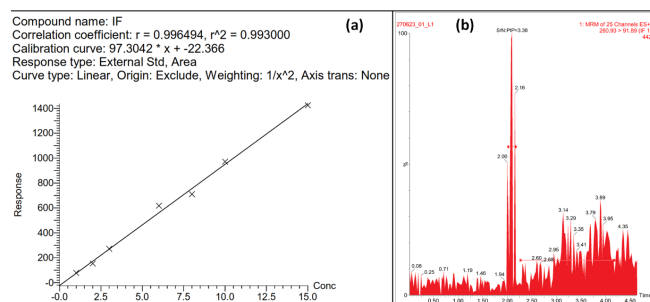
**Hình 3.** Các phân mảnh của ifosfamid trên phổ MS full scan

Kết quả khảo sát ảnh hưởng nền mẫu cho thấy chất bị ức chế tín hiệu nhẹ trong mẫu trắng khoảng 3,5 %. Điều này phù hợp với các công bố trước đây về ifosfamid [3]. Kết quả thực nghiệm cho thấy có mối liên quan tuyến tính giữa nồng độ chất phân tích với diện tích đỉnh trong khoảng nồng độ từ 1 ng/L đến 15 ng/L, với hệ số tương quan ( $r$ ) và hệ số xác định ( $r^2$ ) đều lớn hơn 0,99 (Hình 4a). Giá trị tìm lại của các điểm nồng độ tính theo đường

chuẩn đều có khoảng chênh lệch so với lý thuyết nhỏ hơn 15 %. Kết quả thực nghiệm cho thấy độ đúng nằm trong khoảng 85,1 % đến 106,9 % và độ chính xác dao động từ 4,7 % đến 16,4 %, đáp ứng yêu cầu đối của AOAC và EC 808/2021 đối với mẫu có nồng độ dưới  $\mu\text{g/L}$ . Kết quả khảo sát độ đúng và độ chính xác được trình bày trong bảng 1. Giá trị LOQ là điểm cuối của đường chuẩn tương ứng nồng độ 1 ng/L còn giá trị là LOD xác định được trên thực nghiệm là 0,8 ng/L (Hình 4b). Kết quả khảo sát lượng mẫu tồn dư cho thấy mẫu trắng không có tín hiệu của chất phân tích khi được tiêm vào sau mẫu có nồng độ cao nên quy trình phân tích đạt về lượng mẫu tồn dư. Đường chuẩn trong nghiên cứu này được xây dựng trên nền mẫu thực ở mức nồng độ ng/L, thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu trước đây ở mức ng/mL [4]. Nồng độ ng/L trong nghiên cứu phù hợp với nồng độ các thuốc hóa trị đã được phát hiện trong môi trường thực tế [1, 2]. Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp có phần thấp hơn so với các công bố trước chứng tỏ phương pháp đạt độ nhạy cao [4]. Lượng mẫu tồn dư trong nghiên cứu đã được kiểm tra và đáp ứng yêu cầu trong khi các báo cáo trước đây về phân tích thuốc hóa trị ung thư trong nước thải không đề cập đến chỉ tiêu này.

**Bảng 1.** Kết quả khảo sát độ đúng và độ chính xác của ifosfamid

| Nồng độ | Ngày 1 (%) |            | Ngày 2 (%) |            | Ngày 3 (%) |            | Cả 3 ngày (%) |            |
|---------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|---------------|------------|
|         | <i>TB</i>  | <i>RSD</i> | <i>TB</i>  | <i>RSD</i> | <i>TB</i>  | <i>RSD</i> | <i>TB</i>     | <i>RSD</i> |
| 1 ng/L  | 104,7      | 7,7        | 105,6      | 10,2       | 106,9      | 11,7       | 105,7         | 9,4        |
| 2 ng/L  | 97,3       | 8,9        | 93,5       | 12,8       | 105,6      | 11,5       | 98,8          | 11,8       |
| 3 ng/L  | 86,3       | 12,7       | 106,0      | 7,4        | 86,7       | 16,4       | 93,0          | 15,3       |
| 15 ng/L | 85,1       | 4,7        | 87,0       | 11,9       | 90,8       | 4,0        | 87,6          | 7,7        |



**Hình 4.** Đường hồi quy tuyến tính của ifosfamid (a) và sắc ký đồ tại LOD (b)

### 3.4. Kết quả phân tích các mẫu nước sông

Kết quả phân tích 20 mẫu nước sông cho thấy có 11 mẫu xác định được nồng độ của ifosfamid, chiếm tỉ lệ 55 %. Sắc ký đồ các phân mảnh định tính và định lượng của một số mẫu nước thực được thể hiện trong Hình 5. Nồng độ ifosfamid trong các mẫu dao động từ 1,0 ng/L

đến 3,8 ng/L (theo Bảng 2). Kết quả này khá cao so với các nước khác khi mức độ ifosfamid trong nước mặt là không phát hiện được như ở Canada [5], Pháp [6], Nhật [7] hoặc dưới 0,4 ng/L như ở Vương quốc Anh [8] và dưới 1,3 ng/L như ở Tây Ban Nha [9]. Điều này cảnh báo nguy cơ ô nhiễm đáng lo ngại thuốc hóa trị ở Việt Nam. Với tác

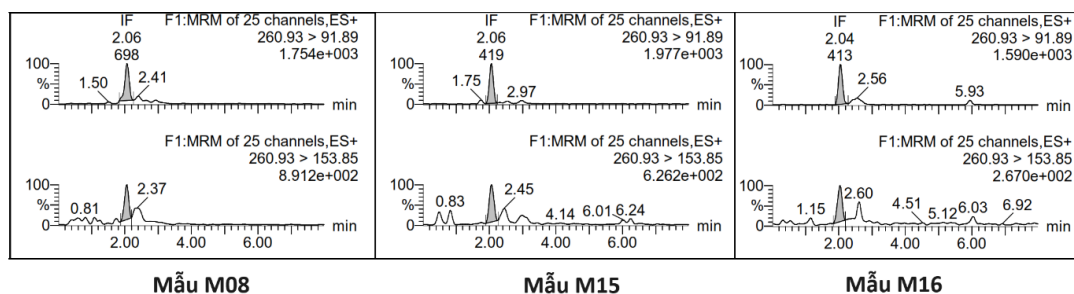
động gây độc trên người và động vật thủy sinh, việc xuất hiện ifosfamid trong nước cần được quan tâm và có các

nghiên cứu sâu hơn liên quan đến tình hình xuất hiện, giải pháp xử lý và các vấn đề về độc tính.

**Bảng 2.** Kết quả phân tích dư lượng ifosfamid trên các mẫu nước sông

| Mẫu | ng/L | Mẫu | ng/L | Mẫu | ng/L | Mẫu | ng/L | Mẫu | ng/L |
|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|
| M01 | 3,2  | M05 | -    | M09 | -    | M13 | -    | M17 | -    |
| M02 | 2,5  | M06 | -    | M10 | 1,0  | M14 | -    | M18 | -    |
| M03 | 1,2  | M07 | 1,9  | M11 | -    | M15 | 3,8  | M19 | 2,1  |
| M04 | 1,3  | M08 | 3,5  | M12 | -    | M16 | 3,2  | M20 | 1,8  |

Ghi chú: “-”: không phát hiện



**Hình 5.** Sắc ký đồ phân mảnh định tính (dưới) và phân mảnh định lượng (trên) của mẫu thực M08, M15 và M16

#### 4. KẾT LUẬN

Quy trình phân tích dư lượng thuốc hóa trị ung thư ifosfamid trong nước sông bằng phương pháp UPLC-MS/MS đã được xây dựng và thẩm định đạt yêu cầu theo hướng dẫn của AOAC và EC 808/2021. Quy trình phân tích được thực hiện trên hệ thống UPLC Acquity H-class với cột Kinetex Phenyl-Hexyl (2,6  $\mu$ m; 50  $\times$  2,1 mm,) và dung môi pha động là hỗn hợp methanol – nước có 0,1 % acid formic. Quá trình xử lý mẫu được thực hiện trên cột SPE Oasis HLB (200 mg, 6 mL). Quy trình phân tích có tính chọn lọc, độ nhạy cao với LOQ 1 ng/L, có độ đúng và độ chính xác đạt yêu cầu, được áp dụng để xác định dư lượng ifosfamid có trong 20 mẫu nước sông gần các bệnh viện có khoa ung bướu thực hiện hóa trị tại thành phố Cần Thơ, Việt Nam. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự xuất hiện của ifosfamid trong 11/20 mẫu thử, chiếm tỉ lệ 55 %, với nồng độ cao hơn công bố ở các nước khác. Kết quả nghiên cứu đưa ra cảnh báo về nguy cơ ô nhiễm thuốc hóa trị trong môi trường nước ở Việt Nam.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Heath E., et al. (2020), *Fate and Effects of Anticancer Drugs in the Environment*, Switzerland: Springer, pp. 103-244.
2. Nassour C., et al. (2020), Occurrence of anticancer drugs in the aquatic environment: a systematic review, *Environ Sci Pollut Res Int*, 27(2), pp. 1339-1347.
3. Vaudreuil M.A., et al. (2020), A framework for the analysis of polar anticancer drugs in wastewater: On-line extraction

coupled to HILIC or reverse phase LC-MS/MS. *Talanta*, **220**, pp. 121407.

4. Ferrando-Climent L., Rodriguez-Mozaz S., and Barcelo D. (2013), Development of a UPLC-MS/MS method for the determination of ten anticancer drugs in hospital and urban wastewaters, and its application for the screening of human metabolites assisted by information-dependent acquisition tool (IDA) in sewage samples, *Anal Bioanal Chem*, 405(18), pp. 5937-5952.
5. Garcia-Ac A., et al., (2009), On-line solid-phase extraction of large-volume injections coupled to liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the quantitation and confirmation of 14 selected trace organic contaminants in drinking and surface water, *J Chromatogr A*, 1216(48), pp. 8518-27.
6. Idder S., et al. (2013), Quantitative on-line preconcentration-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry method for the determination of pharmaceutical compounds in water, *Anal Chim Acta*, 805, pp. 107-115.
7. Azuma T., et al. (2015), Occurrence and fate of selected anticancer, antimicrobial, and psychotropic pharmaceuticals in an urban river in a subcatchment of the Yodo River basin, Japan, *Environ Sci Pollut Res Int*, 22(23), pp. 18676-18686.
8. Petrie B., et al. (2016), Multi-residue analysis of 90 emerging contaminants in liquid and solid environmental matrices by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, *J Chromatogr A*, 1431, pp. 64-78.
9. Martin, J., et al. (2011), Simultaneous determination of a selected group of cytostatic drugs in water using high-performance liquid chromatography-triple-quadrupole mass spectrometry, *J Sep Sci*, 34(22), pp. 3166-3177.