

XÁC ĐỊNH ĐỒNG THỜI HÀM LƯỢNG KHÁNG SINH IMIPENEM VÀ MEROPENEM TRONG MẪU HUYẾT TƯƠNG BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐIỆN DI MAO QUẢN SỬ DỤNG DETECTOR ĐỘ DẪN KHÔNG TIẾP XÚC

Đến tòa soạn 18-02-2021

Dương Thị Phương Thanh, Lê Thái Bình, Hoàng Quốc Anh, Lê Đức Dũng,
Kiều Thị Lan Phương, Nguyễn Thị Loan, Chu Thị Huệ,
Nguyễn Thị Kim Thường, Phạm Thị Ngọc Mai, Nguyễn Thị Ánh Hoàng
Khoa Hóa học - Trường Đại học Khoa học Tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội
Hà Trần Hưng, Vũ Anh Phương, Đỗ Thị Trang, Nguyễn Thị Ngân, Đinh Sơn Lương
Trung tâm Chống độc, Bệnh viện Bạch Mai

SUMMARY

SIMULTANEOUS DETERMINATION OF IMIPENEM AND MEROPENEM IN HUMAN PLASMA BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS USING CONTACTLESS CONDUCTIVITY DETECTOR

Imipenem and meropenem are antibiotics belonging to carbapenem group. They have been used to treat seriously infected diseases for patients under intensive care. In this study, capillary electrophoresis using capacitively coupled contactless conductivity detector (CE-C⁴D) was chosen to simultaneously determine these antibiotics in human plasma samples. The optimized electrolyte solution consists of 10 mM Tris/acetic acid, pH 8.0. A fused silica capillary (50 μ m ID, 375 μ m OD) with a length of 60 cm (effective length 50 cm) was used. Detection limits of 0.75 and 1.5 ppm were achieved for imipenem and meropenem, respectively. The validated method was successfully applied to analyze imipenem and meropenem in human plasma samples from patients under intensive care.

Keywords: Imipenem, Meropenem, human plasma, capillary electrophoresis (CE), capacitively coupled contactless conductivity detection (C⁴D).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, nhóm kháng sinh carbapenem, đặc biệt là imipenem và meropenem là một trong những sự lựa chọn cuối cùng trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng và đa nhiễm khuẩn. Để tránh hiện tượng kháng kháng sinh và tối ưu hóa tác dụng của thuốc, phác đồ điều trị bằng kháng sinh cần được sử dụng hợp lý.

Imipenem và meropenem là hai loại kháng sinh phụ thuộc thời gian, tức là hiệu lực tác dụng của chúng phụ thuộc vào khoảng thời gian mà nồng độ thuốc trong máu cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (T/MIC) [1-2]. Vì vậy, sự giám

sát nồng độ thuốc trong máu trên những bệnh nhân dùng kháng sinh imipenem và meropenem, đặc biệt là nhóm bệnh nhân có thay đổi nhiều về các thông số được động học đóng vai trò quan trọng nhằm tối ưu hóa hiệu quả của thuốc.

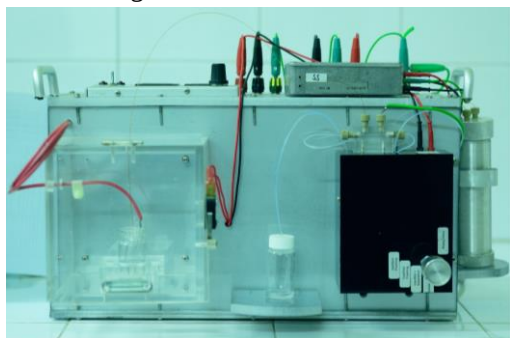
Có nhiều phương pháp khác nhau để xác định riêng rẽ hoặc đồng thời hai chất kháng sinh imipenem và meropenem gồm: phương pháp phổ hấp thụ phân tử (UV-Vis) [3-4], phương pháp điện hóa [5] hoặc phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao [6-7]. Trong nghiên cứu này, phương pháp điện di mao quản sử dụng

detector độ dẫn không tiếp xúc kết nối kiểu tụ điện (CE-C4D) [8-10] được sử dụng để xác định đồng thời hai kháng sinh imipenem và meropenem trong mẫu huyết tương. Phương pháp có thể cho phép phân tích sàng lọc nhanh với chi phí thấp, nhằm hướng tới hỗ trợ công tác điều trị và tối ưu hóa phác đồ sử dụng kháng sinh.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp phân tích

Phương pháp phân tích sử dụng trong nghiên cứu là điện di mao quản với detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C⁴D). Hệ thiết bị CE-C⁴D (Hình 1) được cung cấp bởi công ty 3SAnalysis (<http://www.3sanalysis.vn/>). 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 [8-10].



Hình 1. Hệ thiết bị điện di mao quản CE-C⁴D sử dụng trong nghiên cứu

2.2. Vật liệu và hóa chất

Tất cả các hoá chất đều thuộc loại tinh khiết phân tích (PA) được cung cấp bởi Merck (Đức) hoặc TRC (Canada) gồm: hai chất chuẩn kháng sinh (imipenem, meropenem) và các hóa chất khác dùng để chuẩn bị dung dịch điện ly và/hoặc xử lý mẫu gồm: tris(hydroxymethyl)aminomethane (Tris), arginine (Arg), acid acetic (Ace), acid ascorbic (Asc), acetonitrile (ACN), acid trichloroacetic (TCA), methanol (MeOH), HCl và NaOH. Huyết tương trắng được mua tại Viện huyết học và Truyền máu Trung ương. Cột chiết pha rắn Discovery® DSC-18 của Supelco. Nước deion được sử dụng để pha chế các dung dịch trong nghiên cứu.

2.3. Thông tin mẫu và xử lý mẫu huyết tương

Các mẫu (15 mẫu) huyết tương lấy từ năm bệnh nhân khác nhau đang điều trị bằng imipenem hoặc meropenem được cung cấp bởi Trung tâm chống độc (Bệnh viện Bạch Mai). Imipenem và meropenem (với liều lượng từ 500 – 1000 mg cho mỗi lần truyền, tùy thuộc vào tình trạng và diễn biến bệnh của bệnh nhân) được pha trong nước cất tiêm, sau đó chuyển vào dung dịch NaCl để truyền cho bệnh nhân. Việc tiêm truyền kháng sinh được thực hiện sau mỗi 8 giờ, mỗi lần truyền trong 3 giờ. Việc lấy mẫu phân tích hai hoạt chất này nhằm mục đích theo dõi sự thay đổi nồng độ kháng sinh trong huyết tương tại ba thời điểm: ngay sau khi truyền ($t = 0$ h), sau khi truyền 2 giờ ($t = 2$ h) và 5 giờ ($t = 5$ h). Mẫu máu sau khi ly tâm 4000 vòng/phút trong 10 phút, phần huyết tương được sử dụng để phân tích hàm lượng imipenem và meropenem bằng phương pháp CE-C⁴D hoặc đối chứng bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng detector mảng diode (HPLC-PDA).

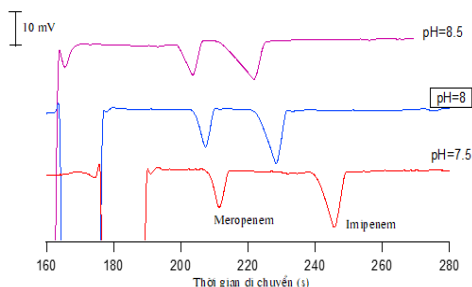
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Khảo sát, tối ưu điều kiện phân tách đồng thời imipenem và meropenem

Việc nghiên cứu khảo sát một số điều kiện phân tích đồng thời imipenem và meropenem được thực hiện trên thiết bị CE-C⁴D với cột mao quản silica có tổng chiều dài 60 cm (chiều dài hiệu dụng 50 cm), đường kính trong (ID) 50 μ m. Các điều kiện phân tích được khảo sát bao gồm: thành phần, pH và nồng độ của dung dịch đệm điện di, thể tích và bơm mẫu.

Việc khảo sát đồng thời thành phần và pH của dung dịch điện ly nhằm phân tách đồng thời hai chất kháng sinh imipenem và meropenem được tiến hành trên cơ sở bốn hệ đệm Arg/Ace, Arg/Asc, Tris/Ace và Tris/Asc trong khoảng pH từ 7,0 ÷ 9,0 (khoảng pH các chất phân tích mang điện tích âm, phù hợp và thuận lợi cho quá trình phân tích). Trong đó, nồng độ cấu tử bazơ (Arg, Tris) được giữ cố định là 10 mM và điều chỉnh đến pH khảo sát bằng các cấu tử acid (Asc, Ace) tương ứng. Kết quả khảo sát cho thấy, trong bốn hệ đệm khảo sát, hệ đệm Tris/Ace (pH = 8,0) cho đường nền đẹp, tín hiệu pic ổn định và thời gian di chuyển của các

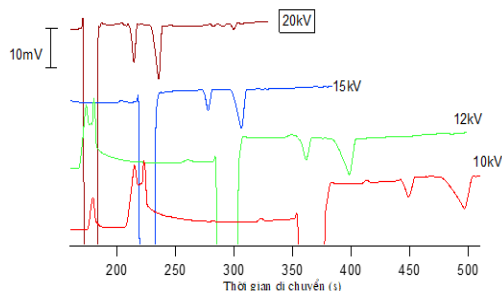
chất hợp lí, do đó được lựa chọn là tối ưu nhất. Hình 2 thể hiện kết quả khảo sát ở các pH khác nhau trong khoảng 7,5 ÷ 8,5 của đệm Tris/Ace.



Hình 2. Điện di đồ khảo sát ảnh hưởng của thành phần và pH của hệ đệm Tris/Ace đối với sự phân tách hai chất kháng sinh

Cùng với thành phần và pH, nồng độ đệm cũng được khảo sát nhằm tìm ra điều kiện phân tách tốt nhất cho hai chất kháng sinh. Việc khảo sát nồng độ dung dịch đệm được tiến hành ở bốn giá trị trong khoảng 8 đến 20 mM. Kết quả cho thấy, đệm Tris/Ace 10 mM cho đường nền ổn định hơn so với các nồng độ còn lại, thời gian phân tích phù hợp, pic đẹp và cân đối. Do đó, đệm Tris/Ace 10 mM pH = 8,0 được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

Việc khảo sát thể tách được thực hiện ở các giá trị: 10, 12, 15 và 20 kV. Kết quả ở Hình 3 cho thấy, thể tách càng tăng thì thời gian phân tích càng ngắn, tín hiệu các pic càng tốt nhưng tín hiệu nhiễu đường nền lại tăng và độ phân giải giảm. Ở thể tách 20 kV cho tín hiệu pic cân đối, độ phân giải giữa các pic tốt, thời gian phân tích ngắn. Vì vậy, thể tách 20 kV được lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.

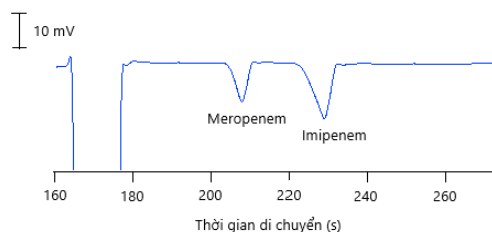


Hình 3. Điện di đồ khảo sát ảnh hưởng của thể tách đối với sự phân tách của imipenem và meropenem

Quá trình bơm mẫu trong nghiên cứu này được thực hiện theo phương pháp thủy động học

kiểu xiphông. Trong đó, độ cao và thời gian bơm mẫu đã được khảo sát nhằm lựa chọn điều kiện phân tách và tín hiệu tốt nhất. Kết quả khảo sát độ cao (10 cm, 20 cm, 30 cm) và thời gian bơm mẫu (10 s, 20 s, 30 s) đã lựa chọn được các giá trị tối ưu nhất tương ứng là 20 cm và 20 s.

Như vậy, điều kiện tối ưu thu được cho quá trình phân tách đồng thời imipenem và meropenem bằng phương pháp CE-C⁴D gồm: mao quản silica đường kính trong 50 μ m, chiều dài 60 cm (chiều dài hiệu dụng 50 cm), dung dịch đệm Tris(10 mM)/Ace, pH = 8,0, thể tích +20 kV, bơm mẫu thủy động học kiểu xiphông ở độ cao 20 cm trong 20 s. Hình 4 thể hiện điện di đồ phân tách đồng thời imipenem và meropenem ở điều kiện tối ưu thu được.



Hình 4. Điện di đồ phân tách đồng thời imipenem và meropenem bằng phương pháp CE-C⁴D ở điều kiện tối ưu

3.2. Khảo sát điều kiện xử lý mẫu huyết tương nhằm phân tích đồng thời imipenem và meropenem bằng phương pháp CE-C⁴D

Qua tham khảo tài liệu [10-12], kỹ thuật chiết pha rắn (SPE) sử dụng cột C18 được lựa chọn để xử lý mẫu huyết tương nhằm phân tích hai kháng sinh nhóm carbapenem (thực hiện khảo sát với chất đại diện là meropenem) bằng phương pháp CE-C⁴D. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả xử lý mẫu được lựa chọn khảo sát gồm: dung dịch kết tủa protein, thể tích rửa tạt và dung môi rửa giải.

3.2.1. Khảo sát dung dịch kết tủa protein

Nền mẫu huyết tương thường rất phức tạp với nhiều thành phần khác nhau như protein, lipid, acid amin, Na⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, K⁺,... Trong đó, thành phần protein thường ảnh hưởng nhiều đến quá trình phân tích. Một trong các biện pháp được dùng phổ biến để loại bỏ ảnh hưởng này là kết tủa protein bằng TCA, ACN, methanol,... Các khảo sát trên nền mẫu huyết tương trắng (1,0 mL đã được thêm chuẩn meropenem 100 ppm) với ba chất kết tủa protein này, cùng với một mẫu không thêm

chất kết tủa protein đã được thực hiện. Các thí nghiệm (TN) cụ thể như sau:

- TN 1: thêm 1 mL ACN,
- TN 2: thêm 1 mL MeOH,
- TN 3: thêm 1 mL TCA 25%,
- TN 4: không thêm.

Các kết quả thu được cho thấy, khi thêm ACN (TN 1) và TCA 25% (TN 3) thì không cho tín hiệu meropenem trên điện di đồ (qua kiểm tra dung dịch rửa giải ở các giai đoạn cho thấy meropenem không được giữ lại trên cột). Ngược lại, trong TN 2 và 4, khi thêm MeOH hoặc không thêm chất kết tủa đều cho tín hiệu của meropenem với hiệu suất thu hồi tương ứng là 18,5% và 79,0%. Do đó, điều kiện được lựa chọn là mẫu huyết tương không thêm chất tủa protein được nạp trực tiếp lên cột C18.

3.2.2. Khảo sát thể tích rửa tạp

Như đã đề cập, mẫu huyết tương có thành phần phức tạp, bao gồm cả các ion cơ bản với hàm lượng lớn hơn nhiều so với chất phân tích, có thể gây ảnh hưởng đến kết quả trên điện di đồ. Do đó, việc khảo sát bước rửa tạp trong quy trình xử lý mẫu bằng cột C18 là cần thiết nhằm loại bỏ các ảnh hưởng này. Việc khảo sát được thực hiện trên nền huyết tương trắng (đã được thêm chuẩn meropenem 100 ppm) với dung dịch rửa tạp được lựa chọn là nước deion với thể tích 1 mL, 2 mL và 3 mL.

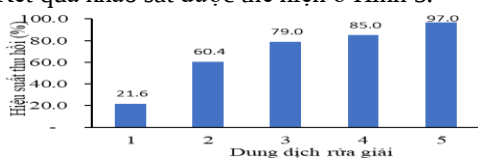
Kết quả cho thấy, hiệu suất thu hồi của meropenem khi rửa tạp với 1 mL, 2 mL và 3 mL tương ứng là 79,0%, 67,9% và 53,3%. Điều này cho thấy, khi rửa tạp với thể tích nước càng lớn có thể làm giảm các pic tạp chất nhưng đồng thời cũng làm tăng nguy cơ một phần chất phân tích bị rửa khỏi cột. Vì vậy, bước rửa tạp được lựa chọn là rửa bằng 1 mL H₂O.

3.2.3. Khảo sát dung môi rửa giải

Trên cơ sở tham khảo tài liệu [10-12], các dung môi rửa giải được lựa chọn khảo sát gồm:

- Dung môi 1: 1 mL ACN,
- Dung môi 2: 1 mL MeOH:H₂O (1:1),
- Dung môi 3: 1 mL MeOH:H₂O (7:3),
- Dung môi 4: 1 mL MeOH,
- Dung môi 5: hai lần, mỗi lần 1 mL MeOH.

Kết quả khảo sát được thể hiện ở Hình 5.



Hình 5. Kết quả khảo sát dung môi rửa giải

Kết quả trong Hình 5 cho thấy, khi sử dụng bước rửa giải là hai lần, mỗi lần 1 mL MeOH cho kết quả hiệu suất tốt nhất, đạt 97,0%. Do đó, dung môi rửa giải này được lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.

Như vậy, điều kiện xử lý mẫu sử dụng cột C18 được lựa chọn như sau: 1,0 mL mẫu huyết tương nạp trên cột C18, rửa tạp bằng 1 mL H₂O và rửa giải hai lần với mỗi lần là 1 mL MeOH.

3.3. Đánh giá phương pháp phân tích

Trên cơ sở các điều kiện phân tách và xử lý mẫu tối ưu thu được, đường chuẩn bảy điểm xác định imipenem và meropenem trên nền mẫu huyết tương trắng đã được thiết lập trong khoảng nồng độ từ 5,0 ÷ 80 ppm. Mỗi dung dịch chuẩn được bơm trên thiết bị CE-C⁴D ba lần, giá trị diện tích pic trung bình được sử dụng để xây dựng đường chuẩn biểu diễn sự phụ thuộc của diện tích pic vào nồng độ các chất tương ứng. Kết quả thu được ở Bảng 1 cho thấy, các hệ số tương quan biểu diễn sự phụ thuộc của diện tích pic vào nồng độ các chất phân tích là khá tốt ($R > 0,997$), đồng thời các giá trị $P < 0,05$ (đối với cả hai chất phân tích) chứng tỏ x và y có quan hệ tuyến tính. [11].

Giới hạn phát hiện (MDL) và giới hạn định lượng của phương pháp (MQL) được xác định bằng cách thêm chuẩn imipenem và meropenem với các nồng độ khác nhau vào mẫu huyết tương trắng, rồi tiến hành xử lý qua cột C18 theo quy trình tối ưu và phân tích trên thiết bị CE- C⁴D. MDL được xác định là giá trị tại đó cho tỷ lệ S/N là 3. Kết quả thu được giá trị MDL của imipenem và meropenem lần lượt là 0,75 và 1,5 ppm. MQL của imipenem và meropenem tương ứng là 2,5 và 5,0 ppm.

Độ chụm của phương pháp được đánh giá qua độ lặp lại ở mức nồng độ của imipenem và meropenem đều là 20 ppm trên nền mẫu huyết tương trắng với 6 lần lặp lại. Kết quả độ lệch chuẩn tương đối (RSD) đạt được tương ứng với imipenem và meropenem là 3,43% và 1,66%, đều nhỏ hơn 5%, đáp ứng yêu cầu theo AOAC [11].

Độ đúng của phương pháp được đánh giá qua hiệu suất thu hồi ở ba mức thêm chuẩn khác nhau (10,0; 20,0 và 30,0 ppm) trên nền mẫu huyết tương trắng. Mẫu được xử lý trên cột C18 và phân tích theo quy trình tối ưu bằng phương pháp CE-C⁴D. Kết quả trình bày trong Bảng 2 cho thấy, hiệu suất thu hồi đạt được

trong khoảng từ 93,0 ÷ 116,0% đối với imipenem và 90,0 ÷ 114,0% đối với meropenem, đáp ứng yêu cầu của AOAC [11].

Phương pháp có thể áp dụng để xác định hàm lượng hai kháng sinh này trong mẫu huyết tương của bệnh nhân.

Bảng 1. Kết quả khảo sát độ thu hồi nhằm xác định imipenem và meropenem trong mẫu huyết tương bằng phương pháp CE-C⁴D

Tên chất	Phương trình đường chuẩn	R	P
Meropenem	$y = (-4,0125 \pm 0,25170) + (1,8842 \pm 0,52355)x$	0,9992	< 0,001
Imipenem	$y = (-0,4821 \pm 0,11470) + (1,0396 \pm 0,12355)x$	0,9972	< 0,001

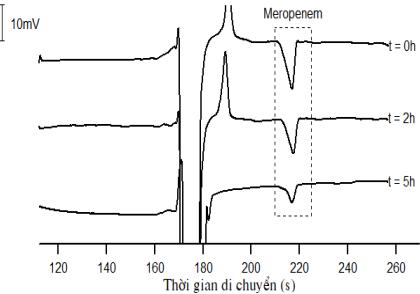
Bảng 2. Kết quả khảo sát độ thu hồi nhằm xác định imipenem và meropenem trong mẫu huyết tương bằng phương pháp CE-C⁴D

	Imipenem			Meropenem		
Nồng độ thêm chuẩn (ppm)	10,0	20,0	30,0	10,0	20,0	30,0
Nồng độ thu hồi (ppm)	11,6	18,6	28,2	9,0	21,0	34,2
Hiệu suất thu hồi (%)	116,0	93,0	94,0	90,0	105,0	114,0

3.4. Phân tích mẫu thực tế

3.4.1. Kết quả định lượng imipenem và meropenem trong mẫu huyết tương bằng phương pháp CE-C⁴D

Kết quả phân tích hàm lượng imipenem và meropenem trong 15 mẫu huyết tương lấy từ năm bệnh nhân đang điều trị bằng các kháng sinh này tại Trung tâm Chống độc (Bệnh viện Bạch Mai) được thể hiện trong Bảng 3 và điện di đồ phân tích các mẫu lấy từ bệnh nhân số 2 được minh họa trong Hình 6.



Hình 6. Điện di đồ xác định hàm lượng meropenem trong mẫu huyết tương của bệnh nhân số 2 lấy tại các thời điểm khác nhau sau khi tiêm truyền

Kết quả cho thấy, hàm lượng các kháng sinh đều giảm dần, tương ứng với sự đào thải kháng sinh kể từ khi tiêm truyền ở tất cả các bệnh nhân. Sau 5 giờ tiêm truyền, hàm lượng kháng sinh còn lại trong huyết tương duy trì ở mức 11,1 ÷ 12,1 ppm ở bệnh nhân 1, 2, và lượng vết (< MDL hoặc < MQL) đối với các bệnh nhân khác. Do đó, hàm lượng kháng sinh trong huyết tương ở các mức khác nhau (mặc dù cùng liều tiêm truyền ban đầu), tùy thuộc vào liều lượng kháng sinh điều trị, hiện trạng bệnh lý và sự hấp thu kháng sinh của từng bệnh nhân. Đây sẽ là một căn cứ quan trọng để bác sĩ điều chỉnh liều lượng sử dụng kháng sinh cho từng bệnh nhân, tăng cường hiệu quả điều trị và phòng tránh kháng kháng sinh.

Bảng 3. Kết quả phân tích hàm lượng meropenem và imipenem trong mẫu huyết tương của năm bệnh nhân

Bệnh nhân	Kháng sinh	Liều truyền (mg)	Phương pháp CE-C ⁴ D (ppm)			Phương pháp HPLC-PDA (ppm)		
			t = 0 h	t = 2 h	t = 5 h	t = 0 h	t = 2 h	t = 5 h
1	Meropenem	1000	66,8	39,4	11,1	-	-	-
2	Meropenem	1000	78,4	37,0	12,1	-	-	-
3	Meropenem	500	5,4	< MDL	< MDL	5,1	1,0	0,3
4	Imipenem	500	38,1	9,4	< MQL	-	-	-
5	Imipenem	500	17,4	6,2	< MQL	19,1	6,6	1,4

“-”: Không thực hiện phân tích

3.4.2. Kết quả phân tích đối chứng với phương pháp HPLC-PDA

Để kiểm chứng các kết quả phân tích bằng phương pháp CE-C⁴D, 06 mẫu huyết tương của hai bệnh nhân số 3 và 5 được tiến hành phân tích đối chứng bằng phương pháp HPLC-PDA theo quy trình đã được công bố [2] tại Bộ môn kiểm nghiệm thuốc và độc chất (Trường Đại học Dược Hà Nội). Kết quả được thể hiện ở Bảng 2 cho thấy, ngoại trừ 03 mẫu không phát hiện hoặc không định lượng được bằng phương pháp CE-C⁴D (do có độ nhạy thấp hơn so với phương pháp HPLC-PDA), ba mẫu còn lại cho sai khác giữa hai phương pháp lần lượt là +5,9%, -8,9% và -6,1%, đều nhỏ hơn 9%. Từ đó, chứng tỏ kết quả phân tích hai kháng sinh này bằng phương pháp CE- C⁴D là đáng tin cậy.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã thành công trong việc xây dựng quy trình xác định đồng thời hai kháng sinh imipenem và meropenem trong mẫu huyết tương bằng phương pháp điện di mao quản sử dụng detector độ dẫn không tiếp xúc (CE-C⁴D) với giới hạn phát hiện của hai kháng sinh lần lượt là 0,75 ppm và 1,5 ppm. Quy trình đã được áp dụng để phân tích 15 mẫu huyết tương lấy từ năm bệnh nhân đang điều trị bằng các kháng sinh này. Kết quả cho thấy, hàm lượng của hai kháng sinh giảm dần theo thời gian kể từ thời điểm sử dụng thuốc với các mức độ khác nhau (từ 78,4 đối với meropenem và 38,1 đối với imipenem xuống nhỏ hơn giới hạn định lượng của phương pháp), tùy thuộc vào từng bệnh nhân. Đây sẽ là một trong những căn cứ quan trọng để các bác sĩ điều chỉnh liều lượng sử dụng kháng sinh cho từng bệnh nhân phù hợp, tăng cường hiệu quả điều trị. Kết quả phân tích hàm lượng kháng sinh trong 06 mẫu lấy từ hai bệnh nhân đã được đối chứng bằng phương pháp HPLC-PDA cho kết quả sai khác giữa hai phương pháp nhỏ hơn 9%, chứng tỏ phương pháp CE-C⁴D là đáng tin cậy.

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. Trần Văn Ngọc (2017), “*Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC₉₀) của meropenem, imipenem và vancomycin trên vi khuẩn gây viêm phổi tại BV Chợ Rẫy*”, Hội hô hấp TP. Hồ Chí Minh (<http://www.hoihothaptphcm.org>).
2. G. G. Zhanel, R. Wiebe, L. Dilay, K. Thomson, E. Rubinstein, D. J. Hoban, A. M.

Noreddin and J. A. Karlowsky (2007), “Comparative Review of the Carbapenems”, *Drugs*, 67 (7), 1027–1052.

3. R. J. Forsyth and D. P. Ip (1994), “Determination of imipenem and cilastatin sodium in Primaxin® by first order derivative ultraviolet spectrophotometry”, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 12(10), 1243–1248.

4. S. Sharma, N. Agrawal, J. Singh, S. K. Shukla (2015), “Qualitative analysis of 5th Generation of Carbapenem Antibiotics by UV Spectrophotometric Method”, *Res. J. Chem. Sci.*, 5(7), 35-39.

5. A. Hilali, J. C. Jimenez, M. Callejón, M. A. Bello and A. Guiraúm (2005), “Electrochemical study of imipenem’s primary metabolite at the mercury electrode Voltammetric determination in urine”, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 38(4), 768–775.

6. Lê Đình Chi, Nguyễn Thị Hương, Vũ Ngân Bình (2017), “Xây dựng phương pháp định lượng imipenem và meropenem trong huyết tương bằng HPLC”, *Tạp chí Dược học*, 57 (500), 46-49.

7. L. Zou, F. Meng, L. Hu., Q. Huang, M. Liu, T. Yin (2019), “A novel reversed-phase high-performance liquid chromatographic assay for the simultaneous determination of imipenem and meropenem in human plasma and its application in TDM”, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 169, 142–150.

8. Lê Thị Hồng Hảo, Phạm Thị Ngọc Mai, Nguyễn Thị Ánh Hoàng, Nguyễn Văn Anh, Phạm Tiến Đức và Vũ Thị Trang (2006), “*Ứng dụng phương pháp điện di trong phân tích thực phẩm*”, Nhà Xuất bản Khoa học và kỹ thuật.

9. T. N. M. Pham, T. B. Le, D. D. Le, T. H. Ha, N. S. Nguyen, T. D. Pham, P. C. Hauser, T. A. H. Nguyen and T. D. Mai (2020), “Determination of carbapenem antibiotics using a purpose-made capillary electrophoresis instrument with contactless conductivity detection”, *J. of Pharm. Biomed. Anal.*, 178, 112906.

10. A. P. Vu, T. N. Nguyen, T. T. Do, T. H. Doan, T. H. Ha, T. T. Ta, H. L. Nguyen, P. C. Hauser, T. A. H. Nguyen, T. D. Mai (2017), “Clinical screening of paraquat in plasma samples using capillary electrophoresis with contactless conductivity detection: Towards rapid diagnosis and therapeutic treatment of acute paraquat poisoning in Vietnam”, *Journal of Chromatography B*, vol. 1060, pp. 111–117.

11. AOAC (2012), “*Appendix F: Guidelines for standard method performance requirements*”, AOAC official methods of Analysis, 9.