



Bài Nghiên cứu

Xây dựng phương pháp phân tích một số ma túy tryptamin thế vị trí 4 và chất chuyển hóa trong huyết tương người bằng LC-MS/MS

Nguyễn Thùy Dung¹, Nguyễn Xuân Trường², Vũ Ngân Bình^{1*}

¹ Khoa Hóa phân tích & Kiểm nghiệm thuốc, Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

² Viện Khoa học hình sự, Bộ Công an, Số 99 Trịnh Văn Bô, Nam Từ Liêm, Hà Nội, Việt Nam

* Tác giả liên hệ: Vũ Ngân Bình, Email: binhvn@hup.edu.vn

THÔNG TIN CHUNG

Ngày gửi bài: 27/3/2026

Ngày nhận bản sửa: 04/5/2026

Ngày chấp nhận đăng: 08/5/2026

Từ khóa

Ma túy nhóm tryptamin

thế vị trí số 4

Chất chuyển hóa

Psilocin

Psilocybin

LC-MS/MS

Huyết tương người

TÓM TẮT

Phương pháp sắc ký lỏng ghép khối phổ hai lần (LC-MS/MS) đã định lượng đồng thời 04 chất ma túy nhóm tryptamin thế vị trí số 4 trên vòng indol (psilocin, psilocybin, 4-acetoxy-N,N-dimethyltryptamin (4-AcO-DMT), 4-hydroxy-N,N-diisopropyltryptamin (4-OH-DiPT)) và chất chuyển hóa acid 4-hydroxyindol-3-acetic (4-HIAA) trong huyết tương người. Quá trình tách được thực hiện trên cột ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1×100 mm; 1,7 μm), pha động gồm nước và acetonitril (ACN), đều chứa acid formic 0,1%, theo chương trình gradient trong 10 phút với tốc độ dòng 0,2 mL/phút. Chế độ ion hóa phun điện tử ESI(+) được dùng cho các tryptamin và ESI(-) cho chất chuyển hóa 4-HIAA. Mẫu huyết tương được ổn định bằng acid ascorbic 1 M, xử lý bằng kỹ thuật kết tủa protein với ACN, cô khô bằng khí nitơ và hoàn nguyên với dung môi pha động. Phương pháp đạt độ chọn lọc cao và tương quan tuyến tính chặt chẽ ($R^2 \geq 0,990$) trong các khoảng nồng độ: psilocin (0,050-20 ng/mL), psilocybin (0,10-60 ng/mL), 4-AcO-DMT và 4-HIAA (0,50-60 ng/mL), 4-OH-DiPT (0,10-30 ng/mL). Giới hạn phát hiện đạt ngưỡng vết từ 0,10 đến 67 pg/mL. Tỷ lệ thu hồi của 4-AcO-DMT đạt khoảng 70%, các chất còn lại đạt từ 80% đến 120% với độ đúng và độ chính xác (độ lệch chuẩn tương đối - RSD% < 15%) đáp ứng tiêu chuẩn US-FDA (2018). Quy trình có độ nhạy và độ ổn định cao, cung cấp công cụ tin cậy cho giám định ma túy đối với các chất nhóm tryptamin thế vị trí số 4 trong mẫu sinh học.

ABSTRACT

A liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method was developed and validated for the simultaneous quantification of four 4-substituted tryptamines (psilocin, psilocybin, 4-acetoxy-N,N-dimethyltryptamine (4-AcO-DMT), 4-hydroxy-N,N-diisopropyltryptamine (4-OH-DiPT)) and the metabolite 4-hydroxyindole-3-acetic acid (4-HIAA) in human plasma. Chromatographic separation was achieved on an ACQUITY UPLC BEH C18 column (2.1×100 mm; 1.7 μm) using a gradient mobile phase of water and

* Tác giả liên hệ: Vũ Ngân Bình, Email: binhvn@hup.edu.vn

<http://doi.org/10.59882/1859-364X/131>

acetonitrile (both containing 0.1% formic acid) over 10 minutes at a flow rate of 0.2 mL/min. Mass spectrometry was operated in positive electrospray ionization mode ESI(+) for tryptamines and negative mode ESI(-) for metabolite 4-HIAA. Plasma samples were stabilized with 1 M ascorbic acid and prepared via protein precipitation (PPT) with acetonitrile, followed by nitrogen evaporation and reconstitution with mobile phase. The method demonstrated high selectivity and excellent linearity ($R^2 \geq 0.990$) across the concentration ranges of 0.050-20 ng/mL for psilocin, 0.10-60 ng/mL for psilocybin, 0.50–60 ng/mL for 4-AcO-DMT and 4-HIAA, and 0.10-30 ng/mL for 4-OH-DiPT. Limits of detection reached trace levels ranging from 0.10 to 67 pg/mL. The recovery rate for 4-AcO-DMT was approximately 70%, while other analytes ranged from 80% to 120%, with accuracy and precision (relative standard deviation - RSD% <15%) meeting US-FDA (2018) guidelines. This sensitive and stable procedure provides a reliable tool for forensic analysis of low-concentration 4-substituted tryptamines in biological matrices.

Đặt vấn đề

Trong những năm gần đây, sự gia tăng nhanh chóng của các chất hướng thần mới (NPS) đã trở thành thách thức nghiêm trọng đối với sức khỏe cộng đồng và công tác kiểm soát ma túy toàn cầu. Trong đó, nhóm tryptamin, bao gồm các hợp chất tự nhiên và tổng hợp, đặc biệt đáng lo ngại do khả năng kích hoạt thụ thể serotonin 5-HT_{2A}, dẫn đến các tác động ảo giác mạnh, làm thay đổi nhận thức và gây rối loạn hành vi [1]. Dữ liệu từ tổ chức Khảo sát ma túy toàn cầu (Global Drug Survey - GDS) cho thấy tình hình sử dụng các chất gây ảo giác có xu hướng gia tăng trong giai đoạn 6 năm từ 2015 đến 2020. Đặc biệt, báo cáo GDS2019 (dữ liệu thu thập năm 2018) ghi nhận sự gia tăng rõ rệt nhất, với tỷ lệ người báo cáo sử dụng psilocybin trong 12 tháng gần nhất đạt 14,8% [2]. Tại Việt Nam, các dẫn xuất tryptamin thế ở vị trí số 4 của vòng indol như psilocin, psilocybin, 4-hydroxy-N,N-diisopropyltryptamin (4-OH-DiPT) và 4-acetoxy-N,N-dimethyltryptamin (4-AcO-DMT) đã được đưa vào danh mục kiểm soát nghiêm ngặt theo Nghị định 73/2018/NĐ-CP và Nghị định 60/2020/NĐ-CP [3, 4].

Nhóm chất này có đặc điểm chuyển hoá phức tạp. Psilocybin (tryptamin tự nhiên có trong nấm thức thần) và 4-AcO-DMT (tryptamin tổng hợp) thực chất là tiền chất, sau khi vào cơ thể, chúng bị khử nhóm phosphoryl hoặc acetyl bởi các enzym phosphatase và esterase để chuyển thành psilocin - hợp chất có hoạt tính dược lý chính [5, 6]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Kolaczynska và cộng sự (2021) chỉ ra rằng psilocin có nồng độ

đỉnh trong huyết tương rất thấp (10-40 ng/mL) và thời gian bán thải ngắn, nên để tăng khả năng phát hiện trong pháp y, cần phải định lượng thêm chất chuyển hóa cuối cùng là acid 4-hydroxyindole-3-acetic (4-HIAA) (với nồng độ trung bình khoảng 137,3 ng/mL) [7]. Yêu cầu phát hiện đồng thời nhiều dẫn xuất có cấu trúc tương tự đòi hỏi quy trình phân tích phải có tính chọn lọc cao để chẩn đoán phân biệt chính xác, tránh nhầm lẫn giữa các NPS khác nhau trong quá trình giám định [8].

Thách thức lớn nhất trong quy trình phân tích nhóm tryptamin là nồng độ chất ở ngưỡng vết và đặc tính dễ bị oxy hóa, kém bền nhiệt của chúng. Các kỹ thuật xử lý mẫu như kết tủa protein (PPT), chiết lỏng-lỏng (LLE), chiết pha rắn (SPE) hay vi chiết lỏng-lỏng phân tán (DLLME) đều có thể được ứng dụng để làm sạch mẫu huyết tương, tuy nhiên phải chú ý bổ sung các chất ổn định phù hợp [2, 9-11]. Về phương pháp phát hiện, mặc dù sắc ký khí (GC-MS) là kỹ thuật tiêu chuẩn cho phân tích nhiều ma túy, nhưng đối với các tryptamin phân cực và không bền nhiệt, kỹ thuật này thường đòi hỏi bước dẫn xuất hóa phức tạp để tránh phân hủy mẫu [12]. Ngược lại, kỹ thuật sắc ký lỏng khối phổ hai lần (LC-MS/MS) với nguồn ion hóa phun điện tử (ESI) được đánh giá là công cụ vượt trội nhờ độ nhạy và độ chọn lọc cao, cho phép định lượng chính xác ở nồng độ vết mà không cần dẫn xuất hóa.

Mặc dù đã có những nghiên cứu gần đây của Pego và cộng sự (2025) hay Tran Nguyen Ha và cộng sự (2025) về một số dẫn xuất tryptamin [13, 14], hiện vẫn chưa có quy trình nào có khả năng

bao phủ toàn diện chu trình chuyển hóa từ tiền chất đến chất chuyển hóa 4-HIAA kết hợp với các NPS biến thể trong huyết tương. Xuất phát từ yêu cầu cấp thiết trong công tác giám định tư pháp, nghiên cứu này được thực hiện nhằm cung cấp một giải pháp phân tích tin cậy, nhạy và ổn định, hỗ trợ hiệu quả cho công tác đấu tranh phòng chống tội phạm ma túy.

Nguyên liệu và phương pháp

Đối tượng nghiên cứu

Psilocin, psilocybin, 4-acetoxy-N,N-dimethyltryptamin (4-AcO-DMT), 4-hydroxy-N,N-diisopropyltryptamin (4-OH-DiPT) và acid 4-hydroxyindole-3-acetic (4-HIAA) trên nền mẫu huyết tương trắng có nguồn gốc từ Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

Chất chuẩn

Các chất chuẩn đối chiếu psilocin (số lô 0652649-53, 95%), psilocybin (số lô 0633128-24, 98%), 4-OH-DiPT (số lô 0645229-19, 95%), 4-AcO-DMT (số lô 0640028-34, 90%), 4-HIAA (số lô 0679092-15, 98%) và chất chuẩn nội psilocin-d10 (số lô 0618112-12, 99%) đều được cung cấp bởi Cayman Chemical (Mỹ).

Hóa chất và dung môi

Acetonitril (Sigma-Aldrich, Mỹ), methanol (Merck KGaA, Đức) (đạt tiêu chuẩn LC-MS/MS); acid formic, dicloromethan, cloroform, n-hexan (Merck KGaA, Đức) (đạt tiêu chuẩn phân tích). Acid ascorbic (99,5%, Duksan, Cas 50-81-07) được sử dụng làm chất chống oxy hóa.

Thiết bị, dụng cụ

Hệ thống sắc ký lỏng khối phổ hai lần (LC-MS/MS) Sciex Triple Quad™ 7500 (AB Sciex, Mỹ), cột Kinetex® C18 (2,1×100 mm; 1,7 μm) (Phenomenex, Mỹ), cột ACQUITY UPLC BEH C18 (2,1×100 mm; 1,7 μm) (Waters, Mỹ), máy ly tâm Hermle Z 36 HK (Đức), máy lắc vortex Velp (Ý), máy thổi khô khí nitơ Eyela (Nhật Bản), cân phân tích OHAUS (Thụy Sĩ) với độ chính xác 0,01 mg và hệ thống nước siêu tinh khiết Aquinity.

Phương pháp chuẩn bị mẫu

Chuẩn bị mẫu thử: Mẫu huyết tương được bổ sung acid ascorbic 1 M trước khi bảo quản trong

tủ lạnh/tủ âm sâu (ngay sau khi thu mẫu), sau đó được xử lý theo phương pháp được xây dựng như trình bày trong phần kết quả nghiên cứu. Phương pháp xử lý mẫu được khảo sát sao cho giảm thiểu được ảnh hưởng của nền mẫu lên tín hiệu phân tích (đảm bảo độ đặc hiệu của phương pháp đạt yêu cầu), và hiệu suất chiết các chất cần phân tích chấp nhận được (độ đúng và độ chính xác đạt yêu cầu). Việc khảo sát và xây dựng phương pháp được thực hiện trên mẫu thử tự tạo, là mẫu huyết tương trắng được thêm các dung dịch chuẩn đối chiếu ở nồng độ xác định.

Chuẩn bị dung dịch chuẩn: Dung dịch chuẩn gốc (1,00 mg/mL) được pha trong methanol (MeOH) và pha loãng bằng methanol thành các dung dịch chuẩn làm việc. Các dung dịch chuẩn làm việc được thêm vào huyết tương trắng tạo ra các mẫu huyết tương trắng chứa chuẩn hỗn hợp ở nhiều mức nồng độ phù hợp cho từng chất phân tích. Đồng thời, các mẫu kiểm tra chất lượng (QC) được chuẩn bị độc lập trong nền huyết tương tại 3 mức nồng độ (thấp - LQC, trung bình - MQC, cao - HQC). Dung dịch chuẩn nội psilocin-d10 được thêm vào tất cả các mẫu với nồng độ cố định. Toàn bộ dung dịch chuẩn được bảo quản ở nhiệt độ - 70°C trong tủ âm sâu.

Phương pháp phân tích

Phương pháp phân tích được xây dựng dựa trên các điều kiện ban đầu như trình bày dưới đây, các điều kiện còn lại được khảo sát như trình bày trong phần kết quả nghiên cứu.

Điều kiện khối phổ: Trên cơ sở tham khảo tài liệu [7, 8, 13], nghiên cứu tiến hành khảo sát và lựa chọn nguồn ion hóa phun điện tử (ESI) với chế độ ion dương ESI(+) cho psilocin, psilocybin, 4-AcO-DMT, 4-OH-DiPT, psilocin-d10 và chế độ ion âm ESI(-) cho 4-HIAA.

Phân tích bằng nguồn ion hóa phun điện tử (ESI) ở chế độ theo dõi đa phản ứng (MRM) với các thông số khối phổ (ion mẹ, ion con và các điều kiện khối phổ) được tối ưu hóa trên phần mềm của thiết bị, sao cho tín hiệu thu được cao và ổn định.

Điều kiện sắc ký: Về pha tĩnh, trên cơ sở tham khảo tài liệu [9, 13], nghiên cứu khảo sát trên 2 cột BEH C18 và cột Kinetex® C18. Cột BEH sử

dụng công nghệ hạt lai cầu ethyl (chiếm 20%) giúp hầu như loại bỏ hiện tượng kéo đuôi pic của các hợp chất có tính base do triệt tiêu tương tác với nhóm silanol dư trên bề mặt silica, và hạt lai bền vững cho phép vận hành trong khoảng pH hoạt động rộng (1-12). Trong khi đó, cột Kinetex sử dụng công nghệ hạt xốp bề mặt (core-shell), bao gồm một lõi silica rắn được bao quanh bởi một lớp vỏ xốp mỏng, giúp rút ngắn quãng đường khuếch tán, giảm trở kháng chuyển khối và cải thiện hiệu năng sắc ký, đồng thời vẫn duy trì áp suất ngược tương đối thấp so với các cột LC truyền thống dùng hạt xốp hoàn toàn. Về pha động, hai loại dung môi phổ biến là ACN và MeOH, và hai loại dung dịch trong nước của acid formic và amoni format, phù hợp với LC-MS/MS được sử dụng. Các hệ pha động và gradient khác nhau được khảo sát để lựa chọn điều kiện tối ưu. Tốc độ dòng 0,2 mL/phút, thể tích tiêm mẫu 2 μ L.

Thẩm định phương pháp phân tích

Phương pháp phân tích được thẩm định theo hướng dẫn của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) (2018) với các chỉ tiêu: độ chọn lọc, khoảng tuyến tính, giới hạn phát hiện, độ đúng và độ chính xác, độ thu hồi, ảnh hưởng nền mẫu, độ ổn định, ảnh hưởng của độ pha loãng.

Kết quả nghiên cứu và bàn luận

Kết quả nghiên cứu

Xây dựng phương pháp

Khảo sát điều kiện khối phổ (MS/MS)

Việc tối ưu hóa điều kiện khối phổ được thực hiện bằng cách tiêm trực tiếp các dung dịch chuẩn đơn chất nồng độ 5 ng/mL vào hệ thống Sciex Triple Quad™ 7500.

Thực hiện tối ưu hóa các thông số nguồn ion hóa, bao gồm: điện thế phun, khí tạo sương và nhiệt độ nguồn (ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình bay hơi dung môi và tạo ion pha khí). Kết quả điều kiện khối phổ thu được như sau: nhiệt độ nguồn 500°C, điện thế phun 2000 V, áp suất khí nguồn 1 và 2 lần lượt là 60 psi và 70 psi.

Tối ưu hóa điều kiện khối phổ: Với mỗi chất phân tích, ion mẹ được xác định bằng cách quét

phổ toàn phần, sau đó năng lượng va chạm (CE) và thế năng thoát buồng va chạm (CXP) được khảo sát sự thay đổi cường độ các ion con tương ứng để lựa chọn 01 ion con có cường độ lớn nhất làm ion định lượng và 01-02 ion con khác làm ion định tính. Kết quả chi tiết về các thông số khối phổ được trình bày tại Bảng 1.

Bảng 1. Kết quả khảo sát điều kiện khối phổ

Tên chất	Mảnh mẹ (m/z)	Mảnh con (m/z)	CE (V)	CXP (V)
Psilocin	205,1184	58,027*	22	9
		160,007**	27	14
		115,001**	50	14
Psilocybin	285,046	205,051*	25	14
		115,015**	61	10
4-AcO-DMT	247,096	58,028*	31	7
		160,025**	36	18
4-OH-DIPT	261,126	160,034*	30	10
		114,084**	22	14
		114,998**	61	14
4-HIAA	190,006	130,989*	-34	-11
		146,002**	-20	-11
Psilocin-d10	215,141	66,076*	18	11
		164,052**	29	12

Ghi chú: *: ion định lượng; **: ion định tính

Khảo sát cột pha tĩnh

Nghiên cứu khảo sát với hai cột: BEH C18 (2,1×100 mm; 1,7 μ m) và Kinetex® C18 (2,1×100 mm; 1,7 μ m) sử dụng cùng điều kiện phân tích. Kết quả cho thấy, khi sử dụng cột Kinetex® C18, pic của psilocin, 4-HIAA và psilocybin có hiện tượng bị chệch. Trong khi đó, cột BEH C18 cho hình dạng pic cân xứng, gọn và cường độ tín hiệu cao hơn đáng kể đối với psilocybin, 4-AcO-DMT và 4-OH-DIPT. Do vậy, cột BEH C18 được lựa chọn cho các nghiên cứu tiếp theo.

Khảo sát thành phần pha động

Trên cơ sở tham khảo tài liệu [5, 7, 8, 11, 13], nghiên cứu khảo sát với bốn hệ dung môi pha động như sau:

Hệ (1): kênh A: HCOOH 0,1% trong nước và kênh B: HCOOH 0,1% trong MeOH.

Hệ (2): kênh A: HCOOH 0,1% trong nước và kênh B: HCOOH 0,1% trong ACN.

Hệ (3): kênh A: amoni format 5 mM (pH 3) và kênh B: ACN.

Hệ (4): kênh A: amoni format 5 mM (pH 3) và kênh B: MeOH.

Kết quả cho thấy sử dụng pha động chứa đệm amoni format (3, 4) hoặc methanol (1) khiến pic của đa số các chất bị chệch hoặc đáp ứng của 4-HIAA rất thấp. Hệ (2) cho pic sắc ký sắc nét, gọn và tách tốt các chất phân tích. Do vậy, hệ (2) (kênh A: H₂O + HCOOH 0,1% và kênh B: ACN + HCOOH 0,1%) được lựa chọn. Hình ảnh sắc ký đồ của 5 chất phân tích và chất chuẩn nội (IS) bằng hệ pha động (2) được trình bày trong Hình 1.

Khảo sát chương trình gradient

Từ hệ pha động được lựa chọn, tiến hành khảo sát các chương trình gradient khác nhau để lựa chọn kết quả tách các chất phân tích tốt cũng như thời gian phân tích không quá dài. Chương trình gradient pha động được lựa chọn, được trình bày trong Bảng 2.

Khảo sát điều kiện xử lý mẫu

Bảng 2. Chương trình gradient pha động

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng (mL/phút)	Pha động B (%)
0,0	0,2	10,0
0,5	0,2	10,0
5,0	0,2	70,0
5,5	0,2	90,0
7,5	0,2	90,0
7,6	0,2	10,0
10,0	0,2	10,0

Khảo sát kỹ thuật xử lý mẫu: Nghiên cứu tiến hành khảo sát 2 kỹ thuật xử lý: kết tủa protein kết hợp chiết lỏng-lỏng (PPT-LLE) và kỹ thuật kết tủa protein (PPT). Mẫu khảo sát là mẫu tự tạo chứa hỗn hợp chuẩn nồng độ 12,5 ng/mL trong huyết tương trắng. Mỗi quy trình được thực hiện lặp lại 3 lần. Quy trình phân tích và kết quả cụ thể như sau:

• Quy trình 1-3 (PPT-LLE): Hút 15 µL dung dịch acid ascorbic 0,1 M và 15 µL chuẩn nội psilocin-d10 400 ppb vào 300 µL mẫu huyết tương. Tiến hành kết tủa protein bằng 1,2 mL ACN, lắc vortex 30 giây và ly tâm 10.000

vòng/phút trong 3 phút. Hút 600 µL dịch trong sang một ống khác, thêm 600 µL dung môi hữu cơ. Các dung môi hữu cơ được sử dụng trong LLE cho các quy trình 1, 2 và 3 lần lượt là n-hexan, cloroform và dicloromethan. Lắc vortex 30 giây và ly tâm 10.000 vòng/phút trong 3 phút. Hút 600 µL lớp dung môi hữu cơ (lớp trên đối với n-hexan; lớp dưới đối với cloroform và dicloromethan), đem thổi khô bằng khí nitơ, sau đó hoàn nguyên bằng 250 µL dung môi pha động ACN:H₂O (1:1) và tiêm sắc ký.

• Quy trình 4 (PPT): Cho 15 µL dung dịch acid ascorbic 0,1 M và 15 µL chuẩn nội psilocin-d10 400 ppb vào 300 µL mẫu huyết tương. Tiến hành kết tủa protein bằng 1,2 mL ACN, lắc vortex 30 giây và ly tâm 10.000 vòng trong 3 phút. Hút 600 µL dịch trong, thổi khô bằng khí nitơ và hoàn nguyên bằng 250 µL dung môi pha động ACN:H₂O (1:1) và tiêm sắc ký.

Biểu đồ kết quả độ thu hồi trung bình (n=3) của các chất phân tích với cả bốn quy trình được trình bày ở Hình 2. Kết quả cho thấy quy trình 1 (PPT-LLE) không ghi nhận tín hiệu của các chất phân tích, trong khi các quy trình 2 và 3 (PPT-LLE) cho tỷ lệ thu hồi thấp và không ổn định. Quy trình 4 (PPT) mang lại tỷ lệ thu hồi cao và ổn định nhất với hầu hết các chất. Quy trình này lại đơn giản, tiết kiệm thời gian và chi phí, thân thiện môi trường hơn các quy trình 1-3. Do đó, quy trình 4 được lựa chọn cho các bước khảo sát tiếp theo.

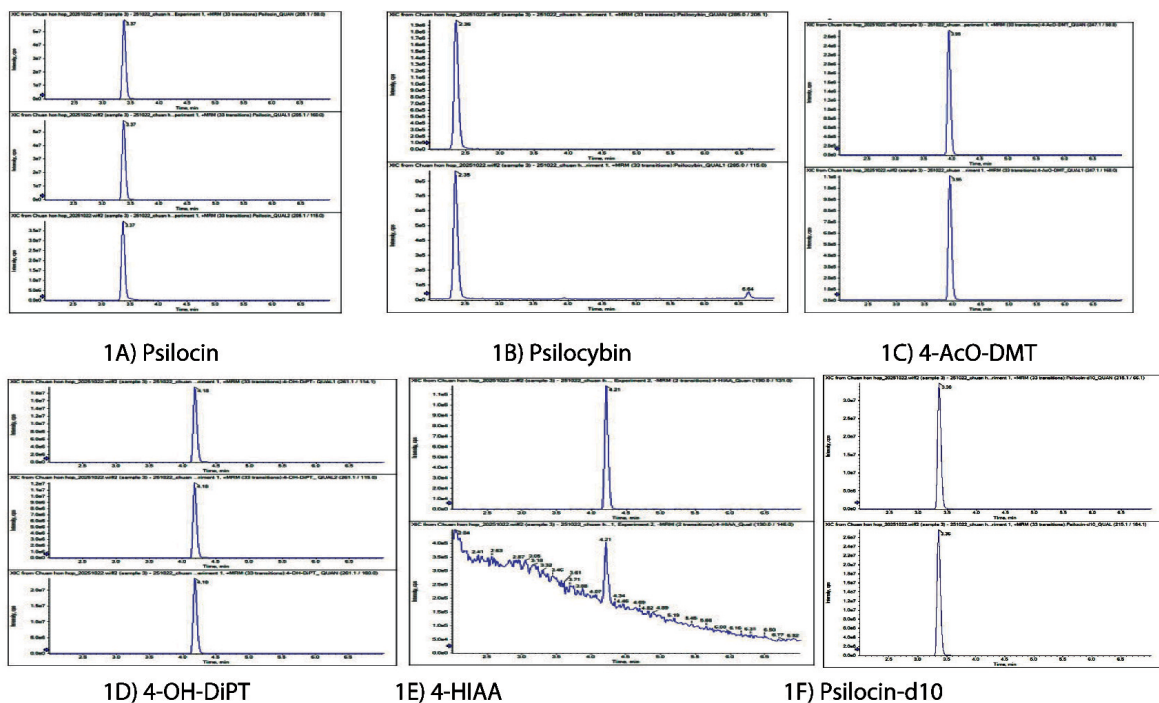
Khảo sát nồng độ chất chống oxy hóa: Do các hợp chất tryptamin thế vị trí số 4 (đặc biệt là psilocybin và 4-AcO-DMT) kém bền và dễ bị phân hủy bởi quá trình oxy hóa, nghiên cứu đã khảo sát việc bổ sung acid ascorbic (dễ bị oxy hóa) vào mẫu huyết tương trước khi xử lý, với vai trò như một chất chống oxy hóa [7, 13]. Nghiên cứu tiến hành thêm 15 µL dung dịch acid ascorbic ở các nồng độ từ 0,05 M đến 2 M (gần nồng độ bão hòa của acid ascorbic) vào 300 µL mẫu huyết tương, xử lý theo quy trình 4.

Kết quả cho thấy, khi không có acid ascorbic, đáp ứng của psilocybin và 4-AcO-DMT chỉ còn lần lượt là 30% và 10% so với đáp ứng của chất chuẩn trong dung môi cùng nồng độ. Khi nồng độ acid ascorbic tăng dần, đáp ứng của các chất được

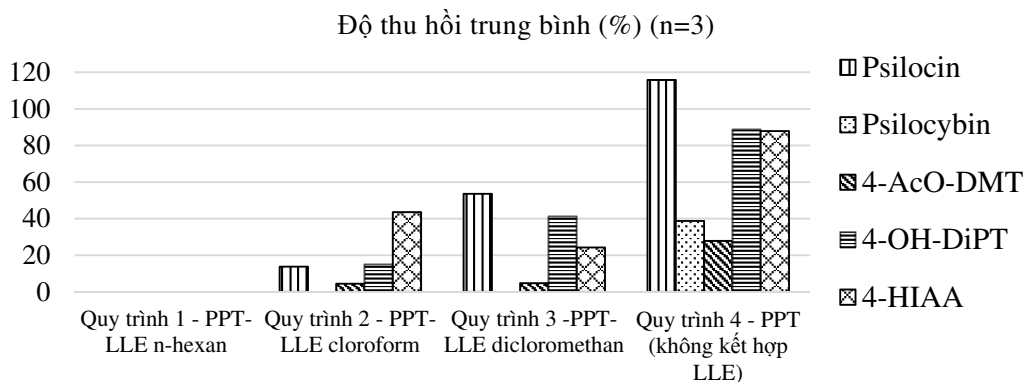
cải thiện rõ rệt. Khi sử dụng acid ascorbic nồng độ 1 M, diện tích pic của psilocin, psilocybin, 4-OH-DiPT và 4-HIAA đều đạt mức 80,0% - 120,0%, đáp ứng tốt yêu cầu phân tích. Có thể thấy không cần phải sử dụng đến nồng độ gần bão hòa 2 M, mà nồng độ 1 M đã đủ để giữ ổn định cho chất phân tích. Hơn nữa, so với nồng độ được sử dụng trong một số bài báo được tham khảo là 0,1 M, nồng độ được lựa chọn trong nghiên cứu này đã

cao hơn 10 lần [7, 13]. Do vậy, acid ascorbic nồng độ 1 M được lựa chọn làm chất ổn định mẫu trong quy trình xử lý.

Khảo sát thời điểm bổ sung chất chống oxy hóa: Về nguyên lý, acid ascorbic nên được thêm vào từ đầu, ngay sau khi lấy mẫu để đảm bảo các chất không bị phân hủy trong quá trình vận chuyển và bảo quản. Tuy nhiên, nếu có thể thêm chất chống oxy hóa ở giai đoạn trước khi xử lý



Hình 1. Sắc ký đồ các ion con được chọn của 5 chất nhóm tryptamin và chuẩn nội



Hình 2. Biểu đồ kết quả độ thu hồi trung bình của các chất nhóm tryptamin với các quy trình xử lý mẫu 1) PPT-LLE n-hexan; 2) PPT-LLE cloroform; 3) PPT-LLE dicloromethan và 4) PPT (không kết hợp LLE)

mẫu để đơn giản hóa cho quy trình lấy mẫu giám định, thì sẽ thuận tiện hơn cho việc triển khai giám định trong thực tế. Do vậy, việc bổ sung acid ascorbic được khảo sát tại hai thời điểm: (1) Trước khi bảo quản trong tủ lạnh/tủ âm sâu (ngay sau khi thu mẫu) - Quy trình 5 và (2) Sau khi bảo quản trong tủ lạnh/tủ âm sâu (ngay trước khi xử lý mẫu) - Quy trình 6.

Chuẩn bị hai lô mẫu huyết tương trắng thêm chất chuẩn: lô 1 được thêm acid ascorbic trước khi bảo quản, lô 2 được thêm acid ascorbic sau khi bảo quản, với cùng lượng như lô 1. Hai lô được bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 4-8°C và tủ âm sâu - 70°C trong 7 ngày và 21 ngày, sau đó rã đông mẫu (nếu cần). Phân tích mẫu trước và sau khi bảo quản. Kết quả được thể hiện qua % diện tích pic thu được của mẫu sau bảo quản so

với diện tích pic trong mẫu trước bảo quản được trình bày tại Bảng 3.

Kết quả cho thấy, việc bổ sung acid ascorbic ngay sau khi thu mẫu huyết tương (trước khi bảo quản - Quy trình 5) giúp cải thiện độ ổn định của các hoạt chất (đặc biệt là psilocybin và 4-AcO-DMT). Hiệu quả này được ghi nhận rõ rệt ở cả hai điều kiện bảo quản (4-8°C và - 70°C). Do vậy, cần bổ sung acid ascorbic trước khi bảo quản trong tủ lạnh/tủ âm sâu (ngay sau khi thu mẫu) để đảm bảo tính chính xác của kết quả phân tích.

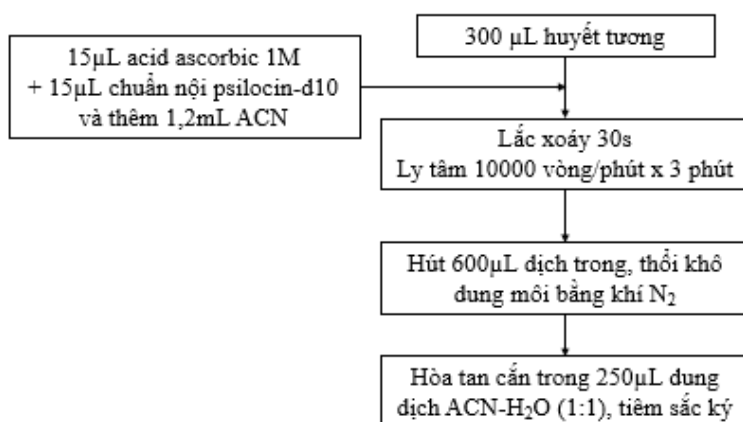
Như vậy quy trình 5 được lựa chọn làm quy trình xử lý mẫu, như mô tả tóm tắt trong sơ đồ Hình 3.

Thẩm định phương pháp

Quy trình phân tích được thẩm định theo hướng dẫn của US-FDA (2018) đối với phương

Bảng 3. Kết quả khảo sát thời điểm bổ sung acid ascorbic trước (Quy trình 5) hoặc sau (Quy trình 6) bảo quản mẫu trong tủ lạnh/ tủ âm sâu

Chất phân tích	% diện tích pic của mẫu sau bảo quản tủ lạnh 21 ngày so với mẫu trước bảo quản							
	Tủ lạnh 4-8°C				Tủ âm sâu -70°C			
	Quy trình 5		Quy trình 6		Quy trình 5		Quy trình 6	
	TB%	RSD%	TB%	RSD%	TB%	RSD%	TB%	RSD%
Psilocin	37,9	4,0	12,5	6,0	130	0,60	133	4,2
Psilocybin	52,3	15	—	—	11,9	11	53,3	3,8
4-AcO-DMT	17,2	10	—	—	29,3	2,5	39,1	1,0
4-OH-DIPT	43,9	3,3	26,6	14	110	12	111	4,2
4-HIAA	69,7	7,0	52,0	11	113	12	102	7,2



Hình 3. Sơ đồ quy trình xử lý mẫu huyết tương được lựa chọn cho định lượng các chất nhóm tryptamin thế vị trí 4

pháp phân tích trong dịch sinh học. Kết quả của các chỉ tiêu thẩm định được trình bày dưới đây.

Độ chọn lọc

Phân tích mẫu huyết tương trắng (blank), mẫu zero (mẫu huyết tương trắng thêm IS), mẫu huyết tương trắng thêm chuẩn đơn của các chất phân tích psilocin, psilocybin, 4-AcO-DMT, 4-OH-DiPT, 4-HIAA, mẫu huyết tương trắng thêm chuẩn hỗn hợp và chuẩn nội. Kết quả cho thấy, trên sắc ký đồ mẫu zero xuất hiện pic chất chuẩn nội, trên sắc ký đồ hỗn hợp chuẩn xuất hiện các pic tương ứng với pic của từng chất phân tích trong mẫu chuẩn đơn. Tại thời điểm tương ứng với thời gian lưu của chất phân tích, đáp ứng của từng mẫu blank, mẫu zero (nếu có) đều không lớn hơn 20,0% đáp ứng trung bình của mẫu tại nồng độ giới hạn định lượng dưới (LLOQ). Tại thời điểm tương ứng với thời gian lưu của IS, đáp ứng của từng mẫu blank đều không lớn hơn 5,0% đáp ứng trung bình của mẫu IS. Như vậy phương pháp đạt yêu cầu về độ chọn lọc theo hướng dẫn của US-FDA (2018).

Đường chuẩn và khoảng tuyến tính

Đường chuẩn được xây dựng tại 7 mức nồng độ cho từng chất: psilocin (0,050; 1,0; 5,0; 8,0; 10; 15; 20 ng/mL), psilocybin (0,10; 5,0; 10; 12; 25; 45; 60 ng/mL), 4-AcO-DMT và 4-HIAA (0,50; 5,0; 10; 15; 25; 45; 60 ng/mL), 4-OH-DiPT (0,10; 1,0; 5,0; 10; 15; 25; 30 ng/mL). Đường chuẩn sử dụng trọng số $1/x^2$. Kết quả thực nghiệm cho thấy tất cả các chất phân tích đều đạt giá trị $R^2 > 0,990$ (Bảng 4).

Giới hạn phát hiện (LOD)

Giới hạn phát hiện được thiết lập dựa trên tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu ($S/N \geq 3$), trong đó tín hiệu (S) là chiều cao pic của chất phân tích, còn nhiễu đường nền (N) được xác định từ dao động nền tại vùng lân cận thời gian lưu của pic chất phân tích. Giá trị LOD đạt được ở ngưỡng rất thấp, dao động từ 0,10 pg/mL đối với psilocin đến 67 pg/mL đối với psilocybin (Bảng 4), cho phép phát hiện ngay cả khi các tryptamin đã bị thải trừ, nồng độ trong mẫu sinh học còn lại nhỏ.

Độ thu hồi

Các mẫu kiểm tra chất lượng (QC) được chuẩn bị trong nền huyết tương tại ba mức nồng

độ cho từng chất: psilocin (0,15; 10; 15 ng/mL), psilocybin (0,30; 30; 45 ng/mL), 4-AcO-DMT và 4-HIAA (1,5; 30; 45 ng/mL), 4-OH-DiPT (0,30; 15; 25 ng/mL). Kết quả cho thấy tỷ lệ thu hồi của các chất ổn định và lặp lại tốt ở cả 3 mức nồng độ QC. Các chất psilocin, psilocybin, 4-OH-DiPT và 4-HIAA đều đạt tỷ lệ thu hồi cao, dao động từ 80,0% đến 120,0%, riêng 4-AcO-DMT có hiệu suất đạt khoảng 70,0%. Giá trị RSD% của độ thu hồi giữa các lần chiết đều nằm trong giới hạn cho phép ($<15,0\%$) (Bảng 4).

Ảnh hưởng nền mẫu

Kết quả cho thấy giá trị RSD% của tỷ số giữa hệ số ảnh hưởng nền mẫu của chất phân tích tại hai mức nồng độ LQC và HQC đều nhỏ hơn 15,0% đối với tất cả 05 hoạt chất, đáp ứng yêu cầu của US-FDA (Bảng 4).

Độ đúng và độ chính xác

Nghiên cứu được thực hiện tại 4 mức nồng độ (LLOQ, LQC, MQC, HQC) với 6 lần lặp lại cho mỗi mức trong 3 ngày khác nhau. Các mức nồng độ tương ứng với từng chất được trình bày trong phần Phương pháp nghiên cứu ở trên. Kết quả ghi nhận độ đúng trung bình nằm trong khoảng 85,0%-115,0% (riêng mẫu LLOQ đạt 80,0%-120,0%) và giá trị RSD% luôn dưới 15,0% ($LLOQ < 20,0\%$) cho cả thử nghiệm trong ngày và khác ngày, đáp ứng yêu cầu phân tích trong huyết tương (Bảng 4).

Độ ổn định

Do mẫu huyết tương trải qua nhiều điều kiện (xử lý, bảo quản ngắn hạn/dài hạn, chu kỳ đông - rã đông và quá trình phân tích), độ ổn định của chất phân tích được đánh giá bằng cách so sánh kết quả của mẫu sau bảo quản với mẫu mới chuẩn bị ($n=3$) tại các mức nồng độ LQC và HQC. Kết quả cho thấy dung dịch chuẩn gốc của tất cả các chất nhóm tryptamin ổn định trong 6 giờ ở điều kiện bảo quản ngăn đá tủ lạnh (-20°C). Các chất ổn định sau 3 chu kỳ đông - rã đông, ổn định 8 giờ trong buồng tiêm mẫu và 24 giờ ở $4-8^\circ\text{C}$. Khi bảo quản dài ngày ở -70°C , hầu hết các chất ổn định sau 1 tuần, ngoại trừ 4-AcO-DMT (nồng độ chỉ còn chưa tới 40% so với thời điểm ban đầu). Do đó, với 4-AcO-DMT, khuyến cáo nên phân tích mẫu sớm.

Ảnh hưởng của độ pha loãng

Nghiên cứu tiến hành pha loãng mẫu 10 lần bằng huyết tương trắng đối với mẫu có nồng độ cao. Kết quả cho thấy độ đúng trung bình đạt từ 90,0% đến 106,1% với giá trị RSD% nhỏ hơn 15,0% cho tất cả các chất phân tích.

Như vậy, kết quả thẩm định cho thấy phương pháp có độ chọn lọc cao, đường chuẩn tuyến tính trong khoảng nồng độ khảo sát, độ đúng và độ chính xác cao, phương pháp có độ nhạy cao với các chất phân tích, độ thu hồi của các chất nằm trong khoảng 60-120% và ổn định giữa các mức nồng độ.

Bàn luận

Nghiên cứu đã xây dựng và thẩm định thành công quy trình xác định đồng thời 04 dẫn xuất tryptamin thể vị trí số 4 (psilocin, psilocybin, 4-OH-DiPT, 4-AcO-DMT) cùng chất chuyển hóa quan trọng 4-HIAA trong huyết tương bằng LC-MS/MS. Đây là báo cáo đầu tiên ở Việt Nam thiết lập được một phương pháp phân tích cả tiền chất, hoạt chất chính và sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của nhóm này, cho phép theo dõi chu trình được động học trong giám định độc chất.

Về việc lựa chọn chất chuẩn nội, nghiên cứu sử dụng chuẩn nội psilocin-d10 cho nhóm chất phân tích do có cấu trúc tương tự (thuộc nhóm tryptamin thể vị trí 4) và thời gian lưu gần với các chất phân tích. Tín hiệu của chuẩn nội tại nồng độ lựa chọn cho thấy độ ổn định tốt, pic sắc ký rõ ràng và đối xứng, không bị ảnh hưởng đáng kể bởi nền mẫu, phù hợp cho mục đích hiệu chỉnh sai số trong quá trình phân tích. Mặc dù việc sử dụng chuẩn nội đồng vị riêng cho từng chất có thể cải thiện độ chính xác tốt hơn; tuy nhiên, điều này thường bị hạn chế bởi chi phí cao và tính sẵn có của các chất chuẩn đồng vị.

Phân tích các chất có tính base như tryptamin bằng sắc ký lỏng pha đảo có thể gặp vấn đề hình dạng pic không cân xứng do tương tác thứ cấp giữa nhóm silanol trong pha tĩnh và nhóm amin. Cả hai cột khảo sát đều sử dụng pha tĩnh C18 (octadecylsilan), phù hợp để tách các hợp chất có độ phân cực khác nhau, từ trung bình đến cao, như các dẫn xuất tryptamin. Cột BEH C18 với vật liệu hạt lai có khả năng giảm tương tác silanol, trong khi cột Kinetex C18 sử dụng công nghệ hạt xếp

bề mặt với ưu điểm về hiệu năng sắc ký. Trong nghiên cứu này, kết quả thực nghiệm cho thấy cột BEH C18 tạo ra các pic cân xứng hơn và tín hiệu cao hơn so với cột Kinetex C18, do vậy cột BEH C18 phù hợp hơn đối với các chất tryptamin trong điều kiện phân tích đã khảo sát [15, 16].

Về điều kiện khối phổ, việc chuyển đổi giữa chế độ ion dương và ion âm (ESI+ cho các tryptamin và ESI- cho 4-HIAA) là cần thiết vì 4-HIAA có nhóm acid carboxylic nên dễ dàng khử proton để tạo thành ion $[M-H]^-$, cho đáp ứng tốt hơn ở chế độ ion âm, giúp giảm nhiễu nền và tăng độ nhạy. Trong khi đó, các tryptamin còn lại chứa nhóm amin có tính base, dễ proton hóa tạo ion $[M+H]^+$ nên được phân tích ở chế độ ion dương (ESI+).

Trong khảo sát xử lý mẫu, kết quả thực nghiệm cho thấy kỹ thuật chiết lỏng-lỏng cho kết quả độ thu hồi thấp và không ổn định bằng kết tủa protein huyết tương. Điều này có thể giải thích dựa trên cấu trúc của nhóm tryptamin thể vị trí số 4. Trong phân tử tryptamin có các nhóm chức phân cực cao như hydroxyl và phosphat, do đó các ma túy nhóm tryptamine tan không tốt trong các dung môi hữu cơ kém phân cực như n-hexan, dicloromethan hay cloroform nên quy trình chiết LLE không cho hiệu suất thu hồi cao trong các dung môi này. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu không tiếp tục nghiên cứu thêm chiết LLE với các dung môi khác, do quy trình kết tủa protein (PPT) kết hợp cô khô bằng khí nitơ đã cho độ thu hồi đạt yêu cầu. Ứng dụng này cũng yêu cầu định tính chính xác, chứ không yêu cầu độ đúng và độ chính xác quá khắt khe, nên quy trình đơn giản bằng PPT phù hợp với yêu cầu phân tích nhanh trong giám định NPS.

Việc tối ưu hóa nồng độ và thời điểm bổ sung chất chống oxy hóa cũng là một ưu điểm của nghiên cứu, để đảm bảo phát hiện được sự có mặt của các ma túy trong mẫu, đặc biệt với các mẫu ở nồng độ thấp, tránh nguy cơ dương tính giả do chất phân tích bị phân hủy. Mặc dù Schüller (2023) và Eklund (2025) đã đề xuất sử dụng acid ascorbic để bảo quản mẫu [5, 11], nhưng các nghiên cứu này chưa cung cấp dữ liệu thực nghiệm về nồng độ tối ưu. Kết quả của nghiên cứu này xác định nồng độ acid ascorbic 1 M

Bảng 4. Tổng hợp kết quả một số tiêu chí thẩm định phương pháp

Tiêu chí		Psilocin	Psilocybin	4-AcO-DMT	4-OH-DiPT	4-HIAA		
LOD	Nồng độ (pg/ mL)	0,10	67	1,0	2,0	25		
LLOQ	Nồng độ (ng/ mL)	0,050	0,10	0,50	0,10	0,50		
Đường chuẩn	Khoảng tuyến tính (ng/ mL)	0,050–20	0,10–60	0,50–60	0,10–30	0,50–60		
	PT đường chuẩn	y = 1,2074x + 0,00404	y = 0,0631x + 0,000028	y = 0,3782x - 0,001160	y = 1,5457x - 0,001080	y = 0,0077x + 0,000037		
	R ²	0,993	0,992	0,990	0,994	0,992		
Độ thu hồi (%)	LQC	% thu hồi	99,6	88,9	61,2	101	98,9	
		RSD%	9,3	6,5	13	6,5	7,1	
	MQC	% thu hồi	102	89,3	67,0	99,7	107	
		RSD%	9,2	2,7	5,7	9,5	3,7	
	HQC	% thu hồi	112	94,5	69,1	112	105	
		RSD%	2,6	6,0	9,8	1,3	5,7	
Ảnh hưởng nền mẫu	LQC	% thu hồi	102	105	96,7	98,3	105	
		RSD%	4,2	6,7	2,8	4,3	9,6	
	HQC	% thu hồi	107	104	99,7	97,7	109	
		RSD%	4,8	7,7	3,5	4,0	5,6	
Độ đúng, độ chính xác trong ngày (n=6)	LLOQ	% thu hồi	101	101	94,9	101	97,2	
		RSD%	6,4	5,3	8,0	5,8	7,2	
	LQC	% thu hồi	102	100	103	101	105	
		RSD%	7,8	5,3	5,3	11	4,7	
	MQC	% thu hồi	97,0	101	102	103	99,5	
		RSD%	8,3	4,9	9,1	6,2	5,4	
	HQC	% thu hồi	92,9	101	97,3	101	102	
		RSD%	9,0	6,9	6,5	6,7	7,2	
	Độ đúng, độ chính xác khác ngày (n=18)	LLOQ	% thu hồi	103	98,6	95,2	106	103
			RSD%	6,2	9,6	5,8	6,8	11
LQC		% thu hồi	102	99,5	93,0	101	108	
		RSD%	6,2	7,6	4,3	8,4	5,0	
MQC		% thu hồi	104	95,8	99,4	108	99,5	
		RSD%	7,0	4,4	7,8	6,7	6,2	
HQC		% thu hồi	99,7	102	103	99,6	101	
		RSD%	8,5	6,5	7,4	6,9	5,3	

(nồng độ acid ascorbic trong dung dịch sau xử lý mẫu là khoảng 0,024 M) là ngưỡng bảo vệ hiệu quả nhất, ngăn chặn sự sụt giảm diện tích pic của psilocybin và đặc biệt là sự thủy phân nhanh chóng của 4-AcO-DMT thành psilocin bởi enzyme esterase trong huyết tương.

Về độ nhạy của phương pháp, giới hạn định lượng (LLOQ) đạt mức 0,050 - 0,50 ng/mL, tốt hơn hẳn so với các công bố gần đây. Điển hình,

nghiên cứu của Pego và cộng sự (2025) có LLOQ cho psilocybin chỉ ở mức 5 ng/mL [13], trong khi Kolaczynska (2021) đạt 2,5 ng/mL cho 4-HIAA [7]. Độ nhạy vượt trội của phương pháp này, kết hợp với thời gian phân tích ngắn (10 phút), cho phép phát hiện chính xác các đối tượng sử dụng “nấm thức thần” hoặc tryptamin tổng hợp ngay cả ở nồng độ vết, góp phần nâng cao tính khả thi trong ứng dụng giám định ma túy.

Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng được quy trình định lượng đồng thời 04 chất ma túy nhóm tryptamin thể vị trí số 4 (psilocin, psilocybin, 4-OH-DiPT, 4-AcO-DMT) và chất chuyển hóa 4-HIAA trong huyết tương bằng kỹ thuật LC-MS/MS. Quy trình xử lý mẫu sử dụng kỹ thuật kết tủa protein bằng ACN, kết hợp cô khô dưới dòng khí nitơ và ổn định bằng bổ sung thêm acid ascorbic 1 M đã chứng minh được hiệu quả phân tích và duy trì độ ổn định tối ưu cho các chất phân tích. Phương pháp đã được thẩm định đầy đủ theo hướng dẫn của US-FDA (2018), đạt yêu cầu về độ chọn lọc, khoảng tuyến tính ($R^2 \geq 0,990$), độ đúng và độ chính xác với giới hạn định lượng (LLOQ) đạt

ngưỡng rất thấp (0,050 - 0,50 ng/mL, tùy theo từng chất), khẳng định tính khả thi và tin cậy cao trong ứng dụng giám định ma túy.

Xung đột lợi ích

Không.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được tài trợ bởi Đề tài Khoa học và công nghệ mã số MT.2023.C09.9 - Thuộc chương trình Nghiên cứu, ứng dụng khoa học và công nghệ trong phòng chống tội phạm ma túy của Bộ Công an giai đoạn 2020-2025, và được thực hiện tại Trung tâm Giám định Ma túy, Viện Khoa học Hình sự, Bộ Công an.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rickli A, Moning OD, Hoener MC, Liechti ME. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(8):1327-37.
2. Winstock A, Barratt M, Maier L, Ferris J. Global Drug Survey (GDS). Available from: <https://www.globaldrugsurvey.com/gds-2020-psychedelics-report/> [assessed 2026 Apr 21].
3. Government of Vietnam. Decree No. 73/2018/ND-CP on lists of narcotic substances and precursors. Hanoi: Government of Vietnam; 2018.
4. Government of Vietnam. Decree No. 60/2020/ND-CP amending lists of narcotic substances and precursors enclosed with Decree No. 73/2018/ND-CP. Hanoi: Government of Vietnam; 2020.
5. Eklund J, Bremberg U, Larsson J, Torkelson E, Wennerberg J, Zandelin S, et al. Synthesis and in vitro profiling of psilocin derivatives: Improved stability and synthetic properties. *J Med Chem*. 2025;68(7):7153-65.
6. Otto ME, van der Heijden KV, Schoones JW, van Esdonk MJ, Borghans LG, Jacobs GE, et al. Clinical pharmacokinetics of psilocin after psilocybin administration: A systematic review and post-hoc analysis. *Clin Pharmacokinet*. 2025;64(1):53-66.
7. Kolaczynska KE, Liechti ME, Duthaler U. Development and validation of an LC-MS/MS method for the bioanalysis of psilocybin's main metabolites, psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid, in human plasma. *J Chromatogr B*. 2021;1164:122486.
8. Meyer MR, Caspar A, Brandt SD, Maurer HH. A qualitative/quantitative approach for the detection of 37 tryptamine-derived designer drugs, 5 β -carbolines, ibogaine, and yohimbine in human urine and plasma using standard urine screening and multi-analyte approaches. *Anal Bioanal Chem*. 2014;406(1):225-37.
9. Świątek S, Czyrski A. Analytical methods for determining psychoactive substances in various matrices: a review. *Crit Rev Anal Chem*. 2026;56(1):76-102.
10. Feigel B, Adamowicz P, Wybraniec S. Recent advances in analysis of new psychoactive substances by means of liquid chromatography coupled with low-resolution tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem*. 2024;416(1):107-24.
11. Schüller M, McQuade TAP, Bergh MSS, Pedersen-Bjergaard S, Øiestad EL. Determination of tryptamine analogs in whole blood by 96-well electromembrane extraction and UHPLC-MS/MS. *Talanta Open*. 2023;7:100171.
12. Kikura-Hanajiri R, Hayashi M, Saisho K, Goda Y. Simultaneous determination of nineteen hallucinogenic tryptamines/ β -calbolines and phenethylamines using gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography-electrospray ionisation-mass spectrometry. *J Chromatogr B*. 2005;825(1):29-37.
13. Pego AMF, Schoffner M, Sammeta VR, Naeem M, Manke DR, Chadeayne A, et al. Development and validation of an analytical method for the determination of select 4-position ring-substituted tryptamines in plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Anal Toxicol*. 2025;49(6):376-83.
14. Hà TN, Dung NT, Bình NN, Trường NX, Hạnh BTH, Linh NTT, et al. Xây dựng phương pháp định lượng psilocin và psilocybin trong huyết tương người bằng LC-MS/MS. *TNU J Sci Technol*. 2026;231(5):144-52.
15. Hong P, Koza S, Bouvier ES. A review size-exclusion chromatography for the analysis of protein biotherapeutics and their aggregates. *J Liq Chromatogr Relat Technol*. 2012;35(20):2923-50.
16. Gritti F, Guiochon G. Band broadening in fast gradient high-performance liquid chromatography: application to the second generation of 4.6 mm ID silica monolithic columns. *J Chromatogr A*. 2012;1238:77-90.