

## XÁC ĐỊNH ĐU LƯỢNG CÁC DƯỢC CHẤT KHÁNG VIÊM KHÔNG STEROID TRONG MẪU NƯỚC SÔNG CẦU VÀ NƯỚC MẶT TẠI HÀ NỘI BẰNG PHƯƠNG PHÁP UPLC-MS/MS

Đến tòa soạn 03-10-2022

Nguyễn Thị Thu<sup>1</sup>, Dương Thị Quỳnh Mai<sup>1</sup>, Phạm Thị Thu Hoài<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thảo<sup>1</sup>, Chu Đình Bình<sup>1</sup>, Vũ Cẩm Tú<sup>2</sup>, Bùi Văn Hoi<sup>\*2</sup>

1. Trường Đại học Bách Khoa Hà Nội, Số 1 Đại Cồ Việt, Hà Nội

2. Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội, Số 18 Hoàng Quốc Việt, Hà Nội

\*Email: bui-van.hoi@usth.edu.vn

### SUMMARY

#### DETERMINATION OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY RESIDUALS IN SURFACE WATER COLLECTED FROM CAU RIVER AND HANOI USING ULTRA-HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY – TANDEM MASS SPECTROMETRY (UPLC-MS/MS)

*In this work, four non-steroidal anti-inflammatory pharmaceutical products in surface water were analyzed by UPLC-MS/MS. Non-steroidal anti-inflammatory pharmaceutical products in surface water were pre-concentrated on a mix-mode cation exchange cartridge. The analytes were then separated on the BEH column utilizing a gradient of methanol and water containing ammonium acetate. The analytes were detected by multi-reaction monitoring mode in tandem mass spectrometry employing negative electrospray ionization. As a result, the repeatability of the retention times and peak areas were below 0.13% and 3.42%, respectively. The method's detection limit was achieved from 0.021 µg/L to 0.192 µg/L. Recoveries were from 78 to 110% and fell in the acceptable range according to AOAC. Finally, the developed method was applied to analyze these compounds in the surface water. The analyzed results showed that only ibuprofen and diclofenac were detected in the surface water collected from Hanoi.*

**Keywords:** NSAIDs, UPLC-MS/MS, validation, surface water, extraction recovery

### 1. GIỚI THIỆU CHUNG

Thuốc kháng viêm không steroid là các hợp chất hữu cơ được sử dụng rất rộng rãi trong điều trị. Phổ biến trong các hợp chất kháng viêm không steroid là ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib, indomethacin... Bên cạnh đó, việc sử dụng thuốc không kiểm soát cũng là một nguyên nhân gây ra các hiệu ứng kháng thuốc, đặc biệt nghiêm trọng là xuất hiện một số chủng vi khuẩn kháng kháng sinh. Nguồn gốc phát thải của các chất kháng viêm trong nước mặt và nước thải do nhiều nguồn khác nhau. Tuy nhiên

các hoạt động có liên quan tới sử dụng thuốc kháng viêm trong điều trị là nguồn đóng góp chính, đặc biệt trong đại dịch COVID 19 [1]. Có nhiều phương pháp phân tích các chất kháng viêm trong nước mặt như HPLC-UV[2], HPLC-FLD[3], điện di mao quản[4], GC MS sau khí dẫn xuất[5], LC-MS/MS[6–8]. Tuy nhiên do độ chọn lọc, độ nhạy cao, thời gian phân tích ngắn nên phương pháp UPLC-MS/MS được dùng phổ biến nhất khi phân tích các chất phân cực, đặc biệt là khi phân tích đa dư lượng các chất kháng sinh, kháng khuẩn và các chất kháng

viêm [9]. Bên cạnh đó, sử dụng cột tách có kích thước hạt nhỏ, hiệu quả tách được cải thiện và giảm thiểu dung môi hữu cơ sử dụng trong pha động[10]. Mục tiêu chính của nghiên cứu này là phát triển phương pháp sắc ký lỏng siêu hiệu năng cao (UPLC) kết hợp với phổ khối hai lần (MS/MS) để phân tích 04 chất kháng viêm trong nước mặt bao gồm diclofenac sodium, ketoprofen, naproxen, ibuprofen do 4 chất này được sử dụng phổ biến và thường xuất hiện trong các mẫu nước mặt và trong mẫu nước sinh hoạt [11, 12]. Mẫu phân tích được xử lý bằng chiết pha rắn sử dụng cột chiết đa cơ chế, dựa trên lực tương tác của chất phân tích với pha tĩnh của cột chiết hoặc cân bằng hóa học trao đổi ion. Các loại cột chiết làm giàu thường được sử dụng như cột HLB (hydrophilic – lipophilic balance), cột SCX (strong cation exchange), cột MCX (mix-mode cation exchange) và cột C18 (reserved phase) ... Chất phân tích sau đó được tách bằng cột tách sắc ký siêu hiệu năng cao và nhận biết bằng phổ khối hai lần với chế độ ion hóa phun điện âm (-ESI). Các đại lượng đặc trưng của phương pháp phân tích như khoảng tuyến tính, giới hạn phát hiện, giới hạn định lượng, độ lặp lại, hiệu suất thu hồi... được khảo sát, đánh giá. Sau đó phương pháp phân tích được áp dụng để phân tích các mẫu nước mặt bao gồm nước sông và nước hồ.

## 2. THỰC NGHIỆM

### 2.1. Hóa chất

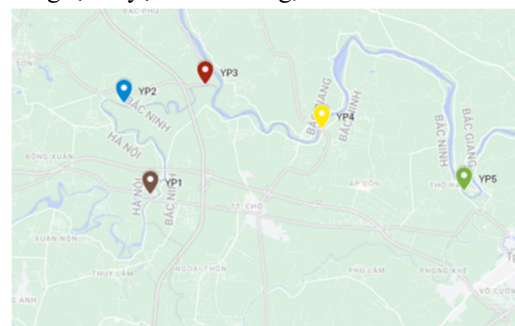
Diclofenac sodium (DCF,  $\geq 98.5\%$ ), ketoprofen (KTF,  $\geq 98.0\%$ ), naproxen (NPX,  $98.0\%$ ), ibuprofen (IBF,  $\geq 98.5\%$ ),  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ , HCl được mua từ Sigma-Aldrich (Singapore). Các dung môi methanol, ethylacetate, acetone và acetonitrile được mua từ hãng fischer

Cột chiết MCX (mix-mode cation exchange, 60mg, 3 mL) mua từ hãng Waters, Mỹ. Máy đo pH model SensIO 3, hãng Hach, Mỹ. Dung dịch chuẩn được chuẩn bị bằng cách cân chính xác lượng chất chuẩn trên và hòa tan trong methanol. Dung dịch chuẩn của các chất phân tích được bảo quản ở  $-20^\circ\text{C}$  trong các lọ thủy tinh tối màu. Methanol, ammonium acetate (loại tinh khiết cho LC-MS) được mua từ Sigma-Aldrich (Singapore). Pha động được chuẩn bị

bằng cách hòa tan ammonium acetate trong methanol hoặc nước siêu sạch (Simplicity®UV, Milipore, Pháp). Pha động được siêu âm loại khí hòa tan trước khi dùng. Các hằng số cân bằng nhiệt động học của 4 chất phân tích như  $\text{pK}_a$  và  $\text{pK}_{ow}$  được liệt kê trong Bảng 1.

### 2.2. Địa điểm lấy mẫu

Mẫu nước được thu thập ở sông Cầu chảy qua huyện Yên Phong, Bắc Ninh nơi có nhiều khu công nghiệp, nhà máy sản xuất, mật độ dân cư đông. Do đó, lượng thuốc hạ sốt, giảm đau và kháng viêm có thể được sử dụng nhiều trong đại dịch COVID19 và nước mặt của các hồ ở khu vực Hà Nội và các tỉnh lân cận. Mẫu được thu thập, mã hóa và giữ trong chai nhựa (1L) đã được rửa sạch bằng nước siêu tinh khiết trong phòng thí nghiệm và tráng bằng mẫu tại hiện trường. Các mẫu sau khi lấy sẽ được lọc qua màng lọc GF/F (Whatman,  $\phi \leq 0,7 \mu\text{m}$ ). Mẫu sau lọc được bảo quản ở  $4^\circ\text{C}$  và phân tích ngay sau khi lấy mẫu hoặc được bảo quản ở  $-80^\circ\text{C}$  nếu chưa phân tích. Các mẫu phân tích được lấy và bảo quản theo tiêu chuẩn Việt Nam 6663-6:2018. Hình 1 minh họa các điểm lấy mẫu nước sông tại huyện Yên Phong, Bắc Ninh.



Hình 1. Các điểm lấy mẫu tại Sông Cầu, Yên Phong, Bắc Ninh

Mẫu phân tích được xử lý bằng phương pháp chiết pha rắn như đã trình bày trong nghiên cứu trước[13] với một số thay đổi cho phù hợp với nền mẫu nước mặt. Quy trình xử lý mẫu phân tích bằng cột chiết pha rắn có thể tóm tắt như sau: 200 mL mẫu phân tích được thêm  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  với nồng độ dung dịch cuối cùng là  $0,01\%$ , sử dụng HCl 1M để điều chỉnh về pH 2,0 dùng máy đo pH. Sau đó mẫu phân tích được nạp vào cột chiết pha rắn MCX đã được hoạt hóa trước bằng 3mL methanol và 3mL

nước pH 2. Sau nạp mẫu, cột chiết được rửa tạp bằng 5 mL hỗn hợp H<sub>2</sub>O/methanol (95/5, V/V). Sau đó cột chiết được thổi khô dưới dòng khí N<sub>2</sub> trong 45 phút để loại bỏ hết vết nước còn lưu trên cột. Chất phân tích sau đó được rửa giải bằng 3 mL ethylacetate, 3 mL ethyl acetate/acetone (50/50, v/v) và 3 mL methanol + 5% dung dịch đệm 2M ammonium acetate. Dịch mẫu sau rửa giải được cô cạn dưới dòng khí N<sub>2</sub> ở 50°C và hòa tan lại trong 1mL hỗn hợp nước – methanol (90/10, v/v), lọc qua màng lọc 0,22 µm bằng cellulose tái sinh, chuyển vào vial dùng cho LC. Chất phân tích có trong mẫu được định lượng bằng UPLC-MS/MS sử dụng điện tích píc.

## 2.2. Thiết bị

Máy sắc ký lỏng siêu hiệu năng cao (ACQUITY UPLC, H-class, Waters, Mỹ) bao gồm hệ thống bơm bốn kênh dung môi, bộ lấy mẫu và bộ khử khí hòa tan trong dung môi tự động, bộ ổn nhiệt cho cột tách kết hợp với phổ khối hai lần (Model XevoTQD, Waters, USA). Phần mềm điều khiển thiết bị UPLC – MS/MS: MassLynx version 4.2 (Waters, USA) dùng để điều khiển, thu nhận và xử lý số liệu. Độ ổn định và độ nhạy của MS/MS được kiểm tra định kì bằng dung dịch hiệu chuẩn mã số 700006006-4 (Waters, USA). Các chất phân tích được tách trên cột tách pha đảo Waters BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 mm x 50 mm) kem theo cột bảo vệ C18 (3,5 µm, 2,1 mm x 10 mm) sử dụng chương trình pha động. Pha động bao gồm hai kênh là methanol (pha B) và nước (pha A), cả hai kênh chứa ammonium acetate 2mM. Chương trình pha động được cài

đặt như sau: pha động được bắt đầu với 95% pha A, tỉ lệ pha B được tăng dần từ 5% đến 70% ở 15 phút. Thành phần pha động được giữ nguyên ở điều kiện này trong 2 phút trước khi được đổi về thành phần như ban đầu để tái cân bằng lại trong 3 phút. Tổng thời gian tách sắc ký là 20 phút. Tốc độ pha động là 0,3 mL/phút, thể tích mẫu bơm là 10 µL. Nhiệt độ cột tách là 35°C, nhiệt độ buồng chứa mẫu là 10°C. Các chất phân tích được phát hiện và định lượng trên phổ khối hai lần ở chế độ ion hóa âm và ghi phổ ở chế độ MRM (multiple reaction monitoring). Các thông số của nguồn ion hóa đã được khảo sát và tối ưu hóa như sau: thế ion hóa -2,6 kV, nhiệt độ hóa hơi dung môi 400°C, tốc độ khí loại dung môi 800L/h. Các thông số liên quan tới phổ khối hai lần như các điều kiện hoạt động của nguồn ion hóa, các ion đo, năng lượng phân mảnh (va chạm)... được khảo sát và tối ưu hóa. Các thông số này được liệt kê trong Bảng 1. Hai bước chuyển từ ion mẹ thành ion con có cường độ cao nhất được lựa chọn trong chế độ MRM, bước chuyển có cường độ cao nhất chọn để định lượng (in đậm trong Bảng 1), bước chuyển còn lại dùng để khẳng định. Giới hạn phát hiện (MDL) và giới hạn định lượng (MQL) của phương pháp được thực hiện theo phương pháp thêm chuẩn vào nền mẫu thực sau đó xử lý và phân tích bằng UPLC-MS/MS. MDL và MQL được xác định tại nồng độ chất phân tích cho tỉ số S/N tương ứng là 3 và 10. Trong đó S là chiều cao pic, N là nhiễu đường nền được định nghĩa theo được điển Châu Âu [14]

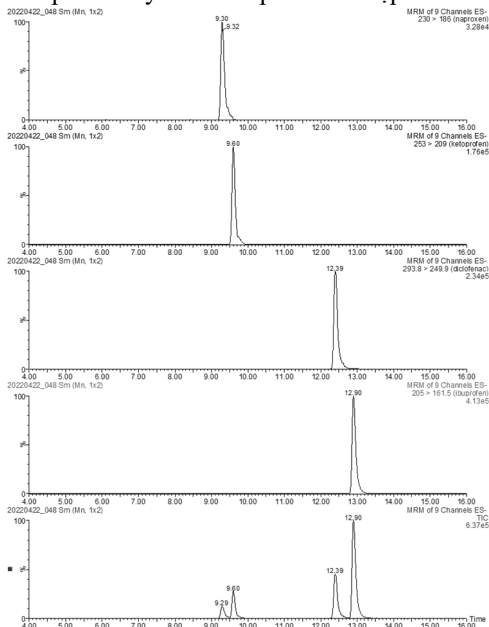
*Bảng 1. Các hằng số cân bằng và điều kiện tối ưu để nhận biết chất phân tích bằng ESI-MS/MS*

TT	Chất phân tích	pK <sub>a</sub>	pK <sub>ow</sub>	t <sub>r</sub> (phút)	Chế độ ion hóa	Mảnh mẹ (m/z)	Mảnh con (m/z)	CV (V)	CE (eV)
1	NPX	4,20	3,20	9,3	-ESI	230,0	<b>186,0</b> 170,0	30 30	6 30
2	KTF	4,50	3,12	9,6	-ESI	253,0	<b>209,0</b> <b>249,0</b>	25 25	5 20
3	DCF	4,15	4,51	12,4	-ESI	293,8	213,0	25	10
4	IBF	4,91	3,97	12,9	-ESI	205,0	<b>161,5</b>	24	6

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1. Tối ưu các điều kiện tách và nhận biết chất phân tích bằng UPLC-MS/MS

Trong nghiên cứu này, cột tách pha đảo BEH-C<sub>18</sub> được sử dụng để tách các chất kháng viêm. Các loại dung môi với các tỉ lệ khác nhau đã được đưa vào khảo sát. Hơn nữa, việc đưa thêm dung dịch đệm ammonium acetate 2mM sẽ giúp tăng cường khả năng ion hóa chế độ ESI- và làm cho các chân pic trở nên gọn hơn, không bị kéo dài. Khi không sử dụng ammonium acetate thì hệ số bất đối xứng của pic sắc ký của naproxen, ketoprofen, diclofenac và ibuprofen tương ứng là 3,29, 5,00, 5,00 và 5,20. Ngược lại khi sử dụng thêm ammonium acetate 2mM thì hệ số bất đối xứng của pic sắc ký của naproxen, ketoprofen, diclofenac và ibuprofen tương ứng là 1,56, 1,33, 1,57 và 1,37. Nếu sử dụng hàm lượng ammonium cao hơn, hiện tượng kéo đuôi pic sắc ký có giảm hơn nhưng tín hiệu phân tích (diện tích pic) giảm. Thêm vào đó tần suất làm sạch nguồn ion hóa cũng tăng lên. Do đó nồng độ ammonium acetate được chọn ở 2 mM trong cả hai kênh dung môi cho các thí nghiệm tiếp theo. Do sử dụng ammonium acetate trong cả hai kênh nên pH của pha động là 6.8. Với pH của pha động này, quá trình ion hóa âm của chất phân tích tốt, đảm bảo độ nhạy cao. Hình 2 biểu diễn sắc ký đồ của 4 chất kháng viêm, có thể thấy rõ 4 chất phân tích được tách rời hoàn toàn ra khỏi nhau, không bị chồng chập và độ rộng chân pic sắc ký của chất phân tích hẹp.



Hình 2. Sắc đồ tách các chất kháng viêm bằng UPLC-MS/MS

#### 3.2. Các đại lượng đặc trưng của phương pháp phân tích

##### Độ chọn lọc

Trong phương pháp phân tích có sử dụng phổ khối lượng, độ chọn lọc của phương pháp phân tích được định nghĩa thông qua số điểm nhận dạng (identification points, IPs) như theo qui chuẩn về xác nhận giá trị sử dụng phương pháp phân tích của cộng đồng chung châu Âu. Trong nghiên cứu này, hai chất NPX, DCF có số điểm IPs là 4 còn hai chất còn lại có số điểm IPs là 2,5. Bên cạnh đó nhằm chứng minh độ chọn lọc. Mẫu trắng được chuẩn bị bằng cách sử dụng nước siêu sạch thay cho mẫu phân tích và thực hiện toàn bộ qui trình phân tích mà không cho tín hiệu của chất phân tích, mẫu thêm chuẩn phải có tín hiệu chất phân tích tại thời gian lưu tương ứng với thời gian lưu trên mẫu chuẩn. Sự có mặt của chất phân tích trong mẫu thực được xác nhận thông qua ba yếu tố: xuất hiện pic trùng thời gian lưu của chất chuẩn, sự xuất hiện đồng thời của ion mẹ, ion con và tỉ lệ tương đối của hai ion trên với độ không đảm bảo đo đáp ứng yêu cầu cho trước. Bên cạnh đó, trong mẫu trắng không xuất hiện pic sắc ký tại cùng thời gian lưu của chất chuẩn, trong mẫu thêm chuẩn, xuất hiện các pic rõ nét của các chất chuẩn. Do đó, có thể kết luận là độ chọn lọc của phương pháp UPLC-MS/MS dùng cho phân tích dư lượng chất kháng viêm trong nghiên cứu này đạt yêu cầu theo tiêu chuẩn và được áp dụng vào phân tích các dược chất kháng viêm trong nước mắt. Bên cạnh đó, thời gian đo của các bước chuyển khối cũng là một yếu tố quan trọng có ảnh hưởng tới độ không đảm bảo đo (thông qua số điểm đo / pic sắc ký) và độ nhạy của phương pháp phân tích. Do các dược chất kháng viêm được phát hiện bằng MS/MS ở chế độ MRM nên thời gian đo của một bước chuyển ion được cài đặt là 100 ms. Do đó số điểm đo / pic sắc ký trung bình đạt được là 50 điểm đo.

##### Khoảng tuyến tính, giới hạn phát hiện, giới hạn định lượng

Khoảng tuyến tính của các chất được thực hiện bằng cách chuẩn bị 7 dung dịch chuẩn có nồng độ của cả 4 chất nằm trong khoảng từ 5-500 µg/L. Các dung dịch này được bơm vào hệ

UPLC-MS/MS. Diện tích pic được lấy tích phân kế và biểu diễn là một hàm tuyến tính phụ thuộc vào nồng độ chất phân tích. Độ lặp lại của thời gian lưu và diện tích pic của các chất phân tích

được đánh giá thông qua độ lệch chuẩn tương đối. Kết quả về khoảng tuyến tính, hệ số tương quan ( $R^2$ ), độ lệch chuẩn tương đối về thời gian lưu, diện tích pic được liệt kê trong Bảng 2.

*Bảng 2. Các đại lượng đặc trưng của phương pháp phân tích các dược chất kháng viêm bằng UPLC-MS/MS*

TT	Chất phân tích	$t_R$ (phút)	RSD thời gian lưu (%)	RSD diện tích pic (%)	Khoảng tuyến tính ( $\mu\text{g/L}$ )	$R^2$	MDL ( $\mu\text{g/L}$ )	SQL ( $\mu\text{g/L}$ )
1	NPX	9,3	0,13	2,20	5-500	0,9980	0,192	0,641
2	KTF	9,6	0,05	3,42	5-500	0,9989	0,048	0,163
3	DCF	12,4	0,07	1,54	5-500	0,9988	0,021	0,069
4	IBF	12,9	0,07	1,07	5-500	0,9980	0,059	0,197

Từ kết quả trong Bảng 2, độ lệch chuẩn tương đối của thời gian lưu và diện tích pic tương ứng nhỏ hơn 0,13% và 3,42%. Điều này có thể kết luận là phương pháp phân tích UPLC-MS/MS có độ ổn định về thời gian lưu và tín hiệu phân tích. Bên cạnh đó, hệ số tương quan  $R^2$  nằm trong khoảng từ 0,9980 tới 0,9989, điều đó có nghĩa là có sự tương quan tuyến tính chặt chẽ giữa diện tích pic và nồng độ chất phân tích trong khoảng nồng độ khảo sát. Một thông số quan trọng khác, giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp, cũng được khảo sát và đánh giá. Giá trị giới hạn của phương pháp (MDL) và giới hạn định lượng của phương pháp (SQL) được xác định thông qua việc thêm chuẩn vào nền mẫu nước sông, sau đó mẫu được thêm chuẩn chất phân tích trước khi xử lý mẫu. Giá trị MDL và SQL được tính theo nồng độ chất phân tích tại đó tỉ số tín hiệu chiều cao pic chất phân tích trên tín hiệu nhiễu nền (S/N: Signal-to-Noise) bằng 3. SQL được xác định tại nồng độ mà tỉ số S/N bằng 10. Từ thực nghiệm, MDL của các chất phân tích xác định được nằm trong khoảng từ 0,021  $\mu\text{g/L}$  đến 0,192  $\mu\text{g/L}$ . Từ đó có thể kết luận độ nhạy của phương pháp UPLC-MS/MS có thể đáp ứng cho phân tích dư lượng các chất kháng viêm trong nước mặt và có thể so sánh được với các nghiên cứu công bố gần đây[7, 15].

### 3.3. Hiệu suất thu hồi

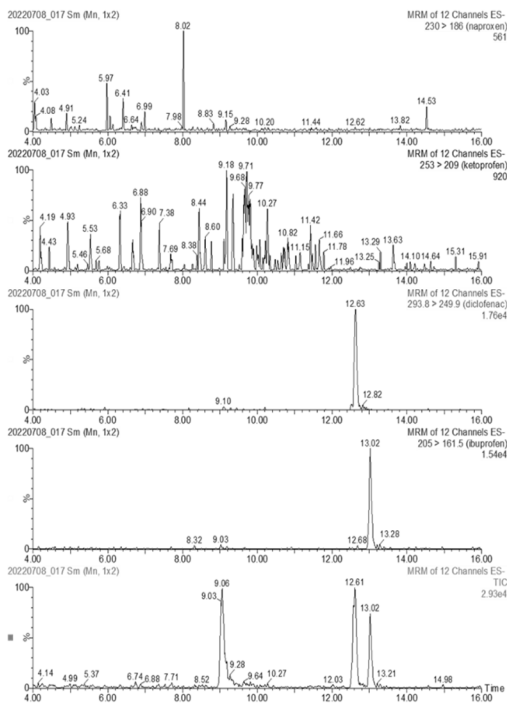
Do không có mẫu chuẩn CRMs thương mại, hiệu suất thu hồi của toàn bộ quá trình xử lý mẫu

được thực hiện theo phương pháp thêm chuẩn. Mẫu dùng để thêm chuẩn được chuẩn bị bằng cách trộn hai phần bằng nhau về thể tích của hai nền mẫu nước sông và nước hồ với giả thiết là không có sự khác nhau đáng kể của mẫu dùng thêm chuẩn so với mẫu thực. Mẫu được thêm chuẩn với nồng độ các dược chất kháng viêm ở dung dịch cuối là 100  $\mu\text{g/L}$  và xử lý như qui trình đã nêu ở trên và phân tích bằng UPLC-MS/MS. Hiệu suất thu hồi của bốn chất phân tích NPX, KTF, DCF và IBF tương ứng là (90  $\pm$  5)%, (103  $\pm$  7)%, (97  $\pm$  8)% và (86  $\pm$  8)% và đều nằm trong khoảng từ 70 – 110% là khoảng cho hiệu suất thu hồi chấp nhận được theo AOAC. Bên cạnh đó thì hiệu ứng nền có ảnh hưởng tới phép đo MS/MS, trường hợp của IBF xuất hiện hiệu ứng ức chế ion hóa còn trường hợp của KTF xuất hiện hiệu ứng tăng cường ion hóa. Tuy nhiên cả hai hiệu ứng này nằm trong khoảng chấp nhận được là từ 80 % (hiệu ứng ức chế) đến 120% (hiệu ứng tăng cường) theo hướng dẫn về xác nhận giá trị sử dụng của phương pháp phân tích dựa trên phép đo MS[16].

### 3.4. Phân tích một số mẫu thực

Áp dụng phương pháp UPLC-MS/MS đã phát triển ở trên vào phân tích 10 mẫu thực trong đó 05 mẫu thu nhận ở Sông Cầu, đoạn chảy qua địa phận tỉnh Bắc ninh và 05 mẫu nước mặt thu thập tại một số hồ quanh Hà Nội. Kết quả phân tích chỉ ra rằng KTF và NPX không phát hiện

được trong các mẫu phân tích, IBF và DCF chỉ phát hiện trong mẫu nước mặt thu thập tại Hà Nội, không phát hiện được trong mẫu nước sông. Nồng độ của các chất IBF và DCF tương ứng từ 0,07  $\mu\text{g/L}$  đến 6,41  $\mu\text{g/L}$  và 0,05  $\mu\text{g/L}$  đến 2,1  $\mu\text{g/L}$ . Hình 3 là sắc đồ của mẫu nước mặt tại Hà Nội. So sánh với kết quả phân tích đã công bố trước đó, tần suất tìm thấy IBF cũng cao nhất trong mẫu nước mặt trong các dược chất kháng viêm phân tích theo phương pháp UPLC-MS/MS đã đề cập[2].



Hình 3. Sắc đồ mẫu nước mặt tại Hà Nội

#### 4. KẾT LUẬN

Phương pháp UPLC-MSMS đã được khảo sát, phát triển thành công để phân tích các chất kháng viêm không steroid trong nước mặt. Các thông số quan trọng của phương pháp phân tích như khoảng tuyến tính, giới hạn phát hiện, giới hạn định lượng, độ lặp lại và hiệu suất thu hồi đã được khảo sát, đánh giá và biểu diễn. Giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng của phương pháp đạt được cỡ từ 0,02  $\mu\text{g/L}$  đến 0,65  $\mu\text{g/L}$ . Từ các thông số này có thể kết luận phương pháp UPLC-MS/MS đã phát triển phù hợp cho xác định dư lượng chất kháng viêm không steroid trong nước mặt. Áp dụng vào

phân tích một số mẫu thực, kết quả phân tích thu được chỉ ra rằng chỉ phát hiện chất kháng viêm trong nước mặt thu thập tại Hà Nội với tần suất phát hiện thấp. Phát hiện được chất kháng viêm trong nước sông với hàm lượng rất thấp, chỉ phát hiện được hai chất là IBF và DCF, hai chất còn lại đều nhỏ hơn giới hạn định lượng của phương pháp.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Wojcieszynska D, Guzik H, Guzik U, (2022). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the era of the Covid-19 pandemic in the context of the human and the environment. *Sci Total Environ*, **834**, 155317
- [2] Đỗ AVH, Bùi MQ, Nguyễn LD, Phạm NH, (2014). Determination of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Nsaids) in Surface Water at Ho Chi Minh City. *VNU J Nat Sci Technol*, **30**,7–12
- [3] Gallo P, Fabbrocino S, Dowling G, et al, (2010). Confirmatory analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs in bovine milk by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr A*, **1217**,2832–2839.
- [4] Macià A, Borrull F, Calull M, Aguilar C, (2007). Capillary electrophoresis for the analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *TrAC - Trends Anal Chem*, **26**,133–153.
- [5] Gumbi BP, Moodley B, Birungi G, Ndungu PG, (2017). Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by ultrasonic-assisted extraction and GC-MS in Mgeni and Msunduzi river sediments, KwaZulu-Natal, South Africa. *Environ Sci Pollut Res*, **24**, 20015–20028.
- [6] Siqueira Sandrin VS, Oliveira GM, Weckwerth GM, et al, (2022). Analysis of Different Methods of Extracting NSAIDs in Biological Fluid Samples for LC-MS/MS Assays: Scoping Review. *Metabolites*, **12**, 751.
- [7] Márta Z, Bobály B, Fekete J, et al, (2018). Simultaneous determination of ten nonsteroidal anti-inflammatory drugs from drinking water,

surface water and wastewater using micro UHPLC-MS/MS with on-line SPE system. *J Pharm Biomed Anal*, **160**, 99–108.

[8] Ma R, Qu H, Wang B, et al, (2019). Simultaneous enantiomeric analysis of non-steroidal anti-inflammatory drugs in environment by chiral LC-MS/MS: A pilot study in Beijing, China. *Ecotoxicol Environ Saf*, **174**, 83–91.

[9] Petrie B, Camacho-Muñoz D, (2021). Analysis, fate and toxicity of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs in wastewaters and the environment: a review. Springer International Publishing

[10] López-Lorente ÁI, Pena-Pereira F, Pedersen-Bjergaard S, et al, (2022). The ten principles of green sample preparation. *TrAC - Trends Anal Chem* **148**, 116530

[11] Ortiz de García SA, Pinto Pinto G, García-Encina PA, Irusta-Mata R, (2014). Ecotoxicity and environmental risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in aquatic environments and wastewater treatment

plants. *Ecotoxicology*, **23**, 1517–1533.

[12] Daughton CG, (2010). Pharmaceutical ingredients in drinking water: Overview of occurrence and significance of human exposure. *ACS Symp. Ser* **1048**,9–68.

[13] Van Hoi B, Vu C-T, Phung-Thi L-A, et al, (2021). Determination of Pharmaceutical Residues by UPLC-MS/MS Method: Validation and Application on Surface Water and Hospital Wastewater. *J Anal Methods Chem*, **2021**, 6628285.

[14] Shrivastava A, Gupta VB, (2011). Methods for the determination of limit of detection and limit of quantitation of the analytical methods. *Chronicles young Sci*, **2**, 21

[15] Ngo TH, Van DA, Tran H Le, et al, (2021). Occurrence of pharmaceutical and personal care products in Cau River, Vietnam. *Environ Sci Pollut Res*, **28**, 12082–12091.

[16] Peters FT, Drummer OH, Musshoff F, (2007). Validation of new methods. *Forensic Sci Int*, **165**, 216–224.