XÂY DỰNG VÀ THẨM ĐỊNH QUY TRÌNH ĐỊNH LƯỢNG TẠP ETHYL-(E/Z)-3-(2-CARBETHOXY-2-CYANOETHENYL)AMINO-1*H*-PYRAZOL-4-CARBOXYLAT CÓ KHẢ NĂNG GÂY ĐỘT BIẾN GEN CỦA ALLOPURINOL BẰNG PHƯƠNG PHÁP LC-MS/MS

Lữ Thiện Phúc[1*], Trần Hà Thái Châu[1], Nguyễn Uy Khang[1], Tạ Trung Tín[1], Kim Thị Thu Trinh[1], Trần Việt Hùng[2],Trương Ngọc Tuyền[3]

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Viện Kiểm nghiệm thuốc Thành phố Hồ Chí Minh

3. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

**Email: ltphuc@ctump.edu.vn*

Ngày nhận bài: 13/5/2023

Ngày phản biện: 09/12/2023

Ngày duyệt đăng: 25/12/2023

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Hướng dẫn ICH M7(R1) về giới hạn tạp chất có khả năng gây độc tính hoặc đột biến gen bắt buộc kiểm tra nghiêm ngặt so với Dược điển vì ảnh hưởng hiệu quả điều trị lâm sàng và tính an toàn của thuốc với bệnh nhân. Do đó kiểm tra chất lượng nguyên liệu cũng như thành phẩm thuốc, đặc biệt thuốc nằm trong danh mục thuốc thiết yếu hiện hành lần VII của Việt Nam như allopurinol và tạp F liên quan bằng kỹ thuật có độ nhạy cao LC-MS/MS là xu hướng và cấp thiết.* ***Mục tiêu nghiên cứu:*** *Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng Ethyl-(E/Z)-3-(2-carbethoxy-2-cyanoethenyl)amino-1H-pyrazol-4-carboxylat của allopurinol theo hướng dẫn ICH M7(R1) về tạp có khả năng gây đột biến gen bằng phương pháp LC-MS/MS.* ***Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:*** *Tạp Ethyl-(E/Z)-3-(2-carbethoxy-2-cyanoethyl)amino-1H- pyrazol-4-carboxylat (tạp F theo USP standard 2023) của allopurinol, xây dựng và thẩm định quy trình định lượng bằng LC-MS/MS theo hướng dẫn ICH Q2(R2); ICH M7(R1) và EC-657/2002.* ***Kết quả:*** *Điều kiện sắc ký: cột sắc ký Phenomenex Gemini NX C18 (150 mm x 4,6 x 5 µm) ở nhiệt độ 25˚C, pha động gồm acetonitril - nước acid formic 0,05% (85:15) theo chương trình isocratic, thể tích tiêm mẫu 10 µL, tốc độ dòng 0,8 mL/phút. Chất phân tích phát hiện bằng detector MS/MS; ion phân tử ban đầu→ion định lượng có m/z: 279,10→233,00. Thẩm định quy trình theo hướng dẫn ICH và EC-657/2002: quy trình đạt độ đặc hiệu – chọn lọc; đường chuẩn tuyến tính trong khoảng nồng độ 3 - 100 ppb và hệ số tương quan là 0,997; giới hạn phát hiện thấp từ 1 - 3 ppb; giới hạn định lượng 3 ppb; độ đúng đạt tỷ lệ hồi phục từ 99,30 - 101,37% , độ chính xác đạt yêu cầu RSD < 2%.* ***Kết luận:*** *Đã xây dựng và thẩm định quy trình định lượng tạp Ethyl-(E/Z)-3-(2-carbethoxy-2-cyanoethenyl)amino-1H-pyrazol-4-carboxylat của allopurinol bằng phương pháp LC-MS/MS.*

Từ khóa: *Ethyl-(E/Z)-3-(2-carbethoxy-2- cyanoethyl)amino-1H- pyrazol-4-carboxylat, ICH M7(R1), tạp gây đột biến gen.*

ABSTRACT

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF LC-MS/MS FOR ANALYZING POTENTIAL GENOTOXIC IMPURITY ETHYL-(E/Z)-3-(2-CARBETHOXY-2-CYANOETHENYL) AMINO-1*H*-PYRAZOL-4-CARBOXYLAT IN ALLOPURINOL

Lu Thien Phuc[1]*, Tran Ha Thai Chau[1], Nguyen Uy Khang[1], Ta Trung Tin[1], Kim Thi Thu Trinh[1], Tran Viet Hung[2], Truong Ngoc Tuyen[3]

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

2. Institute of Drug Quality Control Ho Chi Minh City

3. University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

Background: *ICH M7(R1) Guideline on the limits of potentially toxic or mutagenic impurities requires rigorous testing against Pharmacopoeia because of their impact on clinical efficacy and patient safety. Therefore, check the quality of raw materials as well as finished drug products, especially drugs on the 7th current list of essential drugs of Vietnam such as allopurinol and related impurities F by highly sensitive technique LC-MS/MS trend and urgency.* ***Objectives:*** *To develop and validate a process for quantification of impurity ethyl-(E/Z)-3-(2-carbethoxy-2-cyanoethenyl) amino-1H-pyrazol-4-carboxylat (F impurity according to USP standard 2023) of allopurinol according to the guidelines of ICH M7 (R1) in genotoxic impurities by high-performance liquid chromatography twice mass spectrometry.* ***Materials and methods:*** *Related to impurity F of allopurinol, develop, and validate the quantitative procedure by LC-MS/MS according to ICH Q2(R2); ICH M7(R1) and EC-657/2002 guidelines.* ***Results:*** *Chromatographic conditions: Phenomenex Gemini NX C18 (150 mm x 4.6 x 5 µm) kept at 25°C, mobile phase acetonitrile - formic acid water 0.05% (85:15) according to isocratic program, sample injection volume 10 µL, flow rate 0,8 mL/min. The analyte is detected by an MS/MS detector, mass spectrometry fractions→ quantitative fragmentation 279.10→233.00. Process validation according to ICH and EC-657/2002 guidelines: procedure achieves specificity – selectivity; the calibration curves were linear over the range of 3 - 100 ppb and the correlation coefficient is 0,997; low detection limit from 1 to 3 ppb; quantitative limit: 3 ppb; accuracy achieved recovery rate from 99.30 – 101.37%, precision meets the requirements RSD < 2%.* ***Conclusion:*** *The process of quantification of Ethyl-(E/Z)-3-(2-carbethoxy-2-cyanoethenyl) amino-1H-pyrazol-4-carboxylat impurities of allopurinol has been developed and validated by LC-MS/MS method.*

Keywords: *Ethyl-(E/Z)- 3-(2-carbethoxy-2-cyanoethyl) amino-1H-pyrazol-4-carboxylat impurity, ICH M7(R1), genotoxic impurity.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Allopurinol là một trong số những thuốc được dùng để giảm nồng độ acid uric trong máu, có tác dụng đặc trị bệnh gout mạn, một số loại sỏi thận do acid uric và bệnh nhân đang hóa trị liệu ung thư. Thuốc đã được Bộ Y Tế đưa vào danh mục thuốc thiết yếu lần VII năm 2018 [1]. Tuy nhiên, trong quá trình tổng hợp, sản xuất và bảo quản, allopurinol vẫn còn tồn tại hoặc phát sinh các tạp chất liên quan có khả năng gây độc tính hoặc đột biến gen, ảnh hưởng không nhỏ đến hiệu quả điều trị lâm sàng và tính an toàn của thuốc đối với bệnh nhân. Trong số các tạp chất liên quan của allopurinol, tạp F (ethyl-(E/Z)-3-(2-carbethoxy-2-cyanoethenyl)amino-1*H*-pyrazol-4-carboxylat) là tạp chất hình thành trong quá trình tổng hợp allopurinol có khả năng gây đột biến gen và dị ứng cao do tác dụng lên gen HLA-B*5801 và bắt buộc phải kiểm trong USP-NF 2023 [2], [3]. Tạp F được hình hành từ sản phẩm trung gian trong quá trình tổng hợp allopurinol theo quy trình của Jean Druey. Việc

loại bỏ hoàn toàn tạp chất khỏi dược phẩm là không khả thi, cần kiểm soát lượng tạp chất ở mức thấp nhất trong các thành phần hoạt chất và nguyên liệu ban đầu là rất cần thiết [4], [5]. Để phát hiện và định lượng được tạp F ở nồng độ rất thấp, LC-MS/MS là một phương pháp phù hợp, hiện đại, có độ nhạy cao với các giá trị giới hạn phát hiện, giới hạn định lượng và đã được công nhận theo hướng dẫn của ICH và EC-657/2002 [6], [7].

Hiện chưa có công trình nghiên cứu về định lượng tạp F allopurinol có khả năng gây đột biến gen ở nồng độ thấp theo quy định ICH M7(R1) [8]. Do đó nghiên cứu "Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng tạp Ethyl-(E/Z)-3-(2-carbethoxy-2-cyanoethenyl)amino-1*H*-pyrazol-4-carboxylat của allopurinol có khả năng gây đột biến gen bằng phương pháp LC-MS/MS" là nhu cầu cấp thiết trong công tác đảm bảo chất lượng thuốc.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tạp chất Ethyl-(E/Z)-3-(2-carbethoxy-2-cyanoethyl)amino-1*H*-pyrazol-4-carboxylat (tạp F theo USP standard 2023) có trong nguyên liệu dược chất allopurinol.

Hóa chất, thuốc thử: Chất chuẩn tạp F (số lô R028V0) chuẩn USP và chuẩn TRC với độ tinh khiết trên 99%; Acetonitril và methanol (Merck-Đức) đạt tiêu chuẩn HPLC; Nước cất, acid formic (AF) (Merck-Đức) đạt tiêu chuẩn LC/MS.

Trang thiết bị: Hệ thống sắc ký lỏng WATERS ACQUITY UPLC H-CLASS SYSTEM. Đầu dò khối phổ ba lần tứ cực của Waters (Xevo TQD). Cột sắc ký lỏng Phenomenex Gemini NX, C18 (150 mm x 4,6 x 5 µm). Cân phân tích 5 chữ số (ABT 220-5DM). Bể siêu âm (Wisd WUC-D22H).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Giới hạn liều có khả năng gây đột biến gen:

Mức hấp thụ hàng ngày đối với tạp F sẽ là 1,5 µg do allopurinol được chỉ định điều trị suốt đời [9]. Liều tối đa allopurinol là 800 mg/ngày [10].

Giới hạn cho phép của tạp F trong thuốc được tính dựa vào liều tối đa allopurinol và mức hấp thụ hằng ngày đối với tạp F theo hướng dẫn của ICH M7(R1) dưới 0,0001875%.

- Chuẩn bị mẫu:

+ Dùng dung dịch chuẩn tạp F có nồng độ chính xác khoảng 200 ng/ml trong dung môi pha mẫu (Acetonitril - acid fomic 0,3% trong nước tỷ lệ 1:1) để thực hiện khảo sát điều kiện sắc ký, khối phổ tối ưu và xây dựng quy trình định lượng, pha dung dịch chuẩn tạp F từ 3 - 100 ng/ml để xây dựng đường chuẩn.

+ Mẫu giả lập thành phẩm/nguyên liệu tạp F có nồng độ 40 ng/ml để thực hiện định lượng và từ 20 - 60 ng/ml để thực hiện thẩm định quy trình.

+ Mẫu giả dược được cung cấp bởi công ty sản xuất thành phẩm allopurinol; thành phần tá dược được bổ sung, điều chỉnh đảm bảo tính đại diện trong phân tích mẫu.

+ Mẫu nguyên liệu/thành phẩm có nồng độ allopurinol 1600 µg/ml pha trong dung môi pha mẫu (Acetonitril - acid fomic 0,3% trong nước tỷ lệ 1:1).

- Nội dung nghiên cứu:

Xây dựng quy trình: Tạp chuẩn F nồng độ chính xác khoảng 200 ng/ml được đưa vào hệ thống khối phổ Xevo TQD của Water, thông qua chế độ Auto tune trên phần mềm Masslynx để tối ưu hoá điều kiện khối phổ. Tiến hành khảo sát để xác định điều kiện sắc ký tối ưu.

Thẩm định quy trình theo ICH với các tiêu chí [6]:

+ Tính tương thích hệ thống: đánh giá thời gian lưu và diện tích đỉnh của ít nhất 6 lần phân tích liên tiếp ở cùng một nồng độ tạp F (40 ng/ml). Yêu cầu: thời gian lưu và diện tích đỉnh có RSD ≤ 2%.

+ Độ đặc hiệu: Phân tích mẫu, tổng hợp thời gian lưu và cường độ ion của các chất phân tích với RSD thời gian lưu ≤ 2%. Thực hiện kỹ thuật ghi phổ MRM với số điểm định danh IP (Indentification point) tối thiểu là 4 điểm. Tương ứng với 01 ion mẹ và 02 ion con, trong đó ion mẹ 1 điểm và 02 ion con, mỗi ion con 1,5 điểm.

+ Tính tuyến tính: Từ dung dịch chuẩn gốc pha loãng thành dãy chuẩn với các nồng độ từ 3 - 100 ng/ml. Xây dựng đường tuyến tính. Yêu cầu 0,995 ≤ R^2 ≤ 1.

+ Độ chính xác và độ chính xác trung gian: thực hiện 3 mẫu tại 3 mức nồng độ 50%, 100% và 150% tương ứng 20, 40 và 60 ng/ml. Độ chính xác trung gian thực hiện ở các ngày khác nhau. Yêu cầu RSD diện tích pic ≤ 2% ở mỗi mức nồng độ.

+ Độ đúng: Được thực hiện bằng phương pháp pha mẫu trắng thêm chuẩn tương ứng với các mức nồng độ 50%, 100% và 150% tương ứng 20, 40 và 60 ng/ml. Yêu cầu tỉ lệ hồi phục từ 98 - 102% tại mỗi mức nồng độ.

+ Giới hạn phát hiện (LOD), giới hạn định lượng (LOQ): S/N (LOD) ≥ 3,33 và S/N (LOQ) ≥ 10

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Xây dựng quy trình định lượng

Điều kiện khối phổ tối ưu: sử dụng chế độ MRM để xác định 02 ion phân mảnh tương ứng của tạp F allopurinol [7]. Các thông số khối phổ tối ưu được trình bày ở Bảng 1.

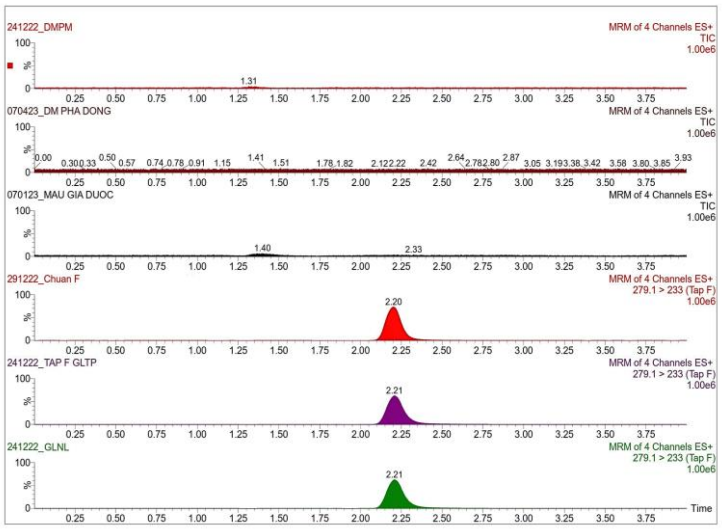
Bảng 1. Các thông số khối phổ và điều kiện sắc ký tối ưu

Điều kiện khối phổ tối ưu								
Chất phân tích	$[M+H]^+$	Mảnh	Nhiệt độ khí hoá hơi (°C)	Tốc độ khí hóa hơi (L/h)	Thế Cone (V)	Thế mao quản (kV)	Năng lượng buồng khí va chạm (V)	Ghi chú
Tạp F	279,10	233,00	400	900	20	4	15	Đl
		187,00	400	900	20	4	42	Đt
Điều kiện sắc ký tối ưu								
Pha tĩnh		Cột sắc ký Phenomenex Gemini NX C18 (150 mm x 4,6 x 5 µm)						
Nhiệt độ cột		25°C						
Tốc độ dòng		0,8 mL/phút						
Thể tích tiêm mẫu		10 µl						
Điều kiện pha động		Thời gian (phút)		Acetonitril (%)		Acid formic 0,05% (%)		
		0		85		15		
		4		85		15		

Nhận xét: Kết quả cho thấy điều kiện khối phổ sử dụng mảnh ion có tín hiệu cao khối lượng 233,00 và ổn định hơn được dùng để định lượng, mảnh còn lại có khối lượng 187,00 dùng định tính. Điều kiện sắc ký chế độ isocratic thời gian phân tích 4 phút.

3.2. Thẩm định quy trình phân tích theo hướng dẫn Q2(R2) của ICH

- Độ đặc hiệu – chọn lọc



Hình 1. Sắc ký đồ dung môi pha mẫu, dung môi pha động, tá dược, mẫu chuẩn, mẫu giả lập thành phẩm, mẫu giả lập nguyên liệu tạp F allopurinol

Nhận xét: Kết quả sắc ký đồ mẫu giả lập thành phẩm, mẫu giả lập nguyên liệu và mẫu chuẩn F xuất hiện pic có thời gian lưu như nhau. Trên sắc ký đồ mẫu tá dược, dung môi pha mẫu, dung môi pha động không có pic trùng với thời gian lưu của mẫu chuẩn.

- Tính tương thích hệ thống

Kết quả RSD của các thông số khảo sát đều cho thấy nằm trong giới hạn cho phép (RSD thời gian lưu và diện tích pic ≤ 2%), điều này cho thấy quy trình, thiết bị đạt độ ổn định và độ chính xác cao, đáp ứng yêu cầu để phân tích.

- Khoảng tuyến tính của đường chuẩn, LOD, LOQ

Bảng 2. Kết quả khoảng tuyến tính, LOD, LOQ

Khoảng tuyến tính (ng/mL)	Phương trình hồi quy	Hệ số tương quan (R^2)	LOD (ng/ml)	LOQ (ng/ml)
3 - 100	1430,18x + 1872,4	0,997	1	3

Nhận xét: Kết quả cho thấy phương trình tuyến tính với $R^2 > 0,995$. Giới hạn định lượng (LOQ) là 3 ppb, đạt độ nhạy cao.

- Độ chính xác

Bảng 3. Kết quả độ chính xác và độ chính xác trung gian của tạp F

Độ chính xác mẫu giả lập nguyên liệu và thành phẩm						
Nồng độ (ng/ml) / Mẫu	Mẫu giả lập nguyên liệu			Mẫu giả lập thành phẩm		
	20	40	60	20	40	60
1	20,35	40,09	60,12	20,12	40,22	60,01
2	20,32	40,25	60,13	20,19	40,3	59,82
3	20,12	40,23	60,18	20,26	40,03	60,31
RSD%	0,58	0,21	0,05	0,33	0,33	0,40
Độ chính xác trung gian mẫu giả lập nguyên liệu						
Nồng độ (ng/ml)	Ngày 1		Ngày 2		Ngày 3	
	RSD%					

Độ chính xác mẫu giả lập nguyên liệu và thành phẩm						
Nồng độ (ng/ml) / Mẫu	Mẫu giả lập nguyên liệu			Mẫu giả lập thành phẩm		
	20	40	60	20	40	60
20	0,58		0,15		0,2	
40	0,21		0,46		0,58	
60	0,05		0,05		0,43	
Độ chính xác trung gian trong mẫu giả lập thành phẩm						
20	0,33		0,07		0,36	
40	0,33		0,39		0,32	
60	0,40		0,42		0,10	

Nhận xét: RSD < 2%. Quy trình đạt độ chính xác và độ chính xác trung gian.

- Độ đúng

Bảng 4. Kết quả độ đúng của tạp F

	Mẫu giả lập nguyên liệu			Mẫu giả lập thành phẩm		
Nồng độ (ng/ml)	20	40	60	20	40	60
Mẫu	Tỉ lệ hồi phục (%)					
1	99,30	100,90	99,30	99,80	101,80	99,10
2	100,50	100,70	99,60	98,60	100,80	99,30
3	99,10	100,70	100,00	99,50	101,50	99,60
TB	99,63	100,77	99,63	99,30	101,37	99,33
RSD%	0,76	0,11	0,35	0,63	0,51	0,25

Nhận xét: Quy trình đạt độ đúng với tỉ lệ hồi phục nằm trong 98% - 102%

- Ứng dụng

Bảng 5. Kết quả ứng dụng định lượng các mẫu trên thị trường.

Chế phẩm	Mã hóa	Hạn dùng	Nồng độ (ng/ml)	Tỉ lệ tạp F (%)
Nguyên liệu allopurinol (trong nước)	NLTN-A1	09/2024	-	Đạt
Nguyên liệu allopurinol (trong nước)	NLTN-A2	08/2024	-	Đạt
Nguyên liệu allopurinol (trong nước)	NLTN-A3	09/2024	-	Đạt
Viên nén allopurinol 300 mg (trong nước)	TPTN-B1	10/2024	1,15	Đạt
Viên nén allopurinol 300 mg (trong nước)	TPTN-C1	12/2024	-	Đạt
Viên nén allopurinol 300 mg (trong nước)	TPTN-D1	08/2024	3,33	0,00021
Viên nén allopurinol 300 mg (trong nước)	TPTN-E1	08/2024	-	Đạt
Viên nén allopurinol 300 mg (trong nước)	TPTN-F1	10/2023	-	Đạt
Viên nén allopurinol 300 mg (trong nước)	TPTN-G1	06/2025	-	Đạt
Viên nén allopurinol 300 mg (trong nước)	TPTN-H1	10/2024	-	Đạt
Viên nén allopurinol 100 mg (nhập khẩu)	TPNK-I1	10/2023	-	Đạt
Viên nén allopurinol 200 mg (nhập khẩu)	TPNK-I2	10/2023	-	Đạt
Viên nén allopurinol 300 mg (nhập khẩu)	TPNK-I3	10/2023	3,5	0,00022

Nhận xét: Không phát hiện (dưới ngưỡng LOD).

IV. BÀN LUẬN

Quy trình định lượng với điều kiện khối phổ phù hợp với cấu trúc của chất phân tích do tạp F allopurinol có cấu trúc là các dị vòng chứa nitơ, có phản ứng Michael ở nhóm hút điện tử -C≡N và phân cực nên chọn kiểu ion hóa dương (ESI^+) và chế độ giám sát ion đa phản ứng (MRM) để định lượng. Pha động Acetonitril và acid formic được chọn làm dung

môi pha mẫu do acid formic cung cấp nhiều H^+ cho khả năng ion hóa tốt. Lựa chọn thể tích phun khí có dòng LC là 5 µL/phút cho đáp ứng tín hiệu cao và đảm bảo độ lặp lại của hệ thống, thế mao quản 4kV giúp tối ưu tín hiệu đồng thời kéo dài tuổi thọ thiết bị. Tốc độ dòng khí và nhiệt độ hóa hơi là 900 L/h và 400ºC được tối ưu hóa đáp ứng thông số phân tích. Thế cone 20 V làm tăng vận tốc ion, từ đó giúp thuận lợi quá trình va chạm với các khí khác (hơi dung môi, dòng khí hóa hơi) tạo phân mảnh làm tăng tín hiệu chất phân tích và giảm tín hiệu nhiễu. Ngoài ra năng lượng va chạm 20 V cho ra nhiều phân mảnh và có tín hiệu ổn định, kết quả va chạm cho ion phân mảnh lớn có m/z (233) tín hiệu ổn định hơn so với các ion có m/z nhỏ (187). Điều kiện sắc ký tối ưu của quy trình được thực hiện bằng kỹ thuật sắc ký lỏng pha đảo với pha tĩnh là C18 do chất phân tích có LogP trung bình (0 - 3),. Khi sử dụng pha động là acid formic 0,05%/H_2O (pH = 3), pic thu được gọn, không bị chẻ và hình dạng đối xứng so với các công trình nghiên cứu được công bố [8] với độ nhạy cao 0,0001875%, thời gian phân tích ngắn đáp ứng yêu cầu hướng dẫn ICH Q2(R2) và ICH M7(R1) trong phân tích tạp chất liên quan.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng và thẩm định quy trình định lượng tạp F của allopurinol đáp ứng yêu cầu theo hướng dẫn ICH Q2(R2) và ICH M7(R1) về tạp có khả năng gây đột biến gen bằng phương pháp LC-MS/MS, cho kết quả đạt độ đặc hiệu - chọn lọc, độ đúng có tỷ lệ hồi phục từ 99,30 - 101,37%, độ chính xác cao (RSD < 2%), giới hạn phát hiện và giới hạn định lượng thấp. Ứng dụng quy trình định lượng tạp F của allopurinol để kiểm tra tạp chất này trong một số nguyên liệu và thành phẩm allopurinol có mặt trên thị trường cho thấy có 2 mẫu trong 13 mẫu (tỷ lệ 15%) vượt giới hạn cho phép về tạp chất có khả năng gây đột biến gen theo hướng dẫn ICH M7(R1).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Ban hành danh mục thuốc thiết yếu tân dược lần VII, Thông tư 19/2018/TT-BYT ngày 30/08/2018. 2018.
2. United States Pharmacopoeia USP-NF 2023, Software, 131-134. https://scholar.google.com/scholar?q=British%20Pharmacopoeia%20(2020)%2C%20Software
3. Makoto Osabe, Masahiro Tohkin, Noriaki Hirayama (2016). In silico Analysis of Interactions between HLA-B*5801 and Allopurinol-related Compounds. Chem-Bio Informatics Journal. 2016. 16(0), 1-4, https://doi.org/10.1273/cbij.16.1.
4. Jacobson-Kram, D., and McGovern, T. Toxicological overview of impurities in pharmaceutical products. Advanced drug delivery reviews. 2007. 59(1), 38-42, https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.10.007.
5. Grigori, Katerina, et al. Chemometrically assisted development and validation of LC–MS/MS method for the analysis of potential genotoxic impurities in meropenem active pharmaceutical ingredient. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2017. 307-314, https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.061.
6. ICH Harmonised Guideline Q2(R2). Validation of Analytical procedures. 2022, https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures-scientific-guideline.
7. EC, European Commission. Commission Decision N° 2002/657/EC. O. J. E. C. 221. 2002. 8-36, http://data.europa.eu/eli/dec/2002/657/oj.
8. Lữ Thiện Phúc, Nguyễn Duy Gia Bảo, Vương Minh Hưng, Trương Lê Minh Thư, Trương Ngọc Tuyền và cộng sự. Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng đồng thời tạp A, B, C, D, E, F

của allopurinol bằng phương pháp LC-MS/MS. Tạp Chí Y Dược học Cần Thơ. 2023. (53), 147-153, https://doi.org/10.58490/ctump.2023i57.608.
9. ICH Harmonised Guideline M7(R1). Guideline on Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. 2018. https://www.ema.europa.eu/en/ich-m7-assessment-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential.
10. Bộ Y Tế. Dược thư quốc gia Việt Nam. Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ thuật. 2022. 162-165.

NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH GIẢM TESTOSTERONE HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN NAM ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ

Trương Thị Chiêu[1], Võ Tấn Cường[2*], Đoàn Thị Kim Châu[1], Trần Đặng Đăng Khoa[1], Huỳnh Văn Lộc[1], Trần Kim Sơn[1], Ngô Thị Yến Nhi[2]

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

**Email: vtcuong.bv@ctump.edu.vn*

Ngày nhận bài: 21/9/2023

Ngày phản biện: 21/11/2023

Ngày duyệt đăng: 25/12/2023

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Testosterone là nội tiết tố nam quan trọng, có vai trò trong hoạt động tình dục của nam giới, nhiều nghiên cứu cho thấy có giảm nồng độ các hormon sinh dục trong đó chủ yếu là testosterone trên bệnh nhân nam mắc đái tháo đường type 2.* ***Mục tiêu nghiên cứu:*** *Xác định tỷ lệ giảm nồng độ testosterone toàn phần trong huyết tương ở bệnh nhân nam mắc đái tháo đường type 2.* ***Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:*** *105 bệnh nhân nam từ 40 tuổi trở lên được chẩn đoán ĐTĐ type 2 tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Cần Thơ, phương pháp nghiên cứu là mô tả cắt ngang.* ***Kết quả:*** *Nồng độ testosterone trung bình trong nhóm bệnh nhân đái tháo đường type 2 là 4,2±2,3 ng/mL thấp hơn ở nhóm đối chiếu (5,5±1,9 ng/mL). Tỷ lệ giảm testosterone ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 là 41%, có mối liên quan đến thời gian mắc đái tháo đường >10 năm và kiểm soát đường huyết đói không đạt mục tiêu.* ***Kết luận:*** *Bệnh nhân nam mắc đái tháo đường type 2 có tỷ lệ giảm nồng độ testosterone huyết tương cao hơn nhóm đối chiếu.*

Từ khóa: *Đái tháo đường type 2, testosterone, nam giới.*