

Công nghệ polyme in phân tử ứng dụng chế tạo cảm biến xác định kháng sinh chloramphenicol

Fabrication of Artificial Bioreceptor for Chloramphenicol Detection Based on Molecularly Imprinted Polymer Technique

Phí Văn Toàn*, Nguyễn Quốc Hào, Trương Thị Ngọc Liên

Trường Đại học Bách khoa Hà Nội – Số 1, Đại Cồ Việt, Hai Bà Trưng, Hà Nội

Đến Tòa soạn: 15-3-2018; chấp nhận đăng: 28-9-2018

Tóm tắt

Bài báo trình bày nghiên cứu phát triển cảm biến xác định nhanh kháng sinh Chloramphenicol (CAP) sử dụng đầu thu sinh học nhân tạo tổng hợp theo công nghệ polyme in phân tử (MIP). Kết quả cho thấy cảm biến điện hóa phổ tổng trở sử dụng đầu thu sinh học MIP có độ chọn lọc cao và giới hạn phát hiện thấp (3,67 nM). Hơn nữa, quy trình chế tạo cảm biến có ưu điểm về chi phí sản xuất như điện cực giá rẻ (điện cực mực in các bon nhưng có thể sử dụng như điện cực mực in vàng), phương pháp đo lường đơn giản, nhanh chóng và độ lặp lại tốt.

Từ khóa: MIP, AuNPs, Chloramphenicol.

Abstract

In this paper we present our research on the development of impedimetric sensor for Chloramphenicol (CAP) detection by using artificial bioreceptor MIP. Our results show that fabricated sensor has high selectivity and low detection limit (LOD = 3,67 nM). Furthermore, the process for sensor fabrication has low cost as cheap screen-printed carbon ink electrode but possesses many advantages of possibility for using Au-printed electrode, simple measurement method, short fabrication time and good reproducibility.

Keywords: MIP, AuNPs, Chloramphenicol

1. Giới thiệu

Công nghệ MIP cho phép thiết kế và chế tạo các đầu thu sinh học nhân tạo [1-3] có tính chọn lọc và độ đặc hiệu được xác định trước, ứng dụng trong các lĩnh vực phân tích, xúc tác hay cảm biến sinh hóa. MIP thường sử dụng ma trận polyme kết hợp giữa chất cần phân tích và các gốc monome. Sau khi loại bỏ các chất phân tích trong mạng polyme sẽ xuất hiện các khuôn nhận dạng phân tử. Độ chọn lọc của MIP khá cao do dựa vào các yếu tố hình dạng, kích thước và các nhóm chức hóa học của chất cần phân tích. Do đó, MIP không chỉ nhận diện các chất sinh học mà còn đặc biệt hữu ích với các chất hóa học. Ưu điểm nổi bật của đầu thu sinh học nhân tạo MIP là độ bền và ổn định cao hơn so với các đầu thu sinh học tự nhiên trong các môi trường khắc nghiệt như độ pH cao, nhiệt độ quá cao hoặc quá thấp. MIP có thể sử dụng được trong nhiều tháng mà không có tổn thất về hiệu quả sử dụng cũng như yêu cầu bảo quản đơn giản hơn so với đầu thu sinh học tự nhiên. Trong những năm gần đây, MIP được xem như lựa chọn thay thế đầy hứa hẹn cho các đối tác sinh học của chúng để phát triển các hướng mới trong các lĩnh vực

nghiên cứu đa ngành như sắc ký, công nghệ sinh học, khoa học môi trường, an toàn thực phẩm và đặc biệt trong cảm biến sinh học.

Các nghiên cứu gần đây tập trung phát triển công nghệ tạo ra hạt nano MIP, dây nano MIP hoặc ống nano MIP [3]. Những vật liệu in cấu trúc nano này có tỷ lệ diện tích bề mặt riêng trên thể tích lớn, nâng cao khả năng tiếp cận của chất phân tích với khuôn nhận diện cũng như tốc độ liên kết. Ngoài ra, vật liệu cấu trúc nano được thiết kế bằng cách ghép những lớp mỏng của MIP trên các vật liệu nano vô cơ như ống nano carbon (CNTs), graphene (GPH), chấm lượng tử (QDs), hạt nano vàng (AuNPs) hoặc hạt từ (MNPs) có nhiều ưu điểm nổi trội. Các vật liệu nano này giữ lại các đặc tính vật lý cụ thể của lõi (vật liệu nano) và khả năng nhận biết của vỏ (MIP) làm phát sinh MIP với các đặc tính điện, quang và từ, mở ra tiềm năng to lớn trong việc phát triển các phép phân tích. Cho đến nay đã có một số công trình khoa học nghiên cứu về sự kết hợp giữa AuNPs và công nghệ MIP trong việc chế tạo cảm biến sinh học [2, 4]. Mặc dù vật liệu nano composite giữa AuNPs và MIP có nhiều ưu điểm độc đáo và hấp dẫn nhưng số lượng các nghiên cứu về lĩnh vực này vẫn còn ít so với tiềm năng ứng dụng của chúng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành chế tạo cảm biến điện hóa phổ

* Địa chỉ liên hệ: Tel.: (+84) 912.258.465
Email: toan.phivan@hust.edu.vn

tổng trở xác định kháng sinh Chloramphenicol (CAP) sử dụng đầu thu CAP-MIP. Màng polyme MIP được tổng hợp trên điện cực in lưới mực in các bon được biến tính bởi lớp hạt nano vàng (AuNPs) phân tán trên bề mặt. AuNPs cũng được kết hợp vào ma trận MIP bằng cách cho thêm HAuCl₄ vào dung dịch tạo polyme MIP. Do vậy, khi quét thể tuần hoàn tạo màng polyme MIP thì đồng thời cũng tiến hành khử luôn Au từ hợp chất của nó, tạo ra hạt nano Au pha tạp vào màng ngay trong quá trình polyme hóa.

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất, thiết bị

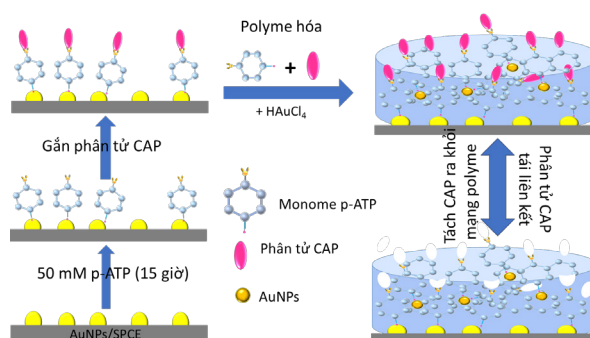
Các hóa chất bao gồm chloroauric acid (HAuCl₄), p-aminothiophenol (p-ATP), kháng sinh Chloramphenicol (CAP), Thiamphenicol (TAP) và Ciprofloxacin (CF) được cung cấp bởi hãng Sigma-Aldrich. Điện cực mực in các bon (SPCE) được chế tạo theo công nghệ in lưới màng dày của hãng BioDevice Technology, Nhật Bản. Diện tích bề mặt của điện cực làm việc là 2,64 mm². Kháng sinh CAP được phân tán trong nước khử ion có chứa 10% ethanol để đạt được nồng độ như yêu cầu (từ 0 đến 50 μM). 2 μL CAP với nồng độ xác định được nhỏ lên điện cực làm việc của cảm biến và ủ ở nhiệt độ phòng trong vòng 30 phút. Sau đó, rửa sạch bằng dung dịch PBS 10 mM, tiếp theo là nước khử ion và sấy khô nhẹ bằng khí nitơ. Cảm biến được tiến hành đo phổ trở kháng phức trong dung dịch K₃[Fe(CN)₆]/K₄[Fe(CN)₆] 5 mM có chứa 0,1 M KCl, trong dải tần số từ 100 kHz đến 50 mHz tại thế hờ mạch O.C.P và thế xoay chiều 10 mV.

2.2. Chế tạo đầu thu CAP-MIP

Trên hình 1 trình bày sơ đồ quy trình công nghệ chế tạo CAP-MIP trên nền điện cực SPCE được phân tán bởi lớp hạt nano vàng (AuNPs) bằng phương pháp điện hóa quét thể tuần hoàn. Lớp AuNPs này sẽ làm tăng diện tích hiệu dụng bề mặt điện cực, tức làm tăng số lượng các phân tử CAP in được vào mạng polyme. Hơn nữa, AuNPs phân bố đều trên bề mặt điện cực sẽ giúp tạo được đơn lớp monome định hướng giúp quá trình hình thành màng polyme có độ đồng nhất bề mặt cao, dễ loại bỏ phân tử CAP ra khỏi mạng polyme làm tăng hiệu suất chế tạo đầu thu [2, 4]. Quy trình công nghệ chế tạo gồm có bốn bước:

Bước 1: Tạo màng đơn lớp tự lắp ghép (SAM) p-ATP trên điện cực AuNPs/SPCE

Ngâm đế AuNPs-SPCE vào dung dịch p-ATP nồng độ 25 mM phân tán trong dung môi ethanol và để qua đêm (khoảng 15 tiếng) ở nhiệt độ phòng, tránh tiếp xúc với ánh sáng. Đơn lớp phân tử p-ATP sẽ được hình thành trên bề mặt của điện cực AuNPs/SPCE thông qua liên kết của nhóm -SH (thiol) với AuNPs.



Hình 1. Sơ đồ quy trình công nghệ chế tạo đầu thu sinh học CAP-MIP trên nền điện cực AuNPs/SPCE.

Màng SAM p-ATP với nhóm -NH₂ hướng ra ngoài đóng vai trò là đích oxy hóa để tạo mạch chính cũng như là liên kết chéo trong quá trình polyme hóa.

Bước 2: Gắn các phân tử CAP

Trong bước này các phân tử CAP được gắn lên bề mặt điện cực bằng lực hút tĩnh điện. Đầu tiên chúng tôi phân tán CAP trong môi trường ethanol với nồng độ 32 mM rồi pha loãng trong nước khử ion xuống nồng độ 3,2 mM. Để tiến hành proton hóa phân tử CAP, chúng tôi tiến hành pha CAP từ nồng độ 3,2 mM xuống 1,6 mM trong môi trường axit HCl nồng độ 0,01 M. Tại pH 2,0 nguyên tử Nitơ trong nhóm -NH của CAP sẽ bị proton hóa thành -NH⁺. Nhỏ 35 μL dung dịch này lên điện cực rồi tiến hành áp thế -0,6 V vs. Ag/AgCl trong khoảng thời gian 600 s. Điện thế âm sẽ kéo các phân tử CAP với nhóm chức -NH⁺ lại gần bề mặt điện cực.

Bước 3: In phân tử CAP

Màng polyme được hình thành thông qua liên kết liên hợp của cặp electron của nguyên tử N của phân tử p-ATP, tạo thành chuỗi poly(ATP) có cấu trúc xen kẽ giữa vòng phenyl và nhóm chức chứa gốc N. Các nguyên tử N sẽ bị proton hóa ở một mức độ nhất định trong môi trường pH 7,4, tạo ra các hạt mang điện trong ma trận polyme giúp cho màng MIP có tính dẫn điện. Trong quá trình trùng hợp, các phân tử CAP sẽ liên kết với các phân tử p-ATP trong chuỗi polyme thông qua các liên kết hydro O-H và N-H (giữa nguyên tử O của CAP với nguyên tử H trong nhóm -NH của p-ATP, giữa nguyên tử H trong nhóm -OH của CAP với nguyên tử N của p-ATP, giữa H và N của CAP hoặc p-ATP). Tỷ lệ giữa CAP và monomer p-ATP ảnh hưởng lớn đến số liên kết được tạo thành giữa phân tử CAP và màng polyme, đồng thời quyết định số lượng khuôn nhận diện hiệu dụng trên bề mặt màng polyme cũng như độ ổn định của màng. Qua thực nghiệm, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ tối ưu giữa CAP và monomer p-ATP là 1:5 và tỷ lệ này được lựa chọn trong các bước thực nghiệm tiếp theo. Để cải thiện độ dẫn của màng polyme MIP, chúng tôi

tiến hành pha tạp hạt nano Au vào màng polyme MIP ngay trong quá trình polyme hóa. Do vậy, dung dịch polyme được pha trong dung dịch đệm 100 mM KCl/50 mM PBS chứa 8 mM p-ATP và 1,6 mM CAP và 16 μ M HAuCl₄ (tỷ lệ 0,01:5:1/HAuCl₄:p-ATP:CAP).

Nhỏ 35 μ L dung dịch polyme lên điện cực thu được ở bước 2. Tiến hành quét thế vòng trong dải điện áp từ -0,2 V đến +0,6 V vs. Ag/AgCl, tốc độ quét 50 mV/s với 20 vòng. Qua khảo sát thực nghiệm chúng tôi nhận thấy đây là số vòng tối ưu sử dụng tổng hợp màng polyme MIP. Điều kiện công nghệ này được lựa chọn để chế tạo cảm biến trong nghiên cứu này.

Bước 4: Tách phân tử CAP

Nhỏ 35 μ L dung dịch HCl 1 M lên điện cực CAP-MIP/AuNPs-SPCE và áp thế tĩnh +0,6 V vs. Ag/AgCl trong 600 s để loại bỏ các phân tử in trong mạng polyme MIP. Lúc này, điện áp một chiều sẽ phá vỡ liên kết hydro giữa phân tử in được proton hóa với màng polyme và loại bỏ chúng ra khỏi màng. Khi các phân tử chất phân tích rời đi, để lại trên màng polyme MIP những hốc nhận diện đặc hiệu về hình dạng, kích thước cũng như các liên kết với phân tử in. Điện cực sau đó sẽ được rửa bằng ethanol và nước cất rồi sấy khô nhẹ bằng dòng khí N₂. Điện cực được bảo quản trong dung dịch PBS 100 mM ở nhiệt độ 4°C cho việc đo EIS sau đó. Để kiểm soát quy trình chế tạo cảm biến CAP-MIP, chúng tôi tiến hành chế tạo điện cực polymer ATP không in phân tử CAP được đặt tên là điện cực NIP. Điện cực này được chế tạo tương tự như với điện cực CAP-MIP, ngoại trừ bỏ qua bước gắn phân tử CAP lên điện cực (ở bước 2) cũng như trong dung dịch polyme hóa không có phân tử CAP.

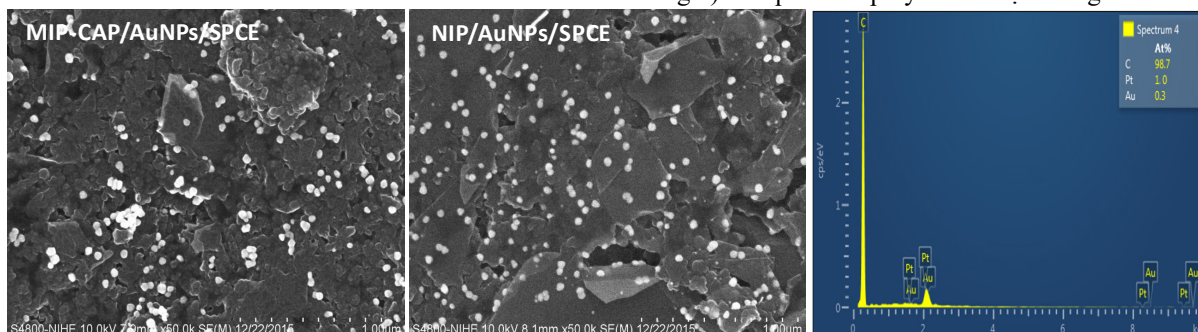
3. Kết quả và thảo luận

3.1. Hình thái bề mặt và đặc trưng quang phổ Raman

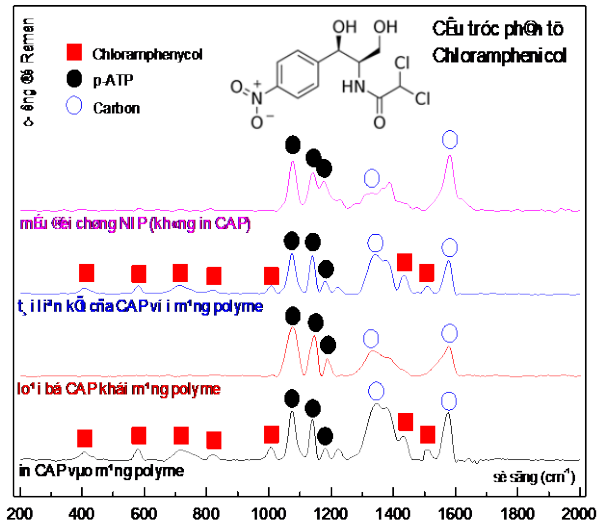
Trên hình 2 trình bày ảnh SEM của bề mặt điện cực CAP-MIP và NIP. Kết quả cho thấy trên bề mặt của cả hai điện cực đều xuất hiện đốm sáng có kích thước cỡ vài chục nano mét. Khi tiến hành xác định

thành phần nguyên tố hóa học bằng phương pháp EDS, kết quả cho thấy những đốm sáng đó chính là hạt nano Au. Điều này chứng tỏ Au đã được khử từ hợp chất của nó ngay trong quá trình polyme hóa và pha tạp vào mạng polyme giúp cải thiện độ dẫn của màng polyme cũng như tăng cường quá trình vận chuyển điện tử đến điện cực do sự phân bố ba chiều của AuNPs trong ma trận polyme. So sánh hình thái màng trên điện cực MIP và NIP chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt. Màng polyme NIP mịn và phát triển theo xu hướng xếp chặt trong khi màng polyme MIP tối xốp hơn và có hiện tượng bung nở trên bề mặt. Điều này chứng tỏ đã có hiện tượng in các phân tử CAP vào mạng polyme MIP và sau bước loại bỏ phân tử in ra khỏi mạng polyme trên bề mặt xuất hiện các khuôn rỗng là khuôn in đặc hiệu của phân tử chất phân tích. Để minh chứng rõ hơn nhận định này, chúng tôi tiến hành thực hiện phép đo quang phổ Raman sau mỗi bước trong quy trình chế tạo nhằm xác định sự có mặt hoặc vắng mặt của phân tử chất in (CAP) trong mạng polyme. Kỹ thuật quang phổ Raman dựa trên cơ sở tán xạ của chùm ánh sáng đơn sắc khi chiếu vào mẫu, tạo ra ánh sáng tán xạ Raman được ghi nhận lại bằng phân tử thu quang. Vạch phổ Raman cung cấp thông tin về dao động phân tử và cấu trúc tinh thể. Quang phổ Raman được sử dụng rộng rãi trong phân tích các hợp chất hữu cơ do mỗi nhóm chức hữu cơ có đặc trưng riêng về tần số hấp thụ. Dựa vào chiều cao đỉnh phổ Raman cho biết định lượng của nồng độ chất. Cấu trúc phân tử CAP bao gồm các nhóm chức nitrophenyl, propylene glycol và dichloro ethyl amide. Các cấu trúc khác nhau giữa các nhóm tạo ra các đỉnh Raman khác nhau trên phổ Raman.

Trên hình 3 trình bày phổ Raman sau mỗi bước công nghệ chế tạo đầu thu sinh học CAP-MIP cũng như sự tái liên kết của các phân tử CAP với đầu thu đặc hiệu MIP của nó tại bước sóng kích thích là 633 nm trong 30 giây với công suất 25 mW và độ phân giải nhỏ hơn 2 cm⁻¹. Đặc trưng phổ Raman ghi nhận sự xuất hiện của các phân tử CAP trong mạng polyme tại các tần số dao động đặc trưng (liệt kê chi tiết trong bảng 1) sau quá trình polyme hóa tạo màng MIP.



Hình 2. Ảnh chụp SEM của bề mặt điện cực cảm biến CAP-MIP và NIP cũng như phổ EDS ghi nhận được của màng CAP-MIP.



Hình 3. Đặc trưng quang phổ Raman của bề mặt điện cực CAP-MIP và NIP tại bước sóng kích thích là 633 nm trong 30 giây với công suất 25 mW và độ phân giải nhỏ hơn 2 cm^{-1} .

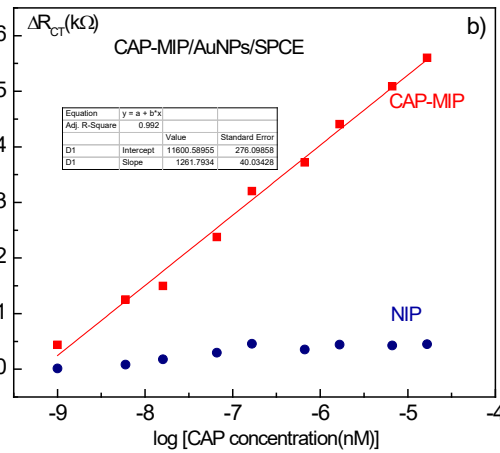
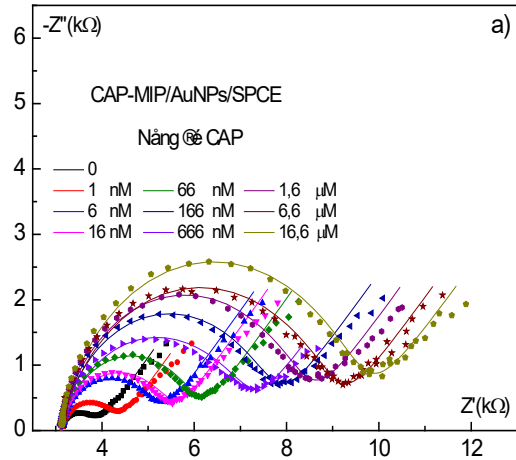
Bảng 1. Số sóng đặc trưng trong phổ Raman của phân tử kháng sinh CAP theo lý thuyết và thu được trong thực nghiệm.

ST T	Thực nghiệm (cm^{-1})	Lý thuyết (cm^{-1})	Nhóm chức
1	407	403	$\nu(\text{CC})$
2	577	577	$\nu(23\text{NH} + \text{CO})$
3	710	711	$\delta(28\text{C}-\text{Cl}_2)$; $\nu(\text{CH} + 27\text{C}28\text{C})$
4	820	832	$\nu(\text{N}-\text{O})$
5	1008	1014	$\delta(\text{Ph}-\text{H})$; $\nu(\text{Ph}-\text{H})$
6	1223	1194	$\nu(\text{O}-\text{H})$
7	1433	1446	$\delta(\text{C}18\text{C}20)$; $\nu(\text{C}20\text{H}2 + \text{C}25\text{O}26)$
8	1509	1508	$\nu(\text{Ph}-\text{CH}_3)$

v: dao động kéo; δ : dao động uốn; Ph: Phenyl

Sau bước loại bỏ các phân tử chất in ra khỏi mạng polyme MIP, tất cả các pic đặc trưng của phân tử CAP hoàn toàn không xuất hiện trong phổ Raman. Điều này chứng tỏ các phân tử CAP đã được loại bỏ khỏi mạng polyme bằng phương pháp áp thế một chiều trong dung dịch HCl 1M. Khi cho điện cực CAP-MIP tiếp xúc lại với dung dịch có chứa phân tử CAP, trên phổ Raman xuất hiện trở lại các pic đặc trưng của phân tử CAP. Điều này chứng tỏ đã xảy ra hiện tượng tái liên kết các phân tử CAP trong dung dịch đo với các đầu thu sinh học nhân tạo CAP-MIP trên bề mặt điện cực cảm biến. Trên mẫu đối chứng NIP không xuất hiện bất kỳ pic đặc trưng nào của phân tử CAP ngay cả trước và sau khi cho điện cực tiếp xúc với dung dịch chứa phân tử CAP. Kết quả đo quang phổ Raman chứng tỏ chúng tôi đã thành công

trong việc chế tạo đầu thu sinh học nhân tạo CAP-MIP trên điện cực AuNPs/SPCE.



Hình 4. a) Đáp ứng phổ tổng trở của cảm biến tại các nồng độ CAP từ 0 ng/mL đến 16,6 μM (đường đo thực nghiệm được biểu diễn bằng các ký hiệu, đường nét liền biểu diễn đường cong khớp theo mạch tương đương Randles. b) Đường chuẩn của cảm biến CAP-MIP/AuNPs/SPCE và cảm biến đối chứng NIP.

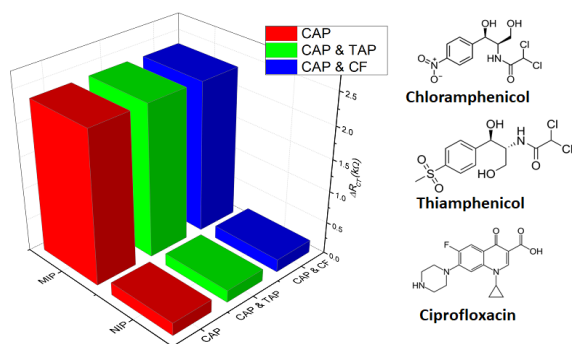
3.2. Hoạt động của cảm biến

Hoạt động của cảm biến CAP-MIP/AuNPs/SPCE có pha tạp AuNPs vào mạng polyme được khảo sát bằng phương pháp đo phổ tổng trở (EIS) sử dụng cặp chất dò ferrocyanide /ferricyanide. Nguyên lý hoạt động của cảm biến MIP/EIS được trình bày chi tiết trong các nghiên cứu trước của chúng tôi [2, 4]. Cảm biến MIP/EIS hoạt động trên nguyên tắc khi phân tử chất in (chất phân tích) tới tái liên kết với khuôn nhận diện đặc hiệu MIP của chúng trên bề mặt điện cực sẽ tạo nên một lớp màng gây cản trở quá trình truyền điện tích (điện tử) tới điện cực cảm biến làm tăng giá trị điện trở truyền điện tích (R_{CT}) trong mạch tương đương Randles. Trên hình 4a trình bày đặc trưng phổ EIS

khí CAP (với các nồng độ xác định từ 1 nM đến 16,6 μ M) tái liên kết với đầu thu sinh học CAP-MIP. Kết quả cho thấy đường kính bán cung trong mặt phẳng Nyquist (tương đương với giá trị R_{CT}) tăng tương ứng nồng độ CAP tăng. Sự tăng này được giải thích là do quá trình tái liên kết của các phân tử CAP với đầu thu CAP-MIP đặc hiệu của chúng đã tạo ra một lớp điện môi mỏng ngăn cản quá trình truyền điện tử đến điện cực. Giá trị R_{CT} được xác định thông qua khớp phổ EIS sử dụng mạch tương đương Randles. Chúng tôi tiến hành vẽ đường đặc trưng chuẩn thể hiện sự phụ thuộc của ΔR_{CT} (sự thay đổi giá trị R_{CT} của cảm biến tại nồng độ CAP xác định so với mẫu trắng) vào nồng độ CAP. Trên hình 4b trình bày đường đặc trưng của cảm biến. Đối với cảm biến NIP, giá trị R_{CT} gần như không thay đổi theo sự tăng của nồng độ CAP. Nguyên nhân là do trên bề mặt cảm biến NIP không có các khuôn in đặc hiệu CAP-MIP, do đó không xảy ra hiện tượng các phân tử CAP tái liên kết trên bề mặt điện cực. Kết quả này khẳng định một lần nữa sự thay đổi trở kháng của cảm biến MIP hoàn toàn không do sự hấp phụ vật lý của phân tử CAP vào màng MIP. Tiến hành khớp tuyến tính đường đặc trưng chuẩn, chúng tôi xác định được giới hạn phát hiện (LOD) của cảm biến là 3,67 nM với hệ số tuyến tính cao ($R^2 = 0,992$). Như vậy, bằng việc pha tạp AuNPs vào mạng polyme, độ nhạy của cảm biến MIP/EIS đã được cải thiện đáng kể so với nghiên cứu trước của chúng tôi [2].

3.3. Độ chọn lọc của cảm biến

Để nghiên cứu đặc tính chọn lọc của cảm biến, hai chất kháng sinh bao gồm Thiamphenicol (có cấu trúc hóa học gần như tương tự phân tử CAP) và Ciprofloxacin (có cấu trúc hoá học khác hoàn toàn với CAP) đã được trộn cùng với CAP ở cùng nồng độ 66 nM.



Hình 5. Tín hiệu của cảm biến CAP-MIP/AuNPs/SPCE có pha tạp AuNPs vào màng polyme trong môi trường chứa kháng sinh CAP nồng độ 66 μ M và 66 μ M của kháng sinh thử Thiamphenicol và Ciprofloxacin

Trên hình 5 trình bày giá trị ΔR_{CT} thu được khi cho cảm biến tiếp xúc với dung dịch hỗn hợp kháng sinh kể trên. Kết quả cho thấy tín hiệu thu được của cảm biến không thay đổi nhiều so với tín hiệu đo được trong dung dịch chỉ có duy nhất kháng sinh CAP. Như vậy, có thể thấy tín hiệu thu được của cảm biến chính là sự tái liên kết của các phân tử chất phân tích CAP với khuôn in của chính nó. Có thể nói cảm biến đã chế tạo có độ chọn lọc cao.

4. Kết luận

Cảm biến dựa trên công nghệ MIP kết hợp với phương pháp EIS đã cho thấy khả năng ứng dụng phát hiện các phân tử kích thước nhỏ với độ chọn lọc cao. Thêm vào đó, quy trình chế tạo cảm biến có ưu điểm về chi phí sản xuất (điện cực giá rẻ SPCE nhưng có thể sử dụng như điện cực in vàng), phương pháp đo lường đơn giản, nhanh chóng và độ lặp lại tốt. Cảm biến đã chế tạo có giới hạn phát hiện thấp (LOD = 3,67 nM), thời gian đáp ứng nhanh (real-time), độ chọn lọc cao và phù hợp ứng dụng trong lĩnh vực an toàn vệ sinh thực phẩm.

Lời cảm ơn

Công trình này được thực hiện với sự tài trợ bởi đề tài nghiên cứu khoa học và công nghệ cấp Trường ĐHBKHN mã số TC2016-PC-216.

Tài liệu tham khảo

- [1] Manuela F. Frasco, Liliana A. A. N. A. Truta, M. Goreti F. Sales and Felismina T. C. Moreira, Imprinting Technology in Electrochemical Biomimetic Sensors, *Sensors* 17 (2017) 523.
- [2] Tin Phan Nguy, Toan Van Phi, Do T. N. Tram, Kasper Eersels, Patrick Wagner and Trung T. N. Lien, Development of an impedimetric sensor for the label-free detection of the amino acid sarcosine with molecularly imprinted polymer receptors *Sensors and Actuators B* 246 (2017) 461–470.
- [3] Saeedeh Ansar and Majid Karimi, Novel developments and trends of analytical methods for drug analysis in biological and environmental samples by molecularly imprinted polymers, *Trends in Analytical Chemistry* 89 (2017) 146-162.
- [4] Trung T. N. Lien, Thoan Nguyen Hoang, Nguyen Thi Thu, and Nguyen Ngoc Trung, Highly Sensitive Molecularly Imprinted Impedimetric Sensor Based on AuNPs-Modified Screen Printed Electrode for 17 β -Estradiol Detection, *Journal of Science and Technology* 118 (2017) 040-044.