

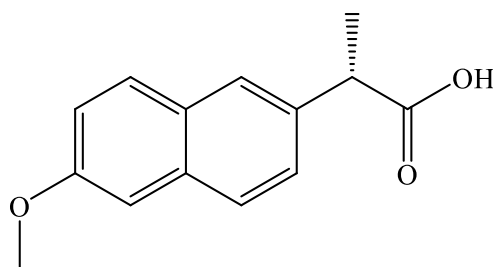
NGHIÊN CỨU SỬ DỤNG POLYME IN DẦU PHÂN TỬ TRÊN CÁC CHẤM LƯỢNG TỬ CARBON LÀM CẢM BIẾN HUỖNH QUANG XÁC ĐỊNH NAPROXEN

NGUYỄN ĐÌNH THI ⁽¹⁾, TRẦN ĐÔNG DƯƠNG ⁽¹⁾,
TRẦN NGỌC BÍCH ⁽¹⁾, PHẠM THỊ NGỌC MAI ⁽¹⁾

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Naproxen [(+)-2-(6-methoxy-2-naphthyl) axit propionic], là một loại thuốc chống viêm không steroid và được sử dụng rộng rãi trong điều trị nhiều bệnh như viêm khớp dạng thấp, thoái hóa khớp, cứng khớp, viêm khớp cấp tính, bệnh gút và đau bụng kinh nguyên phát. Với bệnh nhân cao tuổi có vấn đề về thận, bệnh máu khó đông và rối loạn đông máu tiểu cầu, naproxen được khuyến nên dùng thận trọng. Cấu trúc phân tử của naproxen được trình bày ở Hình 1 [1].

Gần đây, các nghiên cứu hướng tới các phương pháp xác định hàm lượng naproxen trong dược phẩm để đánh giá chất lượng thuốc cũng như trong các dịch sinh học để đánh giá hiệu quả điều trị cho các bệnh nhân đang rất được quan tâm. Tuy nhiên các phương pháp phổ biến để xác định naproxen hiện nay như phương pháp điện hóa [2], phương pháp điện di mao quản [3], phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC [4, 5]... đều sử dụng hóa chất và thiết bị đắt tiền, vận hành tương đối phức tạp. Ngoài ra, các cảm biến đo màu lại có độ nhạy và độ chọn lọc tương đối hạn chế [6].



(1)

Hình 1. Cấu trúc phân tử của naproxen

Chấm lượng tử carbon (CQDs) được biết đến như một loại vật liệu nano có thể tổng hợp bằng các phương pháp đơn giản, thân thiện với môi trường và sử dụng tài nguyên sinh khối. Ngoài ra, CQDs cũng là vật liệu sở hữu các đặc tính quang học và điện tử vô cùng độc đáo như tính phát xạ huỳnh quang mạnh, độ ổn định cao, độ dẫn điện tốt,... Những đặc điểm này đã giúp CQDs có các ứng dụng đa dạng trong lĩnh vực cảm biến mới để phát hiện các ion kim loại và các hợp chất hữu cơ [7, 8], đặc biệt là trong các cảm biến huỳnh quang. Tuy nhiên đi kèm với độ nhạy cao, độ chọn lọc là một nhược điểm mà các sensor huỳnh quang sử dụng CQDs đang cần phải khắc phục.

Polyme in dấu phân tử (Molecular Imprinted Polymer, MIP) là một loại polyme mô phỏng sinh học được tổng hợp thông qua phản ứng trùng hợp của các monome chức năng và liên kết ngang với sự có mặt của phân tử mẫu [9]. Sau khi loại bỏ phân tử mẫu ra khỏi polyme để tạo thành MIP, các lỗ trống có định dạng chọn lọc của phân tử mẫu sẽ hình thành, giúp MIP có khả năng giữ chọn lọc chỉ phân tử mẫu. Vì vậy, bằng cách kết hợp MIP với CQDs có thể tăng độ chọn lọc của sensor CQDs lên rất nhiều [10].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đặt ra mục tiêu là sử dụng vật liệu CQDs-SiO₂@MIP để xác định naproxen bằng phương pháp huỳnh quang. Cảm biến huỳnh quang CQDs-SiO₂@MIP được tổng hợp thông qua phản ứng trùng hợp sol-gel sử dụng naproxen làm phân tử mẫu, các chấm lượng tử carbon (CQD) làm vật liệu tín hiệu, 3-aminopropyltriethoxysilan (APTES) là monome và tetraethylorthosilicat (TEOS) là chất liên kết ngang. Cảm biến xác định naproxen dựa trên hiệu ứng dập tắt huỳnh quang của CQDs khi có mặt naproxen do sự truyền điện tích giữa các phân tử CQDs (đóng vai trò chất nhận điện tử) và naproxen (đóng vai trò chất cho điện tử). Phương pháp huỳnh quang có độ nhạy và độ chọn lọc cao, độ chính xác tương đương so với hầu hết các phương pháp phân tích truyền thống khác, cho phép ứng dụng để xác định nồng độ chất ở mức hàm lượng cỡ ppb trong các đối tượng mẫu khác nhau. Phương pháp được áp dụng vào để xác định hàm lượng naproxen trong 1 số mẫu dược phẩm và so sánh đối chứng bằng phương pháp LC-MS/MS.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất, thiết bị

Các hóa chất tinh khiết phân tích: natri hydroxit (NaOH), axit citric (C₆H₈O₇), tetraethyl orthosilicat (TEOS), (3-aminopropyl) triethoxysilan (APTES), dung dịch NH₃, ethanol (EtOH), glucose, naproxen (Sigma).

Máy huỳnh quang (F-4700, HITACHI, Nhật Bản) sử dụng cuvet bốn mặt trong suốt có chiều dày 1 cm.

Máy ly tâm lạnh (MR23i, JOUAN, Pháp).

2.2. Tổng hợp vật liệu CQDs-SiO₂, CQDs-SiO₂@MIP, CQDs-SiO₂@NIP

Tổng hợp vật liệu CQDs: Nung 10 g acid citric ở 180°C trong 24 giờ trong môi trường không khí. Sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng, thu được chất lỏng có độ nhớt cao. Hòa tan chất lỏng thu được bằng nước deion, ly tâm (10000 vòng/phút), gạn lấy phần chất rắn sấy khô và cân để định lượng CQDs.

Tổng hợp vật liệu CQDs@SiO₂: Thêm 5,0 mL CQDs (0,02 mg/mL) vào 75,0 mL EtOH, thêm 356 µL APTES và rung siêu âm dung dịch thu được trong 5 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp ở 40°C trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp này xuống nhiệt độ phòng, tiến hành lọc để thu CQDs-SiO₂.

Tổng hợp vật liệu CQDs-SiO₂@MIP: Thêm 1,0 mL naproxen 10⁻³ M làm khuôn mẫu vào 6,5 mg/mL CQDs-SiO₂ (trong 75,0 mL EtOH). Sau đó thêm 356 µL APTES và 1368 µL TEOS và rung siêu âm trong 5,0 phút. Thêm vào 240 µL dung

dịch (3,0 mL NH_3 25% và 11,0 mL nước deion) và khuấy hỗn hợp thu được trong 6 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được làm khô trong tủ sấy ở 60°C trong 4 giờ, thu được $\text{CQDs-SiO}_2@\text{MIP}$.

Tổng hợp vật liệu $\text{CQDs-SiO}_2@\text{NIP}$: cùng điều kiện với $\text{CQDs-SiO}_2@\text{MIP}$ nhưng không thêm naproxen.

2.3. Nguyên tắc xác định naproxen

Quang phổ huỳnh quang của dung dịch phân tán $\text{CQDs-SiO}_2@\text{MIP}$ được đặc trưng với một đỉnh phát xạ cực đại xung quanh bước sóng 430 nm. Khi có mặt naproxen, quá trình phát huỳnh quang của $\text{CQDs-SiO}_2@\text{MIP}$ bị dập tắt mạnh do sự truyền điện tích giữa các phân tử CQDs và naproxen [11]. Trong đó các phân tử CQDs và naproxen lần lượt đóng vai trò là chất nhận điện tử và chất cho điện tử.

Thiết lập mối quan hệ giữa độ dập tắt huỳnh quang (F_0-F) ở bước sóng 430 nm với nồng độ naproxen, với F và F_0 lần lượt là tín hiệu huỳnh quang khi có và không có naproxen, làm cơ sở để định lượng naproxen bằng phương pháp huỳnh quang.

2.4. Quy trình tối ưu điều kiện xác định naproxen

$\text{CQDs-SiO}_2@\text{MIP}$ được phân tán trong dung dịch đệm acetat 0,04 M, rung siêu âm trong 5 phút, chỉnh pH = 4, ủ trong 15 phút. Phép đo cường độ huỳnh quang được ghi lại bằng máy quang phổ huỳnh quang với bước sóng kích thích và phát xạ lần lượt là $\lambda_{\text{kích thích}} = 350$ nm và $\lambda_{\text{phát xạ}} = 430$ nm.

2.5. Xử lý và phân tích mẫu

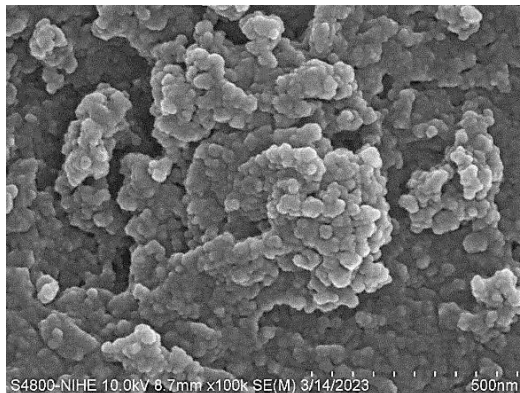
Các mẫu thuốc có chứa naproxen được mua ngẫu nhiên trên các hiệu thuốc ở Hà Nội (thông tin về mẫu thuốc được cho trong Bảng 2). Mẫu thuốc chứa naproxen được nghiền nhỏ, cân chính xác lần lượt 0,031 g mẫu thuốc SavNopain 250; 0,032 g mẫu thuốc Naproxen 500; 0,041 g mẫu thuốc Naproxen 550 sau đó chuyển vào bình định mức 25,0 mL, định mức đến vạch mức bằng nước deion. Lọc dung dịch qua giấy lọc, pha loãng 1000 lần thu được dung dịch mẫu. Thêm 300 μL dung dịch mẫu vào 2,0 mL dung dịch $\text{CQDs-SiO}_2@\text{MIP}$, chỉnh pH 4, sau đó thêm nước deion để thể tích toàn bộ dung dịch đạt 3,0 mL. Ủ 15 phút và đo tín hiệu huỳnh quang ở bước sóng 430 nm với bước sóng kích thích là 350 nm. Hàm lượng naproxen được xác định bằng phương pháp thêm chuẩn.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

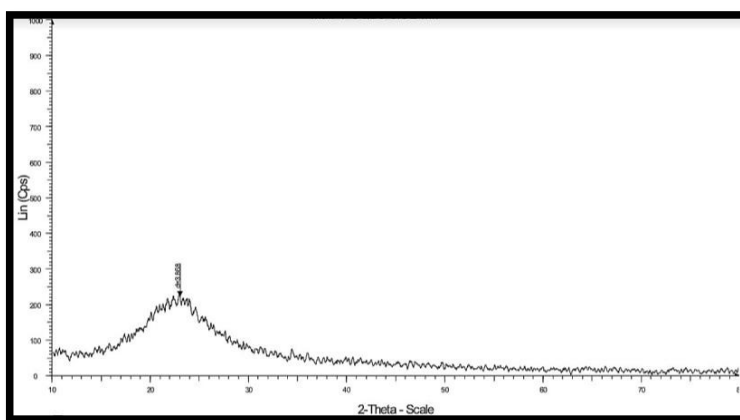
3.1. Một số tính chất của vật liệu $\text{CQDs-SiO}_2@\text{MIP}$

Trên Hình 2 và Hình 3 là kết quả đo SEM và XRD của vật liệu $\text{CQDs-SiO}_2@\text{MIP}$. Trên giản đồ XRD của vật liệu cho thấy 1 quãng rộng ở $2\theta = 22^\circ$, là quãng đặc trưng của CQDs [12]. Không phát hiện thấy các đỉnh đặc trưng của polyxilosan có lẽ là do hàm lượng nhỏ và cấu trúc vô định hình của lớp vỏ polyme. Ảnh SEM cho thấy các hạt tròn kết tụ, với kích thước khoảng vài chục nm, tuy nhiên ở độ phân giải này chưa cho phép kết luận chính xác về kích thước của đơn hạt.

Khi đo phổ huỳnh quang phân tử của vật liệu CQDs, CQDs-SiO₂@MIP và CQDs-SiO₂@MIP-naproxen, có thể thấy CQDs-SiO₂@MIP có cường độ huỳnh quang giảm nhẹ so với CQDs, do sự tồn tại của lớp vỏ không phát quang MIP. Khi thêm naproxen, naproxen được giữ lại trên các lỗ trống của lớp MIP, tương tác trao đổi điện tử với CQDs và dập tắt đáng kể huỳnh quang của CQDs. Như vậy có thể kết luận sơ bộ, vật liệu CQDs/MIP đã được tổng hợp thành công với hiệu ứng dập tắt huỳnh quang khi có mặt naproxen.



Hình 2. Ảnh SEM của CQDs-SiO₂@MIP

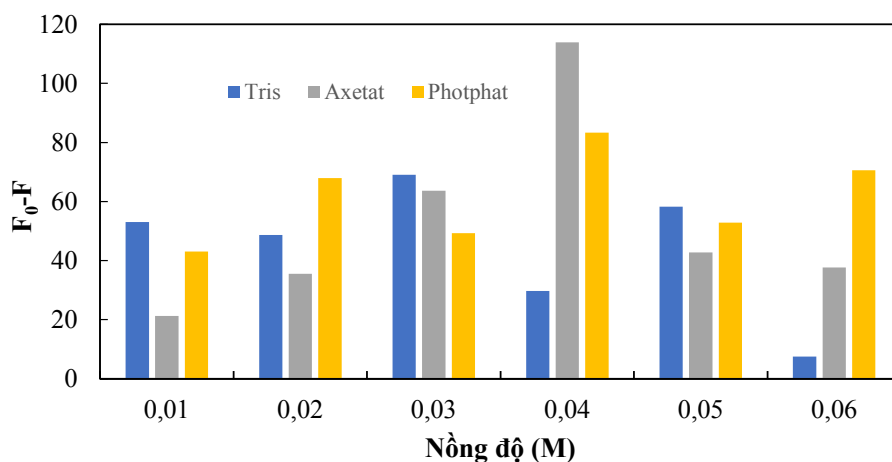


Hình 3. Giảm đồ XRD của CQDs-SiO₂@MIP

3.2. Tối ưu các điều kiện xác định naproxen

3.2.1. Khảo sát ảnh hưởng của dung dịch đệm

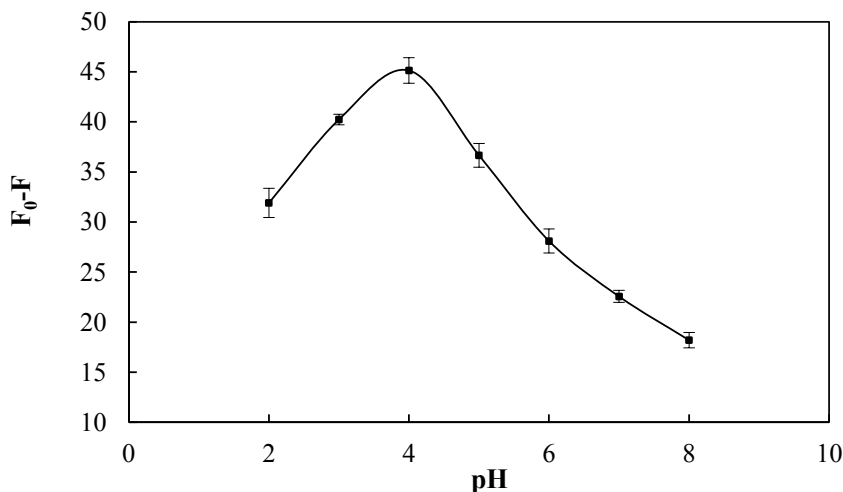
Các dung dịch đệm khác nhau bao gồm dung dịch đệm tris (hydroxymethyl)-aminomethan, photphat và axetat được khảo sát với nồng độ đệm thay đổi trong khoảng 0,01 - 0,06 M. Kết quả cho thấy giá trị cao nhất đối với thông số F₀-F được quan sát thấy với dung dịch đệm axetat (0,04 M; pH 4) và dung dịch đệm này sẽ được lựa chọn cho các thí nghiệm tiếp theo.



Hình 4. Ảnh hưởng của dung dịch đệm

3.2.2. Khảo sát ảnh hưởng của pH

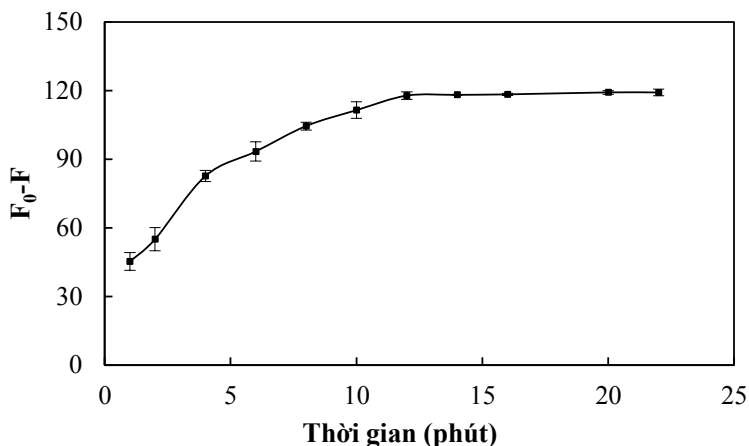
pH là một trong các yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tín hiệu huỳnh quang của CQDs-SiO₂@MIP khi có mặt chất phân tích. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của pH trong khoảng từ 2 đến 8 cho thấy tín hiệu huỳnh quang của dung dịch CQDs-SiO₂@MIP khi có mặt naproxen phụ thuộc tương đối đáng kể vào pH (Hình 5). Giá trị $F_0 - F$ đạt cực đại ở pH 4 sau đó giảm dần khi thay đổi pH từ 4 xuống 8. Sự giảm tín hiệu ở pH > 4 có thể được giải thích do tại các giá trị pH này, lớp vỏ silica có thể bị ion hóa và xuất hiện các khuyết tật bề mặt làm giảm tín hiệu huỳnh quang. Kết quả này còn cho thấy việc dập tắt huỳnh quang không chỉ phụ thuộc vào tương tác tĩnh điện mà còn phụ thuộc vào các tương tác khác như liên kết hydro [12].



Hình 5. Ảnh hưởng của pH

3.2.3. Khảo sát ảnh hưởng của thời gian

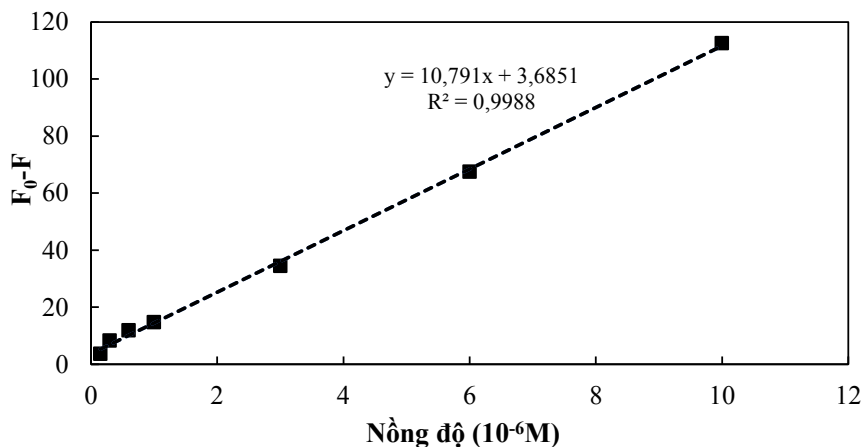
Ảnh hưởng của thời gian đến tín hiệu huỳnh quang của dung dịch CQDs-SiO₂@MIP khi thêm naproxen được khảo sát trong 22 phút. Kết quả thực nghiệm cho thấy tín hiệu huỳnh quang ở bước sóng 430 nm tăng dần trong khoảng 15 phút và sau đó không thay đổi. Vì vậy, 15 phút là thời gian tối ưu được lựa chọn để phát hiện và định lượng naproxen.



Hình 6. Ảnh hưởng của thời gian

3.2.4. Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ naproxen

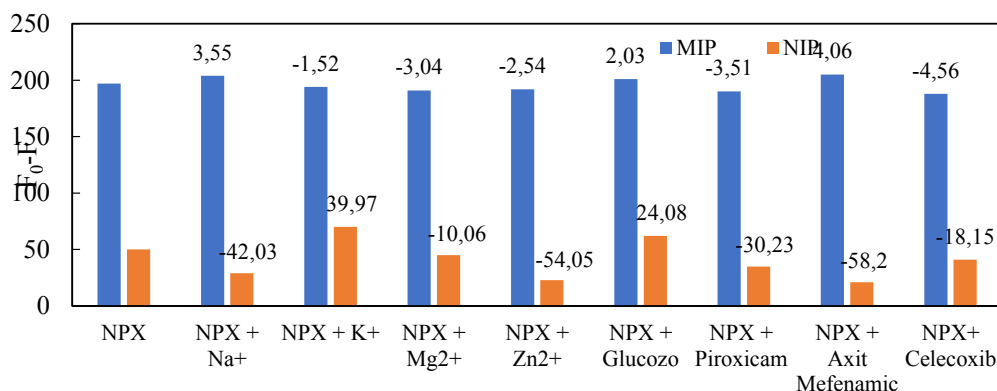
Trên Hình 7 biểu diễn độ dập tắt huỳnh quang (F_0-F) được ghi lại tại bước sóng 430 nm của các dung dịch naproxen có nồng độ thay đổi trong khoảng từ 2×10^{-7} đến 10^{-5} M. Từ kết quả có thể thấy khi tăng nồng độ naproxen, độ dập tắt huỳnh quang (F_0-F) của các dung dịch chuẩn naproxen tăng tuyến tính với nồng độ naproxen và đây sẽ là cơ sở để định lượng naproxen bằng phương pháp này.



Hình 7. Ảnh hưởng của nồng độ naproxen

3.3. Khảo sát tính chọn lọc của phương pháp

Một trong những thông số phân tích quan trọng của sensor là tính chọn lọc. Để đánh giá độ chọn lọc của phương pháp trong điều kiện tối ưu, tín hiệu huỳnh quang của CQDs-SiO₂@MIP, CQDs-SiO₂@NIP khi có mặt của các chất khác nhau như K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Zn²⁺, glucose, piroxicam, axit mefenamic đã được khảo sát và biểu diễn trong Hình 8. Sự sai lệch về tín hiệu huỳnh quang từ 1,52 % ÷ 4,56 % khi có mặt các chất ảnh hưởng cho thấy khả năng hấp phụ chọn lọc cao các phân tử naproxen lên trên các lỗ trống của bề mặt CQDs-SiO₂@MIP (in dấu phân tử) so với sai lệch từ 10,06 % ÷ 58,2 % của CQDs-SiO₂@NIP (không in dấu phân tử).



Hình 8. Khảo sát độ chọn lọc của CQDs-SiO₂@MIP

3.4. Đánh giá phương pháp

Đánh giá phương pháp phân tích được thực hiện thông qua khảo sát khoảng tuyến tính, xây dựng đường chuẩn, xác định giới hạn phát hiện (LOD), giới hạn định lượng (LOQ), độ chụm và độ đúng của phương pháp.

Tiến hành đo các dung dịch naproxen có nồng độ khác nhau từ $1,5 \times 10^{-7}$ đến 10^{-4} M tại các điều kiện tối ưu vừa xác định ở trên (pH 4; đệm axetat 0,04 M; thời gian 15 phút). Kết quả cho thấy độ dập tắt huỳnh quang (F_0-F) tăng tuyến tính theo nồng độ của naproxen trong khoảng từ $1,5 \times 10^{-7}$ đến 10^{-5} M. Xây dựng đường chuẩn trong khoảng nồng độ này thu được phương trình: $(F_0-F) = 10,791 \times C_{\text{naproxen}} \times 10^{-6} + 3,6851$; hệ số tương quan cao $R^2 = 0,9988$.

Độ chụm được đánh giá thông qua độ lặp lại: Đo lặp 7 lần dung dịch naproxen ở các nồng độ $1,5 \times 10^{-7}$ (~0,034 ppm); 10^{-6} M (~0,23 ppm) và 10^{-5} M (~2,303 ppm). Kết quả thu được với các mức nồng độ trên cho giá trị độ lệch chuẩn tương đối (% RSD) lần lượt là 3,61%; 2,76% và 1,55% đáp ứng yêu cầu của Hiệp hội các nhà phân tích (AOAC) [13].

Độ đúng của phương pháp được đánh giá thông qua hiệu suất thu hồi, tại 3 mức nồng độ trên, hiệu suất thu hồi cao đạt từ 96,3% - 99,33%, đáp ứng yêu cầu của AOAC [13].

LOD và LOQ được xác định từ đường chuẩn, theo công thức $LOD = 3S_y/b$ và $LOQ = 10S_y/b$. Kết quả thu được giá trị LOD là 5×10^{-8} mol/L (11 ppb); LOQ là $1,5 \times 10^{-7}$ mol/L (34 ppb). Giá trị LOD thu được của phương pháp thấp hơn nhiều so với một số phương pháp như điện hoá, điện di và tương đương với các phương pháp sắc kí như HPLC-huỳnh quang, GC/MS (Bảng 1).

Bảng 1. LOD của một số phương pháp xác định naproxen

Phương pháp	LOD	Năm, TLTK
Điện hóa	0,24 ppm	2003, [14]
Hóa phát quang	15 ppb	1998, [15]
Điện hóa	70 ppb	2012, [16]
HPLC - huỳnh quang	16 ppb	2009, [17]
HPLC - UV	0,01 ppm	2017, [18]
GC - MS	30 ppb	2014, [19]
Phương pháp huỳnh quang sử dụng CQDs-SiO₂@MIP	11 ppb	Nghiên cứu này

Giới hạn phát hiện của phương pháp (MDL) và giới hạn định lượng của phương pháp (MQL) với mẫu được phẩm được xác định bằng cách đo lặp 10 lần mẫu trắng; tính giá trị Sb (độ lệch chuẩn) và tính $MDL=3S_b/y$; $MQL=10S_b/y$. Kết quả thu được giá trị MDL là 16,3 ppb (tương đương 3,6 mg/viên, MQL là 49,0 ppb (tương đương 10,7 mg/viên).

3.5. Kết quả phân tích hàm lượng naproxen trong mẫu thuốc

Áp dụng phương pháp huỳnh quang sử dụng dung dịch CQDs-SiO₂@MIP để phân tích một số mẫu được phẩm chứa naproxen. Kết quả phân tích được cho trong Bảng 2 cùng với các thông tin về mẫu. Từ bảng này có thể thấy sự sai khác không lớn giữa kết quả phân tích và hàm lượng cung cấp trên nhãn, dao động trong khoảng 1,6 % ÷ 5,27 %. Kết quả phân tích cũng đã được so sánh đối chứng với phương pháp LC-MS/MS, kiểm định t-test bất cấp cho $P_{\text{value}} = 0,706 > 0,05$ ($P > 95\%$) cho thấy sự tương quan cao giữa kết quả đo của 2 phương pháp, chứng tỏ phương pháp huỳnh quang có độ tin cậy cao.

Bảng 2. Kết quả phân tích naproxen trong một số mẫu được phẩm

Tên thuốc	Hàm lượng trên nhãn (mg)	Hàm lượng chất phân tích (mg)		Sai khác giữa hàm lượng phân tích và nhãn công bố (%)	Sai khác giữa hai phương pháp (%)
		Phương pháp huỳnh quang	Phương pháp LC-MS/MS		
SavNopain 250	250	246	243	-1,6	+1,2
Naproxen 500	500	516	489	+3,2	+5,2
Naproxen Sodique	550	521	520	-5,27	+0,11

4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã ứng dụng thành công vật liệu CQDs-SiO₂@MIP để định lượng naproxen có trong mẫu dược phẩm bằng phương pháp huỳnh quang. Phương pháp có độ chính xác cao và giới hạn phát hiện thấp; LOD = 5×10^{-8} M (11 ppb) so với các phương pháp hiện nay đang sử dụng. Phương pháp đơn giản, dễ thực hiện và đã được áp dụng để xác định naproxen trong 3 mẫu dược phẩm cho kết quả sai khác với nhãn công bố trong khoảng 1,6% ÷ 5,27%. Các kết quả này cũng đã được kiểm chứng bằng phương pháp LC-MS/MS cho thấy phương pháp huỳnh quang là đáng tin cậy. Nghiên cứu có thể mở rộng ra để xác định hàm lượng naproxen trong các đối tượng sinh học như nước tiểu và huyết tương góp phần đánh giá hiệu quả điều trị giảm đau cho các bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lian H., Hu Y., & Li G., *Novel metal ion-mediated complex imprinted membrane for selective recognition and direct determination of naproxen in pharmaceuticals by solid surface fluorescence*, Talanta, 2013, **116**:460-467. DOI: 10.1016/j.talanta.2013.07.022
2. Tashkhourian J., Hemmateenejad B., Beigizadeh H., Hosseini-Sarvari M., & Razmi Z., *ZnO nanoparticles and multiwalled carbon nanotubes modified carbon paste electrode for determination of naproxen using electrochemical techniques*. Journal of Electroanalytical Chemistry, 2014, **103-108**:714-715. DOI:10.1016/j.jelechem.2013.12.026
3. M. Fillet, L. Fotsing, J. Bonnard, J. Crommen, *Stereoselective determination of S-naproxen in tablets by capillary electrophoresis*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1998, **18**:799-805. DOI: 10.1016/s0731-7085(98)00218-0
4. S. R. Lee, H. B. Park, K. Hyun Kim, *Highly sensitive, simple, and cost-and time-effective method to determine the absolute configuration of a secondary alcohol using competing enantioselective acylation coupled with LC/MS*, Analytical chemistry, 2018, **90**:13212-13216. DOI:10.1021/acs.analchem.8b03385
5. O. M. Younes, F. A. Ali, Z. Al Assaf, *Enantioseparation of metoprolol tartrate using hplc by adding methyl beta cyclodextrin to the mobile phase (as chiral additive)*, Research Journal of Pharmacy and Technology, 2018, **11**:3937-3942. DOI:10.5958/0974-360X.2018.00723.0
6. H. N. Kim, Z. Guo, W. Zhu, J. Yoon, H. Tian, *Recent progress on polymer-based fluorescent and colorimetric chemosensors*, Chem. Soc. Rev., 2011, **40**:79-93. DOI:10.1039/c0cs00058b
7. R. Mohammadi, H. Naderi-Manesh, L. Farzin, Z. Vaezi, N. Ayarri, L. Samandari, et al., *Fluorescence sensing and imaging with carbon-based quantum dots for early diagnosis of cancer: A review*, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2022, **212**:114628. DOI: 10.1016/j.jpba.2022.114628

8. Chu, Han-Wei, et al., *Carbon quantum dots for the detection of antibiotics and pesticides*, Journal of Food & Drug Analysis, 2020, **28**(4) Article 5. DOI:10.38212/2224-6614.1269
9. B. Benedetti, M. Di Carro, E. Magi, *Multivariate optimization of an extraction procedure based on magnetic molecular imprinted polymer for the determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in sea water*, Microchemical Journal, 2019, **145**:1199-1206. DOI:10.1016/j.microc.2018.12.048
10. T. Hao, X. Wei, Y. Nie, Y. Xu, Y. Yan, Z. Zhou, *An eco-friendly molecularly imprinted fluorescence composite material based on carbon dots for fluorescent detection of 4- nitrophenol*, Microchimica Acta, 2016, **183**:2197-2203. DOI:10.1007/s00604-016-1851-2
11. Y. Zhou, Z. bei Qu, Y. Zeng, T. Zhou, G. Shi, *A novel composite of graphene quantum dots and molecularly imprinted polymer for fluorescent detection of paranitrophenol*, Biosensor and Bioelectronics, 2014, **52**:317-323. DOI:10.1016/j.bios.2013.09.022
12. Juan Hou, Huiyu Li, Long Wang, Ping Zhang, Tianyu Zhou, Hong Ding, Lan Din, *Rapid microwave-assisted synthesis of molecularly imprinted polymers on carbon quantum dots for fluorescent sensing of tetracycline in milk*, Talanta, 2016, **146**:34-40. DOI:10.1016/j.talanta.2015.08.024
13. AOAC, *Appendix F: Guidelines for standard method performance requirements*, AOAC official methods of Analysis, 2012, 9. DOI:10.1093/9780197610145.005.006
14. Nafaa Adhoum, Lotfi Monser, Meriem Toumi, Khaled Boujlel, *Determination of naproxen in pharmaceuticals by differential pulse voltammetry at a platinum electrode*, Analytica Chimica Acta, 2003, **495**:69-75. DOI:10.1016/S0003-2670(03)00922-X
15. *Determination of naproxen with chemiluminescence detection*, Analyst, July 1998, **123**:1571-1574. DOI: 10.1039/a802013b
16. Jessica S. Stefano, Ana Paula de Lima, Rodrigo H. O. Montes, Eduardo M. Richter, Rodrigo A. A. Muñoz, *Fast determination of naproxen in pharmaceutical formulations by batch injection analysis with pulsed amperometric detection*, J. Braz. Chem. Soc., 2012, **23**(10):1834-1838. DOI:10.1590/S0103-50532012005000055
17. Yonghua Sun, Zhujun Zhang, Zhijun Xi, Zuolong Shi, *Determination of naproxen in human urine by high-performance liquid chromatography with direct electrogenerated chemiluminescence detection*, Talanta, 2009, **79**:676-680. DOI:10.1016/j.talanta.2009.04.048
18. Saiqa Muneer, Iyad Naeem Muhammad, Muhammad Asad Abrar, Iqra Munir, Iram Kaukab, Abdullah Sagheer, Habiba Zafar, Kishwar Sultana, *High performance liquid chromatographic determination of naproxen in prepared pharmaceutical dosage form and human plasma and its application to pharmacokinetic study*, J. Chromatogr. Sep. Tech., 2017, **8**:3 DOI:10.4172/2157-7064.1000369

19. Bilal Yilmaz¹, Huseyin Sahin, Ali Fuat Erdem, *Determination of naproxen in human plasma by GC-MS*, J. Sep. Sci. 2014, **37**:997-1003. DOI: 10.1002/jssc.201301105

SUMMARY

STUDY ON USING MOLECULAR IMPRINTING POLYMER ON CARBON QUANTUM DOTS AS OPTICAL SENSOR FOR DETERMINATION OF NAPROXEN

In this study, CQDs-SiO₂@MIP fluorescence sensor was fabricated via sol-gel polymerization using naproxen as the template molecule, carbon quantum dots (CQDs) as the signal materials, 3-aminopropyltriethoxysilane (APTES) as the functional monomer, and tetraethylorthosilicate (TEOS) as the cross-linker. The specific recognition sites in the polymer layers could selectively adsorb naproxen molecules, which caused fluorescence-quenching behavior of CQDs via an electron transfer process. The CQDs-SiO₂@MIP system can detect naproxen in aqueous solution (pH 4.0; Acetate buffer 0.04M) sensitively (ppb level) with a response time of 15 min. The results show that the fluorescence recovery has a good linear relationship with Naproxen concentration in the range of 10^{-7} M to 1.5×10^{-7} M. Method has very low limit of detection (LOD) of 5×10^{-8} M (11 ppb), limit of quantitation (LOQ) of 1.5×10^{-7} M (34 ppb), high accuracy (recoveries > 96%) and high precision (RSD < 3%). Method has high selectivity over various substances such as K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺, Zn²⁺, glucose, piroxicam, acid mefenamic,... The developed method was successfully applied for determination of naproxen in pharmaceutical samples. Good agreement between results of our method and LC-MS/MS method suggest that fluorescence is a reliable and cost-effective method for naproxen determination.

Keywords: *Naproxen, fluorescence, carbon quantum dots, molecular imprinted polymer, huỳnh quang, chấm lượng tử cacbon, polyme in dấu phân tử.*

Nhận bài ngày 05 tháng 4 năm 2023

Phản biện xong ngày 21 tháng 4 năm 2023

Hoàn thiện ngày 08 tháng 5 năm 2023

⁽¹⁾ *Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG Hà Nội*

Liên hệ: Phạm Thị Ngọc Mai

Khoa Hoá học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên

19 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội

Điện thoại: 0982384588; Email: m.t.n.pham@gmail.com