



NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP CHITOSAN – PEG NANOGELS MANG THUỐC CHỐNG UNG THƯ

Synthesis of Nanogel pH – Sensitive based on Chitosan – PEG for anticancer drug delivery

Cao Thị Mỹ Châu^{1*}, Nguyễn Xuân Chương², Nguyễn Đại Hải³

*zennychau20@gmail.com

¹Khoa Kỹ Thuật Hóa Học và Môi Trường Trường Đại học Lạc Hồng, Đồng Nai, Việt Nam

²Khoa Dược, Trường Đại học Lạc Hồng, Đồng Nai, Việt Nam

³Viện Khoa học Vật liệu Ứng dụng, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, số 1 Mạc Đĩnh Chi, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Đến tòa soạn 14/12/2014; Chấp nhận đăng: 15/2/2015

Tóm tắt. Nanogel là một trong hệ dẫn truyền thuốc hiệu quả được ứng dụng rộng rãi trong lĩnh vực y sinh. Trong nghiên cứu này đã tổng hợp hạt nanogel nhạy pH trên cơ sở chitosan–polyethylene glycol (PEG) có khả năng mang thuốc ứng dụng trong điều trị ung thư. PEG ở tỉ lệ khác nhau được gắn trên chitosan sử dụng *p*-nitrophenyl chloroformate (NPC) để hoạt hóa. Kết quả đo phổ hồng ngoại (FT-IR), phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H-NMR) cho thấy chitosan gắn PEG đã tổng hợp thành công. Hạt nanogel có hình cầu với kích thước khoảng 35 - 45 nm và hạt phân bố tương đối đồng đều được xác định bằng ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM). Kết quả đo sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) để xác định nồng độ thuốc cho thấy rằng khả năng mang thuốc paclitaxel (PTX) của hệ Chitosan – PEG từ 1,18% lên tới 72,74% và khả năng nhả thuốc sau 96 giờ tại pH 5,0 (26,9%) thuốc nhả nhiều hơn so với pH 7,4 (14,9%). Từ các kết quả thu được hạt nanogels nhạy pH trên cơ sở Chitosan-PEG đã tổng hợp thành công và hứa hẹn trở thành hệ mang thuốc có giá trị thực tiễn cao ứng dụng kiểm soát mang và nhả thuốc điều trị ung thư.

Từ khóa: Nanogels; Chitosan; Polyethylene glycol; Paclitaxel; Nhạy pH; Hóa trị

Abstract. Nanogel is extensively adopted in biomedical applications. The aim of this study is to develop a polymeric nanogel having pH responsiveness and to investigate its efficacy for drug delivery. Chitosan grafted polyethylene glycol (PEG) at different concentrations using *P*-nitrophenyl chloroformate (NPC) as an activated agent is prepared. Fourier Transform Infrared (FT-IR) and Nuclear Magnetic Resonance (¹H-NMR) results demonstrate the successful synthesis of the pH-sensitive nanogels based on Chitosan-PEG. According to transmission electron microscopy (TEM) results, the paclitaxel (PTX) loaded Chitosan-PEG has a spherical shape in the range of 35 to 45 nm. The loading efficiency of the nanogels was over 70%. Moreover, the PTX-releasing efficiency after 96 hr at pH 5.0 (26.9%) is higher than that at pH 7.4 (14.9%) by high-performance liquid chromatography (HPLC). From our results, pH-sensitive nanogels based on Chitosan-PEG is highly promising for use as a PTX delivery system for cancer therapy.

Keywords: Nanogels; Chitosan; Polyethylene glycol; Paclitaxel; pH-sensitive; Chemotherapy

1. GIỚI THIỆU

Ung thư là căn bệnh nan y vô cùng nguy hiểm. Theo số liệu thống kê của Tổ Chức Y Tế Thế Giới (WHO), vào năm 2012 số người mắc bệnh đã tăng lên đến 14 triệu người và sẽ không ngừng ở con số đó. Hiện nay, việc điều trị bệnh ung thư vẫn còn gặp rất nhiều khó khăn như hiệu quả điều trị thấp, sự kháng thuốc của tế bào ung thư và tính không đặc hiệu của thuốc đến tế bào ung thư.

Hiện nay trên thị trường có nhiều loại thuốc điều trị ung thư hiệu quả như cisplatin, paclitaxel, doxorubicin, 5-Fluorouracil. Các loại thuốc này thì có tác dụng gây độc và ngăn cản sự phân bào của các tế bào ung thư. Tuy nhiên, tác dụng của các thuốc điều trị ung thư không đặc hiệu bởi vì sau khi đưa thuốc vào cơ thể thì chỉ một phần nhỏ lượng thuốc đến tế bào ung thư để tiêu diệt, phần còn lại phân bố vào các cơ quan khác hoặc bị chuyển hóa tại gan hay bị thải trừ ở thận dẫn đến nồng độ thuốc tại tế bào ung thư rất thấp [1]. Vì thế, không phát huy được tác dụng mà còn gây độc cho tế bào lành. Đứng trước tình

hình đó, với sự phát triển của khoa học kỹ thuật con người đã không ngừng nghiên cứu và cải biến để chữa trị căn bệnh ung thư hiệu quả hơn trong đó có công nghệ nano. Đây là những vật liệu mới có kích thước từ vài nanometer tới vài trăm nanometer có thể được sử dụng như chất mang để vận chuyển dược chất cho việc điều trị bệnh ung thư rất hiệu quả. Các chất mang thuốc ở kích thước nano như dendrimer, liposome, mixen polymer... khi đi vào trong cơ thể chúng có khả năng làm giảm sự gây độc đến tế bào lành, tăng khả năng hòa tan thuốc, đồng thời cũng làm tăng khả năng thâm nhập vào tế bào ung thư [2].

Bên cạnh đó, việc kiểm soát nhả thuốc dựa trên sự khác biệt về nhiệt độ, pH, nồng độ enzyme, v.v. cũng rất được quan tâm trong thời gian gần đây. Trong đó, các hệ nano kiểm soát nhả thuốc dựa vào sự thay đổi pH được chú trọng nghiên cứu nhiều nhất bởi vì có sự khác biệt lớn về độ pH giữa bên trong và bên ngoài tế bào. Vì vậy, nanogel nhạy pH là một tiềm năng lớn để các nhà nghiên cứu trong và ngoài nước quan tâm và phát triển. Các công

trình nghiên cứu nanogel ở nước ngoài như Ting Zhou và cộng sự (2012) tổng hợp hạt nanogel nhạy pH điều chỉnh để mang thuốc chống ung thư đến đúng vị trí cần điều trị, bằng cách thiết kế hạt nano gel nhạy pH dựa trên Chitosan với kích thước (<200nm) [3]. Farhana Sultana và cộng sự (2013) đã tổng quát hệ nanogel có khả năng dẫn truyền thuốc cao [4]. Ở trong nước T.S Nguyễn Đại Hải và cộng sự tại Viện Hàn Lâm Vật Liệu Ứng Dụng đã nghiên cứu tổng hợp hạt nanogel heparin– pluronic với kích thước 40-60 nm. Hệ này được mang thuốc paclitaxel (PTX), doxorubicin hay protein. Ngoài ra nhóm còn nghiên cứu các thụ thể là acid folic và RGD để tăng khả năng hướng đích của hạt nano tới tế bào ung thư.

Ở đây, trong nghiên cứu này đã tổng hợp hệ nanogel nhạy pH dựa trên cơ sở chitosan – PEG nhằm kiểm soát nhà thuốc đúng mục tiêu, tăng hiệu quả khi sử dụng thuốc. Trong đó, chitosan là polymer tự nhiên kém tan ở môi trường trung tính. Tuy nhiên, được ứng dụng khá phổ biến trong vật liệu y sinh vì chúng có rất nhiều ưu điểm vượt trội như có các protein mang thuốc, khả năng tương thích sinh học và phân hủy sinh học rất tốt, không độc, và đem lại hiệu quả cao trong quá trình mang thuốc [5]. Polyethylene glycol (PEG) gắn lên trên chitosan để tăng khả năng tan của hệ và tránh sự kết tụ của các mạch chitosan. Theo các báo cáo gần đây, gắn PEG vào trên sườn chitosan sẽ làm tăng khả năng tương thích của thuốc trong tế bào máu, tránh khỏi sự hấp thụ của protein, tăng cường khả năng tương thích sinh học của chitosan [6]. Các phương pháp phân tích được dùng trong nghiên cứu FT-IR, ¹H-NMR được sử dụng để xác định cấu trúc của nanogel. Xác định kích thước và hình dạng hạt bằng phương pháp chụp ảnh TEM và phương pháp đo HPLC dùng để xác định nồng độ thuốc. Khả năng mang và nhà thuốc được đánh giá bằng phương pháp thẩm tách màng *in vitro*.

2. THỰC NGHIỆM

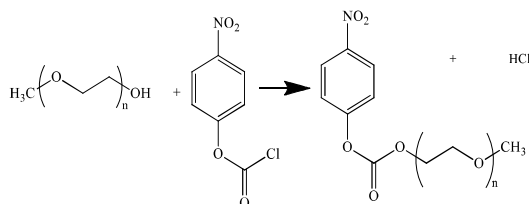
2.1 Nguyên liệu

Chitosan (Mw = 100~3000 kDa), *p*-nitrophenyl chloroformate (NPC) được đặt mua từ Acros Organics polyethylene glycol (Mw = 5000Da) được mua từ USA, tetrahydrofuran (THF) được mua từ Tây Ban Nha.

2.2 Quá trình hòa tan chitosan

Cho vào becher 17,72g chitosan và nước cất, để trên máy khuấy từ nhỏ từng giọt HCl 1N vào, dùng giấy pH để điều chỉnh độ pH xuống pH 3,0 để chitosan tan hết. Sau đó dùng NaOH để điều chỉnh lên pH 5,0.

2.3 Hoạt hóa PEG



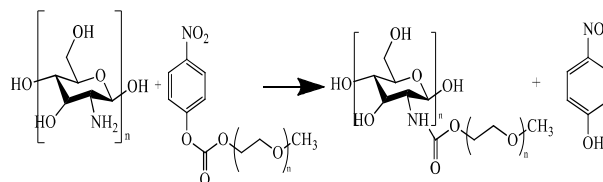
Hình 1. Phương trình hoạt hóa PEG

Cho vào bình cầu 2 cổ 2,26g PEG và nung ở nhiệt độ 65°C, cho đến khi PEG tan hết. Sau đó, dùng máy hút chân không để hút các bọt khí ra khỏi mẫu. Sau khi PEG đã tan hết và đã hút hết các bọt khí thì cho 0,1349g NPC

vào mẫu, T° = 65°C. Tiếp theo, cho mẫu phản ứng trong 6 giờ. Sau khi cho mẫu phản ứng trong 6 giờ thì hạ nhiệt độ xuống T° = 40 °C, để sau 10 phút thì cho 10 ml nước cất và 50 ml THF vào mẫu.

2.4 Quy trình tổng hợp chitosan-PEG

Sau khi chitosan đã hòa tan và PEG đã hoạt hóa, chia 5 tỷ lệ như sau (1:1, 1:3, 1:5, 1:7, 1:10), cho chitosan vào bình cầu trước và cho từ từ từng giọt PEG vào, làm như vậy với 5 mẫu ứng với 5 tỉ lệ khác nhau. Sau đó để trên máy khuấy từ với tốc độ khuấy 380 v/p, cho phản ứng trong 24 giờ. Sau khi đã phản ứng trong 24 giờ đem đi rửa mẫu bằng cách lọc sạch sau đó cho mỗi mẫu vào becher 500 ml để trên máy khuấy từ, cho NaOH 1M vào và điều chỉnh pH 9,0 để tạo kết tủa, tiếp theo đem đi lọc để lấy phần tủa, lặp đi lặp lại như vậy trong 3 lần, lấy phần tủa cho HCl 1N vào để chitosan tan hết và điều chỉnh pH 3,0 tiếp theo nâng lên pH 9,0 bằng cách cho NaOH 1M vào để tạo tủa, lọc lấy phần tủa để cho sản phẩm được tinh khiết. Sau đó lấy phần tủa đó đem đi sấy đông khô để cho sản phẩm chitosan-PEG.



Hình 2. Phương trình tổng hợp chitosan-PEG

2.5 Chitosan-PEG nạp thuốc paclitaxel (PTX)

Lấy 5 mẫu chitosan-PEG-PTX đã đông khô, mỗi mẫu 1,5 mg đem hòa tan với 0,5 ml dichloromethane và 2 ml acetonitrile/water tỉ lệ (50:50). Sau đó, đem đi đánh sóng siêu âm trong 30 phút để phân tán mẫu. Mẫu sẽ được đem đi đo HPLC để xác định lượng thuốc nạp vào cấu trúc chitosan-PEG.

Xác định đường chuẩn bằng cách. Lấy một mẫu chuẩn như sau: 0,5 mg PTX hòa tan với 1 ml methanol, pha loãng dần nồng độ đến 0,003. Kết quả đo HPLC của PTX để xác định đường chuẩn. Từ đường chuẩn ta có thể xác định được lượng thuốc nạp vào cấu trúc chitosan-PEG. Sản phẩm tạo ra chitosan-PEG-PTX.

2.6 Tiến hành nhà thuốc trong đệm PBS

Nhà thuốc trong 2 đệm PBS pH 7,4 và pH 5,0 để so sánh khả năng nhà thuốc qua đó đánh giá khả năng nhạy pH của hệ.

Đệm phosphat là một dung dịch đẳng trương có pH giống với pH trong cơ thể sinh vật.

Thành phần đệm PBS (0,1 M, pH 7,4) gồm NaCl, KCl, Na₂HPO₄, KH₂PO₄. Thành phần đệm PBS pH 5,0 gồm Na₂HPO₄ 0,2 M, axit citric 0,1 M.

Sau khi đo HPLC để xác định lượng thuốc nạp vào cấu trúc chitosan-PEG qua 5 tỉ lệ, thì cho thấy tỉ lệ 1:1 có khả năng mang thuốc tốt nhất, tỉ lệ 1:1 được tiến hành nhà thuốc trong 2 dung dịch đệm PBS pH 7,4 và pH 5,0.

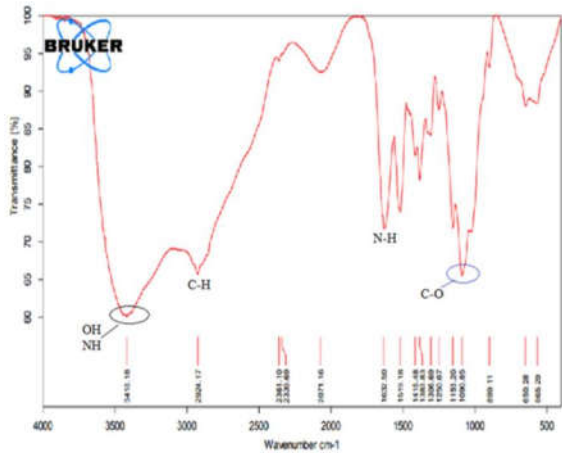
Chuẩn bị 6 ống mỗi ống cho vào 10 mg mẫu chitosan-PEG-PTX, 2 ml PBS và 0,1 % tween 80. Đem 6 ống đi đánh siêu âm để hòa tan mẫu. Sau đó, cho 6 ống chứa mẫu vào 6 màng lọc MWCO 3000-5000 Da. Tiếp theo, lấy 3 màng vào 3 ống đã chứa 8 ml dung môi thẩm tách là đệm PBS (pH 7,4), 3 màng lọc còn lại cho vào 3 ống đã chứa 8 ml dung môi thẩm tách là đệm PBS (pH 5,0).

Để xác định lượng PTX được nhả ra ta tiến hành lấy mẫu nước thẩm tách bên ngoài màng, mỗi lần lấy 1,5 ml trong 1 giờ, 3 giờ, 6 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 36 giờ, 48 giờ, 72 giờ, 96 giờ. Mỗi khi lấy mẫu thêm vào lượng đệm PSB tương ứng với lượng mẫu đã lấy ra.

Chitosan-PEG-PTX được chia thành 3 phần bằng nhau đệm PBS pH 7,4 và pH 5,0 tiến hành thẩm tách và lấy kết quả trung bình nhằm giảm sai số của quá trình nhả thuốc, do lượng PTX nạp vào cấu trúc chất mang thuốc có khả năng phân tán không đồng đều. Các mẫu nước thẩm tách được bảo quản ở nhiệt độ thường sau đó mang đo HPLC để xác định nồng độ PTX tự do khuếch tán ra ngoài màng thẩm tách.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1 Kết quả phân tích phổ FT-IR của chitosan – PEG



Hình 3. Phổ FT-IR tỉ lệ 1:10 của chitosan – PEG

Từ hình 3 kết quả phổ FT-IR cho ta thấy rằng :

Mũi 3418 cm^{-1} tương ứng với nhóm O-H của chitosan và PEG, dao động giãn của liên kết N-H bậc 1 của chitosan.

Mũi 2924 cm^{-1} dao động giãn của liên kết C-H và nhóm CH_2 của PEG, chitosan.

Mũi 1632 cm^{-1} dao động uốn của liên kết N-H bậc 2 của chitosan.

Mũi xuất hiện đặc trưng cho PEG tại mũi 1090 cm^{-1} dao động giãn C-O, vì đây là nhóm đặc trưng cho PEG.

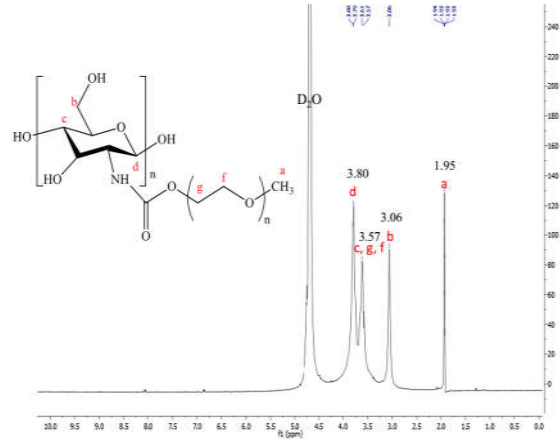
Mũi xuất hiện tại 650 cm^{-1} , 565 cm^{-1} , 899 cm^{-1} dao động dẫn C-H đặc trưng cho PEG, chitosan.

Nhóm đặc trưng cho PEG và chitosan thể hiện ở trên phổ chuẩn, dựa vào đó có thể xác định vị trí của các mũi.

3.2 Kết quả phân tích phổ $^1\text{H-NMR}$ của chitosan – PEG

Từ Hình 4 cho ta thấy những mũi đặc trưng sau: Mũi ở $\delta = 1,95$ ppm đặc trưng cho nhóm methyl ($-\text{CH}_3$) của PEG do proton liên kết với nguyên tử có độ âm điện lớn hơn là O nên điện tử bị hút về phía O làm giảm sự che chắn của từ trường bên ngoài chỉ cần một từ trường nhỏ gây ra hiện tượng cộng hưởng từ hạt nhân vì thế mũi sẽ dịch chuyển về phía bên trái từ trường thấp hơn.

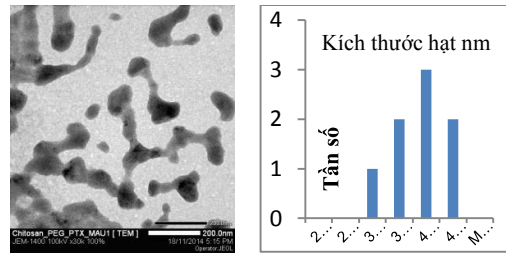
Các mũi ở $\delta = 2,75 - 3,07$ ppm và mũi $\delta = 3,80$ ppm là những mũi đặc trưng cho nhóm ($-\text{CH}-$) của chitosan.



Hình 4. Phổ $^1\text{H-NMR}$ tỉ lệ 1:10 của chitosan-PEG (Dung môi 2% $\text{CD}_3\text{COOD} / \text{D}_2\text{O}$)

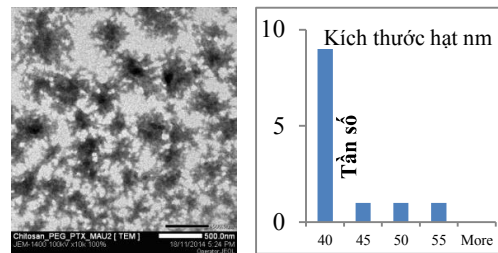
Mũi từ $\delta = 3,50 - 3,80$ ppm những mũi đặc trưng cho nhóm oxyetylen là nhóm ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$) của PEG và nhóm glucosamine của chitosan.

3.3 Kết quả chụp TEM của chitosan-PEG-PTX



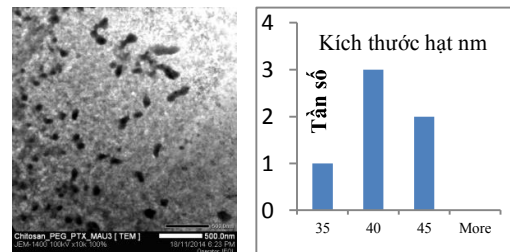
Hình 5. Ảnh TEM của chitosan-PEG-PTX tỉ lệ 1:1 và giản đồ phân bố kích thước hạt

Kết quả TEM của chitosan-PEG-PTX tỉ lệ 1:1 cho thấy kích thước hạt ở khoảng 40 nm và kích thước hạt phân bố tương đối đồng đều, ở nhiệt độ $T^0 = 37^\circ\text{C}$



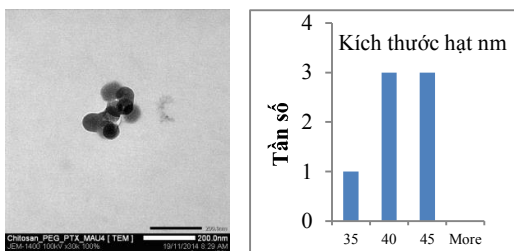
Hình 6. Ảnh TEM của chitosan-PEG-PTX tỉ lệ 1:3 và giản đồ phân bố kích thước hạt

Kết quả chụp ảnh TEM của chitosan-PEG-PTX tỉ lệ 1:3 cho thấy kích thước hạt 40 nm, ở nhiệt độ $T^0 = 37^\circ\text{C}$.



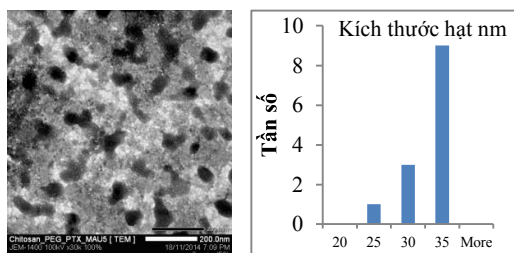
Hình 7. Ảnh TEM của chitosan-PEG-PTX tỉ lệ 1:5 và giản đồ phân bố kích thước hạt

Kết quả chụp ảnh TEM của chitosan-PEG-PTX tỉ lệ 1:5 cho thấy kích thước hạt phân bố khoảng 40 nm, ở nhiệt độ $T^0 = 37^{\circ}\text{C}$.



Hình 8. Ảnh TEM của chitosan-PEG-PTX tỉ lệ 1:7 và giản đồ phân bố kích thước hạt

Kết quả chụp ảnh TEM của chitosan-PEG-PTX tỉ lệ 1:7 cho thấy kích thước hạt phân bố ở 40 - 45 nm và phân bố tương đối đồng đều, ở nhiệt độ $T^0 = 37^{\circ}\text{C}$.



Hình 9. Ảnh TEM của chitosan-PEG-PTX tỉ lệ 1:10 và giản đồ phân bố kích thước hạt

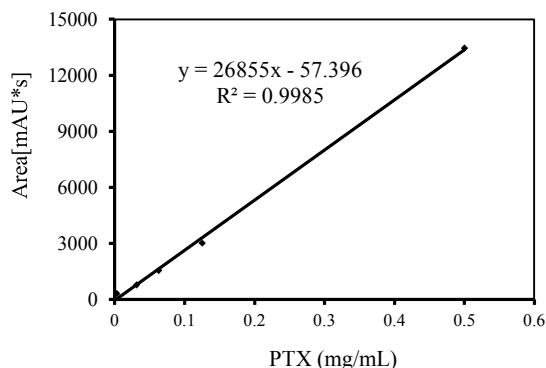
Kết quả chụp TEM của chitosan-PEG-PTX tỉ lệ 1:10 cho thấy kích thước hạt khoảng 35 nm, kích thước hạt phân bố tương đối đồng đều, ở nhiệt độ $T^0 = 37^{\circ}\text{C}$.

Trong 5 tỉ lệ 1:1, 1:3, 1:5, 1:7, 1:10 ta thấy rằng kích thước hạt trung bình khoảng từ 35 - 45 nm, hình dạng hạt hình cầu và mật độ phân bố kích thước hạt tương đối đồng đều. Tuy nhiên, ảnh TEM cho ta thấy rằng càng nhiều PEG bám vào thì làm hạt co lại và kích thước càng nhỏ, nhưng càng ít PEG bám vào thì khả năng mang thuốc càng tốt, vì làm tăng khả năng tương tác kỵ nước giữa hạt nano và thuốc.

3.3 Khả năng mang thuốc

Xây dựng đường chuẩn

Thuốc paclitaxel (PTX) được pha với 7 nồng độ khác nhau từ 0,003 – 0,5 (mg/ml), sau đó đo HPLC để xây dựng phương trình đường chuẩn

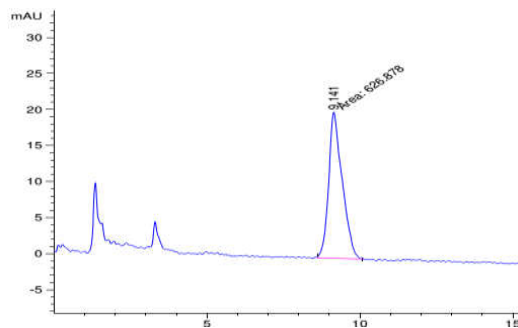


Hình 10. Sơ đồ đường chuẩn PTX

Phương trình đường chuẩn:

$$y = 26855x - 57,396$$

Chitosan – PEG nạp thuốc PTX



Hình 11. Sắc ký đồ tỉ lệ 1:1 chitosan-PEG nạp thuốc PTX

Các mẫu sau khi thẩm tách được bơm vào vial để tiêm mẫu tự động.

Lượng mẫu tiêm là 20 μl , dung môi chạy cột là Acetonitrile: H_2O tỉ lệ (50:50).

Tốc độ bơm là 1 ml/phút đo tại bước sóng 227 nm.

Dựa vào phương trình đường chuẩn và sắc ký đồ để tính lượng PTX nang hóa vào trong cấu trúc chitosan-PEG như sau:

Bảng 1. Số liệu PTX nạp vào 5 tỉ lệ của cấu trúc Chitosan – PEG

Tỉ lệ	mg/ml	mg	Tỉ lệ thuốc/chất mang	Tổng thuốc mang được	Hiệu suất %
1:1	0,0210	0,0525	0,0362	9,059	72,47
1:3	0,0104	0,0260	0,0176	4,412	35,29
1:5	0,0136	0,0341	0,0232	5,812	46,49
1:7	0,0052	0,0131	0,0088	2,205	17,64
1:10	0,0004	0,0009	0,0006	0,147	1,18

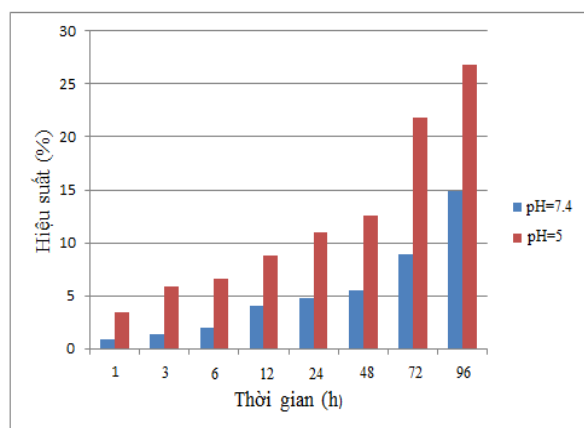
Qua số liệu trên ta thấy: trong 5 tỉ lệ (1:1, 1:3, 1:5, 1:7, 1:10) thì tỉ lệ 1:1 khả năng mang thuốc cao nhất với hiệu suất là 72,47%, qua đó thì tỉ lệ 1:10 có hiệu suất nang hóa thấp nhất chỉ 1,18%.

3.4 Kết quả quá trình nhả thuốc

Ta thấy tỉ lệ 1:1 có khả năng mang thuốc tốt nhất nên tiến hành nhả thuốc ở tỉ lệ 1:1 tại pH 7,4 và pH 5,0 trong 96 giờ và kết quả nhả thuốc được thể hiện ở bảng 2 như sau:

Bảng 2. Số liệu quá trình nhả thuốc PTX

Giờ	PTX (mg) (pH 7,4)	PTX (mg) (pH 5)	% PTX (pH 7,4)	% PTX (pH 5)
1	0,08	0,32	0,9	3,5
3	0,13	0,54	1,4	5,9
6	0,18	0,60	2,0	6,6
12	0,37	0,80	4,1	8,8
24	0,44	1,00	4,8	11,0
48	0,50	1,14	5,5	12,6
72	0,81	1,98	8,9	21,8
96	1,35	2,43	14,9	26,9



Hình 12. Đồ thị thể hiện % lượng thuốc được giải phóng tại pH 7,4 và pH 5,0

Dựa vào phương trình đường chuẩn để tính toán lượng thuốc PTX đã được phóng thích ra ngoài màng.

Dựa vào đồ thị ta thấy hiệu suất (%) lượng thuốc được giải phóng tại pH 5,0 trong 96 giờ cao hơn pH 7,4.

Kết quả cho thấy rằng pH càng thấp thì khả năng nhả thuốc của hạt nano chitosan càng cao.

Lượng thuốc giải phóng trong 96 giờ, dựa vào phương trình đường chuẩn để tính được lượng giải phóng của thuốc, tại pH 7,4 sau 96 giờ thuốc nhả chỉ với hiệu suất 14,9 % và tại pH 5,0 sau 96 giờ lượng thuốc nhả đạt được với hiệu suất 26,9 %, hiệu suất cao hơn so với pH 7,4.

4. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này đã tổng hợp thành công biến tính chitosan-PEG. Hạt nanogel nhạy pH trên cơ sở chitosan-PEG tạo ra có kích thước 35-45 nm được phân bố đồng đều thích hợp để vận chuyển dược chất hiệu quả.

Hiệu suất mang thuốc của chitosan-PEG thay đổi từ 1,18 % tới 72,47% tùy thuộc vào lượng PEG gắn vào. Tỷ lệ PEG trong PEG-chitosan càng tăng thì hiệu suất mang thuốc càng giảm. Hạt nano PEG-Chitosan nhả thuốc trong môi trường acid pH 5,0 (26,9% thuốc phóng thích sau 96 giờ) nhanh hơn so với môi trường pH 7,4

(14,9% thuốc phóng thích sau 96 giờ).

5. CẢM ƠN

Xin gửi lời cảm ơn chân thành đến TS. Nguyễn Đại Hải tại Viện Khoa học Vật liệu Ứng dụng, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam, thầy Nguyễn Xuân Chương tại Khoa Dược - Trường Đại học Lạc Hồng và quý thầy cô Khoa Kỹ thuật Hóa học và Môi trường cũng như ban lãnh đạo Trường Đại học Lạc Hồng đã hỗ trợ và giúp đỡ để tôi hoàn thành nghiên cứu này.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] M. Yallapu, M. Jaggi, and S. C. Chauhan, "Design and engineering of nanogels for cancer treatment", *Drug Discovery Design and Today*, vol. 16, no.9, pp. 457-463, 2011.
- [2] C. Kwangjae, X. Wang, S. Nie, and D. M. Shin, "Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer", *Clinical Cancer Research*, vol. 14, no.5, pp.1310-1316, 2008.
- [3] T. Zhou, C. Xiao, J. Fan, S. Chen, J. Shen, W. Wu, & S. Zhou, "A nanogel of on-site tunable pH-response for efficient anticancer drug delivery", *Acta Biomaterial*, vol. 9, no.1, pp. 4546-4557, May 2013.
- [4] F. Sultana, M. Manirujjaman, Md.Imran-Ul-Haque, M. A. S. Sharmin "An overview of nanogel drug delivery system", *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, vol.3 (8 Suppl), pp. S95-S104, September 2003.
- [5] A. K. Sailaja, P. Amareshwar, P. Chakravarty "Chitosan nanoparticle as a drug delivery system", *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol.1, no.3, pp. 474-475, July 2010.
- [6] S. Chang, C. Niu, C. Huang, S. Kuo, "Evaluation of chitosan-g-PEG copolymer for cell anti-adhesion application", *Journal of Medical and Biological Engineering*, vol. 27, no.1, pp. 41-46, Mar 2007.

TIẾU SỬ TÁC GIẢ



Cao Thị Mỹ Châu

Sinh năm 1991, Đak Lak, Lớp 10CH111, Khoa Kỹ thuật Hóa học và Môi trường, Trường Đại học Lạc Hồng, Biên Hòa, Đồng Nai.