

Phân tích cấu trúc và đánh giá tính ổn định của vật liệu nano xốp phân hủy sinh học biến tính bề mặt với polyethylene glycol bằng các phương pháp vật lý

Nguyễn Trần Hạnh Vy^{1,2,3}, Đoàn Lê Hoàng Tân^{2,3}, Mai Ngọc Xuân Đạt^{2,3,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

¹Khoa Sinh học và Công nghệ Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Trung Tâm Nghiên cứu Vật liệu Cấu trúc Nano và Phân tử (INOMAR), Đại học Quốc gia Tp.HCM, Việt Nam

³Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Liên hệ

Mai Ngọc Xuân Đạt, Trung Tâm Nghiên cứu Vật liệu Cấu trúc Nano và Phân tử (INOMAR), Đại học Quốc gia Tp.HCM, Việt Nam

Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

Email: mnxdatt@inomar.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 10-05-2024
- Ngày sửa đổi: 12-8-2024
- Ngày chấp nhận: 19-02-2025
- Ngày đăng: 31-3-2025

DOI:

<https://doi.org/10.32508/stdjns.v9i1.1385>



Bản quyền

© ĐHQG Tp.HCM. Đây là bài báo công bố mở được phát hành theo các điều khoản của the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



TÓM TẮT

Bài báo trình bày tổng hợp vật liệu nano silica hữu cơ xốp có khả năng phân hủy sinh học (E4S) được biến đổi bề mặt bằng polyethylene glycol (PEG) để tăng tính ổn định của hạt nano nhằm dẫn truyền camptothecin (CPT). Vật liệu được tổng hợp bằng phương pháp sol-gel từ hai tiền chất silane hữu cơ và chức năng hoá với PEG sau tổng hợp. Vật liệu tổng hợp thành công được phân tích cấu trúc và bề mặt xốp bằng phương pháp phân tích đẳng nhiệt hấp phụ N₂, phân tích nhiệt trọng lượng vi sai (TGA) và đo thế zeta. Kết quả kính hiển vi điện tử quét SEM cho thấy vật liệu trước và sau khi chức năng hóa không thay đổi kích thước hạt đáng kể, khoảng 100 nm. Ngoài ra, phân tích nguyên tố (EA) được sử dụng để chứng minh chức năng hóa PEG thành công trên vật liệu E4S thông qua sự thay đổi về tỉ lệ phần trăm các nguyên tố. Khả năng tải thành công CPT lên vật liệu được chứng minh qua kết quả quang phổ hấp thụ UV-Vis và khả năng tải được tính toán từ kết quả sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) đầu dò UV. Khả năng tải được chất CPT của vật liệu E4S và E4S-PEG lần lượt là $88,83 \pm 3,63$ mg/g và $74,19 \pm 5,09$ mg/g. Hơn nữa, kết quả phân tích tán xạ ánh sáng động (DLS) theo thời gian chứng minh vật liệu E4S-PEG tăng tính ổn định và độ phân tán so với vật liệu E4S trong 72 giờ thử nghiệm, giúp tăng hiệu quả ứng dụng trong điều trị bệnh.

Từ khoá: nano silica, polyethylene glycol, camptothecin, chức năng hóa, dẫn truyền thuốc

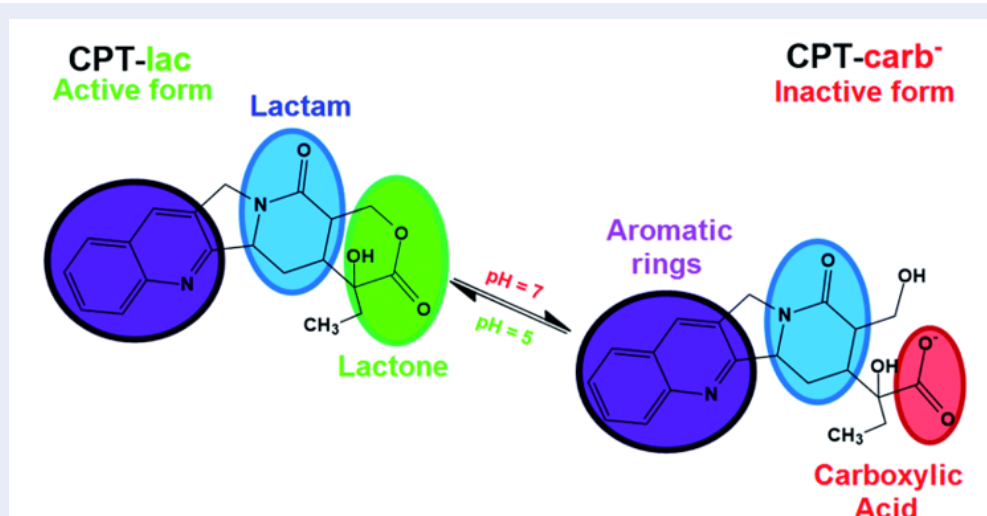
MỞ ĐẦU

Camptothecin (CPT), là một alkaloid quinolone tự nhiên, được phân lập từ *Camptotheca acuminata* (Hình 1)¹. Trong khi hầu hết các hợp chất chống ung thư ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư bằng cách liên kết với DNA, CPT lại chống ung thư là do ức chế chọn lọc DNA topoisomerase I và gây ra sự phá vỡ dsDNA trong tế bào ung thư. Do cơ chế độc đáo này mà CPT và các dẫn xuất thể hiện hoạt tính chống ung thư mạnh mẽ để điều trị các loại ung thư khác nhau và thu hút được sự quan tâm lớn trên toàn thế giới. Các thử nghiệm lâm sàng hiện đại đã chỉ ra rằng CPT và các dẫn xuất có mức độ hiệu quả khác nhau đối với hơn 30 loại ung thư, do đó nhu cầu lâm sàng của chúng ngày càng tăng²⁻⁴. Mặc dù có tiềm năng to lớn nhưng CPT lại bị giảm hiệu quả lâm sàng do khả năng hòa tan trong nước kém, không ổn định về mặt hóa học và tác dụng phụ không mong muốn^{5,6}. Do đó, các hệ thống phân phối khác nhau đã được sử dụng để duy trì độ ổn định của vòng lactone, cải thiện tính hòa tan và giảm các tác dụng phụ³. Các hệ thống phân phối CPT khác nhau đã được nghiên cứu như hạt nano silica oxy hóa khử (siRNP)⁷, dendrimer⁸, polysaccharide⁹, nanofiber¹⁰,... Mặc dù nhiều chất

mang nano khác nhau để phân phối CPT đã được sử dụng trong điều trị ung thư, việc cải thiện hiệu quả giữ thuốc và đóng gói ổn định vẫn là một thách thức lớn.

Gần đây, vật liệu nano silica hữu cơ xốp phân hủy sinh học (biodegradable periodic mesoporous organosilica, gọi tắt là BPMO) được biết đến như là chất mang được chất đầy hứa hẹn trong dẫn truyền thuốc trúng đích do khả năng tương thích sinh học, diện tích bề mặt lớn, dễ dàng điều chỉnh kích thước, các thông số của lỗ xốp, chức năng hóa đơn giản, giúp tải/nhả được chất trúng đích và đặc biệt có khả năng phân hủy sinh học nhờ vào các liên kết hữu cơ có khả năng phân hủy nhờ đáp ứng các điều kiện đặc biệt. Do đó, một số vật liệu BPMO gần đây đã được ứng dụng làm chất mang nano để vận chuyển và nâng cao hiệu quả của các loại thuốc chống ung thư như doxorubicin, daunorubicin, camptothecin và curcumin¹²⁻¹⁵. Tuy nhiên, như hầu hết các vật liệu có kích thước nano khác, nano silica dễ bị kết tụ, khó phân tán đồng đều do tỉ lệ diện tích bề mặt/thể tích cao dẫn đến nhu cầu nước và lực hút giữa các hạt lớn¹⁶. Hầu hết các hạt nano khi vào cơ thể nhanh chóng bị cô lập bởi hệ thống thực bào đơn nhân (MPS), bao gồm các tế bào monocytic trong máu và tế bào Kupffer ở gan, các đại thực bào ở lá lách và các

Trích dẫn bài báo này: Hạnh Vy N T, Hoàng Tân D L, Xuân Đạt M N. **Phân tích cấu trúc và đánh giá tính ổn định của vật liệu nano xốp phân hủy sinh học biến tính bề mặt với polyethylene glycol bằng các phương pháp vật lý.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2025; 9(1):3319-3327.



Hình 1: Cấu trúc phân tử của camptothecin ở hai dạng lactone (CPT-lac) và carboxylate (CPT-carb-) ở trạng thái cân bằng hóa học phụ thuộc pH (Nguồn: Nanoscale Advances, 2020)¹¹

hạch bạch huyết, các tế bào nội mô gan của hệ thống lưới nội mô (RES), dẫn đến cản trở hiệu quả hấp thụ của thuốc có kích thước nano ở các vùng khối u, dẫn đến giảm sinh khả dụng¹⁷. Do đó, việc nghiên cứu của hầu hết các hệ thống phân phối là tập trung việc ngăn chặn vật liệu nano bị loại bỏ bởi MPS và RES trong cơ thể, trong đó, sử dụng polyethylene glycol (PEG) để liên hợp hoặc phủ bề mặt vật liệu đã được chứng minh là một trong những phương pháp hiệu quả nhất để cải thiện sự phân phối và giảm quá trình opsonin hóa bởi RES^{17,18}.

Polyethylene glycol (PEG), còn được gọi là macrogol, là một polyether bao gồm các đơn vị ethoxy có nguồn gốc từ phản ứng trùng hợp mở vòng của ethylene oxide. PEG là một polymer tuyến tính có các nhóm hydroxyl hoạt động hóa học ở cả hai đầu, giúp dễ dàng liên hợp với các nhóm chức năng. Các phân tử sinh học hoặc vật liệu nano có thể được liên hợp với PEG tuyến tính thông qua các nhóm chức năng, được gọi là quá trình PEGylation¹⁸. Sau PEGylation, một lớp bảo vệ ưa nước được hình thành xung quanh các hạt nano, lớp này tăng lên nhiều lần đối với thời gian bán hủy trong tuần hoàn máu của các hạt thông qua sự đào thải lực đẩy không gian^{19,20}. Ngoài ra, các hạt nano có thể dễ dàng sử dụng PEG làm cầu nối để liên hợp các phối tử hoặc peptide được nhắm mục tiêu vào đầu hydroxyl của nó, có thể liên kết các thụ thể được biểu hiện quá mức tương ứng trên bề mặt tế bào, để thực hiện việc phân phối thuốc theo mục tiêu^{21,22}. PEG có thể cải thiện khả năng phân phối nhắm mục tiêu của vật liệu nano, ức chế việc loại bỏ bằng cách MPS và điều chỉnh một số tính chất hóa lý của vật liệu, thí dụ

như tính chất cơ học của màng, độ ổn định và hành vi nạp và giải phóng thuốc²³. Với các lợi ích mang lại, PEG đã trở thành loại polymer được sử dụng phổ biến nhất trong nghiên cứu y sinh.

Bài báo trình bày việc tổng hợp và chức năng hóa vật liệu nano silica hữu cơ xốp phân hủy sinh học E4S với polyethylene glycol (PEG) và tải được chất camptothecin. Vật liệu sau khi tổng hợp được tiến hành phân tích bằng các phương pháp như kính hiển vi điện tử quét (SEM), đẳng nhiệt hấp phụ–giải hấp N₂, phân tích nhiệt trọng lượng vi sai (TGA), phân tích nguyên tố (EA), thế zeta, quang phổ hấp thụ UV-Vis. Khả năng tải được chất được phân tích bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Hơn nữa, kết quả phân tích tán xạ ánh sáng động (DLS) chứng minh tính ổn định của vật liệu sau khi chức năng hóa với PEG.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Hóa chất

Các hoá chất và vật liệu được sử dụng bao gồm: 1,2-bis(triethoxysilyl)ethane (95%, Sigma-Aldrich), bis[3-(triethoxysilyl)propyl]tetrasulfide (90%, Sigma-Aldrich), hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB, 98%, Acros Organics), ammonium nitrate (99 + %, Wako), sodium hydroxide 1 M (NaOH 1 M, Fisher), ethanol (EtOH, 98%, Fisher), dimethyl sulfoxide (DMSO, Fisher), polyethylene glycol (PEG-400, Fisher), camptothecin (CPT, Acros Organics) và phosphate buffer saline (PBS, Sigma-Aldrich). Nước khử ion được sử dụng để chuẩn bị tất cả các dung dịch.

Thiết bị

Vật liệu tổng hợp được tiến quan sát bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) sử dụng thiết bị S4800 Hitachi. Các đường đẳng nhiệt hấp phụ N_2 được đo bằng máy phân tích hấp phụ khí Quantachrom Autosorb iQ ở $-196^\circ C$. Phân tích nhiệt trọng lượng vi sai (TGA) được phân tích trên máy TA Instruments Q-500 dưới luồng không khí liên tục từ nhiệt độ phòng đến $800^\circ C$ với độ tăng nhiệt độ $5^\circ C/phút$. Zetasizer Nano ZS được dùng để đo thể zeta và kích thước trung bình của hạt nano bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS). Phân tích nguyên tố (EA) carbon, hydrogen và lưu huỳnh được thực hiện bằng máy phân tích nguyên tố Eurovector EA3100. Nồng độ camptothecin được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC, Shimadzu HPLC, LC-40D XR) đầu dò UV-Vis ở bước sóng 260 nm, cột C18 (Thermal Scientific Hypersil BDS $4,6 \times 150$ mm, $5 \mu m$), pha động nước: acetonitrile (5: 95), tốc độ dòng 1 mL/phút, thể tích tiêm $5 \mu L$.

Quy trình tổng hợp vật liệu E4S

Khuấy gia nhiệt hỗn hợp gồm CTAB (250 mg), nước khử ion (DI) (120 mL) và NaOH 1 M (1200 μL) đến $80^\circ C$. Khi nhiệt độ dung dịch ổn định, thêm từng giọt 300 μL 1,2-bis(triethoxysilyl)ethane vào hỗn hợp. Sau đó thêm từng giọt 100 μL bis[3-(triethoxysilyl)propyl]tetrasulfide vào. Phản ứng được tiến hành trong vòng 2 giờ ở $80^\circ C$. Sau khi để nguội về nhiệt độ phòng, hạt nano được thu bằng cách ly tâm ở tốc độ 16000 vòng/phút trong 30 phút. Hạt nano được hoàn lưu qua đêm trong hỗn hợp dung dịch ethanol chứa ammonium nitrate (300 mg trong 50 mL EtOH) để loại bỏ CTAB khỏi cấu trúc xốp. Sau đó, hạt nano được rửa sạch lần lượt với EtOH, DI và EtOH. Cuối cùng được hoạt hóa trong chân không ở $80^\circ C$ trong 24 giờ.

Quy trình tổng hợp vật liệu E4S-PEG

Chuẩn bị 60 mL dung dịch PEG-400 có nồng độ 50% theo thể tích. Thêm 60 mg vật liệu E4S vào dung dịch và khuấy liên tục ở nhiệt độ phòng với tốc độ 500 vòng/phút trong 4 giờ. Vật liệu được thu bằng ly tâm ở tốc độ 16000 vòng/phút trong 30 phút và loại bỏ dịch nổi. Rửa mẫu bằng nước DI 3 lần để làm sạch thành phần và dung môi còn sót lại trong quá trình gắn PEG. Sau đó, để khô tự nhiên và hoạt hóa trong môi trường chân không 24 giờ.

Quy trình hấp phụ

Camptothecin (CPT) được tải lên vật liệu bằng phương pháp cân bằng hấp phụ^{24,25}. Thêm 5 mg vật

liệu nano vào 5 mL dung dịch CPT pha trong DMSO nồng độ 1 mg/mL và sau đó khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau quá trình tải, các mẫu được ly tâm ở tốc độ 14000 vòng/phút trong 30 phút để tách phần dịch nổi phía trên. Các hạt nano đã được tải camptothecin được để khô ở nhiệt độ phòng. Nồng độ của CPT trong dịch nổi được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC, Shimadzu HPLC LC-40D XR) đầu dò UV, Thermal Scientific Hypersil BDS-cột C18 ($4,6 \times 150$ mm, $5 \mu m$), pha động nước: acetonitrile (5: 95), tốc độ dòng 1 mL/phút, thể tích tiêm $5 \mu L$. Nồng độ CPT được xác định ở bước sóng 260 nm.

Khả năng tải (q_e) của các hạt nano được tính theo công thức sau:

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e)V}{m} \quad (1)$$

Trong đó: C_0 và C_e (mg/g) là nồng độ ban đầu và nồng độ cân bằng, V là thể tích dung dịch hấp phụ (mL), m là khối lượng ban đầu của vật liệu (mg).

Thí nghiệm độ ổn định của vật liệu

Độ ổn định của hạt được đánh giá bằng cách theo dõi kích thước hạt và tỉ lệ đếm ở các mốc thời gian thí nghiệm. Hạt nano (0,5 mg/mL) được phân tán đều trong PBS bằng phương pháp siêu âm. Ở các mốc thời gian khác nhau từ 0 giờ đến 72 giờ, hỗn hợp được phân tích DLS để lấy giá trị kích thước trung bình và tỉ lệ đếm, từ đó xác định sự ổn định của hạt nano.

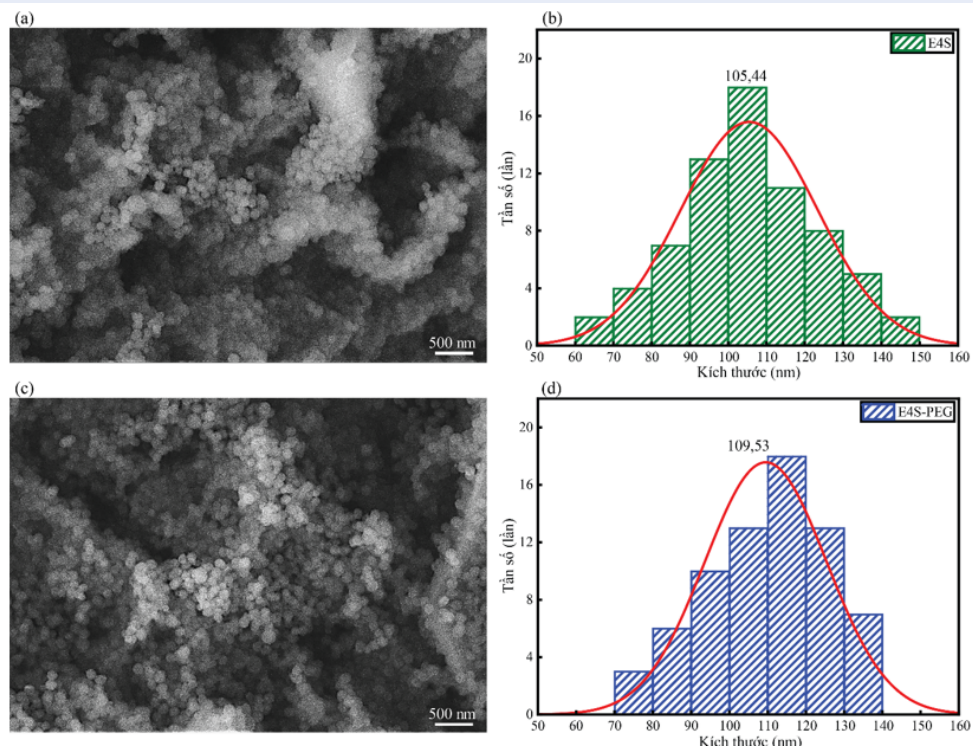
KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phân tích cấu trúc vật liệu

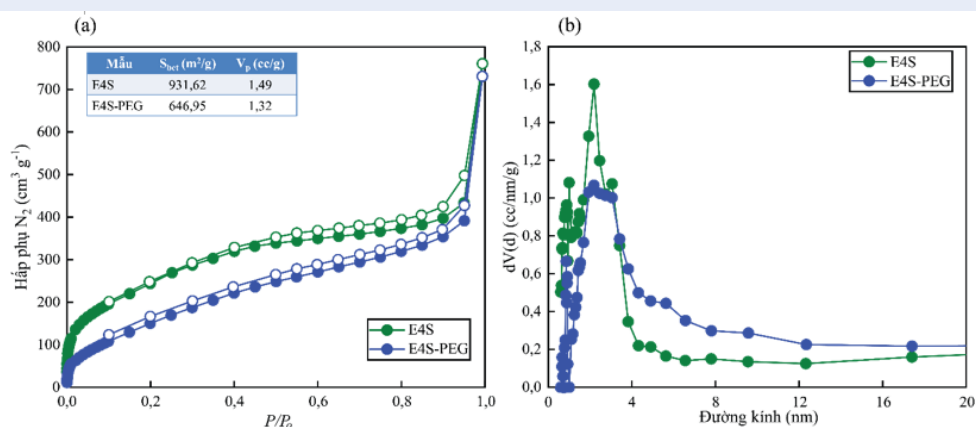
Vật liệu E4S được tổng hợp theo phương pháp thủy nhiệt sol-gel với tiền chất silane hữu cơ chứa cầu nối ethane và tetrasulfide, và chức năng hóa bề mặt vật liệu tổng hợp được bằng polyethylene glycol (PEG). Sau khi tổng hợp, vật liệu được hoạt hóa chân không trong 24 giờ và tiến hành các phép phân tích đẳng nhiệt hấp phụ N_2 , TGA, đo thể zeta, quang phổ hấp thụ UV-Vis và phân tích nguyên tố.

Hình thái của các hạt nano được đánh giá bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) (Hình 2a, c). E4S và E4S-PEG tổng hợp được đều có dạng hình cầu, với kích thước trung bình khoảng 100 nm. Từ hình SEM có thể thấy các hạt nano E4S-PEG có kích thước đồng đều hơn E4S, điều này càng thể hiện rõ qua biểu đồ phân bố kích thước hạt (Hình 2b, d). E4S có dải phân bố kích thước rộng với kích thước trung bình là $105,44 \pm 17,92$ nm. Trong khi đó, E4S-PEG có phân bố kích thước đều hơn, dải phân bố kích thước hẹp với kích thước trung bình là $109,53 \pm 15,89$ nm.

Các tính chất lỗ xốp của các mẫu vật liệu được xác định bởi đường đẳng nhiệt hấp phụ–giải hấp N_2 ở



Hình 2: Ảnh hiển vi điện tử quét (SEM) của (a) E4S và (c) E4S-PEG. Phân bố kích thước hạt của (b) E4S và (d) E4S-PEG



Hình 3: (a) Đường đẳng nhiệt hấp phụ - giải hấp N_2 ở $-196^\circ C$ và (b) Phân bố kích thước lỗ xốp của E4S (xanh lá) và E4S-PEG (xanh dương)

-196 °C (Hình 2). Tất cả các đường đẳng nhiệt thể hiện ở Hình 3a đều phù hợp với đường đẳng nhiệt loại IV tương ứng với vật liệu có cấu trúc lỗ xốp meso²⁶. Dựa trên lý thuyết Brunauer-Emmett-Teller (BET) và Barrett-Joyner-Halenda (BJH), diện tích bề mặt và thể tích lỗ xốp của E4S là 931,62 m²/g và 1,49 cc/g, và của E4S-PEG lần lượt là 646,95 m²/g và 1,32 cc/g. Hình 3b cho thấy phân bố kích thước đường kính lỗ xốp E4S và E4S-PEG. So sánh kết quả của E4S với E4S-PEG cho thấy việc gắn thêm PEG đã làm giảm diện tích bề mặt, thể tích lỗ xốp và đường kính lỗ xốp của vật liệu. Bảng 1 cho thấy kết quả phân tích nguyên tố C, H và S của vật liệu E4S trước và sau khi gắn PEG. Kết quả cho thấy sau khi gắn PEG, %C của vật liệu tăng từ 18,630% lên 24,249%, còn %H tăng từ 3,612% lên 4,490% do có sự tăng về nguyên tố C và H trong phân tử PEG. Còn %S giảm nhẹ từ 8,736% xuống 8,719% sau khi gắn PEG, vì trong PEG không có nguyên tố S. Kết quả trên cũng chứng minh sự gắn thành công PEG lên vật liệu E4S.

Các mẫu được phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) để đánh giá thành phần hữu cơ trong vật liệu (Hình 4a). Cho tới 300 °C, sự giảm khối lượng của E4S và E4S-PEG tương đương nhau. Tuy nhiên, trong khoảng nhiệt độ từ 300 °C đến 450 °C, E4S-PEG có sự giảm khối lượng nhiều hơn rõ rệt so với E4S, là do sự phân hủy của PEG¹⁸. Kết quả cho thấy vật liệu được chức năng hóa với PEG có sự giảm khối lượng (33,44%) nhiều hơn so với E4S (23,78%) do có gắn thêm nhóm hữu cơ, đây là bằng chứng cho thấy E4S đã được chức năng hóa bề mặt thành công với khoảng 12% PEG gắn trên bề mặt.

Hình 4b cho thấy điện thế bề mặt của E4S, E4S-PEG, CPT@E4S-PEG và CPT khi đo trong môi trường PBS có pH 7,4. Như được hiển thị trong hình, điện thế zeta của E4S là -12,23 mV, còn của E4S-PEG là -23,37 mV, chứng minh gắn thành công PEG lên E4S vì PEG có thể zeta âm khi trong môi trường PBS có pH 7,4^{27,28}. Sau khi tải CPT, thế zeta của CPT@E4S-PEG tăng lên -22,93 mV, sự thay đổi điện thế zeta cho thấy đã hấp phụ thành công CPT lên vật liệu E4S-PEG vì thế zeta của CPT là -15,7 mV, nên khi CPT hấp phụ lên vật liệu, có thể sẽ che lấp một vài vị trí, dẫn đến tăng thế zeta nhẹ.

Hình 4c là phổ UV-vis của CPT, E4S, E4S-PEG, CPT@E4S và CPT@E4S-PEG. Phổ của E4S và E4S-PEG không thấy sự khác biệt, tương tự nghiên cứu của Kuang và cộng sự²⁹. Ở phổ UV-Vis của CPT cho thấy một dải rộng ở bước sóng 365 nm, chứa hai vai ở khoảng 355 và 370 nm, tương ứng với các chuyển tiếp điện tử $\rightarrow \pi^*$ có trong phân tử này ở dạng carboxylate (CPT-carb⁻)³⁰. So với phổ của E4S-PEG, ở phổ của CPT@E4S-PEG, quan sát thấy xuất hiện một

dải phổ rộng mới ở bước sóng 365 nm tương tự ở phổ của CPT. Điều này cho thấy có sự hiện diện của CPT trong E4S-PEG, chứng minh đã tải thành công CPT lên vật liệu E4S-PEG.

Khả năng hấp phụ camptothecin của vật liệu

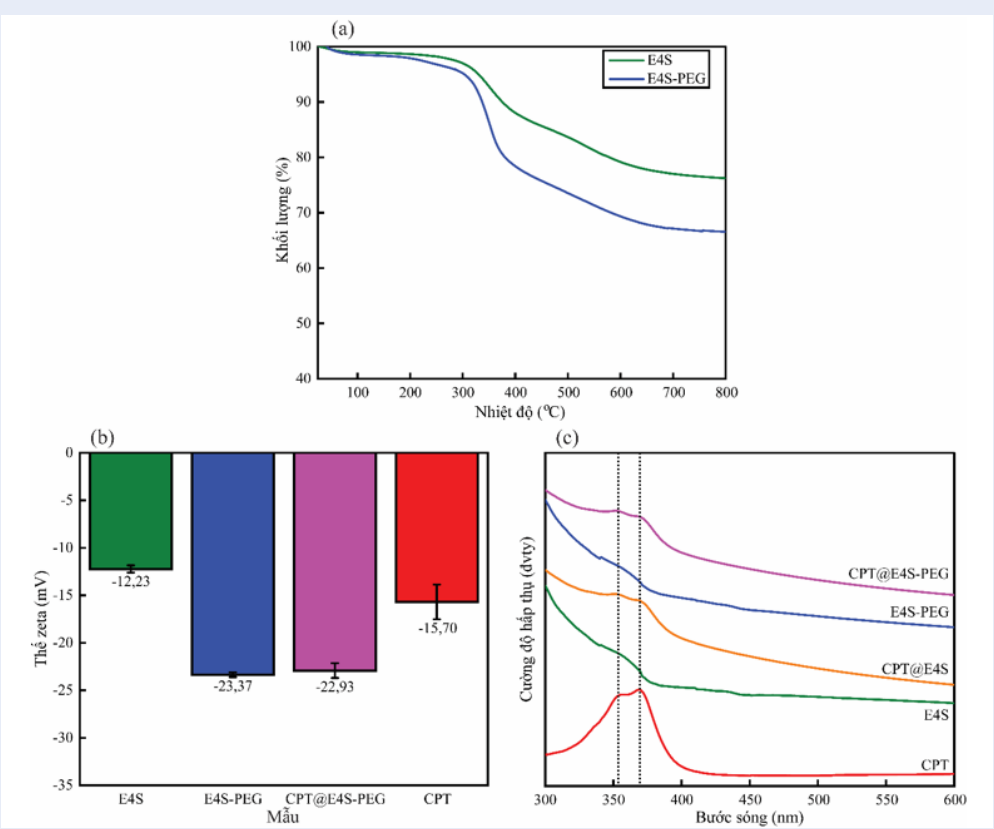
Khả năng hấp phụ camptothecin (CPT) của vật liệu E4S VÀ E4S-PEG được khảo sát tại nồng độ 1 mg/mL của CPT trong DMSO trong 24 giờ. Khả năng tải được chất CPT của vật liệu E4S và E4S-PEG được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) với đầu dò UV. Khả năng tải thuốc của E4S và E4S-PEG lần lượt là $88,83 \pm 3,63$ mg/g và $74,19 \pm 5,09$ mg/g. Vật liệu E4S cho thấy khả năng hấp phụ CPT tốt hơn so với E4S-PEG, có thể do việc gắn thêm PEG làm giảm thể tích của lỗ xốp^{31,32}.

Thí nghiệm tính ổn định của vật liệu

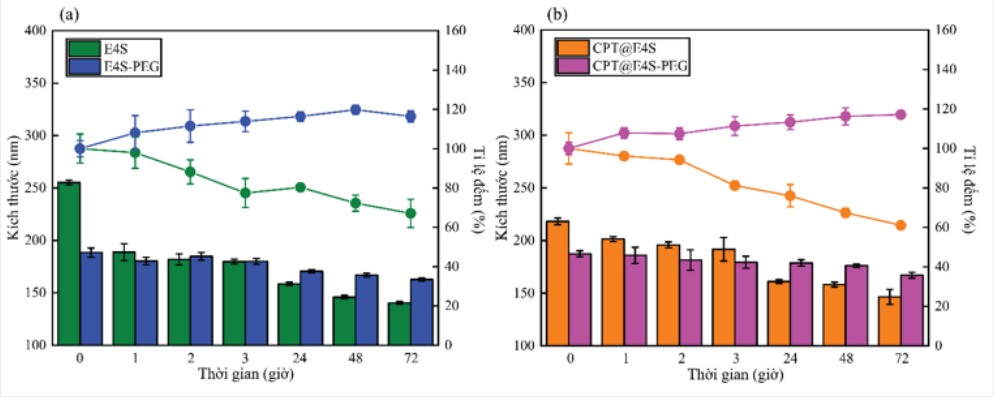
Một trong những mục đích chính của chức năng hóa bề mặt hạt nano với PEG là tăng tính ổn định của hạt. Độ ổn định của hạt nano trong môi trường PBS được đánh giá qua sự thay đổi về kích thước và tỉ lệ đếm trong 72 giờ khi đo bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS) (Hình 5). Trong 3 giờ đầu khảo sát, E4S và E4S-PEG không có sự thay đổi nhiều về kích thước và tỉ lệ đếm (Hình 5a). Tuy nhiên, từ mốc 24 giờ, ở E4S có sự thay đổi rõ rệt về giảm kích thước và tỉ lệ đếm, có thể do các hạt có kích thước to hơn lắng xuống. Còn đối với hạt E4S-PEG, từ mốc 24 giờ kích thước hạt giảm nhẹ và tỉ lệ đếm tăng nhẹ nhưng không đáng kể, cho thấy E4S-PEG không thay đổi nhiều trong 72 giờ khảo sát. Kết quả ở 24 giờ tương tự kết quả của Zhu và cộng sự³². Hình 5b cho thấy sự thay đổi về kích thước và tỉ lệ đếm ở E4S và E4S-PEG có mang CPT. Khác với vật liệu không mang CPT, từ mốc 3 giờ khảo sát, CPT@E4S đã có sự thay đổi nhiều về tỉ lệ đếm và từ 24 giờ có sự thay đổi nhiều về kích thước. Như vậy từ mốc 3 giờ, CPT@E4S đã bắt đầu có hiện tượng lắng xuống, có thể do mang thêm CPT khiến E4S lớn hơn và nặng hơn nên lắng nhanh hơn. Còn ở CPT@E4S-PEG, từ mốc 3 giờ bắt đầu có sự tăng nhẹ về tỉ lệ đếm nhưng kích thước gần như ổn định trong suốt 72 giờ khảo sát. Lý do là khoảng cách giữa hai hạt nano tăng lên khi có chuỗi PEG gắn lên bề mặt, do đó tăng cường lực đẩy không gian của PEG và tránh sự kết tụ của các hạt nano^{18,33}. Đồng thời có lớp PEG bảo vệ bề mặt, tránh bị tác động của các yếu tố như pH, nhiệt độ,... trong môi trường thử nghiệm. Từ đó cho thấy lợi ích của việc biến đổi bề mặt với polyethylene glycol để duy trì tính ổn định, cải thiện độ phân tán của hạt nano silica phân hủy sinh học BPMO trong PBS, tăng khả năng ứng dụng trong vận chuyển thuốc.

Bảng 1: Kết quả phân tích nguyên tố của E4S và E4S-PEG

Vật liệu	%C	%H	%S
E4S	18,630	3,612	8,736
E4S-PEG	24,249	4,490	8,719



Hình 4: Các kết quả phân tích vật liệu. (a) Phân tích nhiệt trọng lượng; (b) Thế zeta và (c) Phổ UV-vis



Hình 5: Sự thay đổi về kích thước và tỉ lệ đếm của (a) vật liệu và (b) vật liệu mang CPT theo thời gian

KẾT LUẬN

Vật liệu nano silica hữu cơ xốp phân hủy sinh học E4S được chức năng hóa bề mặt thành công với polyethylene glycol (PEG). Kết quả phân tích UV-Vis và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) đầu dò UV chứng minh khả năng tải được chất camptothecin (CPT). Khả năng tải CPT của vật liệu E4S và E4S-PEG lần lượt là $88,83 \pm 3,63$ mg/g và $74,19 \pm 2,26$ mg/g. Vật liệu sau khi chức năng với PEG tăng tính ổn định và cải thiện độ phân tán thông qua kết quả khảo sát kích thước và giá trị tỉ lệ đếm sau 72 giờ từ phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS). Từ đó cho thấy lợi ích của PEG trong nghiên cứu hệ thống phân phối thuốc nói riêng và lĩnh vực y sinh nói chung.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Các tác giả xác định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả và xuất bản bài báo.

ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Nghiên cứu này được thiết kế bởi tác giả Mai Ngọc Xuân Đạt và Nguyễn Trần Hạnh Vy. Tác giả Nguyễn Trần Hạnh Vy khảo sát thực nghiệm, thu thập số liệu và xử lý kết quả. Tác giả Nguyễn Trần Hạnh Vy, Mai Ngọc Xuân Đạt và Đoàn Lê Hoàng Tần tham gia viết và hoàn thiện bản thảo.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh (ĐHQG-HCM) trong khuôn khổ Đề tài mã số 562-2023-50-01.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Wall ME, Wani MC, Cook CE, Palmer KH, McPhail AT, Sim GA. Plant Antitumor Agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata* 1,2. *Journal of the American Chemical Society*. 1966;88(16):3888–90. Available from: <https://doi.org/10.1021/ja00968a057>.
- Fan X, Lin X, Ruan Q, Wang J, Yang Y, Sheng M, et al. Research progress on the biosynthesis and metabolic engineering of the anti-cancer drug camptothecin in *Camptotheca acuminata*. *Industrial Crops and Products*. 2022;186:115270. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.115270>.
- Behera A, Padhi S. Passive and active targeting strategies for the delivery of the camptothecin anticancer drug: a review. *Environmental Chemistry Letters*. 2020;18(5):1557–67. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01022-9>.
- Wang X, Zhuang Y, Wang Y, Jiang M, Yao L. The recent developments of camptothecin and its derivatives as potential anti-tumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;260:115710. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115710>.
- Mu L, Elbayoumi TA, Torchilin VP. Mixed micelles made of poly(ethylene glycol)-phosphatidylethanolamine conjugate and d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate as pharmaceutical nanocarriers for camptothecin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005;306(1-2):142–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.08.026>.
- Nguyen TM, Nguyen TD, Leung YY, McConnachie M, Sannikov O, Xia Z, et al. Discovering and harnessing oxidative enzymes for chemoenzymatic synthesis and diversification of anticancer camptothecin analogues. *Communications Chemistry*. 2021;4(1):177. Available from: <https://doi.org/10.1038/s42004-021-00602-2>.
- Nguyen-Trinh QN, Trinh KX, Trinh NT, Vo VT, Li N, Nagasaki Y, et al. A silica-based antioxidant nanoparticle for oral delivery of Camptothecin which reduces intestinal side effects while improving drug efficacy for colon cancer treatment. *Acta Biomaterialia*. 2022;143:459–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.02.036>.
- Alibolandi M, Taghdisi SM, Ramezani P, Shamili FH, Farzad SA, Abnous K, et al. Smart AS1411-aptamer conjugated pegylated PAMAM dendrimer for the superior delivery of camptothecin to colon adenocarcinoma in vitro and in vivo. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;519(1-2):352–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.044>.
- Yoo W, Yoo D, Hong E, Jung E, Go Y, Singh SV, et al. Acid-activatable oxidative stress-inducing polysaccharide nanoparticles for anticancer therapy. *Journal of Controlled Release : Official Journal of the Controlled Release Society*. 2018;269:235–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.11.023>.
- Zhou Z, Piao Y, Hao L, Wang G, Zhou Z, Shen Y. Acidity-responsive shell-sheddable camptothecin-based nanofibers for carrier-free cancer drug delivery. *Nanoscale*. 2019;11(34):15907–16. Available from: <https://doi.org/10.1039/C9NR03872H>.
- Fonseca LC, de Sousa M, Maia DL, de Luna LV, Alves OL. Understanding the driving forces of camptothecin interactions on the surface of nanocomposites based on graphene oxide decorated with silica nanoparticles. *Nanoscale Advances*. 2020;2(3):1290–300. Available from: <https://doi.org/10.1039/C9NA00752K>.
- Mai NX, Birault A, Matsumoto K, Ta HK, Intasa-Ard SG, Morrison K, et al. Biodegradable Periodic Mesoporous Organosilica (BPMO) Loaded with daunorubicin: A promising nanoparticle-based anticancer drug. *ChemMedChem*. 2020;15(7):593–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201900595>.
- Mai NX, Nguyen TT, Vong LB, Dang MD, Nguyen TT, Nguyen LH, et al. Tailoring chemical compositions of biodegradable mesoporous organosilica nanoparticles for controlled slow release of chemotherapeutic drug. *Materials Science and Engineering C*. 2021;127:112232. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112232>.
- Mai DNX, Nguyen VTH, Doan TLH. Biodegradable porous silica nanoparticles–Potential solutions in cancer treatment. *VNUHCM Journal of Health Sciences*. 2022;3(2):415–26. Available from: <https://doi.org/https://doi.org/10.32508/stdjhs.v3i2.509>.
- Chinnathambi S, Tamanoi F. Recent Development to Explore the Use of Biodegradable Periodic Mesoporous Organosilica (BPMO) Nanomaterials for Cancer Therapy. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):890. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090890>.
- Hendrix D, Wille K. Stabilizing dispersed colloidal nanosilica exposed to an ultra-high performance concrete environment. *Construction & Building Materials*. 2023;409:133975. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.conbuildmat.2023.133975>.
- Tang Y, Wang X, Li J, Nie Y, Liao G, Yu Y, et al. Overcoming the reticuloendothelial system barrier to drug delivery with a 't-Eat-Us' Strategy. *ACS Nano*. 2019;13(11):13015–26. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.nano.9b05679>.
- Shi L, Zhang J, Zhao M, Tang S, Cheng X, Zhang W, et al. Effects of polyethylene glycol on the surface of nanoparticles for targeted drug delivery. *Nanoscale*. 2021;13(24):10748–64. Available from: <https://doi.org/10.1039/D1NR02065J>.

19. Wani TU, Raza SN, Khan NA. Nanoparticle opsonization: forces involved and protection by long chain polymers. *Polymer Bulletin*. 2020;77(7):3865–89. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00289-019-02924-7>.
20. Kenry T, Yeo T, Manghnani PN, Middha E, Pan Y, Chen H, et al. Yeo, P.N. Manghnani, E. Middha, Y. Pan, H. Chen, C.T. Lim, and B. Liu, Mechanistic understanding of the biological responses to polymeric nanoparticles. *ACS Nano*. 2020;14(4):4509–22. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b10195>.
21. Lo YL, Chang CH, Wang CS, Yang MH, Lin AM, Hong CJ, et al. PEG-coated nanoparticles detachable in acidic microenvironments for the tumor-directed delivery of chemo- and gene therapies for head and neck cancer. *Theranostics*. 2020;10(15):6695–714. Available from: <https://doi.org/10.7150/thno.45164>.
22. Huang Y, Xue Z, Zeng S. Hollow Mesoporous Bi@PEG-FA nanoshell as a novel dual-stimuli-responsive nanocarrier for synergistic chemo-photothermal cancer therapy. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2020;12(28):31172–81. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsmi.0c07372>.
23. Fam SY, Chee CF, Yong CY, Ho KL, Mariatulqabiah AR, Tan WS. Stealth Coating of nanoparticles in drug-delivery systems. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland). 2020;10(4):787. Available from: <https://doi.org/10.3390/nano10040787>.
24. Patil AR, Nimbalkar MS, Patil PS, Chougale AD, Patil PB. Controlled release of poorly water soluble anticancerous drug camptothecin from magnetic nanoparticles. *Materials Today: Proceedings*. 2020;23:437–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.02.064>.
25. Jackson N, Ortiz AC, Jerez A, Morales J, Arriagada F. Kinetics and mechanism of camptothecin release from transferrin-gated mesoporous silica nanoparticles through a pH-responsive surface linker. *Pharmaceutics*. 2023;15(6):1590. Available from: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061590>.
26. Leofanti G, Padovan M, Tozzola G, Venturelli B. Surface area and pore texture of catalysts. *Catalysis Today*. 1998;41(1-3):207–19. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0920-5861\(98\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S0920-5861(98)00050-9).
27. Nikam DS, Jadhav SV, Khot VM, Ningthoujam RS, Hong CK, Mali SS, et al. Colloidal stability of polyethylene glycol functionalized Co_{0.5}Zn_{0.5}Fe₂O₄ nanoparticles: effect of pH, sample and salt concentration for hyperthermia application. *RSC Advances*. 2014;4(25):12662–71. Available from: <https://doi.org/10.1039/C3RA47319H>.
28. Kosmulski M, Kalbarczyk M. Zeta Potential of Nanosilica in 50% Aqueous ethylene glycol and in 50% aqueous propylene glycol. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2023;28(3):1335. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules28031335>.
29. Kuang G, Zhang Q, He S, Liu Y. Curcumin-loaded PEGylated mesoporous silica nanoparticles for effective photodynamic therapy. *RSC Advances*. 2020;10(41):24624–30. Available from: <https://doi.org/10.1039/D0RA04778C>.
30. Ziolkowska B, Wybranowski T, Cyraniewicz M, Kruszewski S. Properties of ultraviolet exposed camptothecin studied by using optical spectroscopy methods. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2016;19(4):319–24. Available from: <https://doi.org/10.2174/1386207319666160308130643>.
31. Hanafi-Bojd MY, Jaafari MR, Ramezani N, Xue M, Amin M, Shahtahmassebi N, et al. Surface functionalized mesoporous silica nanoparticles as an effective carrier for epirubicin delivery to cancer cells. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics : Official Journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*. 2015;89:248–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.12.009>.
32. Zhu Y, Fang Y, Borchardt L, Kaskel S. PEGylated hollow mesoporous silica nanoparticles as potential drug delivery vehicles. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2011;141(1-3):199–206. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2010.11.013>.
33. Jiang Y, Lodge TP, Reineke TM. Packaging pDNA by Polymeric ABC micelles simultaneously achieves colloidal stability and structural control. *Journal of the American Chemical Society*. 2018;140(35):11101–11. Available from: <https://doi.org/10.1021/jacs.8b06309>.

Structural analysis and stability assessment of the surface-modified biodegradable porous nano silica with polyethylene glycol

Hanh Vy Tran Nguyen^{1,2,3}, Tan Le Hoang Doan^{2,3}, Ngoc Xuan Dat Mai^{2,3,*}



Use your smartphone to scan this QR code and download this article

¹Faculty of Biology and Biotechnology, University of Science, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Center for Innovative Materials and Architectures (INOMAR), Vietnam National University, Ho Chi Minh City, Vietnam

³Vietnam National University, Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence

Ngoc Xuan Dat Mai, Center for Innovative Materials and Architectures (INOMAR), Vietnam National University, Ho Chi Minh City, Vietnam

Vietnam National University, Ho Chi Minh City, Vietnam

Email: mnxdat@inomar.edu.vn

History

- Received: 10-05-2024
- Revised: 12-8-2024
- Accepted: 19-02-2025
- Published Online: 31-3-2025

DOI :

<https://doi.org/10.32508/stdjns.v9i1.1385>



Copyright

© VNUHCM Press. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International license.



ABSTRACT

This paper presented the surface modification of biodegradable porous organosilica nanomaterials (E4S) with polyethylene glycol (PEG) to enhance its stability for camptothecin (CPT) delivery. The material was synthesized by the sol-gel method from two organic silane precursors and post-synthesized functionalization with PEG. The synthesized material was characterized using N₂ adsorption-desorption isotherms, thermogravimetric analysis (TGA) and zeta potential measurement. Scanning electron microscopy (SEM) images showed the particle size being relatively unchanged, around 100 nm, before and after functionalization. The elemental analysis (EA) further validated the successful modification of PEG onto E4S through changes in elemental percentages. The ability to successfully load CPT onto the materials was demonstrated through UV-Vis absorption spectroscopy results and the loading capacity was calculated from UV detector high-performance liquid chromatography (HPLC) results. The CPT drug loading capacity of E4S and E4S-PEG materials were 88.83 ± 3.63 mg/g and 74.19 ± 5.09 mg/g, respectively. Furthermore, dynamic light scattering (DLS) results demonstrated that E4S-PEG exhibited improved stability and dispersion compared to E4S material through 72 hours of testing, thereby enhancing its potential in disease treatment applications.

Key words: nanosilica, polyethylene glycol, camptothecin, modification, drug delivery

Cite this article : Tran Nguyen H V, Hoang Doan T L, Dat Mai N X. **Structural analysis and stability assessment of the surface-modified biodegradable porous nano silica with polyethylene glycol** . *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.* 2025; 9(1):3319-3327.