

Nghiên cứu khả năng tải adenosine của vật liệu nanosilica xốp ứng dụng trong dẫn truyền thuốc

Danh Thị Xuân Lua^{1,2}, Đặng Đình Minh Huy^{1,3}, Nguyễn Văn Hà⁴, Tạ Thị Kiều Hạnh^{1,2}, Đoàn Lê Hoàng Tân¹, Mai Ngọc Xuân Đạt^{1,5,*}, Lê Minh Trí⁴, Phan Bách Thắng¹



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

¹Trung Tâm Nghiên cứu Vật liệu Cấu trúc Nano và Phân tử (INOMAR), Đại học Quốc gia TP.HCM

²Khoa Khoa học và Công nghệ Vật liệu, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP. HCM

³Khoa Hóa, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP. HCM

⁴Khoa Y, Đại học Quốc gia TP. HCM

⁵Khoa Vật lý - Vật lý kỹ thuật, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP. HCM

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

Khoa Vật lý - Vật lý kỹ thuật, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia TP. HCM
Email: mnxdta@inomar.edu.vn

Lịch sử

- Ngày nhận: 2020-07-30
- Ngày chấp nhận: 2020-12-19
- Ngày đăng: 2021-01-23

DOI: 10.32508/stdjns.v5i1.933



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.



VNU-HCM Press

TÓM TẮT

Vật liệu nanosilica xốp được sử dụng làm chất dẫn truyền thuốc vì những tính năng ưu việt như diện tích bề mặt lớn, dễ tổng hợp và tính tương thích sinh học cao. Trong nghiên cứu này, vật liệu xốp vô cơ MCM-41 được tổng hợp bằng phương pháp thủy nhiệt sol-gel từ tiền chất tetraethyl orthosilicate (TEOS). Cấu trúc và thành phần của vật liệu được phân tích bằng phương pháp nhiễu xạ tia X dạng bột, hấp thụ N₂, phân tích nhiệt trọng lượng vi sai và phổ hồng ngoại biến đổi Fourier. Hình thái của vật liệu được kiểm tra bằng hiển vi điện tử quét (SEM) và hiển vi điện tử truyền qua (TEM). Các kết quả phân tích cho thấy, vật liệu MCM-41 tổng hợp được có hình dạng cầu, đồng nhất, kích thước trung bình 100 nm. Diện tích bề mặt của vật liệu là 845 m² g⁻¹, kích thước lỗ xốp xấp xỉ 35 Å. Vật liệu bền nhiệt cao đạt 800°C. Kết quả FT-IR cho thấy sự hình thành liên kết Si-O-Si bền trong cấu trúc vật liệu. Khả năng tải adenosine của vật liệu nanosilica xốp vô cơ MCM-41 được khảo sát dựa trên ảnh hưởng của các yếu tố nồng độ adenosine, thời gian tải, dung môi tải, nhiệt độ. Động học và nhiệt động học của quá trình hấp phụ cũng được nghiên cứu. Khả năng tải adenosine lên vật liệu MCM-41 là đáng kể, khoảng 1699 mg g⁻¹. Kết quả nghiên cứu động học và nhiệt động học cho thấy MCM-41 có tốc độ hấp phụ được chất nhanh và xảy ra tự phát. Hơn nữa, thí nghiệm giải phóng của adenosine chứng minh quá trình giải phóng thuốc xảy ra khá nhanh, phù hợp ứng dụng trong điều trị bệnh cấp tính.

Từ khoá: nanosilica, adenosine, tải được chất, vật liệu nano xốp, dẫn truyền thuốc

GIỚI THIỆU

Adenosine là một nucleoside được cấu tạo từ một phân tử adenine và một phân tử đường ribose thông qua liên kết β-N⁹-glycosidic. Adenosine có chức năng điều chỉnh các quá trình sinh lý và sinh hóa¹. Nó được tổng hợp bởi quá trình chuyển hóa adenosine triphosphate (ATP) và cũng tham gia vào quá trình tổng hợp ATP ở ty thể². Adenosine kết hợp với ba đơn vị phosphate để tạo thành một đơn vị ATP có vai trò vận chuyển năng lượng hóa học cho sự trao đổi chất trong cơ thể³. Bên cạnh đó, adenosine đóng vai trò như một phân tử tín hiệu ngoại bào được tạo ra để đáp ứng với tổn thương tế bào, nơi nó điều chỉnh bảo vệ và sửa chữa mô⁴. Adenosine hoạt động thông qua các thụ thể bao gồm A₁, A_{2A}, A_{2B} và A₃ kết hợp G-protein trên bề mặt tế bào dẫn đến kích thích một loạt các phân tử tín hiệu⁵. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng adenosine có tác dụng chống động kinh⁶, kiểm soát tăng huyết áp phổi⁷, điều trị đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim⁸. Mặc dù, tác dụng điều trị của adenosine đã được công nhận nhưng nó vẫn đi kèm với một vài tác dụng phụ như ức chế chức năng tim, giảm huyết áp và nhiệt độ cơ thể và tác dụng phụ an thần⁹. Tuy nhiên

yếu tố chính ảnh hưởng đến việc sử dụng adenosine là thời gian bán hủy cực kì ngắn (1-4 giây) trong môi trường chất lỏng sinh học, trong máu và khớp¹⁰. Do đó, để tăng cường hiệu quả và giảm tác dụng phụ của adenosine trong *in vivo*, một vật liệu mang thuốc cần được phát triển.

Vật liệu mang thuốc lý tưởng cung cấp nhiều thuận lợi trong việc cải thiện duy trì giải phóng thuốc ổn định trong phạm vi điều trị, giảm tác dụng phụ độc hại, giảm liều lượng thuốc và tăng hiệu quả của dược phẩm với thời gian bán hủy *in vivo* ngắn¹¹. Trong số các vật liệu được nghiên cứu và phát triển trong ứng dụng làm chất mang¹², vật liệu nano silica xốp (MSN) do các tính chất đặc trưng như diện tích bề mặt lớn, khả năng điều chỉnh kích thước và các thông số của lỗ xốp, chức năng hóa đơn giản, độc tính thấp và khả năng hoạt hóa với một loạt các phân tử và polymer¹³. Vật liệu này đã khắc phục được hạn chế lớn nhất của chất mang truyền thống là giải phóng thuốc không mong muốn trong suốt thời gian vận chuyển. Nhờ khả năng chức năng hóa bề mặt bằng cách tạo nhiều loại nhóm định chức khác nhau, MSN có khả năng giữ thuốc hiệu quả bằng các tương tác hoặc liên

Trích dẫn bài báo này: Lua D T X, Huy D D M, Hà N V, Hạnh T T K, Tân D L H, Đạt M N X, Trí L M, Thắng P B. **Nghiên cứu khả năng tải adenosine của vật liệu nanosilica xốp ứng dụng trong dẫn truyền thuốc.** *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 5(1):933-941.

kết hoá học trước khi đến vị trí khối u¹⁴. MCM-41 là một trong những vật liệu MSN đầu tiên được khám phá bởi các nhà khoa học của tập đoàn Mobil vào năm 1992. MCM-41 có những đặc điểm tiêu biểu của MSN như thể tích lỗ rỗng lớn, diện tích bề mặt lớn, kích thước lỗ rỗng dễ dàng điều chỉnh¹⁵ và sự đa dạng về cấu trúc¹⁶. Nhiều nghiên cứu gần đây về khả năng dẫn truyền thuốc của MCM-41 lên các được chất chống ung thư như doxorubicin¹⁷, curcumin¹⁸ và ibuprofen¹⁹.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành tổng hợp vật liệu MCM-41 sử dụng tiền chất tetraethyl orthosilicate (TEOS) theo phương pháp thủy nhiệt sol-gel. Vật liệu tổng hợp được tiến hành phân tích cấu trúc và thành phần bằng các phương pháp phân tích nhiễu xạ tia X dạng bột (P-XRD), hấp phụ N₂, phân tích nhiệt trọng lượng vi sai (TGA), phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR), hiển vi điện tử quét (SEM) và hiển vi điện tử truyền qua (TEM). Chúng tôi cũng khảo sát khả năng hấp phụ và giải phóng adenosine trên vật liệu MCM-41 đồng thời nghiên cứu động học và nhiệt động học để từ đó có cái nhìn toàn diện về khả năng hấp phụ được chất của vật liệu MCM-41.

THỰC NGHIỆM

Hóa chất

Hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB) (99+%, Acros Organic), tetraethyl orthosilicate (TEOS) (98%, Acros Organic), sodium hydroxide 1M (Fisher), ethanol (EtOH) (99,8%, Fisher), ammonium chloride (NH₄Cl) (99,5%, Fisher), Phosphate Buffered Saline (PBS) (pH=7,4, Sigma Aldrich), Adenosine (99+%, Fisher).

Quy trình tổng hợp MCM-41

Hỗn hợp gồm CTAB (250 mg tương đương 6,86 x 10⁻¹ mmol), nước DI (120 mL), sodium hydroxide (NaOH, 1750 L (1M)) được cho vào bình thủy tinh đầy tròn hai cổ 250 mL và khuấy gia nhiệt ở 80°C. Khi nhiệt độ ổn định ở 80°C, 1250 µL TEOS được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp CTAB. Phản ứng được tiến hành trong 2 giờ ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Hạt nano được thu bằng ly tâm ở tốc độ 14000 rpm trong 30 phút. Sau đó, rửa lại 2 lần với EtOH. Sản phẩm được loại bỏ CTAB bằng cách đun hoàn lưu qua đêm với hỗn hợp EtOH/HCl. Sản phẩm được ly tâm ở 14000 rpm/30 phút và rửa với EtOH, H₂O để thu hạt. Sấy mẫu ở 60°C trong 24 giờ.

Phương pháp xác định tính chất của vật liệu

Các mẫu nhiễu xạ tia X dạng bột (PXRD) được đo bằng thiết bị Bruker D8 Advance hoạt động ở 40 kV và 40 mA với nguồn bức xạ Cu Kα (λ = 1,54178). Hình ảnh kính hiển vi điện tử quét (SEM) được quan sát bằng thiết bị S4800 Hitachi. Hình ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua được ghi nhận bằng thiết bị JEOL JEM-2100F. Các đường đẳng nhiệt hấp phụ N₂ áp suất thấp ở -196°C được đo trên máy phân tích hấp phụ khí Quantachrom Autosorb iQ trong đó helium được sử dụng để ước tính không gian chết, N₂ và He siêu tinh khiết (độ tinh khiết 99,999%) được sử dụng trong suốt các thí nghiệm hấp phụ. Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR) được đo trong phạm vi 4000-400 cm⁻¹ trên máy quang phổ hồng ngoại Bruker Vertex 70 FT-IR sử dụng các viên nén KBr. Phân tích nhiệt trọng lượng vi sai (TGA) được thực hiện trên máy TA Instruments Q-500 dưới luồng không khí liên tục với độ tăng nhiệt độ 5°C/phút từ nhiệt độ phòng đến 800°C. Nồng độ adenosine được xác định bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC, Shimadzu HPLC Prominence-I, LC-2030C 3D) đầu dò UV-Vis, cột C18 pha đảo (Gemini 5 µm C18 110 Å, 4,6 mm x 25 mm), pha động nước:acetonitrile (95:5), tốc độ dòng 1 ml phút⁻¹, thể tích tiêm 5 µL. Nồng độ HPLC được xác định ở bước sóng 260 nm.

Thí nghiệm tải thuốc

Adenosine được tải lên cấu trúc xốp bằng phương pháp cân bằng hấp phụ. 10 mg vật liệu nano được thêm vào 1 mL dung dịch adenosine pha trong nước DI với các nồng độ khác nhau (từ 1-20 mg mL⁻¹) và sau đó hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Dịch nổi trên bề mặt được tách ra bằng cách ly tâm ở tốc độ 14000 vòng phút⁻¹ trong 30 phút. Các hạt nano đã được tải adenosine được sấy khô trong môi trường chân không. Hàm lượng còn lại của adenosine trong dịch nổi được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) ghép đầu dò UV. Khả năng tải của các hạt nano được tính dựa trên công thức (1)²⁰:

$$q_e \text{ (mg g}^{-1}\text{)} = \frac{(C_0 - C_e)V}{m_{NPs}} \quad (1)$$

Trong đó: C₀ và C_e (mg mL⁻¹) là nồng độ ban đầu và nồng độ cân bằng, V là thể tích dung dịch hấp phụ (mL), m_{NPs} là khối lượng của các hạt nano đã được sử dụng trong thí nghiệm tải (mg).

THÍ NGHIỆM ĐỘNG HỌC HẤP PHỤ

Động học hấp phụ của adenosine được thực hiện với nồng độ ban đầu của adenosine là 10 mg mL⁻¹ trong

1 mL nước DI trong các vial khác nhau. Sau đó, 10 mg vật liệu MCM-41 được thêm vào các vial và được khuấy từ với tốc độ 600 vòng phút⁻¹ trong các khoảng thời gian khác nhau từ 30 phút đến 720 phút. Sau đó mẫu được ly tâm (14000 vòng phút⁻¹ trong 1 giờ), thu dịch nổi và tiến hành phân tích HPLC để xác định nồng độ thuốc tải được ở các thời điểm khảo sát.

THÍ NGHIỆM NGHIÊN CỨU NHIỆT ĐỘNG HỌC

Nhiệt động học của quá trình hấp phụ được khảo sát tại 4 nhiệt độ khác nhau là 303, 313, 323 và 333 K. Các hạt MCM-41 (10 mg) được thêm vào vial dung dịch adenosine pha trong nước DI (10 mg mL⁻¹). Sau đó các hỗn hợp được khuấy trong vòng 3 giờ. Hỗn hợp sau khi khuấy được ly tâm và xác định nồng độ bằng HPLC.

THÍ NGHIỆM GIẢI PHÓNG THUỐC

Khả năng giải phóng *in vitro* của adenosine được thực hiện như sau: 5 mg mẫu hạt MCM-41@adenosine được phân tán trong 3 mL dung dịch PBS (pH 7,4) và cho vào túi thẩm tích. Túi được ngâm trong 10 mL dung dịch PBS và lắc liên tục ở 37°C, 150 vòng phút⁻¹. Sau các khoảng thời gian nhất định (30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 6 giờ, 24 giờ, 48 giờ), 200 µL dung dịch giải phóng được lấy ra và PBS mới (200 µL) được bổ sung vào hệ. Dung dịch giải phóng được đo HPLC để xác định nồng độ adenosine được giải phóng. Hiệu suất giải phóng thuốc được tính toán theo công thức:

$$H\%(t) = \frac{m_r(t)}{m_l} \times 100$$

Trong đó: H%(t) là hiệu suất giải phóng thuốc tại thời gian t, m_r(t) là khối lượng thuốc được giải phóng tại thời gian t (mg), m_l là khối lượng thuốc tải được trong hạt MCM-41 (mg).

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Tính chất hạt

Vật liệu MCM-41 được tổng hợp theo phương pháp thủy nhiệt sol-gel, trong đó CTAB được sử dụng như chất định hướng cấu trúc giúp cho vật liệu có cấu trúc xốp. Vật liệu được tổng hợp từ tiền chất TEOS chứa các liên kết Si-O-Si bền. Sau khi tổng hợp, vật liệu được hoạt hóa chân không ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ và tiến hành các phép phân tích P-XRD, hấp phụ N₂, TGA, FT-IR, SEM và TEM (Hình 1).

Giản đồ nhiễu xạ tia X của vật liệu MCM-41 không ghi nhận được các đỉnh đặc trưng cho các tinh thể. Điều đó chứng tỏ rằng, vật liệu tổng hợp được có cấu trúc vô định hình. Hình ảnh thu được từ kính hiển

vi điện tử quét (SEM) cho thấy hạt nano có dạng hình cầu, kích thước đồng nhất với đường kính trung bình 100 nm. Bề mặt gồ ghề của các hạt là do sự hiện diện của lỗ xốp trong cấu trúc. Hình ảnh từ kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) giúp quan sát được hình dạng cầu của các hạt nano và mạng lưới lỗ xốp. Đường đẳng nhiệt hấp phụ nitrogen của MCM-41 được đo ở 77 K thể hiện các bước đặc trưng của đường đẳng nhiệt loại IV là các vật liệu có cấu trúc lỗ xốp meso, phù hợp với kết quả TEM. Diện tích bề mặt Brunauer-Emmett-Teller (BET) của vật liệu là 845 m² g⁻¹ với kích thước lỗ xốp tính theo lý thuyết Barrett-Joyner-Halenda (BJH) xấp xỉ 35 Å. Để xác định thành phần trong cấu trúc, vật liệu MCM-41 được phân tích nhiệt trọng lượng vi sai (TGA). Kết quả cho thấy vật liệu bền nhiệt đến 800°C, sự giảm nhẹ về khối lượng (10%) được giải thích cho sự phân hủy của những thành phần hữu cơ còn bám trên vật liệu. Phổ hồng ngoại của vật liệu thể hiện dao động ở vùng 1090-1140 cm⁻¹ là các dịch chuyển từ dao động ν_{Si-O} tại số sóng 1080 cm⁻¹ thể hiện sự hình thành liên kết Si-O-Si trong vật liệu.

Khả năng hấp phụ adenosine của vật liệu MCM-41

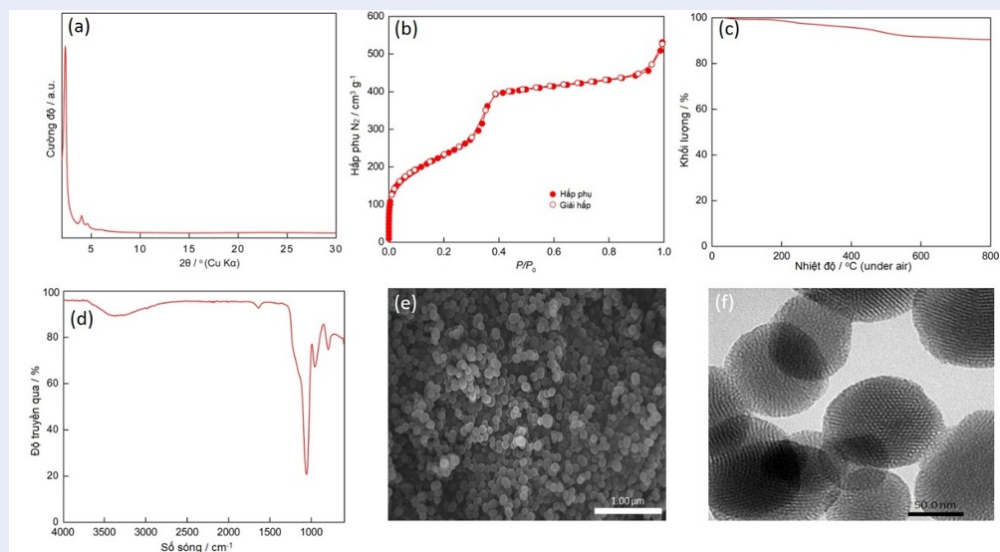
Khả năng hấp phụ adenosine của vật liệu MCM-41 được khảo sát tại các nồng độ của adenosine trong nước DI từ 1 đến 20 mg mL⁻¹ trong 24 giờ. Giá trị q_e thể hiện khả năng tải thuốc của vật liệu. Từ đồ thị Hình 2, nhận thấy giá trị q_e tăng dần theo nồng độ và đạt cực đại 1699 mg g⁻¹ tương ứng với nồng độ adenosine 20 mg mL⁻¹. Quá trình khảo sát chỉ dừng lại ở nồng độ 20 mg mL⁻¹ mặc dù q_e đang có xu hướng tăng lên bởi vì adenosine kết tinh trong nước ở nồng độ cao hơn 20 mg mL⁻¹. Ở nồng độ cao, adenosine bị kết tinh do độ tan trong nước của adenosine kém ở nhiệt độ phòng. Adenosine có 2 giá trị pK_a là 3,5 và 12,5, vì vậy trong môi trường pH càng thấp adenosine càng tan tốt trong nước do tồn tại ở dạng muối, hạn chế được sự kết tinh.

Động học hấp phụ

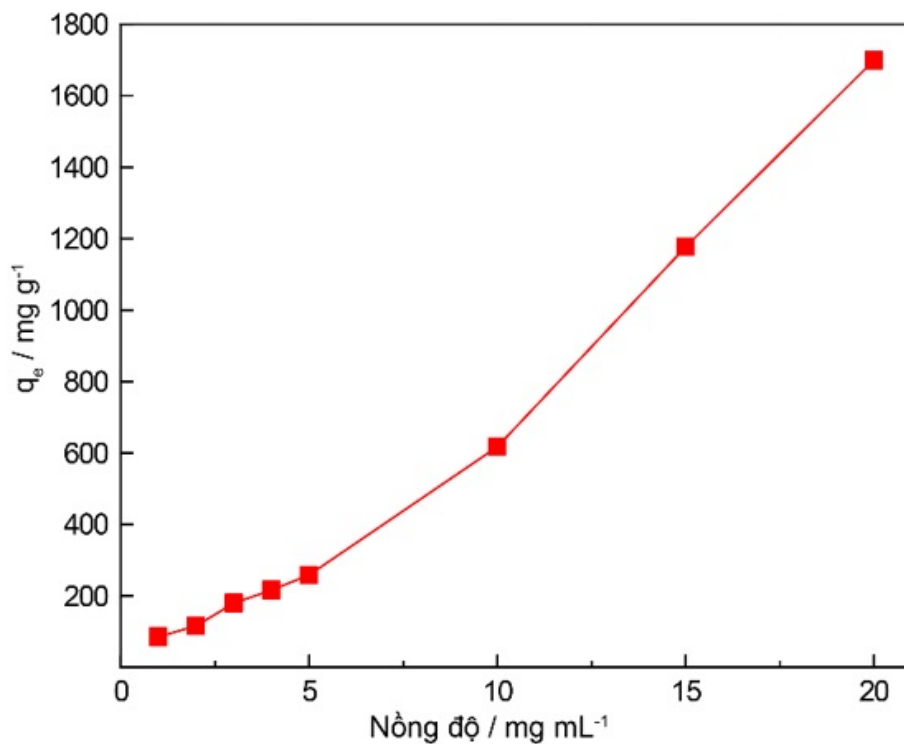
Ảnh hưởng của thời gian đến quá trình hấp phụ trên vật liệu MCM-41 được nghiên cứu. Như hiển thị ở Hình 3, quá trình hấp phụ đạt giá trị cân bằng sau 1440 phút. Khả năng hấp phụ cân bằng q_e của vật liệu là 689 mg g⁻¹ (Hình 3).

Động học của quá trình hấp phụ adenosine trên vật liệu MCM-41 được tính dựa trên mô hình động học giả bậc nhất và giả bậc hai. Phương trình tuyến tính của mô hình giả bậc nhất và giả bậc hai được biểu thị bằng biểu thức (2) và (3)²¹:

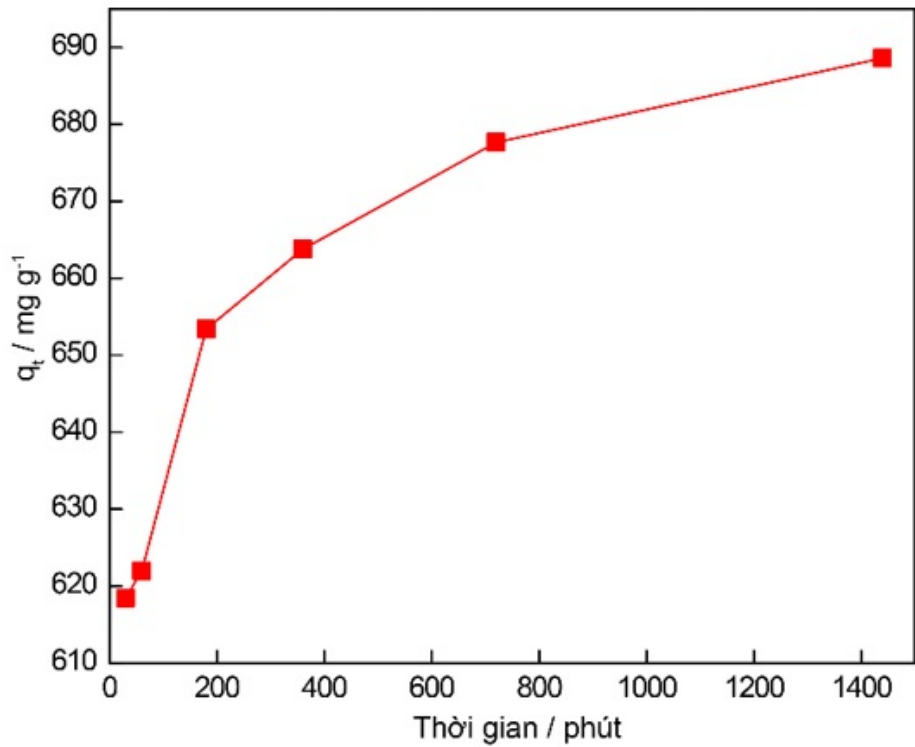
$$\ln(q_e - q_t) = \ln(q_e) - k_1 t \quad (2)$$



Hình 1: Các kết quả phân tích mẫu MCM-41. a) P-XRD; b) Đường đẳng nhiệt N_2 ở 77 K; c) Phân tích nhiệt trọng lượng vi sai; d) Phổ hồng ngoại (FT-IR); e) Ảnh SEM; f) Ảnh TEM.



Hình 2: Ảnh hưởng của nồng độ adenosine lên khả năng hấp phụ của MCM-41



Hình 3: Ảnh hưởng của thời gian lên khả năng hấp phụ adenosine của MCM-41. Nồng độ 10 mg mL⁻¹

$$\frac{1}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{t}{q_e} \quad (3)$$

Trong đó, t là thời gian hấp phụ (phút), q_e và q_t (mg g⁻¹) là lượng adenosine hấp phụ tại thời điểm cân bằng và tại thời điểm t , k_1 (phút⁻¹) và k_2 (g mg⁻¹ phút⁻¹) là hằng số tốc độ của mô hình động học giả bậc nhất và giả bậc hai.

Đồ thị của phương trình động học giả bậc 1 và bậc 2 được biểu diễn ở Hình 4. Giá trị các tham số của biểu thức giả bậc 1 và bậc 2 được liệt kê ở Bảng 1. Kết quả từ Hình 4 cho thấy mô hình giả bậc hai do có độ tuyến tính cao ($R^2=0,9987$). Giá trị q_e tính toán từ đồ thị giả bậc 2 gần với giá trị thực nghiệm. Từ những kết quả thu được, chúng tôi kết luận động học hấp phụ của MCM-41 tuân theo mô hình giả bậc 2 với k_2 là $1,47 \times 10^{-4}$ g mg⁻¹ phút⁻¹.

Nhiệt động học hấp phụ

Các thông số nhiệt động của quá trình hấp phụ adenosine lên vật liệu MCM-41 được tính toán thông qua các phương trình (4) và (5)²²:

$$\ln \frac{q_e}{C_e} = \frac{\Delta S}{R} - \frac{\Delta H}{RT} \quad (4)$$

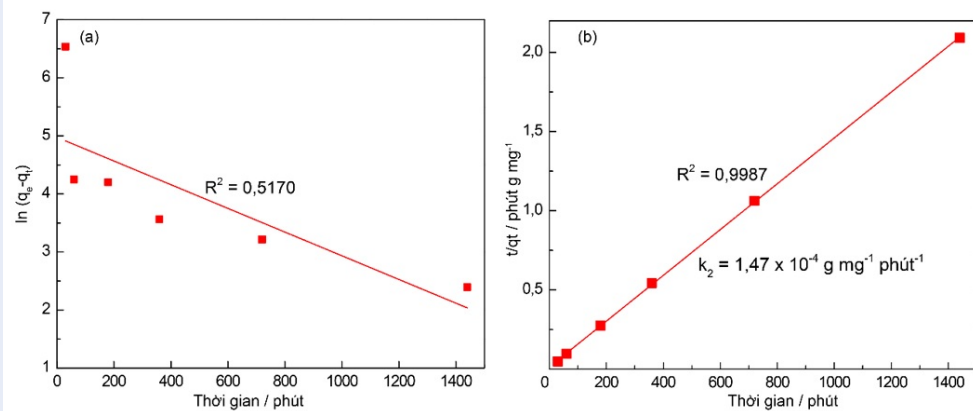
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (5)$$

Trong đó, R là hằng số khí lý tưởng (8,314 J mol⁻¹ K⁻¹), T là nhiệt độ tuyệt đối (K), ΔH là biến thiên enthalpy (kJ mol⁻¹), ΔS là biến thiên entropy (J mol⁻¹ K⁻¹), ΔG là năng lượng tự do (kJ mol⁻¹).

Từ đồ thị tương quan giữa $\ln(q_e/C_e)$ và $1/T$, các thông số nhiệt động được liệt kê ở Bảng 2. Năng lượng tự do ΔG của quá trình hấp phụ adenosine của vật liệu MCM-41 ở nhiệt độ (303–333 K) là âm, enthalpy $\Delta H = -15,71$ kJ mol⁻¹ và entropy $\Delta S = -17,04$ J mol⁻¹ K⁻¹. Giá trị âm của ΔG chứng tỏ quá trình hấp phụ được chất của vật liệu xảy ra tự phát trong khoảng nhiệt độ khảo sát. Giá trị ΔH âm chứng tỏ quá trình hấp phụ tỏa nhiệt đồng thời ΔS âm chứng tỏ sự giảm tính ngẫu nhiên của dung dịch rắn trong sự hấp phụ adenosine lên MCM-41.

Giải phóng thuốc trên vật liệu

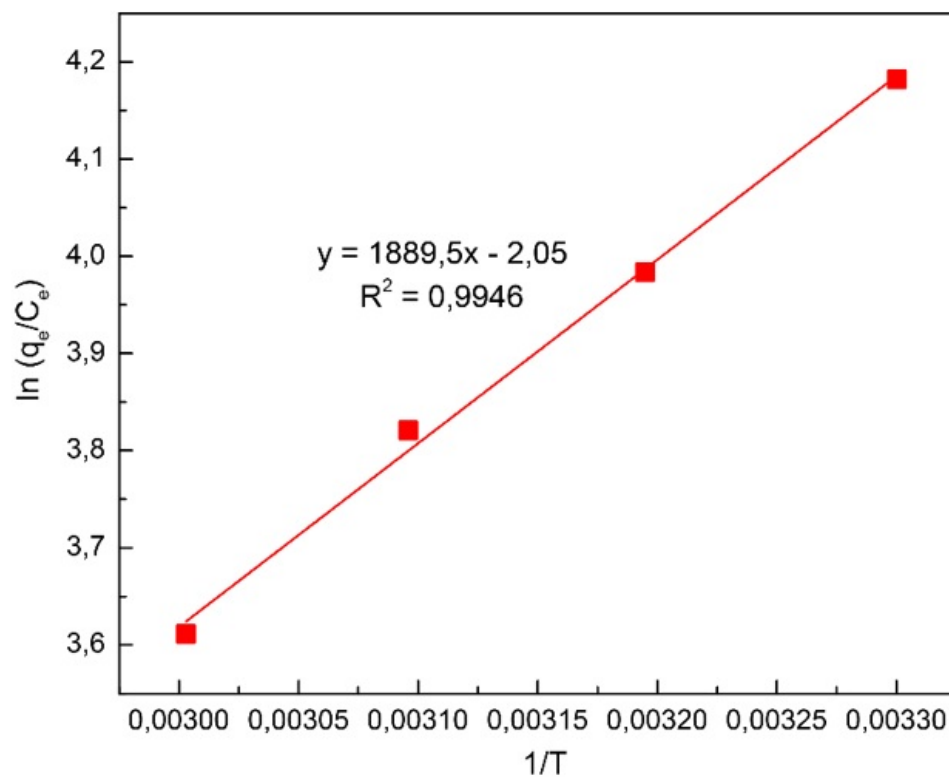
Khả năng giải phóng adenosine của MCM-41 trong môi trường PBS (pH 7,4) được so sánh với sự giải phóng adenosine tự do. Kết quả được biểu diễn ở đồ



Hình 4: a) Mô hình động học giả bậc 1 và b) mô hình động học giả bậc 2 của quá trình hấp phụ adenosine của MCM-41

Bảng 1: Các thông số từ đồ thị giả bậc 1 và bậc 2 của quá trình hấp phụ adenosine của MCM-41

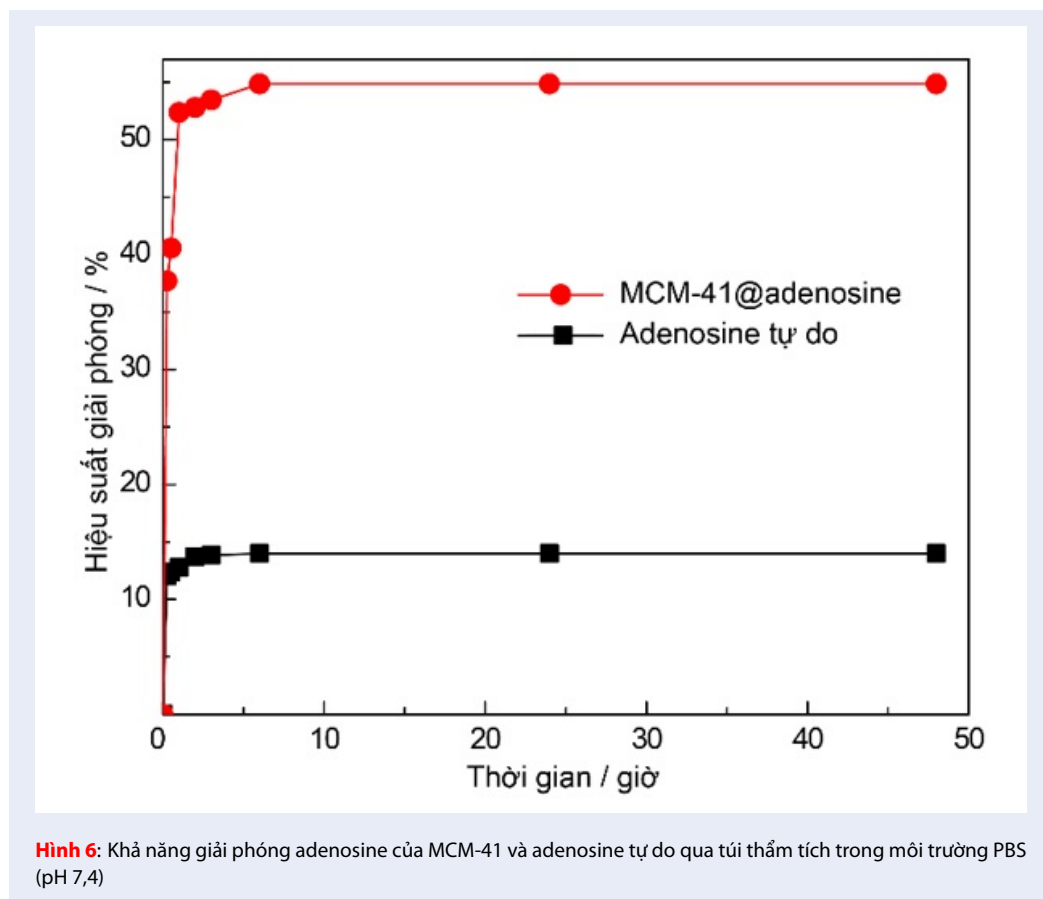
Giả bậc 1			Giả bậc 2		
k_1 (phút ⁻¹)	$q_{e, cal}$ (mg g ⁻¹)	R^2	k_2 (g mg ⁻¹ phút ⁻¹)	$q_{e, cal}$ (mg g ⁻¹)	R^2
0,0014	192	0,5170	$1,47 \times 10^{-4}$	714	0,9987



Hình 5: Nhiệt động học của quá trình hấp phụ adenosine của MCM-41

Bảng 2: Các thông số nhiệt động của quá trình hấp phụ adenosine của MCM-41

T (K)	ΔH (kJ mol ⁻¹)	Δ (J mol ⁻¹)	ΔG (kJ mol ⁻¹)
303	-15,71	-17,04	-10,55
313			-10,37
323			-10,20
333			-10,03



thị Hình 6. Hiệu suất giải phóng thuốc tăng nhanh trong 1 giờ đầu và đạt cân bằng sau 3 giờ với hiệu suất giải phóng đạt 54%. So sánh với lượng adenosine tự do, hiệu suất MCM-41 giải phóng tốt hơn. Điều này cho thấy vai trò bảo vệ của MCM-41 đối với phân tử adenosine trong điều kiện PBS (pH 7,4)²³.

KẾT LUẬN

Vật liệu silica MCM-41 được tổng hợp trong điều kiện êm dịu và cho hạt có kích thước nano. Hạt nano silica có diện tích bề mặt trung bình và có lỗ xốp lớn. Khả năng tải adenosine lên vật liệu MCM-41 là đáng kể, lên đến 1699 mg trên 1 g hạt. Nghiên cứu về động học cho thấy MCM-41 có tốc độ hấp phụ được chất

nhanh. Sự hấp phụ adenosine xảy ra tự phát dựa vào nghiên cứu nhiệt động học. Ngoài ra sự giải phóng thuốc của MCM-41 xảy ra khá nhanh, phù hợp ứng dụng cho việc điều trị những căn bệnh cấp tính.

XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

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

ĐÓNG GÓP CỦA TÁC GIẢ

Nghiên cứu này được thiết kế bởi tác giả Mai Ngọc Xuân Đạt và Đoàn Lê Hoàng Tân. Tác giả Danh Thị Xuân Lụa, Đặng Đình Minh Huy, Nguyễn Văn Hà, Tạ Thị Kiều Hạnh và Mai Ngọc Xuân Đạt tiến hành

khảo sát thực nghiệm, thu thập số liệu và xử lý kết quả. Tác giả Đặng Đình Minh Huy, Nguyễn Văn Hà, Đoàn Lê Hoàng Tân, Tạ Thị Kiều Hạnh, Lê Minh Trí, Phan Bách Thắng và Mai Ngọc Xuân Đạt tham gia viết và hoàn thiện bản thảo.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Bộ Khoa học và Công nghệ Việt Nam trong khuôn khổ đề tài mã số ĐTDL.CN/03/19.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Samsel M, Dzierzbicka K. Therapeutic potential of adenosine analogues and conjugates. *Pharmacological Reports*. 2011;63(3):601-17; Available from: [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70573-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70573-4).
- Tan KY, Li CY, Li YF, Fei J, Yang B, Fu YJ, et al. Real-Time Monitoring ATP in Mitochondrion of Living Cells: A Specific Fluorescent Probe for ATP by Dual Recognition Sites. *Anal Chem*. 2017;89(3):1749-56; Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b04020>.
- Chang CH, Pearce EL. Emerging concepts of T cell metabolism as a target of immunotherapy. *Nat Immunol*. 2016;17(4):364-8; Available from: <https://doi.org/10.1038/ni.3415>.
- Fredholm BB. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death Differ*. 2007;14(7):1315-23. ;PMID: 17396131. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402132>.
- Dinh W, Albrecht-Kupper B, Gheorghide M, Voors AA, van der Laan M, Sabbah HN. Partial Adenosine A1 Agonist in Heart Failure. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;243:177-203; PMID: 27770217. Available from: https://doi.org/10.1007/164_2016_83.
- O'Brien DR. The Adenosine Hypothesis of Epilepsy Medical Hypotheses. 1988;27(4):281-4; Available from: [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(88\)90007-2](https://doi.org/10.1016/0306-9877(88)90007-2).
- David AF, Stephen DJ, Frederick LG, Robert CM. Adenosine Effectively Controls Pulmonary Hypertension After Cardiac Operations The Annals of Thoracic Surgery. 1996;61(4):1118-24; Available from: [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(95\)01149-8](https://doi.org/10.1016/0003-4975(95)01149-8).
- Albrecht-Kupper BE, Leineweber K, Nell PG. Partial adenosine A1 receptor agonists for cardiovascular therapies. *Purinergic Signal*. 2012;8(Suppl 1):91-9; PMID: 22081230. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11302-011-9274-3>.
- Kazemzadeh-Narbat M, Reid M, Brooks MS, Ghanem A. Chitosan nanoparticles as adenosine carriers. *J Microencapsul*. 2015;32(5):460-6. ; Available from: <https://doi.org/10.3109/02652048.2015.1046517>.
- Liu X, Corciulo C, Arabagian S, Ulman A, Cronstein BN. Adenosine-Functionalized Biodegradable PLA-b-PEG Nanoparticles Ameliorate Osteoarthritis in Rats. *Sci Rep*. 2019;9(1):7430; PMID: 31092864. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43834-y>.
- Goldberg M, Langer R, Jia X. Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2007;18(3):241-68; Available from: <https://doi.org/10.1163/156856207779996931>.
- Popat A, Hartono SB, Stahr F, Liu J, Qiao SZ, Lu GQM. Mesoporous silica nanoparticles for bioadsorption, enzyme immobilisation, and delivery carriers. *Nanoscale*. 2011;3(7):2801-18; Available from: <https://doi.org/10.1039/C1NR10224A>.
- Ruhle B, Saint-Cricq P, Zink JI. Externally Controlled Nanomachines on Mesoporous Silica Nanoparticles for Biomedical Applications. *Chemphyschem*. 2016;17(12):1769-79; Available from: <https://doi.org/10.1002/cphc.201501167>.
- Simovic S, Ghouchi-Eskandar N, Moom Sinn A, Losic D, A Prestidge C. Silica materials in drug delivery applications. *Current drug discovery technologies*. 2011;8(3):250-68; Available from: <https://doi.org/10.2174/157016311796799026>.
- Loganathan S, Tikmani M, Ghoshal AK. Novel pore-expanded MCM-41 for CO2 capture: synthesis and characterization. *Langmuir*. 2013;29(10):3491-9; Available from: <https://doi.org/10.1021/la400109j>.
- Costa C, Melo D, Melo M, Mendoza M, Nascimento J, Andrade J, et al. Effects of different structure-directing agents (SDA) in MCM-41 on the adsorption of CO2. *Journal of Porous Materials*. 2014;21(6):1069-77. ; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10934-014-9857-9>.
- Roik NV, Belyakova LA, Dziazkova MO. Adsorption of antitumor antibiotic doxorubicin on MCM-41-type silica surface. *Adsorption Science & Technology*. 2017;35(1-2):86-101; Available from: <https://doi.org/10.1177/0263617416669504>.
- Jambhrunkar S, Karmakar S, Popat A, Yu M, Yu C. Mesoporous silica nanoparticles enhance the cytotoxicity of curcumin. *Rsc Advances*. 2014;4(2):709-12. ; Available from: <https://doi.org/10.1039/C3RA44257H>.
- Delle Piane M, Corno M, Pedone A, Dovessi R, Ugliengo P. Large-scale B3LYP simulations of ibuprofen adsorbed in MCM-41 mesoporous silica as drug delivery system. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2014;118(46):26737-49; Available from: <https://doi.org/10.1021/jp507364h>.
- Nematollahzadeh A, Shojaei A, Karimi M. Chemically modified organic/inorganic nanoporous composite particles for the adsorption of reactive black 5 from aqueous solution. *Reactive and Functional Polymers*. 2015;86:7-15. ; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2014.11.001>.
- Dang YT, Hoang HT, Dong HC, Bui KB, Nguyen LH, Phan TB, Kawazoe Y, Doan TL. Microwave-assisted synthesis of nano Hf- and Zr-based metal-organic frameworks for enhancement of curcumin adsorption. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2020;298:110064; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110064>.
- Lin S, Song Z, Che G, Ren A, Li P, Liu C, Zhang J. Adsorption behavior of metal-organic frameworks for methylene blue from aqueous solution. *Microporous and mesoporous materials*. 2014;193:27-34; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2014.03.004>.
- Kazemzadeh-Narbat M, Annabi N, Tamayol Ali, Oklu R, Ghanem A, Khademhosseini. Adenosine-Associated Delivery Systems. *Journal of Drug Target*. 2015; 23(7-8):580-596; Available from: <https://doi.org/10.3109/1061186X.2015.1058803>.

Study on adenosine loading capacity of porous nanosilica for application in drug delivery

Xuan Lua Thi Danh^{1,2}, Minh-Huy Dinh Dang^{1,3}, Ha Nguyen Van⁴, Hanh Kieu Thi Ta^{1,2}, Tan Le Hoang Doan¹, Ngoc Xuan Dat Mai^{1,5,*}, Tri Le Minh⁴, Bach Thang Phan¹



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

¹Center for Innovative Materials and Architectures (INOMAR), Vietnam National University Ho Chi Minh City

²Faculty of Materials Science and Technology, University of Science, Vietnam National University Ho Chi Minh City

³Faculty of Chemistry, University of Science, Vietnam National University Ho Chi Minh City

⁴School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City

⁵Faculty of Physics and Engineering Physics, University of Science, Vietnam National University Ho Chi Minh City

Correspondence

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

Faculty of Physics and Engineering Physics, University of Science, Vietnam National University Ho Chi Minh City

Email: mnxdat@inomar.edu.vn

History

- Received: 2020-07-30
- Accepted: 2020-12-19
- Published: 2021-01-23

DOI : 10.32508/stdjns.v5i1.933



Copyright

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



VNU-HCM Press

ABSTRACT

Mesoporous silica nanoparticles (MSNs) are used as drug delivery materials because of their outstanding features such as large surface area, easy synthesis and high biocompatibility. In this study, inorganic mesoporous nanosilica material, MCM-41, was synthesized by sol-gel hydrothermal method using tetraethyl orthosilicate precursor (TEOS). The material structure and composition were analyzed by X-ray power diffraction (P-XRD), N₂ adsorption isotherm, thermogravimetric analysis (TGA) and Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR). Its morphology was examined by scanning electron microscopy (SEM) and transmission electron microscope (TEM). The results showed that synthesized MCM-41 has a spherical shape, homogeneous with an average size of 100 nm. The specific surface area is 845 m² g⁻¹, the pore size is approximately 35 Å. It has high thermal stability until 800°C. FT-IR result showed the formation of the Si-O-Si bond in the structure. The adenosine loading capacity of MCM-41 was investigated based on the influence of loading factors including adenosine concentration, time, solvent, and temperature. The kinetics and thermodynamics of the adsorption processes were also studied. The adenosine loading ability on MCM-41 is significant high, approximately 1699 mg g⁻¹. The kinetic and thermodynamic results showed that the drug adsorbed of MCM-41 occurred with fast rate and spontaneously. Moreover, the release profile of adenosine proved that the drug release process occurred quickly which is suitable for application in acute disease treatment.

Key words: nanosilica, adenosine, drug loading, porous nanomaterial, drug delivery

Cite this article : Danh X L T, Dang M D, Van H N, Ta H K T, Doan T L H, Mai N X D, Minh T L, Phan B T. Study on adenosine loading capacity of porous nanosilica for application in drug delivery. *Sci. Tech. Dev. J. - Nat. Sci.*; 5(1):933-941.