

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC VÀ
CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



NGÔ THỊ TƯỜNG VY

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VẬT LIỆU
NANO HYDROXIDE LỚP ĐÔI $ZnAl$ -LDH MANG THUỐC
ĐỊNH HƯỚNG ĐIỀU TRỊ VẾT THƯƠNG NHIỄM KHUẨN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

TP.HCM – Năm 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC VÀ
CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

NGÔ THỊ TƯỜNG VY

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VẬT LIỆU
NANO HYDROXIDE LỚP ĐÔI $ZnAl$ -LDH MANG THUỐC
ĐỊNH HƯỚNG ĐIỀU TRỊ VẾT THƯƠNG NHIỄM KHUẨN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hóa lý thuyết và Hóa lý

Mã số: 9 44 01 19

**Xác nhận của Học viện
Khoa học và Công nghệ**

Người hướng dẫn

PGS. TS. Nguyễn Thị Kim Phụng

TP.HCM – Năm 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận án: *"Nghiên cứu tổng hợp vật liệu nano hydroxide lớp đôi ZnAl-LDH mang thuốc định hướng điều trị vết thương nhiễm khuẩn"* là công trình nghiên cứu của chính mình dưới sự hướng dẫn khoa học của tập thể hướng dẫn. Luận án sử dụng thông tin trích dẫn từ nhiều nguồn tham khảo khác nhau và các thông tin trích dẫn được ghi rõ nguồn gốc. Các kết quả nghiên cứu của tôi được công bố chung với các tác giả khác đã được sự nhất trí của đồng tác giả khi đưa vào luận án. Các số liệu, kết quả được trình bày trong luận án là hoàn toàn trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ một công trình nào khác ngoài các công trình công bố của tác giả. Luận án được hoàn thành trong thời gian tôi làm nghiên cứu sinh tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

TP.HCM, ngày tháng năm 2025

Tác giả luận án

Ngô Thị Tường Vy

LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, em xin bày tỏ lòng biết ơn tới PGS.TS. Nguyễn Thị Kim Phụng đã định hướng, hướng dẫn khoa học và giúp đỡ em quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Em xin chân thành cảm ơn Quý Thầy Cô tại Học viện Khoa học Công nghệ đã giảng dạy các bộ môn trong quá trình học tập.

Em xin trân trọng cảm ơn Ban Lãnh đạo, phòng Đào tạo, các phòng chức năng của Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Công nghệ Tiên tiến – Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và giúp đỡ em được học tập và thực hiện các kế hoạch nghiên cứu.

Em xin đặc biệt cảm ơn ThS.NCS. Đặng Nguyễn Nhã Khanh đã hướng dẫn và hỗ trợ em trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Em cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành đến các anh chị tại Phòng Công nghệ Vật liệu Y sinh và Phòng Công nghệ hoạt chất tự nhiên tại Viện Công nghệ Tiên tiến đã luôn giúp đỡ và động viên để em có thể hoàn thành luận án.

Lời cuối cùng, em xin bày tỏ lòng biết ơn đối với gia đình và bạn bè đã hỗ trợ và khích lệ em trên con đường học tập và nghiên cứu.

TP.HCM, ngày tháng năm 2025

Tác giả luận án

Ngô Thị Tường Vy

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
LỜI CẢM ƠN	ii
MỤC LỤC.....	iii
DANH MỤC BẢNG.....	vi
DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ	viii
DANH MỤC VIẾT TẮT	xii
MỞ ĐẦU.....	xiv
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU.....	1
1.1. Tổng quan về vết thương và nguyên nhân vết thương lâu lành	1
1.1.1. Tổng quan về vết thương.....	1
1.1.2. Nguyên nhân vết thương lâu lành	2
1.1.3. Phương pháp điều trị vết thương truyền thống bằng thuốc.....	3
1.2. Dạng thuốc giải phóng thông thường và giải phóng có kiểm soát.....	4
1.2.1. Dạng thuốc giải phóng thông thường.....	4
1.2.2. Dạng thuốc giải phóng có kiểm soát	5
1.3. Vật liệu hydroxide lớp đôi	7
1.3.1. Cấu trúc	7
1.3.2. Phương pháp tổng hợp	9
1.3.3. Tính chất và ứng dụng.....	14
1.4. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước	16
1.4.1. Ngoài nước	16
1.4.2. Trong nước	18
1.5. Tối ưu hóa hiệu suất tải thuốc bằng phương pháp đáp ứng bề mặt	19
1.5.1. Mục tiêu tối ưu hóa hiệu suất tải thuốc	20
1.5.2. Phương pháp bề mặt đáp ứng.....	20
1.6. Mô hình động học giải phóng	22
1.6.1. Bậc nhất.....	22

1.6.2. Higuchi	22
1.6.3. Korsmeyer-Peppas	23
1.6.4. Khuếch tán parabol	24
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	25
2.1. Hóa chất và thiết bị và dụng cụ nghiên cứu	25
2.1.1. Hóa chất	25
2.1.2. Thiết bị và dụng cụ	25
2.2. Phương pháp nghiên cứu	25
2.2.1. Tổng hợp vật liệu hydroxide lớp đôi ZnAl-LDH	25
2.2.2. Tối ưu hóa các thông số của quá trình tải thuốc vào ZnAl-LDH sử dụng phương pháp đáp ứng bề mặt kết hợp thiết kế phối hợp có tâm	26
2.2.3. Phân tích tính chất đặc trưng của mẫu vật liệu	29
2.2.4. Nghiên cứu kiểm soát giải phóng thuốc	29
2.2.5. Thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn và độc tính tế bào	31
2.2.6. Phân tích thống kê	33
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	34
3.1. Vật liệu hydroxide lớp đôi ZnAl-LDH	34
3.1.1. Thành phần phần trăm các nguyên tố hóa học của ZnAl-LDH	34
3.1.2. Giảm đồ phân tích nhiệt trọng lượng của ZnAl-LDH	34
3.1.3. Giảm đồ nhiễu xạ tia X	35
3.1.4. Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier	36
3.1.5. Ảnh SEM, EDX, DLS của ZnAl-LDH	37
3.1.6. Thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn và độc tính tế bào của ZnAl-LDH	38
3.2. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm tải thuốc vào cấu trúc ZnAl-LDH	42
3.2.1. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH	43
3.2.2. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm tải CIP vào cấu trúc ZnAl-LDH	47
3.2.3. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm tải SAL vào cấu trúc ZnAl-LDH	50
3.2.4. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm tải IBU vào cấu trúc ZnAl-LDH	54

3.2.5. Kiểm tra các điều kiện tối ưu	57
3.3. Phân tích đặc trưng của vật liệu	58
3.3.1. Thành phần phần trăm các nguyên tố hóa học	58
3.3.2. Phân tích nhiệt trọng lượng	59
3.3.3. Giảm đồ nhiễu xạ tia X	61
3.3.4. Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier	65
3.3.5. Ảnh SEM, EDX, DLS	68
3.4. Nghiên cứu kiểm soát phóng thích thuốc	70
3.4.1. Tính chất phóng thích thuốc	70
3.4.2. Động học phóng thích thuốc	84
3.5. Nghiên cứu hoạt tính kháng khuẩn và độc tính tế bào	90
3.5.1. Hoạt tính kháng khuẩn	90
3.5.2. Độc tính tế bào	93
3.6. Hệ thống hóa	96
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	100
DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ	102
DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO	103
PHỤ LỤC	PL1

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Ưu điểm và khuyết điểm của các phương pháp tổng hợp LDH.....	13
Bảng 1.2. Một số nghiên cứu về ứng dụng LDH trong giải phóng thuốc có kiểm soát trên thế giới	16
Bảng 1.3. Một số nghiên cứu về LDH ở trong nước	18
Bảng 1.4. Cơ chế giải phóng khuếch tán dựa trên số mũ khuếch tán.....	24
Bảng 2.1. Các hóa chất sử dụng trong thực nghiệm	25
Bảng 2.2. Biến độc lập và các mức thử nghiệm cho thiết kế CCD (Lượng ZnAl-LDH 1,0 gam trong tất cả các thử nghiệm)	27
Bảng 3.1. Thành phần phần trăm các nguyên tố hóa học trong mẫu ZnAl-LDH.....	34
Bảng 3.2. Ma trận và kết quả trong mô hình hóa thực nghiệm tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH.....	44
Bảng 3.3. Phân tích phương sai ANOVA cho mô hình đáp ứng bề mặt bậc hai về hiệu suất tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH	45
Bảng 3.4. Ma trận và kết quả trong mô hình hóa thực nghiệm tải CIP vào cấu trúc ZnAl-LDH.....	47
Bảng 3.5. Phân tích phương sai ANOVA cho mô hình đáp ứng bề mặt bậc hai về hiệu suất tải CIP vào cấu trúc ZnAl-LDH.....	48
Bảng 3.6. Ma trận và kết quả trong mô hình hóa thực nghiệm tải SAL vào cấu trúc ZnAl-LDH.....	51
Bảng 3.7. Phân tích phương sai ANOVA cho mô hình đáp ứng bề mặt bậc hai về hiệu suất tải SAL vào cấu trúc ZnAl-LDH	52
Bảng 3.8. Ma trận và kết quả trong mô hình hóa thực nghiệm tải IBU vào cấu trúc ZnAl-LDH.....	54
Bảng 3.9. Phân tích phương sai ANOVA cho mô hình đáp ứng bề mặt bậc hai về hiệu suất tải IBU vào cấu trúc ZnAl-LDH	55
Bảng 3.10. Hiệu suất tải các thuốc vào cấu trúc ZnAl-LDH sử dụng các điều kiện tối ưu.....	57
Bảng 3.11. Thành phần phần trăm các nguyên tố hóa học trong mẫu ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH	58

Bảng 3.12. Sự chênh lệch giữa khối lượng thuốc tải vào ZnAl-LDH và khối lượng thuốc dựa trên kết quả phân tích nhiệt trọng lượng	61
Bảng 3.13. Sự phân tách năng lượng của các mẫu	67
Bảng 3.14. Lượng LEV đã phóng thích từ LEV-LDH và lượng LEV còn giữ lại trong LEV-LDH (giá trị chính $\pm$ SD)	75
Bảng 3.15. Lượng CIP đã phóng thích từ CIP-LDH và lượng CIP còn giữ lại trong CIP-LDH (giá trị chính $\pm$ SD).....	77
Bảng 3.16. Lượng SAL đã phóng thích từ SAL-LDH và lượng SAL còn giữ lại trong SAL-LDH (giá trị chính $\pm$ SD) tại pH 5,8 và pH 7,4.....	79
Bảng 3.17. Lượng IBU đã phóng thích từ IBU-LDH và lượng IBU còn giữ lại trong IBU-LDH (giá trị chính $\pm$ SD) tại pH 5,8 và pH 7,4	82
Bảng 3.18. So sánh các vật liệu mang khác nhau cho LEV, CIP, SAL, IBU	83
Bảng 3.19. Hằng số động học của LEV, CIP, SAL, IBU giải phóng từ ZnAl-LDH trong môi trường PBS	89
Bảng 3.20. Kết quả đường kính vùng ức chế của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH đối với vi khuẩn E.coli và S.aureus.....	90
Bảng 3.21. Tổng hợp các mẫu vật liệu trong nghiên cứu	97

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

Hình 1.1. Các giai đoạn của quá trình làm lành vết thương	2
Hình 1.2. Nồng độ thuốc trong máu theo thời gian sau khi dùng (a) Một liều; (b) Nhiều liều; (c) Một liều tăng hàm lượng.....	5
Hình 1.3. Nồng độ thuốc trong máu sau khi sử dụng các dạng thuốc thông thường, duy trì giải phóng và kiểm soát giải phóng	6
Hình 1.4. Cấu trúc của vật liệu hydroxide lớp đôi	8
Hình 1.5. Một số phương pháp tổng hợp vật liệu LDH	10
Hình 1.6. Phương pháp trao đổi ion	11
Hình 1.7. Một số tính chất đặc trưng của LDH phù hợp trong lĩnh vực y sinh	14
Hình 1.8. Một số ứng dụng của LDH trong lĩnh vực y sinh	15
Hình 2.1. Sơ đồ quy trình tổng hợp ZnAl-LDH	26
Hình 2.2. Quy trình tải thuốc LEV/CIP/SAL/IBU vào cấu trúc của ZnAl-LDH.....	28
Hình 2.3. Thí nghiệm giải phóng thuốc theo phương pháp thẩm tách	30
Hình 3.1. Giảm đồ phân tích nhiệt trọng lượng của vật liệu ZnAl-LDH	34
Hình 3.2. Giảm đồ XRD của ZnAl-LDH	35
Hình 3.3. Mô hình ZnAl-LDH	36
Hình 3.4. Phổ FTIR của ZnAl-LDH.....	36
Hình 3.5. Ảnh SEM, phổ EDX và đồ thị phân bố kích thước của ZnAl-LDH	37
Hình 3.6. Độ đục của mẫu thử nghiệm đối với vi khuẩn E.coli và S. aureus tại nồng độ ZnAl-LDH khác nhau	38
Hình 3.7. Tỷ lệ tế bào RAW264,7 sống sót (MTT assay). Dấu (*) chỉ sự khác biệt đáng kể về khả năng sống của tế bào so với nhóm đối chứng (-) (kiểm tra LSD, $p < 0,05$).....	40
Hình 3.8. Tỷ lệ ức chế sinh khí NO của ZnAl-LDH	41

Hình 3.9. Đồ thị bề mặt đáp ứng của hiệu suất tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH, tương tác giữa (a) lượng LEV với nhiệt độ tại thời gian 18 giờ, $p < 0,05$; (b) lượng LEV với thời gian tại nhiệt độ 70°C , $p > 0,05$ và (c) thời gian với nhiệt độ tại lượng LEV 1,0 g, $p > 0,05$	46
Hình 3.10. Đồ thị bề mặt đáp ứng của hiệu suất tải CIP vào cấu trúc ZnAl-LDH, tương tác giữa (a) lượng CIP với nhiệt độ tại thời gian 18 giờ ($p < 0,05$); (b) lượng CIP với thời gian tại nhiệt độ 70°C ($p < 0,05$) và (c) thời gian với nhiệt độ tại lượng CIP 1,0 g ($p < 0,05$).	49
Hình 3.11. Đồ thị bề mặt đáp ứng của hiệu suất tải SAL vào cấu trúc ZnAl-LDH, tương tác giữa (a) lượng SAL với nhiệt độ tại thời gian 18 giờ ($p < 0,05$); (b) lượng SAL với thời gian tại nhiệt độ 70°C ($p > 0,05$) và (c) thời gian với nhiệt độ tại lượng SAL 1,0 g ($p > 0,05$)	53
Hình 3.12. Đồ thị bề mặt đáp ứng của hiệu suất tải IBU vào cấu trúc ZnAl-LDH, tương tác giữa (a) lượng IBU với nhiệt độ tại thời gian 18 giờ ($p < 0,05$); (b) lượng IBU với thời gian tại nhiệt độ 70°C ($p < 0,05$) và (c) thời gian với nhiệt độ tại lượng IBU 0,5 g ($p < 0,05$).	56
Hình 3.13. Giảm đồ phân tích nhiệt trọng lượng của (a) LDH, (b) LEV-LDH, (c) CIP-LDH, (d) SAL-LDH và (e) IBU-LDH	60
Hình 3.14. Giảm đồ XRD của (a) ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH và (b) ZnAl-LDH, SAL-LDH, IBU-LDH	62
Hình 3.15. (a) Mô hình LEV và (b) Sự sắp xếp các anion LEV trong không gian giữa các lớp xen kẽ của ZnAl-LDH	63
Hình 3.16. (a) Mô hình CIP và (b) sự sắp xếp các anion CIP trong không gian giữa các lớp xen kẽ của ZnAl-LDH	63
Hình 3.17. (a) Mô hình SAL và (b) sự sắp xếp các anion SAL trong không gian giữa các lớp xen kẽ của ZnAl-LDH	64
Hình 3.18. (a) Mô hình IBU và (b) sự sắp xếp các anion IBU trong không gian giữa các lớp xen kẽ của ZnAl-LDH	65

Hình 3.19. Phổ FTIR của ZnAl-LDH, (a) thuốc kháng sinh (LEV, CIP), LEV-LDH, CIP-LDH; (b) thuốc kháng viêm (SAL, IBU), SAL-LDH, IBU-LDH.....	66
Hình 3.20. Ảnh SEM và phổ EDX của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH.....	69
Hình 3.21. Đồ thị phân bố kích thước của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH	70
Hình 3.22. Sơ đồ mô tả quá trình phóng thích thuốc	71
Hình 3.23. Sự chuyển đổi giữa các dạng ion của (a) LEV và (b) CIP	72
Hình 3.24. Dạng anion của (a) SAL và (b) IBU	72
Hình 3.25. Quá trình phóng thích LEV từ LEV-LDH trong PBS (pH 5,8 và pH 7,4)	74
Hình 3.26. Quá trình phóng thích CIP từ CIP-LDH trong PBS (pH 5,8 và pH 7,4).....	76
Hình 3.27. Quá trình phóng thích SAL từ SAL-LDH trong PBS (pH 5,8 và pH 7,4)	78
Hình 3.28. Quá trình phóng thích IBU từ IBU-LDH trong PBS (pH 5,8 và pH 7,4)	81
Hình 3.29. Nghiên cứu phóng thích LEV từ LEV-LDH theo mô hình động học (a) Bậc nhất, (b) Korsmeyer-Peppas (K-P), (c) Higuchi và (d) Khuếch tán parabol	85
Hình 3.30. Nghiên cứu phóng thích CIP từ CIP-LDH theo mô hình động học (a) Bậc nhất, (b) Korsmeyer-Peppas (K-P), (c) Higuchi và (d) Khuếch tán parabol	86
Hình 3.31. Nghiên cứu phóng thích SAL từ SAL-LDH theo mô hình động học (a) Bậc nhất, (b) Korsmeyer-Peppas (K-P), (c) Higuchi và (d) Khuếch tán parabol	87
Hình 3.32. Nghiên cứu giải phóng IBU từ IBU-LDH theo mô hình động học (a) Bậc nhất, (b) Korsmeyer-Peppas (K-P), (c) Higuchi và (d) Khuếch tán parabol	88
Hình 3.33. Đường kính vùng ức chế của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH đối với vi khuẩn E.coli và S.aureus	91
Hình 3.34. Độ đục hỗn hợp dịch vi khuẩn E.coli và S.aureus và vật liệu LEV-LDH và CIP-LDH tại các nồng độ khác nhau.....	92

Hình 3.35. Tỷ lệ tế bào RAW264,7 sống sót (MTT assay). Dấu (*) chỉ sự khác biệt đáng kể về khả năng sống của tế bào so với nhóm đối chứng (–) (kiểm tra LSD, $p < 0,05$).....	93
Hình 3.36. Tỷ lệ ức chế sinh khí NO của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH, IBU-LDH	95

DANH MỤC VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ANOVA	Analysis of variance	Phân tích phương sai
CCD	Central composite design	Thiết kế phối hợp có tâm
CIP	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin
CV	Coefficient of variation	Hệ số biến thiên
df	Degrees of freedom	Bậc tự do
DLS	Dynamic light scattering	Tán xạ ánh sáng động
EDX	Energy dispersive X-ray spectroscopy	Phổ tán xạ năng lượng tia X
EE	Encapsulation effectiveness	Hiệu suất nang hóa
FTIR	Fourier-transform infrared spectroscopy	Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier
IBU	Ibuprofen	Ibuprofen
K-P	Korsmeyer-Peppas	Korsmeyer-Peppas
LDH	Layered double hydroxide	Hydroxide lớp đôi
LDO	Layered double oxide	Oxide lớp đôi
LE	Loading efficiency	Hiệu suất tải thuốc
LEV	Levofloxacin	Levofloxacin
LPS	Lipopolysaccharide	Lipopolysaccharide
LSD	Least significant difference	Sai biệt nhỏ nhất có ý nghĩa
MIC	Minimum inhibitory concentration	Nồng độ ức chế tối thiểu
MS	Mean squares	Trung bình bình phương
MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
NED	N-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride	N-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride
PBS	Phosphate buffer saline	Đệm phosphate

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ROS	Reactive oxygen species	Các loại oxygen phản ứng
RSM	Response surface methodology	Phương pháp bề mặt đáp ứng
SAL	Salicylic acid	Salicylic acid
SD	Standard deviation	Độ lệch chuẩn
SEM	Scanning electronic microscopy	Kính hiển vi điện tử quét
SS	Sum of squares	Tổng bình phương
TGA	Thermogravimetric analysis	Phân tích nhiệt trọng lượng
TOC	Total organic carbon	Tổng carbon hữu cơ
UV-Vis	Ultraviolet-visible spectroscopy	Phổ hấp thụ tử ngoại-khả kiến
XRD	X-ray diffraction	Nhiễu xạ tia X

MỞ ĐẦU

Lý do chọn đề tài

Nhiễm trùng vết thương xảy ra khi vi khuẩn xâm nhập vào vết rách trên da, khiến vết thương bị viêm và đau. Vết thương bị nhiễm trùng có thể gây ra các biến chứng tại chỗ, toàn thân và thậm chí tử vong do nhiễm khuẩn huyết và nhiễm trùng huyết. Những tiến bộ đáng kể trong hiểu biết về sinh lý của vết thương nhiễm trùng đã dẫn đến phát triển hệ thống phân phối thuốc có kiểm soát hoặc phân phối kéo dài. Trong hệ thống phân phối thuốc có kiểm soát hoặc phân phối kéo dài, thuốc được phóng thích trong một khoảng thời gian theo cách được kiểm soát để tối đa hóa tác dụng của thuốc (đặc biệt là thuốc có thời gian bán hủy ngắn), giảm tần suất dùng thuốc và giảm thiểu tác dụng phụ.

Hệ thống phân phối thuốc có kiểm soát dựa trên hạt nano đang được quan tâm nghiên cứu trong những năm gần đây. So với các hợp chất vô cơ dạng lớp khác, hydroxide lớp đôi (layered double hydroxide – LDH) được coi là ứng cử viên mang thuốc mới và đầy hứa hẹn cho mục đích phân phối thuốc kéo dài nhờ có các tính năng đặc biệt như: diện tích bề mặt lớn, không gian xen kẽ có thể chứa các anion thuốc và bảo vệ thuốc khỏi sự phân hủy, hiệu quả giữ nước, đặc tính giải phóng thuốc, nhạy cảm với pH, mật độ điện tích cao, độc tính tế bào thấp và khả năng tương thích sinh học tốt. Mặc dù, LDH ngày càng được công nhận về tiềm năng trong lĩnh vực phân phối thuốc, cho đến nay các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào sử dụng LDH làm chất mang để cung cấp thuốc qua đường uống. Trong nghiên cứu này, ZnAl-LDH được lựa chọn để làm chất mang thuốc kháng sinh, kháng viêm là do nguyên tố Zn có khả năng kháng khuẩn và Al là một trong các nguyên tố hóa trị cao ít gây độc tính tế bào.

Liệu pháp cung cấp thuốc kháng sinh tại chỗ thường mang lại những lợi ích nổi bật như là hạn chế tình trạng sử dụng kháng sinh không đúng cách, giảm số lượng liều hiệu quả cần thiết để tiêu diệt mầm bệnh và hạn chế toàn thân bị ảnh hưởng bởi thuốc. Tuy nhiên, độc tính của các vật liệu được sử dụng làm chất phân phối vẫn là một thách thức lớn. Do đó, nhiệm vụ quan trọng đối với cộng đồng khoa học là tìm ra vật liệu với khả năng giải phóng thuốc có kiểm soát và độc tính thấp để điều trị vết thương nhiễm trùng. Mặc dù chưa được nghiên cứu rộng rãi, nhưng LDH cho thấy triển vọng trong việc chữa lành vết thương do độc tính thấp và khả năng tương thích sinh học tốt. Quan trọng hơn, LDH có khả năng đưa chất kháng khuẩn và chống viêm trực tiếp vào vị trí vết thương, đẩy nhanh quá trình lành vết thương và giảm viêm. Tuy nhiên, hiện nay chưa có một nghiên cứu nào nghiên cứu đồng thời

vật liệu LDH mang thuốc kháng sinh và LDH mang thuốc kháng viêm nhằm định hướng điều trị vết thương nhiễm khuẩn.

Ngoài ra, tối ưu hóa hiệu suất tải thuốc lên các hệ thống phân phối cũng là một thách thức lớn khác mà các nhà nghiên cứu phải đối mặt. Tối ưu hóa hiệu suất tải thuốc theo phương pháp truyền thống (từng yếu tố) tốn nhiều thời gian hơn và không hiệu quả về mặt kinh tế. Do đó, các thiết kế thử nghiệm thống kê (đặc biệt là phương pháp bề mặt đáp ứng) là công cụ tối ưu hóa tuyệt vời đã được phát triển để giải quyết vấn đề này. Phương pháp bề mặt đáp ứng (RSM) bao gồm thiết kế yếu tố và phân tích hồi quy, có thể cung cấp kiến thức rõ ràng về mối quan hệ hoàn hảo và hiệu quả giữa các biến độc lập và biến phụ thuộc để đạt được kết quả mong muốn. Ưu điểm lớn của RSM là giảm thời gian và công sức thử nghiệm, đạt được kết quả tốt hơn và tiết kiệm chi phí hơn so với các mô hình thử nghiệm truyền thống.

Mục tiêu của đề tài "*Nghiên cứu tổng hợp vật liệu nano hydroxide lớp đôi ZnAl-LDH mang thuốc định hướng điều trị vết thương nhiễm khuẩn*" là phát triển vật liệu ZnAl-LDH có khả năng phóng thích thuốc kháng sinh, thuốc chống viêm đúng liều lượng và thời điểm, trọng tâm là tiêu diệt hiệu quả vi khuẩn và ức chế phản ứng viêm, đáp ứng yêu cầu sử dụng điều trị vết thương. Ngoài ra, tối ưu hóa hiệu suất tải thuốc kháng sinh (levofloxacin, ciprofloxacin) và thuốc chống viêm (salicylic acid, ibuprofen) lên cấu trúc ZnAl-LDH cũng được thiết kế dựa trên thiết kế tổng hợp có tâm (CCD) – phương pháp bề mặt đáp ứng (RSM).

Nội dung nghiên cứu

1. Tổng hợp vật liệu ZnAl-LDH và xác định tính chất đặc trưng (TGA, XRD, FTIR, SEM), khả năng diệt vi khuẩn *Escherichia coli* và *Staphylococcus aureus* và độc tính đối với tế bào RAW264.7.
2. Sử dụng CCD-RSM để tối ưu hóa hiệu suất tải thuốc kháng sinh (levofloxacin-LEV và ciprofloxacin-CIP) và thuốc chống viêm (salicylic acid-SAL và ibuprofen-IBU) lên cấu trúc ZnAl-LDH.
3. Xác định các tính chất đặc trưng của công thức thuốc LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH bằng TGA, XRD, FTIR, SEM.
4. Nghiên cứu tính chất và động học phóng thích có kiểm soát của các công thức thuốc LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH.
5. Nghiên cứu hoạt tính kháng khuẩn (*E.coli* và *S.aureus*) và độc tính đối với tế bào RAW264.7.

Cơ sở khoa học và thực tiễn của đề tài

- Kết quả nghiên cứu này cung cấp cơ sở khoa học để nghiên cứu phát triển vật liệu trạng thái rắn LDH ứng dụng trong lĩnh vực vận chuyển và giải phóng thuốc để chăm sóc vết thương.
- Các công thức thuốc LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH có hiệu quả diệt khuẩn cao và độc tính tế bào thấp, cho thấy tiềm năng ứng dụng các công thức thuốc này để chăm sóc và điều trị vết thương nhiễm trùng.

Những đóng góp mới của luận án

Tổng hợp thành công vật liệu tiên tiến ZnAl-LDH đa chức năng bằng phương pháp đơn giản và tối ưu hóa các điều kiện để tải thuốc kháng sinh (LEV, CIP) và kháng viêm (SAL, IBU) lên cấu trúc ZnAl-LDH dựa trên RSM-CCD.

Tính chất dẫn truyền và giải phóng thuốc có kiểm soát của ZnAl-LDH có thể mang lại kết quả điều trị tốt hơn cho các vết thương nhiễm khuẩn và biến chứng bằng cách duy trì thuốc ở nồng độ mong muốn tại vị trí vết thương trong thời gian dài hơn (12 giờ), đồng thời chống lại sự tái phát hoặc tiến triển của tình trạng viêm và sự phát triển của vi khuẩn.

Là ứng viên tiềm năng cho liệu pháp điều trị tại chỗ, ZnAl-LDH có thể giảm liều thuốc cần thiết để tiêu diệt mầm bệnh, hạn chế tác dụng toàn thân của thuốc. Ngoài ra, khả năng tăng cường hiệu quả thuốc kháng sinh của ZnAl-LDH đã mở ra một giải pháp để khắc phục tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn và định hướng giải quyết một thách thức lớn trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

1.1. Tổng quan về vết thương và nguyên nhân vết thương lâu lành

1.1.1. Tổng quan về vết thương

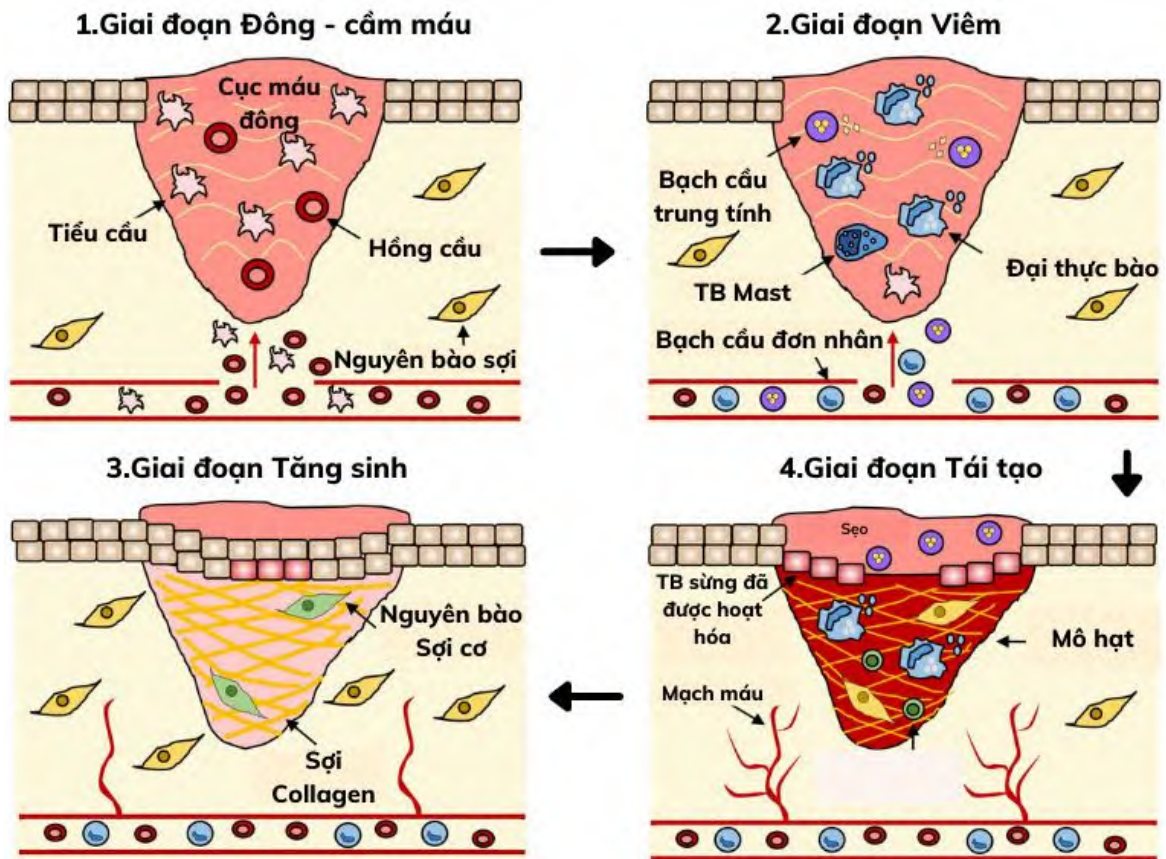
Da là một trong những cơ quan chiếm trọng lượng lớn nhất của cơ thể, là lớp bảo vệ các bộ phận bên trong khỏi sự xâm hại và tác động trực tiếp từ bên ngoài. Khi da bị tổn thương, quá trình tự nhiên của da là tạo ra hàng loạt các ứng sinh học phức tạp hay còn gọi là quá trình tương tác giữa các tế bào nhằm tái tạo biểu bì và mô da từ đó vết thương sẽ dần dần được phục hồi và tái tạo lại vùng bị ảnh hưởng. Quá trình tự lành vết thương của cơ thể bao gồm các giai đoạn đông - cầm máu, viêm, tăng sinh và tái tạo (Hình 1.1) [1].

Giai đoạn đông - cầm máu là một quá trình biến đổi tính chất vật lý của máu, máu sẽ được biến đổi từ dạng lỏng sang dạng rắn nhằm hạn chế mất máu và tạo ra một rào chắn ngăn chặn sự xâm nhập của vi khuẩn. Quá trình này còn góp phần vào việc giữ cho thành mạch toàn vẹn và duy trì tình trạng lỏng của máu trong mạch. Giai đoạn cầm máu xảy ra ngay sau khi bị thương và kéo dài trong vài giờ cho đến vài ngày hoặc lâu hơn nếu như đó là vết thương gây ra do bệnh mạn tính (đái tháo đường, suy giãn tĩnh mạch,...).

Giai đoạn viêm là phản ứng phức tạp của cơ thể tại mô liên kết khởi phát sau khi tế bào bị tổn thương. Các đại thực bào sẽ đến và tiêu diệt các mô hoại tử, vi khuẩn và vật lạ nhằm làm sạch vết thương, chuẩn bị cho giai đoạn tăng sinh tiếp theo. Giai đoạn này kéo dài trong khoảng từ 3 đến 5 ngày hoặc có thể kéo dài hơn nếu như có xảy ra nhiễm trùng. Giai đoạn này nhằm bảo vệ cơ thể chống lại các yếu tố gây hại, nhưng nếu xảy ra quá mức có thể gây hại cho cơ thể như gây đau đớn, tổn thương mô lành, rối loạn các chức năng cơ quan, ...

Giai đoạn tăng sinh là giai đoạn tái cấu trúc, phục hồi lại những khiếm khuyết mà tổn thương gây ra thông qua sự hình thành mô liên kết mới và cuối cùng là hình thành biểu mô che phủ lên bề mặt vết thương. Quá trình này được tiến hành ngay trong giai đoạn viêm và kéo dài trong khoảng một đến vài tuần hoặc có thể lâu hơn tùy thuộc vào tình trạng dinh dưỡng và bệnh lý của bệnh nhân.

Giai đoạn tái tạo là giai đoạn mạch máu được phục hồi và bề mặt da sẽ được che phủ bởi lớp biểu mô mới. Chức năng của các mô sẽ không ngừng được hoàn thiện nhưng sẽ không thể đạt 100% như lúc ban đầu, đồng thời tính đàn hồi của da cũng sẽ giảm đi đáng kể. Giai đoạn này thường kéo dài đến hơn một năm sau tổn thương [2].



Hình 1.1. Các giai đoạn của quá trình lành vết thương

1.1.2. Nguyên nhân vết thương lâu lành

Quá trình lành thương là hiện tượng sinh lý tự nhiên, đóng vai trò quan trọng trong việc phục hồi và bảo vệ cơ thể sau chấn thương hoặc tổn thương mô. Tuy nhiên, tốc độ và hiệu quả của quá trình này không chỉ phụ thuộc vào cơ chế tự nhiên của cơ thể mà còn bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố từ các tình trạng sức khỏe tiềm ẩn như bệnh tiểu đường và bệnh mạch máu đến nhiễm trùng do vi khuẩn, viêm kéo dài và do lối sống [1].

1.1.2.1. Viêm kéo dài

Viêm kéo dài là một trong những nguyên nhân chính khiến vết thương lâu lành. Khi xảy ra phản ứng viêm, tế bào miễn dịch đại thực bào sẽ hoạt động quá mức và sản sinh quá nhiều nitric oxide là nguyên nhân gây ra nhiều bệnh liên quan đến viêm như sốc nhiễm khuẩn hoặc tổn thương các mô liên kết [3]. Lúc này, cơ thể sẽ tập trung vào việc chống vi khuẩn thay vì tái tạo mô và phục hồi vết thương. Vì vậy, vết thương không lành được và có thể gây loét, hoại tử. Một số nguyên nhân gây ra viêm kéo dài là do bệnh lý nền như đái tháo đường hoặc suy giảm hệ miễn dịch.

1.1.2.2. Nhiễm khuẩn

Một trong các nguyên nhân khiến vết thương không thể lành theo chương trình tự nhiên là hiện tượng nhiễm khuẩn vết thương. Các vi khuẩn xâm nhập và phát triển trên bề mặt vết thương khiến cho giai đoạn viêm kéo dài từ đó khiến cho vết thương lâu lành, thậm chí bung mủ, gây loét hoặc biến chứng toàn thân. Một số loại vi khuẩn phổ biến được phát hiện trên bề mặt vết thương là *Staphylococcus aureus* (37%), *Pseudomonas aeruginosa* (17%), *Proteus mirabilis* (10%), *Escherichia coli* (6%) và *Corynebacterium spp.* (5%) [4].

Các loại vi khuẩn này sẽ tạo thành màng sinh học khi bám lên bề mặt vết thương. Màng sinh học này tạo ra một hàng rào vật lý khiến thuốc kháng sinh và các tế bào miễn dịch của cơ thể khó tiếp cận và tiêu diệt vi khuẩn bên trong làm ảnh hưởng đến chất lượng điều trị, kéo dài thời gian làm lành vết thương. Màng sinh học còn liên tục kích hoạt phản ứng viêm của cơ thể gây ra tình trạng viêm mạn tính, làm tổn thương mô lành, cản trở quá trình tái tạo biểu mô. Bên cạnh đó, các vi khuẩn ở bên trong màng sinh học có thể giao tiếp với nhau, điều chỉnh gen, làm tăng khả năng kháng kháng sinh; do đó khi ngừng thuốc, vi khuẩn không hoạt động có thể phục hồi và gây tái phát nhiễm trùng, hoặc thậm chí dẫn đến nhiễm trùng toàn thân kèm theo nhiễm trùng huyết và suy giảm chức năng các cơ quan [5-7].

1.1.3. Phương pháp điều trị vết thương truyền thống bằng thuốc

Mục tiêu hàng đầu khi điều trị vết thương là đảm bảo môi trường vết thương sạch sẽ và duy trì độ ẩm thích hợp giúp làm lành vết thương và hạn chế nguy cơ nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, khi vết thương bị nhiễm trùng điều cần ưu tiên khi điều trị là giảm mật độ hoặc khả năng gây bệnh của vi khuẩn tại vị trí tổn thương bằng cách cắt lọc, làm sạch vết thương và sử dụng kháng sinh, kháng viêm [7].

Các kháng sinh thường được sử dụng trong quá trình điều trị vết thương là levofloxacin [8, 9] và ciprofloxacin [10, 11]. Hai kháng sinh này đều là kháng sinh phổ rộng thuộc nhóm fluroquinolone có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn gram âm và gram dương. Levofloxacin có phổ kháng khuẩn rộng hơn đối với vi khuẩn gram dương; trong khi đó, ciprofloxacin lại có thể kháng vi khuẩn gram âm tốt hơn. Các kháng sinh này có thể giảm tải lượng mầm bệnh trong vết thương và tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình lành vết thương. Tuy nhiên, levofloxacin và ciprofloxacin có khả năng tan trong nước nên khi sử dụng ở dạng phủ trực tiếp hoặc ở dạng phối trộn thông thường sẽ không thể duy trì ổn định hàm lượng thuốc để tiêu diệt vi khuẩn, ngoài ra còn có thể gây kích ứng dạ dày, ruột khi sử dụng liều cao [12, 13].

Các kháng viêm cũng thường được sử dụng để ức chế hiện tượng viêm kéo dài làm ảnh hưởng đến chất lượng điều trị vết thương là salicylic acid [14, 15] và ibuprofen [16]. Salicylic acid có tác dụng kháng viêm tại chỗ, giúp giảm sưng đỏ, bong lớp sừng da, điều trị viêm da, salicylic acid còn có tính kháng khuẩn nhẹ, giúp ngăn ngừa nhiễm trùng thứ phát trên vùng da bị tổn thương. Salicylic acid được hấp thu dễ dàng qua da và bài tiết chậm qua nước tiểu nên đã có trường hợp bị ngộ độc cấp salicylate sau khi dùng quá nhiều salicylic acid trên diện rộng của cơ thể, ngoài ra salicylic acid cũng có thể gây loét dạ dày và tá tràng [17]. Ibuprofen thuộc nhóm kháng viêm không steroid có tác dụng kháng viêm toàn thân, giảm đau, hạ sốt. Khi sử dụng bằng đường uống, ibuprofen có thể gây ra các vấn đề bất lợi chẳng hạn như đau dạ dày, nôn mửa, tiêu chảy và một số bệnh về dạ dày khác [18].

Vì vậy, các hệ thống phân phối thuốc tiên tiến đang được phát triển mạnh mẽ để nâng cao chất lượng điều trị vết thương. Dạng thuốc giải phóng có kiểm soát là một trong những hệ thống phân phối thuốc tiên tiến, giúp khắc phục các hạn chế của dạng thuốc giải phóng thông thường là kiểm soát liều lượng kháng sinh, kháng viêm hiệu quả và giảm thiểu tác dụng phụ.

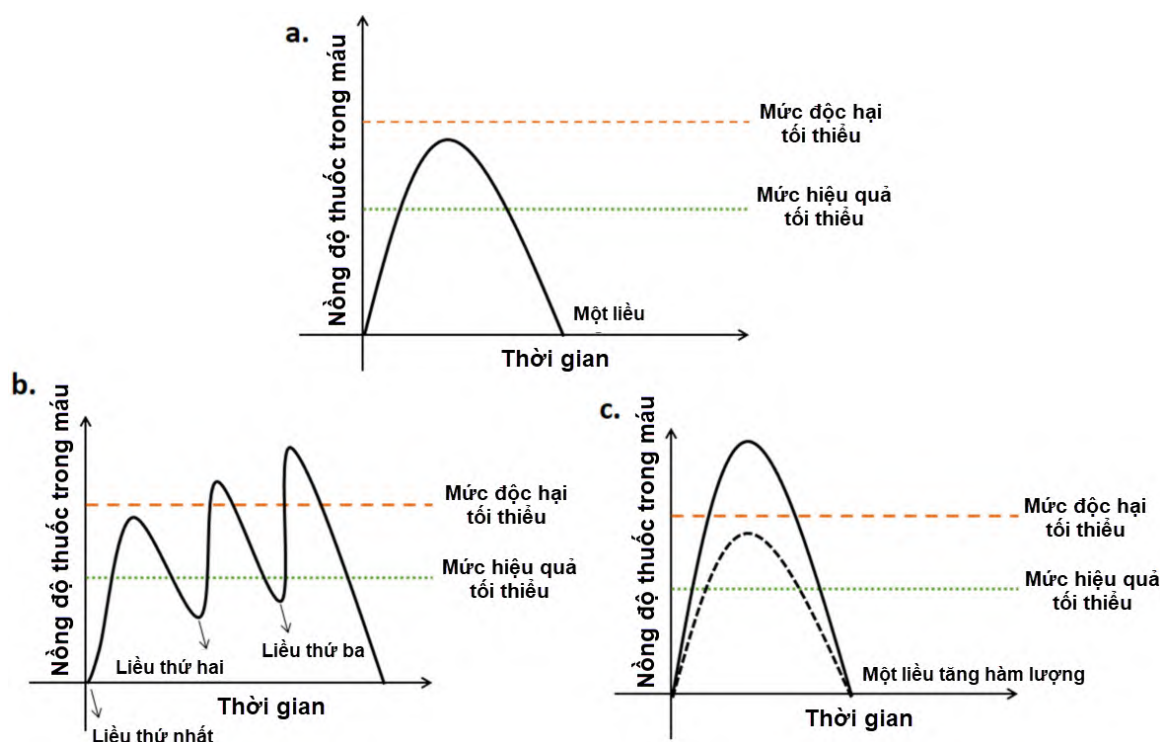
1.2. Dạng thuốc giải phóng thông thường và giải phóng có kiểm soát

Quá trình giải phóng thuốc thường được biểu thị dưới dạng biểu đồ nồng độ thuốc trong máu so với thời gian (Hình 1.2). Trong đồ thị Hình 1.2, biểu thị hai mức nồng độ quan trọng: mức hiệu quả tối thiểu (dưới mức này thuốc không có hiệu quả) và mức độc hại tối thiểu (trên mức này thuốc gây ra các tác dụng phụ không mong muốn). Vì thế, việc duy trì nồng độ thuốc ở bất kỳ thời điểm nào giữa nồng độ hiệu quả tối thiểu đến nồng độ độc hại tối thiểu là rất quan trọng đối với tính an toàn và hiệu quả điều trị.

1.2.1. Dạng thuốc giải phóng thông thường

Các dạng thuốc bào chế thông thường (viên nén, viên nang, syrup, v.v.) là các dạng thuốc giải phóng thông thường do quá trình bào chế không tác động đến sự giải phóng dược chất khỏi dạng thuốc. Khi thử độ hòa tan, dược chất thường phóng thích ngay khỏi dạng thuốc. Điều này thường dẫn đến sự phân phối thuốc toàn thân khắp cơ thể với chỉ 10 – 100 phần triệu đến được các vị trí mong muốn, trong khi các tác dụng phụ liên quan do các loại thuốc còn lại gây ra có thể nghiêm trọng và đôi khi đe dọa tính mạng [19]. Vì thế, dạng thuốc thông thường bị đào thải khỏi cơ thể rất nhanh và liều lượng không được duy trì tốt. Sau khi dùng một liều thông thường, thuốc chuyển hóa rất nhanh và nồng độ thuốc tăng lên, ngay sau đó là

giảm theo cấp số nhân (Hình 1.2a). Thời gian có thể không đủ dài để tạo ra hiệu quả điều trị đáng kể và dẫn đến phản ứng dưới mức hiệu quả điều trị. Do đó, nhiều phương pháp được áp dụng để duy trì nồng độ thuốc trong máu trên mức hiệu quả nhưng dưới mức gây độc; chẳng hạn như, dùng nhiều liều theo các khoảng thời gian. Tuy nhiên, khi áp dụng phương pháp này cho thấy nồng độ thuốc trong máu dao động nhiều và thường đạt dưới mức hiệu quả hoặc trên mức gây độc (Hình 1.2b). Ngoài ra, bệnh nhân có thể không tuân thủ uống đủ liều thuốc trong ngày. Một phương án khác là vẫn dùng một liều duy nhất nhưng với hàm lượng cao hơn lượng cần thiết (Hình 1.2c), nhưng dẫn đến các tác dụng phụ không mong muốn [20].



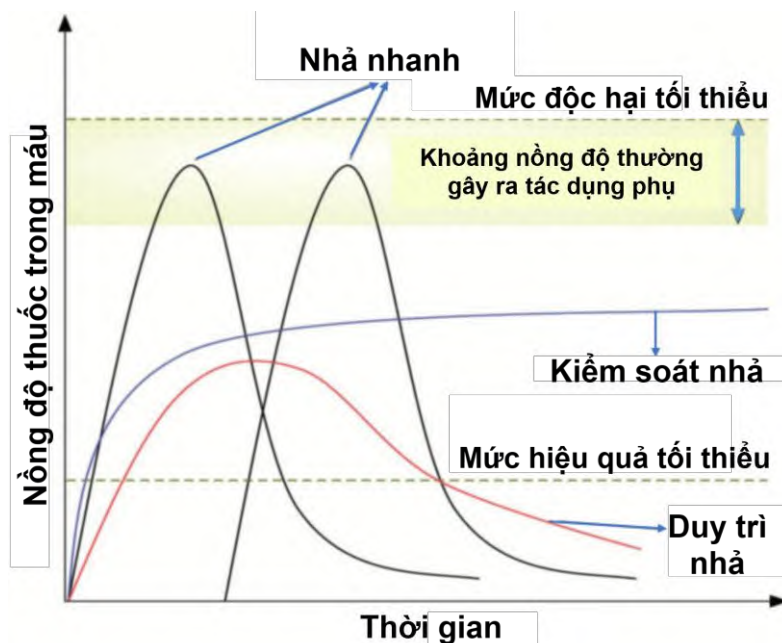
Hình 1.2. Nồng độ thuốc trong máu theo thời gian sau khi dùng
(a) Một liều; (b) Nhiều liều; (c) Một liều tăng hàm lượng [20]

Như vậy, các phương pháp trị liệu thông thường sẽ giải phóng thuốc nhanh chóng, không kiểm soát được tốc độ giải phóng và biến động nồng độ thuốc trong cơ thể lớn dẫn đến suy thoái enzyme, độ hòa tan của thuốc trong nước kém, do đó, phải sử dụng liều thuốc cao, có thể gây ra nhiều tác dụng phụ.

1.2.2. Dạng thuốc giải phóng có kiểm soát

Dạng thuốc giải phóng có kiểm soát là dạng thuốc được thiết kế để làm thay đổi tốc độ, nơi giải phóng dược chất. Khi sử dụng dạng thuốc này, lượng dược chất luôn được duy trì đảm bảo mức hiệu quả mà không gây độc cho cơ thể (Hình 1.3). Dạng thuốc giải phóng có kiểm soát có nhiều ưu điểm hơn so với các dạng thuốc giải phóng

thông thường như (i) giải phóng thuốc tại chỗ, (ii) giảm tần suất dùng thuốc và tăng cường tuân thủ điều trị của bệnh nhân, (iii) làm giảm sự dao động của nồng độ thuốc trong cơ thể và duy trì nồng độ thuốc trong một phạm vi mong muốn và (iv) giảm được tác dụng phụ [20].



Hình 1.3. Nồng độ thuốc trong máu sau khi sử dụng các dạng thuốc thông thường, duy trì giải phóng và kiểm soát giải phóng [20]

Hệ thống phân phối thuốc có kiểm soát được phân loại dựa trên cơ chế giải phóng được chất như:

- *Hòa tan*: Thuốc được bao phủ hoặc phân tán trong màng polymer tan chậm. Tốc độ giải phóng thuốc phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của chất mang polymer hoặc thuốc.
- *Khuếch tán*: Thuốc được giải phóng thông qua quá trình khuếch tán qua màng polymer hoặc chất mang cấu trúc vô cơ. Tốc độ giải phóng được kiểm soát bởi độ xốp và tính hòa tan của thuốc trong chất mang. Phương pháp này được sử dụng phổ biến trong các hệ polymer sinh học nhằm tạo ra sự phóng thích kéo dài [20].
- *Trao đổi ion*: Thuốc được liên kết dạng ion trong các vật liệu dạng lớp (như vật liệu hydroxide lớp đôi) và được phóng thích dần dần thông qua cơ chế trao đổi ion với các anion sinh lý. Phương pháp này giúp duy trì tốc độ phóng thích ổn định, ít bị ảnh hưởng bởi pH [21].
- *Xói mòn*: Chất mang polymer bị phân hủy dần dần trong cơ thể và giải phóng thuốc. Tốc độ giải phóng phụ thuộc vào tốc độ xói mòn của polymer.

- *Thẩm thấu và trương nở*: Thuốc được giải phóng nhờ vào áp suất thẩm thấu. Khi nước thâm nhập hệ thống, áp suất bên trong tăng lên và đẩy thuốc ra ngoài. Tốc độ giải phóng phụ thuộc vào chất tạo áp suất thẩm thấu và màng bán thấm.
- *Kích hoạt bằng kích thích*: Thuốc được giải phóng dưới tác động từ những kích thích bên ngoài như nhiệt độ, pH, từ trường, siêu âm, ánh sáng, phản ứng hóa học, ...

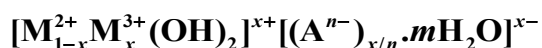
Trong những năm gần đây, các hệ mang thuốc nano như liposome, polymer sinh học, hydroxide lớp đôi, ... đang được tập trung nghiên cứu do có khả năng kiểm soát tốc độ, vị trí giải phóng thuốc, cải thiện đáng kể dược động học, phân phối sinh học, hấp thu tế bào, cải thiện hiệu quả điều trị khi giảm liều lượng và tác dụng phụ của thuốc [19, 22]. Trong số các hệ mang thuốc nano vô cơ, các hydroxide lớp đôi được đánh giá cao nhờ vào tính tương thích sinh học vượt trội và khả năng ứng dụng đa dạng trong phân phối thuốc. Những tiến bộ gần đây còn cho thấy, hydroxide không chỉ là vật liệu mang thuốc tiềm năng mà còn có thể đóng vai trò chủ đạo trong việc đổi mới các phương pháp điều trị bệnh lý phức tạp trong tương lai [23].

1.3. Vật liệu hydroxide lớp đôi

1.3.1. Cấu trúc

Lịch sử phát triển của hydroxide lớp đôi (layered double hydroxide – LDH) bắt nguồn từ hơn một thế kỷ trước khi tìm thấy khoáng chất hydrotalcite tự nhiên. Kể từ những năm 1960, quá trình tổng hợp, phân tích đặc tính cấu trúc và sự trao đổi ion cũng như hiệu ứng nhớ của LDH dần dần chiếm được sự chú ý của các nhà khoa học và được nghiên cứu rộng rãi. Hơn nữa, dẫn xuất LDH, vật liệu composite LDH và các ứng dụng đa dạng của LDH trở thành các hướng nghiên cứu chính. Cho tới những năm 1990, những tiến bộ trong công nghệ phân tích đặc tính đã tạo điều kiện cho việc hiểu biết chính xác hơn về cấu trúc và tính chất của LDH. Tính linh hoạt và khả năng biến đổi của vật liệu cấu trúc lớp đã thu hút sự quan tâm của các nhà nghiên cứu dẫn đến sự phát triển và ứng dụng một loạt vật liệu chức năng tiên tiến [24].

Những tiến bộ gần đây trong vật liệu hóa học và công nghệ nano là việc chế tạo các vật liệu nanocomposite có cấu trúc phân cấp với nhiều đặc tính hấp dẫn và độc đáo. Trong đó, hydroxide lớp đôi được xem là một trong những vật liệu nanocomposite phân cấp quan trọng. LDH là các khoáng sét anion cấu trúc nano hai chiều (2D) với công thức chung là:



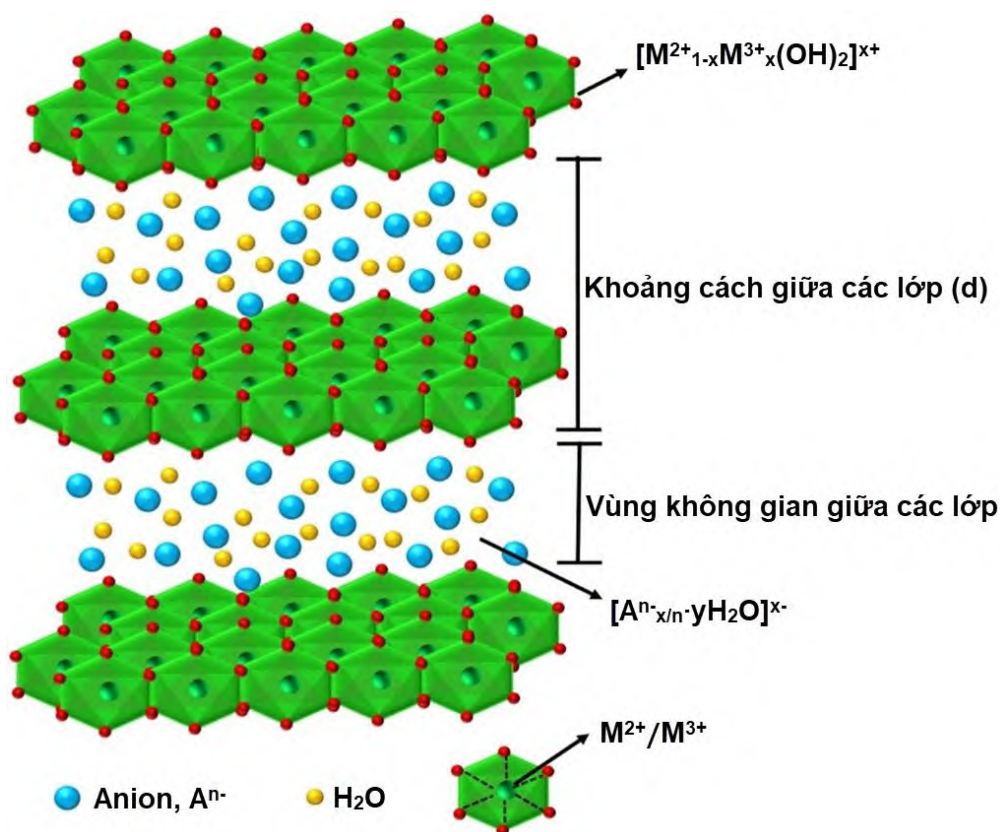
trong đó: M^{2+} : cation hóa trị 2 (Cu^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} ...)

M^{3+} : cation hóa trị 3 (Al^{3+} , Fe^{3+} , Ga^{3+} , Cr^{3+} ...)

A^{n-} : lớp anion xen kẽ giữa (Cl^- , Br^- , NO_3^- , I^- , OH^- , SO_4^{2-} , ...)

x : tỉ lệ mol $M^{3+}/(M^{2+} + M^{3+})$, thường là $0,2 \leq x \leq 0,33$ [25]

LDH có cấu trúc bát diện, trong đó các cation kim loại ở vị trí trung điểm các cạnh chung của bát diện, mỗi cation gồm 6 ion OH^- hướng về phía các góc và tạo thành các tấm vô tận (Hình 1.4). Một trong những đặc tính quan trọng của vật liệu LDH là các cation M^{2+} và M^{3+} được phân bố đồng đều giữa các lớp hydroxide [26]. Sự thay thế M^{2+} bằng M^{3+} sẽ tạo ra các lớp điện tích dương và các anion nằm ở lớp giữa làm trung hòa các điện tích dương này. Liên kết hydrogen và tương tác tĩnh điện giữa các lớp và thành phần các lớp giúp duy trì cấu trúc LDH. Đường kính của LDH có thể được điều chỉnh từ 30–40 nm đến 5–10 μm bằng nhiều phương pháp thủy nhiệt khác nhau. Cấu trúc lớp của LDH như một vật chủ có khả năng tương thích với nhiều loại khách hữu cơ [25].



Hình 1.4. Cấu trúc của vật liệu hydroxide lớp đôi [26]

Vùng không gian ở giữa của LDH chứa các anion với các phân tử nước (Hình 1.4). Một đặc trưng chính của LDH là hình thành liên kết yếu giữa những ion ở lớp giữa hoặc các phân tử ở cấu trúc chủ. Nhiều loại anion có thể được xen giữa

các lớp trong suốt quá trình hình thành cấu trúc lớp hoặc trong quá trình trao đổi anion. Một lượng lớn các anion bao gồm anion vô cơ và hữu cơ cũng như các phân tử sinh học có kích thước lớn cũng có thể chiếm chỗ trong vùng không gian xen giữa các lớp LDH. Số lượng anion trong vùng xen giữa liên hệ trực tiếp tới mật độ điện tích của lớp hydroxide và có thể được kiểm soát bởi tỷ lệ M^{2+}/M^{3+} , trong khi sự sắp xếp của các anion này lại phụ thuộc vào độ đặc khít của lớp giữa liên quan tới mật độ điện tích của lớp cũng như kích thước anion và sự hiện diện của các phân tử nước, ngoài ra các thông số như hướng tổng hợp và nhiệt độ tổng hợp cũng ảnh hưởng tới sự sắp xếp trong lớp giữa. Những anion có thể có trong lớp giữa là:

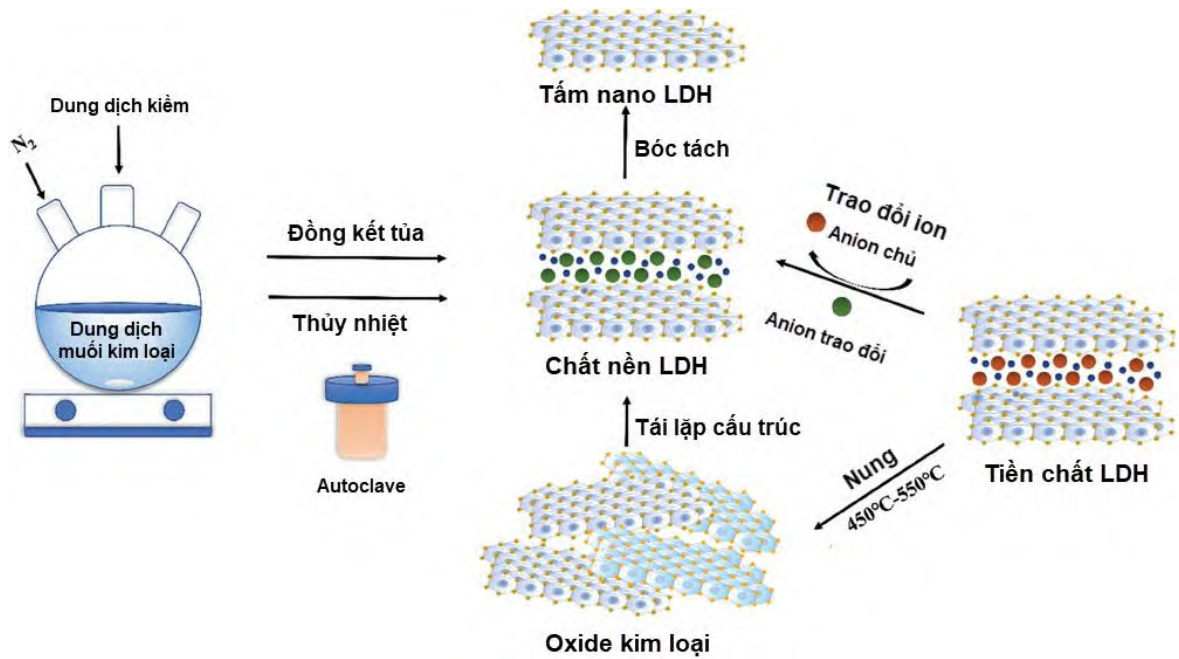
- Các ion vô cơ: F^- , Cl^- , Br^- , I^- , CO_3^{2-} , NO_3^- , SO_4^{2-} , $S_2O_3^{2-}$ và CrO_4^{2-} , $NiCl_4^{2-}$, $CoCl_4^{2-}$, $Fe(CN)_6^{3-}$, $Fe(CN)_6^{4-}$, ...
- Các anion hữu cơ: carboxylate, phosphonate, alkyl sulfate, benzoate, ...
- Các phức anion: ferro và ferricyanide, $(PdCl)_6^{4-}$, ...
- Các phân tử sinh học: DNA, amino acid, vitamin, peptide, ... [26, 27]

Các oxide lớp đôi (layer double oxide – LDO) được hình thành khi nung LDH. LDO có cấu trúc phân lớp bậc cao và có nhiều vị trí hoạt động hơn so với mạng lưới. Sự tích lũy của LDH là nguyên nhân tạo ra hỗn hợp các oxide kim loại vô định hình. Hỗn hợp các oxide kim loại này là sự kết hợp rất đồng đều của các cation đa dạng trong cấu trúc hỗn hợp oxide; do đó, LDO là chất xúc tác thích hợp cho các phản ứng hóa học khác nhau. Mặt khác, khi thêm LDO vào dung dịch anion, các anion mới có thể được đưa vào không gian giữa các lớp do “hiệu ứng nhớ”. Do LDO có tác dụng hiệp đồng của “hiệu ứng bộ nhớ” và “hiệu ứng kích thước” nên có khả năng hấp thụ cao hơn LDH [25].

LDH có thể được tổng hợp bằng các kỹ thuật khác nhau tùy theo yêu cầu của sản phẩm cuối cùng, chẳng hạn như độ tinh khiết của pha, độ kết tinh cao và độ xốp. Việc kết hợp đa dạng giữa kim loại và anion có thể tạo ra vật liệu có các đặc tính mong muốn [27].

1.3.2. Phương pháp tổng hợp

Vật liệu LDH là vật liệu chứa các lớp ion kim loại hóa trị II và hóa trị III mang điện dương và các anion xen giữa các lớp mang điện âm. Do đó, các yếu tố chính ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp LDH là các cation kim loại, pH, nhiệt độ, thời gian già hóa và trật tự sắp xếp. Có nhiều phương pháp để tổng hợp LDH được phân loại thành phương pháp trực tiếp (đồng kết tủa, thủy nhiệt) và phương pháp gián tiếp (trao đổi ion, tái lập cấu trúc) (Hình 1.5) [26, 28].



Hình 1.5. Một số phương pháp tổng hợp vật liệu LDH [28]

1.3.2.1. Đồng kết tủa

Đồng kết tủa là phương pháp thông dụng nhất để tổng hợp LDH. Trong phương pháp này, các dung dịch muối vô cơ được hòa tan vào dung dịch kiềm tại một pH xác định và dựa vào độ pH này để kiểm soát kích thước và hình dạng của LDH. Các ion kim loại trong hỗn hợp dung dịch muối và các anion hydroxyl, anion muối sẽ cấu tạo nên các lớp và các anion ở lớp xen giữa. pH được duy trì trên 8 bằng cách thêm vào NaOH để làm tăng tốc độ phản ứng đồng kết tủa. Kết tủa được già hóa tại nhiệt độ phòng trong 24 giờ, tiếp theo được ly tâm và rửa sạch bằng nước khử ion, sau cùng được sấy khô để thu được sản phẩm mong muốn [26, 27].

Kích thước hạt có thể được kiểm soát bằng cách thay đổi điều kiện tạo mầm, thời gian già hóa hoặc nhiệt độ già hóa. Phương pháp này có thể được tiến hành với hầu hết với các cation kim loại hóa trị hai và ba. Phương pháp đồng kết tủa thì có lợi hơn phương pháp tái cấu trúc vì hiệu suất thu được lớn hơn gấp 3 lần.

1.3.2.2. Thủy nhiệt

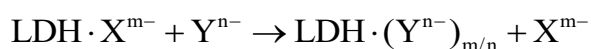
Nhiệt độ đóng vai trò quan trọng trong quá trình già hóa hoặc nung các tiền chất LDH để cải thiện độ kết tinh của chúng và tăng cường độ ổn định [27, 29]. Do đó có thể sử dụng nhiệt độ để tổng hợp LDH và các nanocomposite LDH. Trong phương pháp này, hỗn hợp dung dịch ban đầu được hòa tan trong nước (thủy nhiệt) hoặc dung môi (nhiệt dung môi) và được đặt trong autoclave Teflon trong điều kiện nhiệt độ tối ưu, để đạt tới điểm sôi và tạo điều kiện cho quá trình tạo mầm [29, 30]. Mặc dù việc

sử dụng các dung môi khác cải thiện quá trình hình thành hạt nhân và độ kết tinh, nhưng việc kiểm soát các thuộc tính hình thái phụ thuộc chặt chẽ vào các điều kiện thí nghiệm, chẳng hạn như độ pH, thời gian gia nhiệt, nhiệt độ và những điều kiện khác [29]. Các thành phần trong các phương pháp này có thể được thay đổi bằng cách đưa vào thêm các hóa chất tạo lớp phủ, tác nhân tạo kết tủa và các chất phụ gia chức năng để đạt được các đặc tính mong muốn [30].

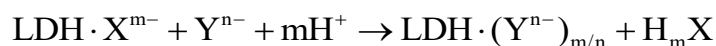
1.3.2.3. Trao đổi ion

Phương pháp trao đổi ion thường được đặc biệt sử dụng khi phương pháp đồng kết tủa không ứng dụng được. Trong phương pháp này, các anion hướng đích được trao đổi với các anion khách có mặt trong các lớp xen giữa. Thông thường, khi xảy ra sự trao đổi anion sẽ làm tăng điện tích ion và làm giảm bán kính ion. Thứ tự về khả năng trao đổi của các anion là $\text{CO}_3^{2-} > \text{SO}_4^{2-} > \text{OH}^- > \text{F}^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^- > \text{NO}_3^-$ [29, 31]. Các LDH chứa anion chloride và nitrate thường được dùng làm tiền chất trong phương pháp trao đổi ion, bởi vì chúng dễ dàng được tổng hợp và có thể trao đổi với nhiều loại anion vô cơ và hữu cơ [29, 30].

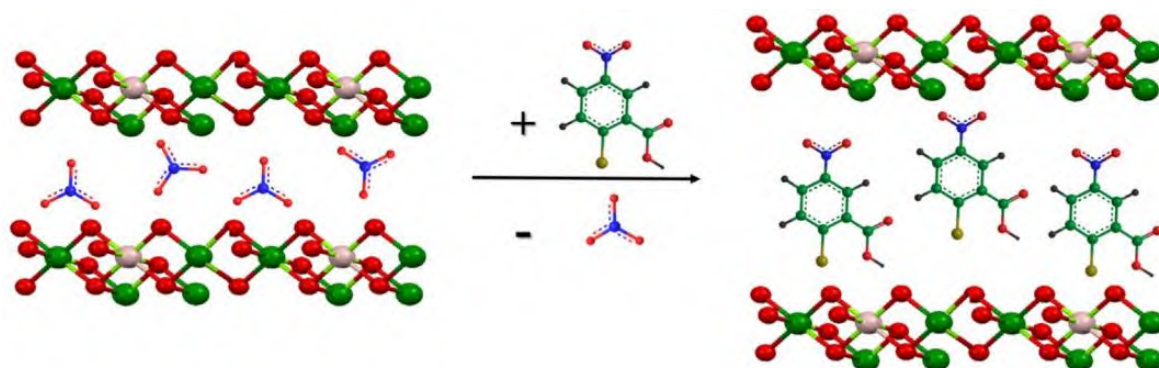
Các anion đích có thể xen kẽ theo hai hướng như được mô tả trong phương trình:



hoặc



Do có sự tồn tại tương tác tĩnh điện giữa các lớp nên những anion này có thể dễ dàng thay thế bởi các anion có tương tác tĩnh điện với các lớp cao hơn. Hình 1.6 biểu diễn sơ đồ của phương pháp trao đổi ion.



Hình 1.6. Phương pháp trao đổi ion [26]

Có nhiều composite được tổng hợp thông qua phương pháp trao đổi anion để có được vật liệu lai mong muốn khác biệt với tiền chất LDHs. Phương pháp này được sử dụng nhiều hơn so với phương pháp đồng kết tủa truyền thống bởi vì nhiều vật

liệu lai rất khó tổng hợp bởi phương pháp đồng kết tủa vì các anion có kích thước lớn. Phương pháp này cũng hữu dụng trong việc chèn thêm những loại thuốc khác nhau vào LDH để chế tạo vật liệu lai ứng dụng trong sinh học và dược phẩm [26]. Tuy nhiên, khi các anion lớn được xen cài vào LDH, sự khuếch tán của các anion mới sẽ bị cản trở khi khoảng cách giữa các lớp quá nhỏ. Trong những trường hợp như vậy, việc chèn trước bằng các ion nhỏ hơn sử dụng phương pháp đồng kết tủa hoặc phương pháp trao đổi ion là một phương pháp hiệu quả để mở rộng không gian lớp giữa, để có thể đưa các ion đích vào vùng giữa bằng cách trao đổi ion, đóng gói hoặc liên kết hóa học. Tuy nhiên, điều bất lợi của phương pháp này là phải điều chế các tiền chất trước đó [24].

1.3.2.4. Tái lập cấu trúc

Ngoài những phương pháp được đề cập ở trên, một phương pháp nữa được sử dụng để chế tạo các vật liệu composite hoặc lai hóa trên nền LDH là phương pháp tái lập cấu trúc còn được gọi là phương pháp thủy hóa lại hoặc phương pháp hiệu ứng bộ nhớ. Đây là một phương pháp tổng hợp độc đáo và hiệu quả để điều chế LDH. Thông thường, các LDH có thể được chuyển thành các hỗn hợp oxide kim loại bằng cách nung tại nhiệt độ 450 – 550°C. Khi những oxide kim loại này được đưa vào trong môi trường dung dịch thì cấu trúc lớp của LDH được tái tạo lại do hiệu ứng nhớ đặc biệt của LDH [29]. Đây là phương pháp được sử dụng rất phổ biến và hiệu quả để đưa các anion vô cơ và hữu cơ vào LDH.

Phương pháp này cũng rất hữu ích khi xen cài các phân tử sinh học và các anion có kích thước lớn, vốn khó có thể thực hiện bằng các phương pháp đồng kết tủa hoặc trao đổi ion thông thường [21]. Phương pháp này cũng giúp ngăn ngừa sự kết hợp không mong muốn của các anion vô cơ đối kháng cạnh tranh vào cấu trúc LDH. So với một số phương pháp khác, phương pháp này khá dễ thực hiện, thời gian phản ứng ngắn, điều kiện phản ứng dễ thực hiện và hiệu suất tải cao. Toàn bộ quá trình thủy hóa lại nên được tiến hành trong môi trường khí N₂ trơ và chỉ nên nung LDH trong khoảng 450–550°C bởi vì nhiệt độ nung cao sẽ ảnh hưởng đến việc tái tạo lại cấu trúc của LDH do sự hình thành các spinel ổn định [26, 28].

1.3.2.5. Sol-gel

Quá trình sol–gel nổi tiếng với khả năng tổng hợp các hạt nano có độ tinh khiết và đồng đều cao, diện tích bề mặt riêng lớn với chi phí thấp. Các chất tham gia phản ứng và thời gian già hóa có thể điều chỉnh đơn giản bằng cách loại bỏ hoặc thêm vào các loại tác chất, nhờ đó có thể điều chỉnh cấu trúc của sản phẩm thu được. Trong

phương pháp này, các muối kim loại thích hợp được hòa tan vào nước ở nhiệt độ phòng để tổng hợp LDH. Phương pháp này có thể điều chỉnh để thu được LDH chứa các cation kim loại với diện tích bề mặt riêng lớn (lên đến $290 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) và phân bố kích thước hẹp (3–4 nm). Hình thái của LDH là các viên nang nano thay vì các hạt giống tiêu cầu được tạo ra bằng phương pháp đồng kết tủa và các kỹ thuật khác. Hydrotalcite tổng hợp được xử lý và tái ngâm nước bằng quy trình sol–gel mà không làm mất cấu trúc phiên đặc trưng cho chất xúc tác quang. Phương pháp sol-gel được áp dụng rộng rãi do dễ sử dụng và tổng hợp được vật liệu có chất lượng cao [30].

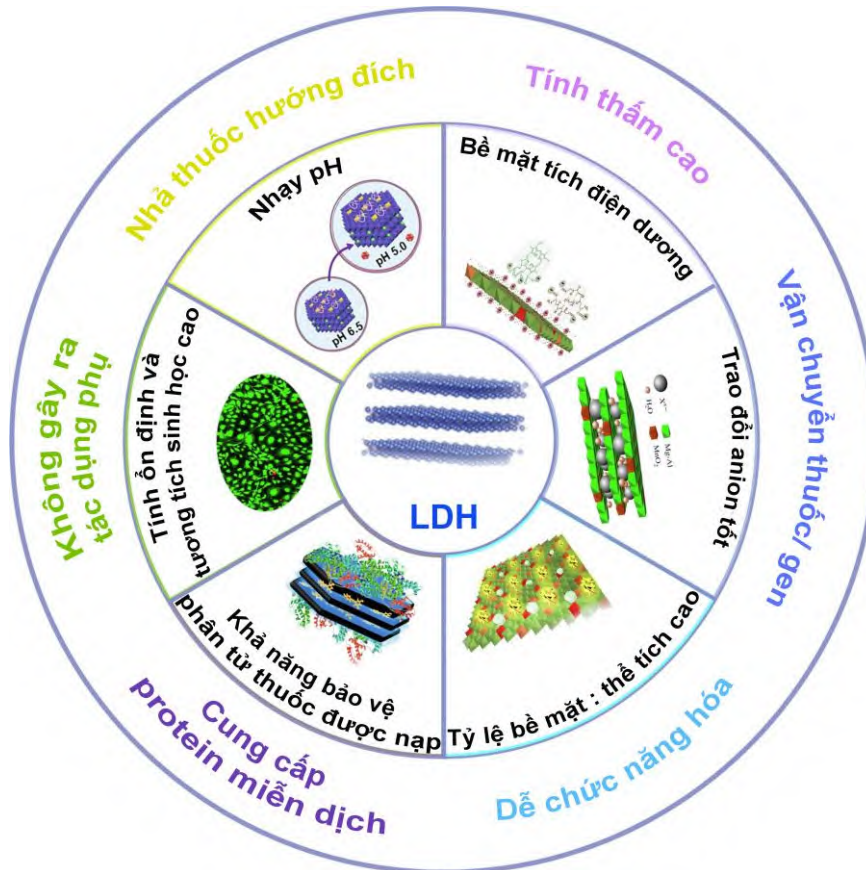
Bảng 1.1. Ưu điểm và khuyết điểm của các phương pháp tổng hợp LDH

Phương pháp	Ưu điểm	Khuyết điểm
Đồng kết tủa	Đơn giản, chi phí thấp Dễ thực hiện và mở rộng quy mô Sản phẩm có kích thước hạt đồng đều, ứng dụng đa dạng	Cần kiểm soát pH chặt chẽ Có thể tạo kích thước hạt và hình thể không đồng đều nếu điều kiện không tối ưu
Tái cấu trúc	Tái tạo LDH từ hỗn hợp oxide đã nung Điều chỉnh được anion xen kẽ Xen cài được các phân tử sinh học và anion có kích thước lớn	Cần tổng hợp LDH tiền chất Nhiệt độ nung cần phải duy trì $\sim 450\text{--}550^\circ\text{C}$ để tránh hình thành các spinel ổn định
Trao đổi ion	Thay thế linh hoạt anion xen kẽ mà không làm phá hủy cấu trúc LDH Tối ưu hóa chức năng bề mặt LDH	Cần có LDH tiền chất Thời gian phản ứng dài Hạn chế kiểm soát kích thước Giới hạn loại anion xen cài
Thủy nhiệt	Tinh thể đồng đều Kiểm soát tốt kích thước, hình thái hạt	Cần nhiệt độ và áp suất cao Thời gian tổng hợp dài Năng lượng tiêu thụ lớn
Sol-gel	Kiểm soát thành phần và cấu trúc nano Kích thước hạt đồng đều	Quy trình phức tạp Sử dụng dung môi hữu cơ Chi phí cao

Dựa vào Bảng 1.1 và mục tiêu nghiên cứu, phương pháp đồng kết tủa và tái lắp cấu trúc là các phương pháp đơn giản, phù hợp để tổng hợp vật liệu LDH và vật liệu LDH mang thuốc kháng sinh, kháng viêm.

1.3.3. Tính chất và ứng dụng

LDH sở hữu nhiều đặc tính nổi bật như tính hấp phụ cao, khả năng phân hủy sinh học, khả năng tương thích sinh học tốt, tỷ lệ bề mặt trên thể tích cao và dễ bóc tách (Hình 1.7). LDH có khả năng điều chỉnh cấu trúc nhờ khả năng trao đổi anion đặc trưng. LDH cũng thể hiện độ nhạy pH và hiệu ứng nhớ đặc biệt. Vì thế, LDH được nghiên cứu ứng dụng trong nhiều lĩnh vực đặc biệt là y sinh [24, 25].

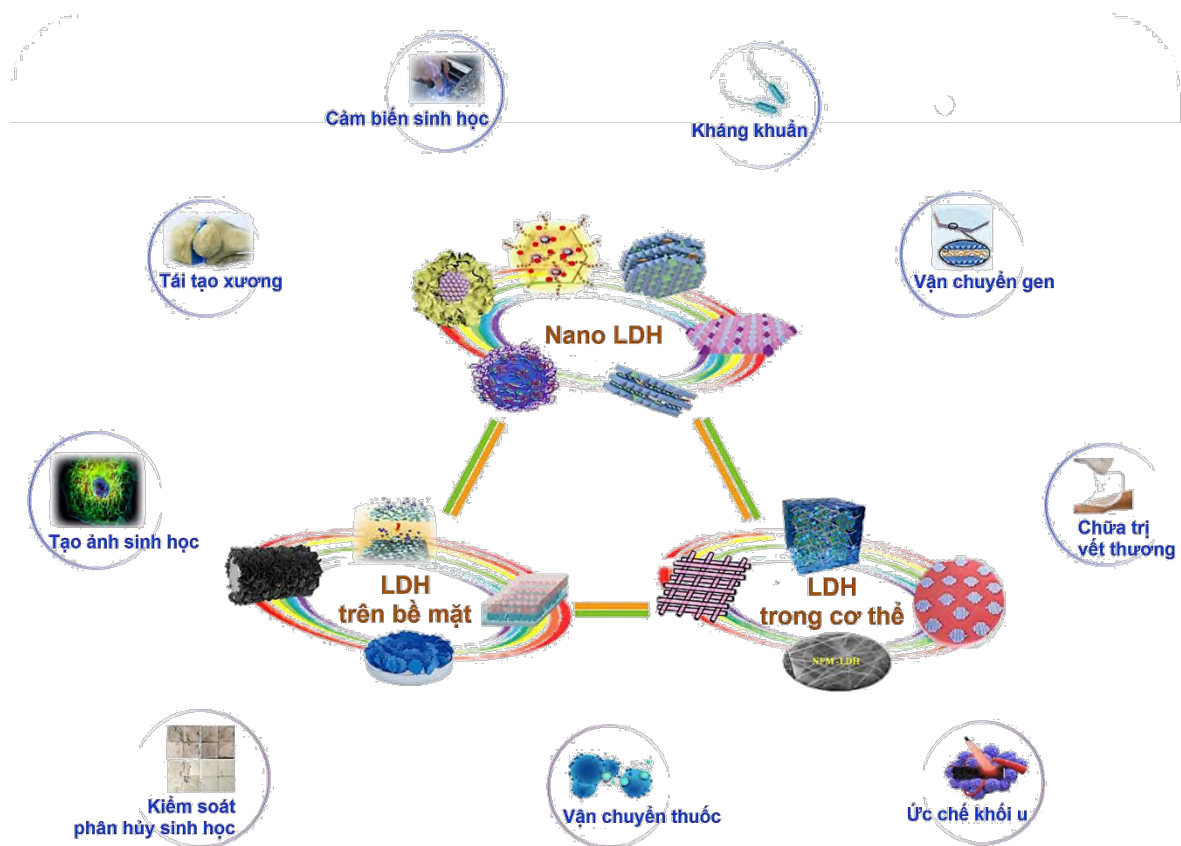


Hình 1.7. Một số tính chất đặc trưng của LDH phù hợp trong lĩnh vực y sinh [24]

Vật liệu nano LDH đã dần phát triển thành vật liệu hoàn thiện từ các tấm nano LDH thông thường, tấm nano LDH đơn lớp, nanohybrid LDH và nanocomposite LDH. Khả năng điều chỉnh cấu trúc của LDH quyết định tính đa dạng về chức năng của vật liệu LDH. Bằng cách thay đổi thành phần cation và anion trong LDH, các chức năng sinh học của LDH có thể được điều chỉnh để đạt được hiệu quả mong muốn. Việc nghiên cứu các phương pháp mới để tổng hợp LDH cũng thúc đẩy các ứng dụng của LDH trong ức chế khối u, kháng khuẩn, tạo ảnh sinh học, cảm biến sinh học và tái tạo tạo xương (Hình 1.8) [22, 24].

Bên cạnh đó, kích thước của LDH thay đổi chủ yếu trong phạm vi 100–200 nm tùy thuộc vào phương pháp tổng hợp. LDH ở kích thước này có thể trải qua quá trình

nội bào vào tế bào do kích thước nano và sự tồn tại của điện tích dương, giúp cải thiện hiệu quả đi qua màng tế bào và có thể đưa thuốc hoặc gen trực tiếp vào tế bào chất với tốc độ nhanh hơn. Ngoài ra, LDH còn có phạm vi ứng dụng rộng hơn do khả năng trao đổi anion và độ nhạy pH. LDH cho phép đưa các anion tích điện âm trong dung dịch vào lớp xen kẽ thông qua trao đổi ion. Sự trao đổi này được thúc đẩy bởi sự mất cân bằng điện tích giữa các cation tích điện dương trong LDH và các anion tích điện âm trong dung dịch. Kích thước của các anion trong dung dịch đóng vai trò quan trọng trong quá trình này. Các anion nhỏ hơn thường có tốc độ khuếch tán cao hơn, cho phép chúng dễ dàng đi vào các khoảng trống giữa các lớp của LDH và trao đổi với các cation. LDH cũng có thể đưa các thuốc anion kỵ nước và các phân tử sinh học như vitamin và DNA/RNA. LDH cũng nhạy cảm với môi trường có tính acid nên LDH có khả năng giải phóng thuốc có mục tiêu và khả năng phân hủy sinh học được kiểm soát để cải thiện tính khả dụng sinh học của thuốc và cho phép LDH phân hủy nhanh chóng khỏi cơ thể mà không tích tụ trong các cơ quan sau khi dùng [24, 32]. Do đó, LDH là một vật liệu tiềm năng để vận chuyển thuốc và phóng thích thuốc có kiểm soát.



Hình 1.8. Một số ứng dụng của LDH trong lĩnh vực y sinh [24]

1.4. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước

1.4.1. Ngoài nước

Trong những năm gần đây, LDH là vật liệu được đặc biệt quan tâm nghiên cứu trong lĩnh vực vận chuyển và kiểm soát phóng thích thuốc kéo dài. Bảng 1.2 trình bày một số nghiên cứu ứng dụng LDH làm chất vận chuyển các loại thuốc kháng sinh, kháng viêm, chống ung thư, ...

Bảng 1.2. Một số nghiên cứu về ứng dụng LDH trong giải phóng thuốc có kiểm soát trên thế giới

STT	Loại vật liệu	Phương pháp tổng hợp	Kết quả	Tài liệu tham khảo
1	Zn ₂ Al-LDH cài ciprofloxacin	Đồng kết tủa và trao đổi ion	Lượng ciprofloxacin được xen cài [33] và trao đổi ion ~ 41–51%.	
2	ZnAl-LDH cài ciprofloxacin	Đồng kết tủa	Cip được xen cài vào ZnAl-LDH có độ kết tinh tốt và hàm lượng tải thuốc cao. [34]	
3	Fe ₃ O ₄ @LDH cài ibuprofen hoặc diclofenac	Sol-gel	Hiệu suất phóng thích thuốc của Fe ₃ O ₄ @LDH-ibuprofen là 90% và Fe ₃ O ₄ @LDH-diclofenac là 78% gần như tối đa trong 6 giờ đầu tiên. [35]	
4	ZnAl-LDH cài nicotinic acid	Đồng kết tủa	Hàm lượng nicotinic acid được xen cài vào ZnAl-LDH ~ 0,4–27,1%. [36]	
5	MgAl-LDH cài ibuprofen hoặc paracetamol	Đồng kết tủa	Hiệu suất tải thuốc đối với ibuprofen là 30%; đối với paracetamol là 1,2%. [37]	
6	Fe ₃ O ₄ /ZnAl-LDH cài doxorubicin (DOX)	Thủy nhiệt	Hiệu quả tải thuốc DOX lên vật liệu Fe ₃ O ₄ /ZnAl-LDH là 0,23g/g. Trong 48 giờ, hiệu quả lượng thuốc giải phóng tại pH 7,4 là 42,7%. [38]	
7	Eu ³⁺ /ZnAl-LDH cài ibuprofen	Đồng kết tủa	Ibuprofen giải phóng hoàn toàn từ hệ Eu ³⁺ /ZnAl-LDH sau 12 giờ. [39]	

STT	Loại vật liệu	Phương pháp tổng hợp	Kết quả	Tài liệu tham khảo
8	MgAl-LDH/dextran sulphate (DS) mang dichalcogenide	Đồng kết tủa	Kích thước trung bình của LDH-DS là $300,1 \pm 8,12$ nm. Hiệu suất nang hóa là 48,52% và hiệu quả tải thuốc là 16,81%.	[40]
9	ZIF-8@LDH và PC-LDH cài doxorubicin hydrochloride (DOX) và 5-flourouracil (5-FU)	Sol-gel	PC-LDH/DOX có hiệu quả tải là 10,6%; hiệu suất nang hóa là 78,3% và ZIF-8@LDH/DOX có hiệu quả tải là 9,3%; hiệu suất nang hóa là 76,5%. PC-LDH và ZIF-8@LDH/5-FU đều có hiệu quả tải là ~ 8%, hiệu suất nang hóa là ~ 57%.	[41]
10	CuAl-LDH cài mật ong	Đồng kết tủa và thủy nhiệt	Ho@Cu/Al-LDH có kích thước hạt trung bình là 123,7 nm và chỉ số đa phân tán là 0,37. Hiệu suất giải phóng thuốc trong 360 phút, tại pH 7,4 là $42,3 \pm 0,243\%$; tại pH 9,5 là $32,1 \pm 0,481\%$.	[42]
11	ZnAl-NO ₃ và ZnAl-CO ₃ cài 5-aminosalicylate	Đồng kết tủa và trao đổi ion	Hiệu suất tải thuốc là 28,6% đối với 5-ASA-ZnAl-NO ₃ và 13,8% đối với 5-ASA-ZnAl-CO ₃ . Trong 12 giờ, lượng thuốc phóng thích là 67,6% đối với 5-ASA-ZnAl-NO ₃ và 18,8% đối với 5-ASA-ZnAl-CO ₃ .	[43]
12	NiFe LDH2/ β -CD/CS cài sunitinib malate	Nhiệt dung môi	SUB@ NiFe LDH2/ β -CD/CS có thể kéo dài thời gian phóng thích SUB lên tới 72 giờ. Hàm lượng thuốc giải phóng giảm khi pH tăng: 58,6% tại pH 5,5 và 17,01% tại pH 7,4 trong 24 giờ.	[44]

Từ Bảng 1.2 cho thấy vật liệu LDH được sử dụng làm chất mang thuốc chủ yếu là ZnAl-LDH. So với các LDH khác, ZnAl-LDH được ưu tiên sử dụng trong nghiên cứu và phát triển hệ thống dẫn thuốc nhờ vào khả năng tải thuốc cao, dễ dàng xen cài nhiều loại thuốc (như kháng sinh, kháng viêm, chống cao huyết áp, chống ung thư, vitamin, ...); kiểm soát giải phóng thuốc nhạy pH, ít nhạy acid quá mức, ổn định trong môi trường sinh học nên thích hợp cho giải phóng có chọn lọc tại mô bệnh; dễ dàng điều chỉnh tỷ lệ Zn/Al cho phép thay đổi cấu trúc và chức năng nhằm cải thiện hiệu quả tải thuốc; tính tương thích sinh học cao, độc tính thấp; đặc biệt còn làm tăng khả năng hấp thu và vượt qua kháng thuốc [38, 45]. Bên cạnh đó, hoạt tính kháng khuẩn tự nhiên của ion Zn^{2+} trong ZnAl-LDH còn có thể giúp cân bằng lượng thuốc tải vào vật liệu giúp tăng hiệu quả điều trị [40, 46].

1.4.2. Trong nước

Ở Việt Nam, vật liệu LDH cũng đang được các nhóm nghiên cứu quan tâm. Bảng 1.3 trình bày một số kết quả của các nhóm nghiên cứu trong nước về các vật liệu trên cơ sở LDH.

Bảng 1.3. Một số nghiên cứu về LDH ở trong nước

STT	Loại vật liệu	Phương pháp tổng hợp	Kết quả	Tài liệu tham khảo
1	MgAl-LDH MgFe-LDH hấp phụ As trong nước	Đồng kết tủa	Tổng lượng As được xử lý bởi cột polymer-MgAl là 52,1% và cột polymer-MgFe là 50%	[47]
2	CaAl-LDH hấp phụ congo red (CR)	Thủy nhiệt	Tại nồng độ dung dịch CR 54,3 mg/L; pH 5,9 và thời gian phản ứng 104 phút, dung lượng CR hấp phụ tối ưu đạt 68,58 mg/g.	[48]
3	MgAl-LDH/ than sinh học hấp phụ congo đỏ và methylen xanh	Thủy nhiệt	Diện tích bề mặt của LDH-SB là 81,7 m ² /g và LDO-SB là 192 m ² /g. Dung lượng hấp phụ tối đa đối với MB ⁺ và CR ⁻ tương ứng là 92,2 và 266 mg/g đối với LDH-SB; 66,4 và 795 mg/g đối với LDO-SB.	[49]

STT	Loại vật liệu	Phương pháp tổng hợp	Kết quả	Tài liệu tham khảo
4	MgAl-LDH dùng làm khuôn tổng hợp nano silica rỗng (HSN)	Thủy nhiệt	Các hạt HSN được tổng hợp từ khuôn LDH có kích thước ~ 50–200 nm và độ dày vỏ ~ 6,8–22,5 nm.	[50]
5	Mn/Mg/Fe-LDH hấp phụ ion As	Đồng kết tủa	Vật liệu thu được có diện tích bề mặt là 75,2 m ² /g và dung lượng hấp phụ tối đa là 56,1 mg/g. Mn/Mg/Fe-LDH có thể khử nhiễm As từ các mẫu nước ngầm thực tế từ 45–92 ppb xuống 0,35–7,9 ppb và hiệu quả loại bỏ lên tới 99,22%.	[51]
6	ALG/HA/LDH cài methylprednisolone (MP) và curcumin (CUR) nhằm điều trị bệnh đường ruột	Đồng kết tủa	LDH thu được giống các tấm lục giác với kích thước trung bình khoảng 133 nm. ALG/HA/LDH mang thuốc MP và CUR tổng hợp được ở dạng đơn phân tán có hiệu suất nang hóa cao nhất ở khoảng 78,5% đối với MP và 74,9% đối với CUR. Tại pH 6,8; sau 3,5 giờ hàm lượng phóng thích MR và CUR từ ALG là 43,9% và 35,1%; từ ALG/HA là 39,4% và 29,5%; từ ALG/HA/LDH 22,3% và 15,5%.	[52]

Bảng 1.3 cho thấy rất nhiều nghiên cứu ứng dụng của LDH trong hấp phụ, xúc tác, khuôn tổng hợp vật liệu, y sinh tại Việt Nam. Tuy nhiên, nghiên cứu về ứng dụng làm chất vận chuyển thuốc còn hạn chế. Vì vậy, trong luận án này tập trung nghiên cứu khả năng mang kháng sinh (levofloxacin, ciprofloxacin), kháng viêm (salicylic acid, ibuprofen) của ZnAl-LDH và động học phóng thích thuốc từ vật liệu.

1.5. Tối ưu hóa hiệu suất tải thuốc bằng phương pháp đáp ứng bề mặt

1.5.1. Mục tiêu tối ưu hóa hiệu suất tải thuốc

Tối ưu hóa khả năng tải thuốc nhằm đạt được hiệu suất tải tối đa của thuốc trong cấu trúc phân tử hoặc lớp xen kẽ của LDH mà vẫn đảm bảo chất lượng, tính ổn định, cũng như chức năng giải phóng thuốc có kiểm soát, tăng hiệu quả vận chuyển thuốc, cải thiện sinh khả dụng, giảm liều lượng sử dụng thuốc, đồng thời giảm tác dụng phụ không mong muốn.

Khi xen cài thuốc vào cấu trúc ZnAl-LDH, các yếu tố có thể ảnh hưởng đến hiệu suất tải thuốc là nhiệt độ, thời gian phản ứng và lượng thuốc sử dụng ban đầu. Nhiệt độ sử dụng trong quá trình trao đổi ion nên xảy ra trong khoảng nhiệt độ 50–80 °C. Nếu nhiệt độ quá cao sẽ làm phân hủy lượng thuốc trong dung dịch, nếu nhiệt độ quá thấp có thể ảnh hưởng quá trình nhiệt động học và làm giảm khả năng trao đổi ion. Thời gian phản ứng cũng là yếu tố ảnh hưởng đến hiệu suất tải thuốc. Nếu thời gian phản ứng quá ngắn thì thuốc sẽ không được nạp đầy đủ vào cấu trúc; nếu thời gian quá dài thì không những không làm tăng hiệu suất tải thuốc do quá trình trao đổi ion đã đạt trạng thái cân bằng mà còn gây tiêu tốn thời gian và năng lượng. Lượng thuốc sử dụng cũng ảnh hưởng đến hiệu suất tải thuốc vì nếu lượng thuốc quá nhiều thì các vị trí liên kết trên LDH sẽ bị bão hòa khi đó phần thuốc dư thừa không thể gắn vào vật liệu, dẫn đến hiệu suất tải thuốc giảm; nhưng nếu quá ít thì lượng thuốc xen cài sẽ không đạt trạng thái bão hòa đủ để khuếch tán thuốc [53, 54]. Vì vậy, việc tìm ra điều kiện tối ưu để có thể nâng cao hiệu suất tải thuốc mà vẫn tiết kiệm thời gian và chi phí là điều cần thiết. Tuy nhiên, cần phải thực hiện hàng loạt thí nghiệm với nhiều tổ hợp biến số để chọn ra được điều kiện phù hợp. Phương pháp bề mặt đáp ứng là một phương pháp hiệu quả trong thiết kế thí nghiệm cho phép xác định các điều kiện tối ưu dựa trên số lượng thí nghiệm tối thiểu.

1.5.2. Phương pháp bề mặt đáp ứng

Phương pháp bề mặt đáp ứng (response surface methodology – RSM) là tổng hợp các kỹ thuật toán học và thống kê đã được sử dụng hiệu quả để phát triển và tối ưu hóa quy trình. RSM cho thấy tương tác của tất cả các biến độc lập ảnh hưởng hưởng đến hàm mục tiêu dựa trên lượng thí nghiệm tối thiểu [55, 56]. RSM có thể tìm điểm tối ưu của các yếu tố để đạt tối đa hàm mục tiêu (trong vùng điều kiện khảo sát). RSM cũng được ứng dụng rộng rãi trong lĩnh vực y sinh đặc biệt trong việc tối ưu hóa hiệu suất tải thuốc và các thuộc tính liên quan [55, 57].

Thiết kế phối hợp có tâm (central composite design – CCD) là một kiểu thiết kế trong RSM. Trong thiết kế này, điểm ở giữa là các điểm trung tâm của không gian thiết kế. Các điểm giai thừa là các mức hệ số được viết là -1 , $+1$ và các điểm trục được sắp xếp đối xứng trên các trục của hệ tọa độ so với điểm trung tâm. CCD là một giải pháp thay thế tốt hơn cho thiết kế giai thừa đầy đủ, ba cấp vì nó đòi hỏi số lượng thí nghiệm ít hơn trong khi vẫn cung cấp kết quả tương đương. Do đó, đây là thiết kế thử nghiệm được chấp nhận nhiều nhất cho các mô hình bậc hai [58].

Nghiên cứu vào năm 2018 của Kaur đã sử dụng RSM-CCD để tối ưu hóa quá trình tổng hợp mạng polymer lai từ chitosan và gelatin với mục tiêu tối đa hóa phần trăm trương nở. Việc tối ưu hóa trương nở là cần thiết để cải thiện khả năng tải thuốc và kiểm soát sự giải phóng thuốc. Điều kiện tối ưu cho phần trăm trương nở là pH 7, tỷ lệ phản ứng 2:1 và nồng độ chất liên kết chéo $0,05 \text{ mol L}^{-1}$. Tại các điều kiện này, phần trăm trương nở đạt 508,061% [59].

Vào năm 2020, Naveen cùng cộng sự sử dụng RSM để tối ưu hóa hiệu quả hấp thu thuốc methotrexate vào cấu trúc nano chitosan với điều kiện tối ưu là 0,28% chitosan, 0,17% natri tripolyphosphat và 1,00% AA. Dựa trên điều kiện này thu được kích thước hạt là 201 nm và hiệu quả hấp thu thuốc tối đa là 87%. Các phương trình hồi quy được đề xuất cũng cho thấy sự phù hợp cao với số liệu thực nghiệm [55].

Nghiên cứu của Dan vào năm 2022 đã sử dụng RSM-CCD để tối ưu hóa quá trình tổng hợp copolymer ghép itaconic acid lên chitosan nhằm tối đa hóa phần trăm ghép (graft percentage - GP). Việc tối ưu hóa GP giúp cải thiện tính chất của vật liệu mang thuốc, ảnh hưởng gián tiếp đến khả năng tải và giải phóng thuốc. Điều kiện tối ưu được xác định là 1,48 g itaconic acid, nồng độ chất khơi mào là $23,8 \text{ mmol/L}$ trong 4,6 giờ tại 72°C và GP đạt 106% [60].

Vào năm 2023, Manan cũng sử dụng RSM-CCD để tối ưu hiệu suất nang hóa đối với mictomycin C (MMC) trên hệ chất mang nano chấm lượng tử/ chitosan. Các thông số tối ưu được tìm thấy là thời gian ủ 105 phút, nồng độ MMC $0,875 \text{ mg/mL}$ và nồng độ hệ chất mang là $5,0 \text{ mg/mL}$; như vậy, hiệu suất nang hóa đạt được là $55,31 \pm 3,09\%$ [57].

Như vậy, RSM-CCD là một phương pháp cho phép tối ưu hóa đồng thời nhiều biến quá trình, từ đó nâng cao hiệu quả cải thiện các đặc tính vật liệu từ đó gián tiếp tăng cường hiệu suất tải và giải phóng thuốc. Phương pháp này không chỉ giúp giảm thiểu số lượng thí nghiệm mà còn cung cấp sự hiểu biết sâu sắc về các tương tác giữa các yếu tố, từ đó dẫn đến việc phát triển các hệ thống vận chuyển thuốc với các đặc tính tối ưu mong muốn.

1.6. Mô hình động học giải phóng

Động học giải phóng thuốc bị ảnh hưởng bởi nhiều cơ chế phụ thuộc vào thành phần của chất nền, hình dạng, phương pháp tổng hợp và môi trường hòa tan giải phóng thuốc. Điều này có thể được giải thích bằng các mô hình toán học phù hợp đảm bảo khả năng dự đoán và độ chính xác mong muốn.

Các mô hình dựa trên các yếu tố chính ảnh hưởng đến việc giải phóng thuốc như kích thước hạt, tính chất vật lý và nồng độ của thuốc, các đặc tính nhớt đàn hồi của hệ thống-tính thấm và các đặc tính hòa tan-khuếch tán của thuốc được nạp. Mô hình toán học về việc phân phối thuốc có tiềm năng đáng kể trong việc tạo điều kiện thuận lợi cho việc phát triển sản phẩm và giúp hiểu được hành vi giải phóng của các dạng thuốc được bào chế phức tạp [61].

1.6.1. Bậc nhất

Sự giải phóng thuốc tuân theo động học bậc nhất có thể được biểu thị bằng phương trình:

$$\frac{dC}{dt} = -KC \quad (1.1)$$

$$\log C_t = \log C_0 - Kt / 2,303 \quad (1.2)$$

trong đó, C_0 : nồng độ thuốc ban đầu
 C_t : nồng độ thuốc trong dung dịch tại thời điểm t
 K : hằng số động học bậc nhất

Mô hình này có thể được sử dụng để mô tả quá trình hòa tan thuốc trong các dạng bào chế dược phẩm như các dạng thuốc chứa thuốc tan trong nước và trong các chất mang xốp [61, 62].

1.6.2. Higuchi

Vào năm 1961, Higuchi đã đề xuất mô hình toán học đầu tiên để mô tả quá trình giải phóng thuốc từ chất mang. Ban đầu, mô hình được áp dụng các hệ thống phẳng, sau đó được mở rộng sang các hệ thống hình học và cấu trúc xốp khác nhau. Mô hình này dựa trên các giả thuyết rằng (1) nồng độ thuốc ban đầu trong chất mang cao hơn nhiều so với độ hòa tan của thuốc; (2) quá trình khuếch tán thuốc chỉ diễn ra trong một chiều (hiệu ứng biên không đáng kể); (3) các hạt thuốc nhỏ hơn nhiều so với độ dày của hệ thống; (4) quá trình trương nở và hòa tan của chất mang là không đáng kể; (5) độ khuếch tán thuốc là hằng số; và (6) môi trường giải phóng luôn ở điều kiện ngập hoàn hảo. Theo đó, biểu thức mô hình được đưa ra bởi phương trình:

$$Q = A\sqrt{D(2C - C_s)C_s t} \quad (1.3)$$

trong đó, Q : lượng thuốc giải phóng trong thời gian t trên mỗi đơn vị diện tích A
 C : nồng độ thuốc ban đầu
 C_s : độ tan của thuốc
 D : hệ số khuếch tán bên trong chất mang

Mô hình Higuchi (đơn giản hóa) mô tả sự giải phóng thuốc từ một chất mang không hòa tan là một căn bậc hai của một quá trình phụ thuộc thời gian dựa trên sự khuếch tán Fick:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Q = K_H t^{1/2} \quad (1.4)$$

trong đó, M_t : lượng thuốc giải phóng tại thời điểm t
 M_∞ : lượng thuốc giải phóng tại thời gian vô cực
 K_H : hằng số khuếch tán Higuchi

Mặc dù các quá trình liên quan đến vận chuyển khối lượng phức tạp, Higuchi đã đưa ra một phương trình rất đơn giản, dễ sử dụng. Dựa trên phương pháp tiếp cận giả trạng thái ổn định cho thấy tỷ lệ thuận trực tiếp giữa lượng thuốc giải phóng tích lũy và căn bậc hai của thời gian.

Một số lợi ích của phương trình này là tạo điều kiện thuận lợi cho việc tối ưu hóa thiết bị và hiểu rõ hơn các cơ chế giải phóng thuốc cơ bản. Phương trình cũng có thể được áp dụng cho các loại hệ thống phân phối thuốc khác, như miếng dán da giải phóng có kiểm soát hoặc màng mỏng để phân phối thuốc có kiểm soát qua đường uống. Các mô hình Higuchi và bậc không được sử dụng để mô tả giới hạn vận chuyển và giải phóng thuốc [61-63].

1.6.3. Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer và cộng sự (1983) đã đưa ra một mối quan hệ đơn giản mô tả quá trình giải phóng thuốc từ hệ thống polymer. Korsmeyer và Peppas đã phát triển một phương trình kinh nghiệm để phân tích cả quá trình giải phóng thuốc theo Fick và không theo Fick từ quá trình trương nở cũng như các hệ thống phân phối polymer không trương nở. Để tìm ra cơ chế giải phóng thuốc, dữ liệu giải phóng thuốc 60% đầu tiên được đưa vào mô hình Korsmeyer-Peppas:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad (1.5)$$

trong đó, K : hằng số tốc độ khi xem xét các đặc tính cấu trúc và hình dạng của hệ thống phân phối
 M_t/M_∞ : tỷ lệ lượng thuốc được giải phóng tại thời điểm t
 n : số mũ khuếch tán, cho biết thuốc được vận chuyển ra khỏi hệ thống phân phối như thế nào

Bảng 1.4. Cơ chế giải phóng khuếch tán dựa trên số mũ khuếch tán

Số mũ khuếch tán (n)			Cơ chế vận chuyển thuốc
Màng mỏng	Dạng khối trụ	Dạng hình cầu	
0,5	0,45	0,43	Khuếch tán (Fick)
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 1,0$	Khuếch tán, xói mòn, vận chuyển bất thường (không Fick)
1,0	0,89	0,85	Khuếch tán, xói mòn

$M_t/M_\infty < 0,6$ được sử dụng để tìm ra số mũ khuếch tán n theo đường cong giải phóng. Để nghiên cứu động học phóng thích thuốc, dữ liệu thu được từ các nghiên cứu giải phóng thuốc trong ống nghiệm được biểu diễn dưới dạng phần trăm tích lũy logarit giải phóng thuốc so với logarit thời gian [61-63].

1.6.4. Khuếch tán parabol

Mô hình khuếch tán parabol mô tả quá trình giải phóng thuốc ra khỏi môi trường bằng phương pháp khuếch tán có kiểm soát và thường được biểu thị như sau [64, 65]:

$$\frac{(1 - M_t/M_0)}{t} = k_p t^{-0,5} + a \quad (1.6)$$

trong đó, M_0 : nồng độ ban đầu của thuốc
 M_t : nồng độ của thuốc tại thời điểm t
 k_p : hằng số tốc độ phóng thích
 a : hằng số

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất, thiết bị và dụng cụ nghiên cứu

2.1.1. Hóa chất

Bảng 2.1. Các hóa chất sử dụng trong thực nghiệm

Tên hóa chất	Công thức hóa học	Độ tinh khiết	Nguồn gốc
Aluminum nitrate nonahydrate	$\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$	$\geq 98\%$	Sigma-Aldrich
Ciprofloxacin	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$	$\geq 98\%$	Sigma-Aldrich
Ibuprofen	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$	$\geq 98\%$	Sigma-Aldrich
Levofloxacin	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$	$\geq 98\%$	Sigma-Aldrich
Salicylic acid	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$	$\geq 98\%$	Sigma-Aldrich
Sodium carbonate	Na_2CO_3	$\geq 99,5\%$	Sigma-Aldrich
Sodium hydroxide	NaOH	$\geq 98\%$	Sigma-Aldrich
Zinc nitrate hexahydrate	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	$\geq 98\%$	Sigma-Aldrich
Phosphate buffer saline			TissuePro Technology

2.1.2. Thiết bị và dụng cụ

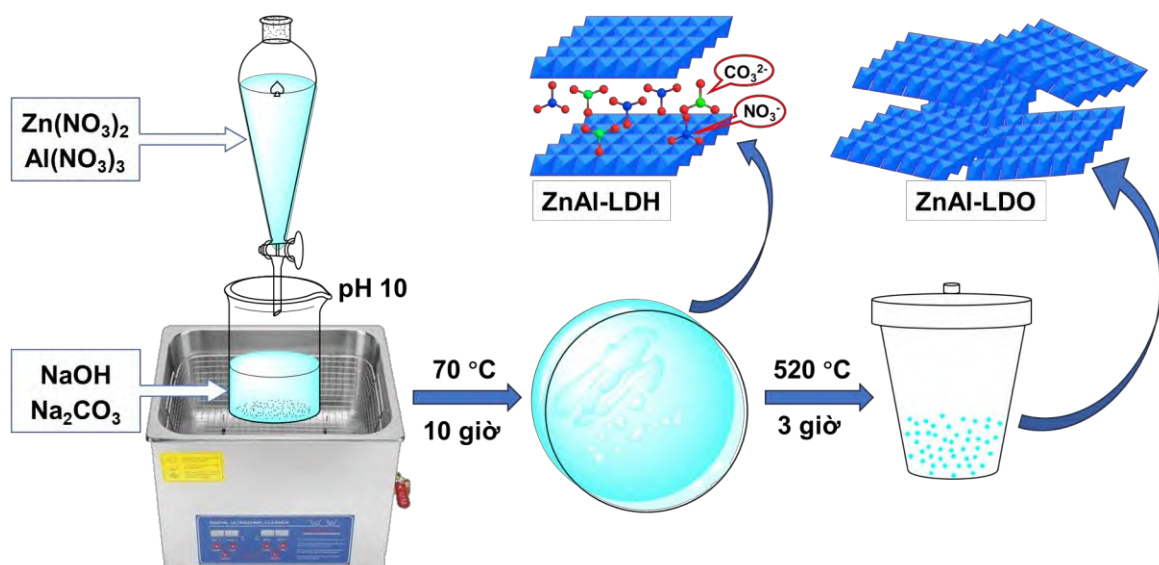
Dụng cụ: Cốc thủy tinh, bình tam giác, ống nhỏ giọt, bình cầu, pipette, micropipette, cá từ, bình định mức và màng bán thấm cellulose (MWCO: 3,5 kDa).

Thiết bị sử dụng: Lò nung, tủ sấy, bể siêu âm, máy ly tâm, cân phân tích điện tử, máy UV-Vis.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Tổng hợp vật liệu hydroxide lớp đôi ZnAl-LDH

Phương pháp tổng hợp ZnAl-LDH được tổng hợp bằng phương pháp đồng kết tủa và kết hợp với siêu âm [39, 66]. Quy trình tổng hợp được trình bày như trong Hình 2.1.



Hình 2.1. Sơ đồ quy trình tổng hợp ZnAl-LDH

Thêm từng giọt 50 mL dung dịch gồm $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 0,75 M và $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 0,25 M và cốc thủy tinh chứa 50 mL dung dịch gồm NaOH 2,0 M và Na_2CO_3 0,2 M. Phản ứng được thực hiện trong bể siêu âm 100 W và pH 10 được duy trì trong suốt quá trình phản ứng. Kết tủa thu được sau khi phản ứng tiếp tục được già hóa trong 24 giờ. Hỗn hợp thu được sau phản ứng được lọc rửa và sấy khô tại 70°C trong 10 giờ. Vật liệu sau sấy tiếp tục được nghiền mịn, ray và sau đó được nung tại $520\text{ }^\circ\text{C}$ trong 3 giờ để thu được hỗn hợp oxide kim loại ZnAl-LDO. Hỗn hợp oxide này sẽ chuyển hóa thành ZnAl-LDH khi được đưa lại vào trong dung dịch do hiệu ứng nhớ đặc biệt của LDH [29].

2.2.2. Tối ưu hóa các thông số của quá trình tải thuốc vào ZnAl-LDH sử dụng phương pháp đáp ứng bề mặt kết hợp thiết kế phối hợp có tâm

2.2.2.1. Thiết kế thống kê

Thiết kế phối hợp có tâm (CCD) được sử dụng để tối ưu hóa các yếu tố đầu vào nhằm đạt được hiệu suất tải thuốc tối đa vào trong cấu trúc của ZnAl-LDH. Ba biến độc lập đã được chọn như nhiệt độ (X_1), thời gian (X_2) và lượng thuốc (X_3). Mỗi biến độc lập được thử nghiệm ở ba mức, được mã hóa là -1 ; 0 và $+1$. Các biến độc lập và mức thử nghiệm được trình bày trong Bảng 2.2. Biến phụ thuộc (Y) đại diện cho hiệu suất tải thuốc vào cấu trúc của ZnAl-LDH. Tổng cộng có 17 thí nghiệm được thiết kế với một tập hợp các biến độc lập được tạo ra bằng phần mềm Design-Expert (Phiên bản 13.0.5.0, Stat-Ease Inc., Minneapolis, Hoa Kỳ) sử dụng phương pháp bề mặt đáp ứng (RSM). Mô hình có ý nghĩa thống kê nếu giá trị p nhỏ hơn 0,05 (mức độ tin cậy 95%). Dữ liệu thực nghiệm đã được phân tích và dự đoán bằng phương trình đa thức

bậc hai. Mô hình hồi quy bậc hai, biểu diễn về tương tác giữa các biến độc lập và biến phụ thuộc có dạng sau:

$$Y = \sum_{i=1}^3 b_i X_i + \sum_{i=1}^3 b_{ii} X_i^2 + \sum_{i \neq j, i=1, j=2}^3 b_{ij} X_i X_j + b_0 \quad (2.1)$$

trong đó: Y là biến phụ thuộc;
 X_i là các biến độc lập;
 X_i^2 là tham số bậc hai;
 $X_i X_j$ là tương tác của biến độc lập;
 b_0 và b_i, b_{ii}, b_{ij} là giá trị hệ số chặn và các hệ số hồi quy.

Dựa vào khảo sát sơ bộ nên chọn các điều kiện nhiệt độ, thời gian và lượng thuốc để thiết kế thí nghiệm như được ghi trong Bảng 2.2.

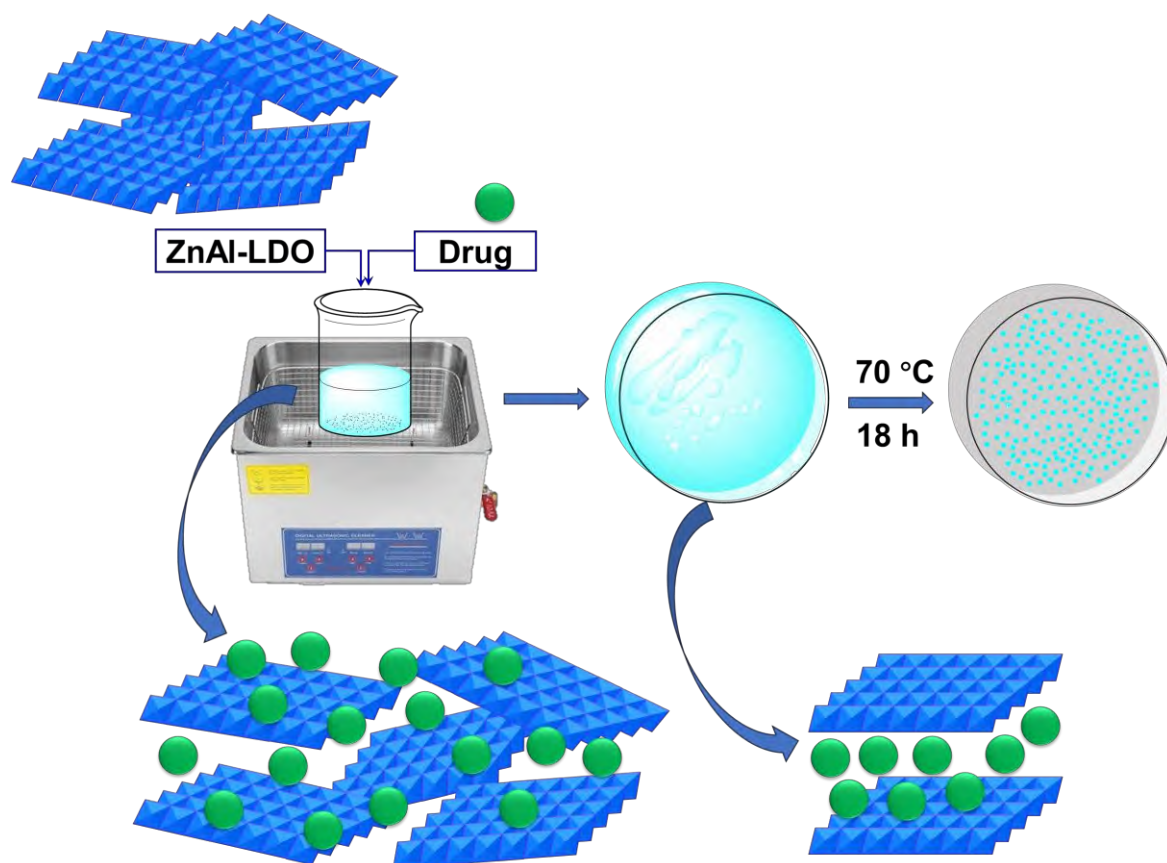
Bảng 2.2. Biến độc lập và các mức thử nghiệm cho thiết kế CCD
 (Lượng ZnAl-LDH 1,0 gam trong tất cả các thử nghiệm)

Mã	Biến độc lập và các mức thử nghiệm			
	X_1 (°C)	X_2 (giờ)	X_3 (g)	
			CIP/LEV/SAL	IBU
Cao (+1)	75,0	19,0	1,00	0,500
Trung bình (0)	65,0	17,5	0,75	0,375
Thấp (-1)	55,0	16,0	0,50	0,250

2.2.2.2. Thí nghiệm tải thuốc vào cấu trúc ZnAl-LDH

Thí nghiệm tải thuốc (CIP/LEV/SAL/IBU) vào cấu trúc của ZnAl-LDH dựa trên phương pháp tái lập cấu trúc [67] và được tiến hành trong môi trường khí N_2 và siêu âm mức 100 W trong bể siêu âm. Sơ đồ quy trình tải thuốc vào cấu trúc của ZnAl-LDH được trình bày trên Hình 2.2.

Phân tán 1,0 g ZnAl-LDH trong 250 mL dung dịch chứa từ 0,5 đến 1,0 g CIP/LEV/SAL hay từ 0,25 đến 0,5 g IBU. Hỗn hợp phản ứng được siêu âm và đun nóng đến nhiệt độ phản ứng thiết kế khoảng 55–75 °C và thời gian phản ứng khoảng 16–19 giờ. Các sản phẩm rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng nước cất khử CO_2 và sấy khô trong 18 giờ ở 70 °C. Lượng thuốc tải vào cấu trúc của ZnAl-LDH được định lượng bằng cách đo tổng cacbon hữu cơ (TOC) trong CIP-LDH, IBU-LDH, LEV-LDH và SAL-LDH.



Hình 2.2. Quy trình tải thuốc LEV/CIP/SAL/IBU vào cấu trúc của ZnAl-LDH

Hiệu suất nang hóa thuốc (% EE) và hiệu suất tải thuốc (% LE) được tính theo các công thức sau:

$$\% EE = \frac{\text{Khối lượng thuốc trong LDH}}{\text{Khối lượng thuốc ban đầu}} \times 100\% \quad (2.2)$$

$$\% LE = \frac{\text{Khối lượng thuốc trong LDH}}{\text{Khối lượng sản phẩm}} \times 100\% \quad (2.3)$$

Hiệu suất nang hóa thuốc giúp đánh giá hiệu quả của quy trình nạp thuốc, tức mức độ hao hụt trong quá trình bào chế thuốc. Trong khi đó, hiệu suất tải thuốc cho thấy khả năng tải thuốc của vật liệu và có ý nghĩa thực tiễn khi thiết kế điều chế thuốc. Vì thế, hiệu suất tải thuốc được sử dụng là thước đo chính trong phần phương pháp và hiệu suất nang hóa thuốc được trình bày trong phần phụ lục.

2.2.2.3. Xác thực thiết kế thử nghiệm

Sử dụng nhiệt độ, thời gian và khối lượng thuốc được tối ưu hóa để chế tạo các mẫu vật liệu THUỐC-LDH (LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH) và xác thực thiết kế thử nghiệm. Ngoài ra, các mẫu vật liệu THUỐC-LDH cũng được xác

định các tính chất đặc trưng như hình thái, cấu trúc, thành phần hóa học và các nghiên cứu trong ống nghiệm để kiểm soát giải phóng thuốc, hoạt tính kháng khuẩn và gây độc tế bào. Xác thực thiết kế thử nghiệm thông qua công thức tính sai số tương đối sau:

$$\text{Sai số tương đối (\%)} = \frac{\text{Hiệu suất tải dự đoán} - \text{Hiệu suất tải thí nghiệm}}{\text{Hiệu suất tải dự đoán}} \times 100\% \quad (2.4)$$

2.2.3. Phân tích tính chất đặc trưng của mẫu vật liệu

Thành phần nguyên tố của các mẫu vật liệu ZnAl-LDH và THUỐC-LDH được thực hiện trên thiết bị phân tích nguyên tố CHNSO (Mettler Toledo, Mỹ) đối với các nguyên tố hữu cơ (C, H, O và N), thiết bị quang phổ ICP-OES (Perkin Elmer, Mỹ) đối với Zn, Al và sắc ký ion (Metrohm, Thụy Sĩ) đối với F [39].

Nhiều xạ tia X bột (X-ray diffraction – XRD) được sử dụng để xác định cấu trúc tinh thể của các mẫu ZnAl-LDH và THUỐC-LDH trong khoảng 5° – 70° bằng máy đo nhiễu xạ XRD-6000 (Shimadzu, Tokyo, Nhật Bản) sử dụng bức xạ Cu K α ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) tại 30 kV và 30 mA [67].

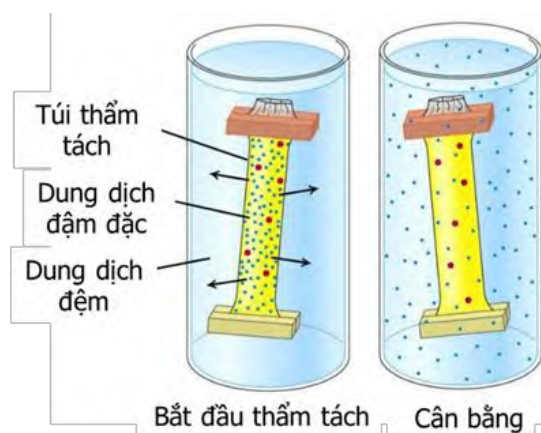
Các nhóm chức của các mẫu ZnAl-LDH và THUỐC-LDH được phân tích bằng phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (Fourier transform infrared spectroscopy – FTIR) trên máy quang phổ FT-IR Bruker Vector 22 sử dụng kỹ thuật viên nén KBr trong khoảng $4000\text{--}400 \text{ cm}^{-1}$ [68].

Hình thái bề mặt của các mẫu ZnAl-LDH và THUỐC-LDH được nghiên cứu bằng kính hiển vi điện tử quét phát xạ trường (field emission scanning electron microscopy – FESEM, Hitachi S-4800, Nhật Bản) với phân tích tia X phân tán năng lượng (energy dispersive X-ray – EDX) để thực hiện phân tích vi mô nguyên tố [68, 69].

Thiết bị Setaram Labsys Evo (Pháp) được sử dụng để phân tích nhiệt trọng lượng (thermogravimetric analysis – TGA) của các mẫu ZnAl-LDH và THUỐC-LDH với tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút trong môi trường N_2 , từ 30 đến 850°C [67].

2.2.4. Nghiên cứu kiểm soát giải phóng thuốc

Thí nghiệm giải phóng thuốc được thực hiện theo phương pháp thẩm tích [70] trong môi trường đệm phosphate (phosphate buffer saline – PBS) pH 5,8 và 7,4. Thí nghiệm giải phóng thuốc được trình bày trên Hình 2.3.



Hình 2.3. Thí nghiệm giải phóng thuốc theo phương pháp thẩm tách

Túi thẩm tách chứa chính xác 0,1 g THUỐC-LDH được đặt vào trong bình phản ứng có 50 mL dung dịch PBS (pH 5,8 và 7,4), khuấy với tốc độ 120 vòng/phút ở 37 °C. Các mẫu dung dịch trong bình phản ứng (1,0 mL) được thu thập theo các khoảng thời gian đều đặn và thêm vào đó bằng 1,0 mL dung dịch đệm PBS mới. Thí nghiệm giải phóng thuốc được thực hiện trong 720 phút. Định lượng thuốc trong các mẫu dung dịch được lấy ra khỏi bình phản ứng trên thiết bị quang phổ UV-Vis (Perkin-Elmer, Mỹ) ở bước sóng 288 nm đối với LEV, 257 nm đối với CIP, 303 nm đối với SAL và 264 nm đối với IBU [13]. Tất cả các thí nghiệm giải phóng thuốc được thực hiện 3 lần để tính giá trị trung bình.

Lượng thuốc giải phóng tích lũy được tính theo công thức:

$$\text{Lượng thuốc giải phóng tích lũy (mg/g)} = \frac{C_t \times V + \sum_{t=0}^{n-1} C_t \times V_t}{m} \quad (2.5)$$

$$\% \text{ Lượng thuốc giải phóng tích lũy} = \frac{\text{Lượng tích lũy} \times 100}{m_0} \quad (2.6)$$

Trong đó, V : tổng thể tích dung dịch trong bình phản ứng (50 mL)
 V_t : thể tích mỗi lần rút mẫu (1 mL)
 C_t : lượng thuốc trong mẫu (mg)
 m : khối lượng thuốc-LDH (0,1 g)
 m_0 : khối lượng thuốc tải vào trong cấu trúc ZnAl-LDH

Để nghiên cứu động học giải phóng và tốc độ giải phóng thuốc từ các mẫu vật liệu THUỐC-LDH, dữ liệu giải phóng thuốc được phân tích bằng nhiều mô hình toán học khác nhau từ đó mô tả cơ chế giải phóng [71]. Các mô hình toán học để đánh giá động học giải phóng thuốc như sau:

$$\text{Động học Bậc nhất: } \frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - e^{-k_1 \times t} \quad (2.7)$$

$$\text{Korsmeyer-Peppas (K-P): } \frac{Q_t}{Q_\infty} = k_{K-P} \times t^n \quad (2.8)$$

$$\text{Higuchi: } \frac{Q_t}{Q_\infty} = k_H \times t^{0,5} \quad (2.9)$$

$$\text{Khuếch tán parabol: } \frac{Q_t / Q_\infty}{t} = k_p \times t^{-0,5} + b \quad (2.10)$$

trong đó, Q_∞ : lượng thuốc trong mẫu THUỐC-LDH
 Q_t : lượng thuốc được giải phóng tại thời điểm t
 t : thời gian giải phóng
 k_1 : Hằng số tốc độ giải phóng bậc nhất
 k_{K-P} : Hằng số động học Korsmeyer-Peppas
 k_H : Hằng số tốc độ giải phóng Higuchi
 k_p : Hằng số tốc độ khuếch tán

Số mũ khuếch tán n trong mô hình K-P rất quan trọng vì nó liên quan đến cơ chế giải phóng thuốc.

- $n \leq 0,45$: biểu thị quá trình giải phóng thuốc được kiểm soát bởi chế độ khuếch tán cản trở/ khuếch tán, cơ chế vận chuyển thuốc khuếch tán Fickian.
- $0,45 < n < 0,89$: biểu thị sự giải phóng thuốc được kiểm soát bởi sự khuếch tán thuốc và xói mòn chất mang, cơ chế vận chuyển thuốc bất thường [71].

2.2.5. Thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn và độc tính tế bào

2.2.5.1. Thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn

Thử nghiệm được thực hiện để đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của các mẫu vật liệu (ZnAl-LDH, LEV-LDH và CIP-LDH) đối với hai chủng vi khuẩn bao gồm *Staphylococcus aureus* (gram dương) (ATCC 25922) và *Escherichia coli* (gram âm) (ATCC 23235) cung cấp bởi American Type Culture Collection (ATCC) (Manassas, VA, Mỹ) và lưu giữ ở Trung tâm Công nghệ Sinh học TP.HCM. Các chủng vi khuẩn được nuôi trong môi trường Luria-Bertani (LB, Himedia) ở 37 °C trong 24 giờ.

Khảo sát tác dụng kháng khuẩn thông qua khuếch tán đĩa thạch: Dịch huyền phù vi khuẩn được cấy vào các đĩa thạch Luria-Bertani có bổ sung 2% agar. Quá trình cấy được thực hiện bằng tăm bông vô trùng được làm ẩm bằng huyền phù vi khuẩn và xoay 60° để đảm bảo sự phát triển đồng đều. Khi môi trường nuôi cấy khô, mẫu giấy lọc có đường kính 5 mm chứa hợp chất thử nghiệm được đặt trên bề mặt đĩa thạch. Đường kính vòng tròn ức chế kháng khuẩn được đo bằng milimet sau 24 giờ ủ ở 37°C. Đối chứng âm là dung dịch NaCl 0,9% và đối chứng dương là kháng sinh LEV và CIP ở nồng độ 200 µg/mL. Sau khi ủ ở nhiệt độ và thời gian thích hợp, sự ức chế sinh trưởng của vi khuẩn xung quanh các giếng được quan sát [44, 72]. Mỗi thí nghiệm được lặp lại ba lần cho mỗi chủng vi khuẩn. Hoạt tính kháng khuẩn được đánh giá bằng cách đo đường kính vùng ức chế (Δ) theo công thức sau:

$$\Delta = D - d \quad (2.11)$$

trong đó: D: tổng đường kính của vùng ức chế (mm)

d: đường kính của giếng thạch (d = 5 mm)

Khảo sát tác dụng kháng khuẩn thông qua nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) sử dụng thuốc thử oxy hóa-khử resazurin: Các mẫu vật liệu được pha loãng với dimethyl sulfoxide (DMSO) và được nạp vào đĩa 96 giếng với từng chủng vi khuẩn để được dải vật liệu nồng độ 200; 100; 50; 25,5 và 12,5 µg/mL (lặp lại 3 lần ở mỗi nồng độ). Mẫu đối chứng âm (-) là dung dịch NaCl 0,9% và mẫu đối chứng dương (+) là các kháng sinh chuẩn [trong đó, gentamycin (16 - 8 - 4 IU/mg) cho vi khuẩn Gr (-) và doxycyclin (0,4 - 0,2 - 0,1 IU/mg) cho vi khuẩn Gr (+)]. Mẫu thử nghiệm được để trong tủ ẩm ở 37 °C, 5% CO₂ trong 24 giờ. MIC là nồng độ thấp nhất của mẫu vật liệu có khả năng ức chế hoàn toàn sự phát triển của vi khuẩn thử nghiệm so với chứng (-). Mẫu được xác định có hoạt tính khi giá trị MIC ≤ 200µg/mL.

Khảo sát tác dụng kháng khuẩn thông qua phương pháp đo độ đục: Các mẫu vật liệu được pha loãng với nước cất và được nạp vào ống nghiệm với từng chủng vi khuẩn để được dải vật liệu nồng độ 150; 100 và 50 µg/mL (lặp lại 3 lần ở mỗi nồng độ). Mẫu đối chứng âm (-) là dung dịch NaCl 0,9%. Để trong tủ ẩm ở 37 °C, 5% CO₂ trong 24 giờ và sự tăng trưởng được theo dõi bằng cách đo sự tán xạ ánh sáng trong máy quang phổ UV-Vis (Lambda XLS, Perkin Elmer, Mỹ) ở bước sóng 600 nm.

2.2.5.2. Thử nghiệm độc tính tế bào

Thử nghiệm được thực hiện để đánh giá độc tính của các mẫu vật liệu: ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH đối với dòng tế bào đại thực

bào RAW 264.7 cung cấp bởi ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, Mỹ).

Nuôi cấy tế bào: Tế bào RAW 264.7 được nuôi trong môi trường Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) bổ sung 10% huyết thanh thai bò (FBS) để trong môi trường ẩm với 5% CO₂ ở 37 °C trong 48 giờ. Tế bào RAW264.7 được cấy chuyển vào trong đĩa 96 giếng với mật độ $2,5 \times 10^5$ tế bào/giếng. Sau đó, các tế bào được kích thích với 2 µL Lipopolysaccharide (LPS) 0,1 mg/mL khi không có hoặc có mặt của các mẫu vật liệu ở nồng độ 10, 30 và 100 µg/mL rồi ủ trong 48 giờ. Tế bào RAW 264.7 được cấy trong dung dịch Cardamonin (0,3 và 3,0 µM) dùng làm đối chứng dương [73].

Xác định nồng độ NO: Sau 48 giờ tế bào RAW264.7 ủ với các mẫu nồng độ 10–100 µg/mL, dịch huyền phù của tế bào được ủ với thuốc thử Griess. Thuốc thử Griess bao gồm 2% sulfanilic acid và 0,2% N-1-naphthylethylenediamine dihydrochloride (NED) trong môi trường phosphoric acid 5%. Thuốc thử Griess (20 µL) được thêm vào 280 µL hỗn hợp dung dịch (150 µL dịch huyền phù của tế bào và 130 µL nước khử ion). Sulfanilic acid phản ứng với nitrite trong mẫu phân tích tạo thành muối diazonium, sau đó phản ứng với NED tạo thành thuốc nhuộm azo hồng đỏ. Độ hấp thụ được đo trong vòng 30 phút trên máy quang phổ Infinite F50 (Tecan, Männedorf, Thụy Sĩ) ở bước sóng 570 nm [73].

Xét nghiệm MMT [3-(4,5-dimethylthiazole-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide]: Sau 48 giờ tế bào RAW264.7 ủ với các mẫu nồng độ 10–100 µg/mL, dịch nổi bên trên của các giếng được thay thế bằng dung dịch MTT (0,5 mg/mL). Các đĩa này được ủ trong môi trường ẩm với 5% CO₂ ở 37 °C trong 4 giờ. Tiếp theo, dung dịch MTT được thay thế bằng DMSO để hòa tan tinh thể formazan, và độ hấp thụ được đọc ở bước sóng 540/720 nm [73] trên thiết bị quang phổ Infinite F50 (Tecan, Männedorf, Thụy Sĩ). Khả năng sống của tế bào (%) được tính theo công thức sau:

$$\text{Khả năng sống sót (\%)} = \frac{\text{Độ hấp thụ}_{\text{mẫu}}}{\text{Độ hấp thụ}_{\text{đối chứng}}} \times 100\% \quad (2.12)$$

2.2.6. Phân tích thống kê

Tất cả dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD). Phân tích thống kê được thực hiện bằng ANOVA một chiều tiếp theo kiểm định LSD sử dụng phần mềm SPSS (phiên bản 20.0; SPSS Inc., IL, Hoa Kỳ). Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Vật liệu hydroxide lớp đôi ZnAl-LDH

3.1.1. Thành phần phần trăm các nguyên tố hóa học của ZnAl-LDH

Phân tích thành phần của ZnAl-LDH và được thực hiện bằng thiết bị phân tích tích nguyên tố CHNSO thiết bị quang phổ ICP-OES. Kết quả phân tích được trình bày trong Bảng 3.1.

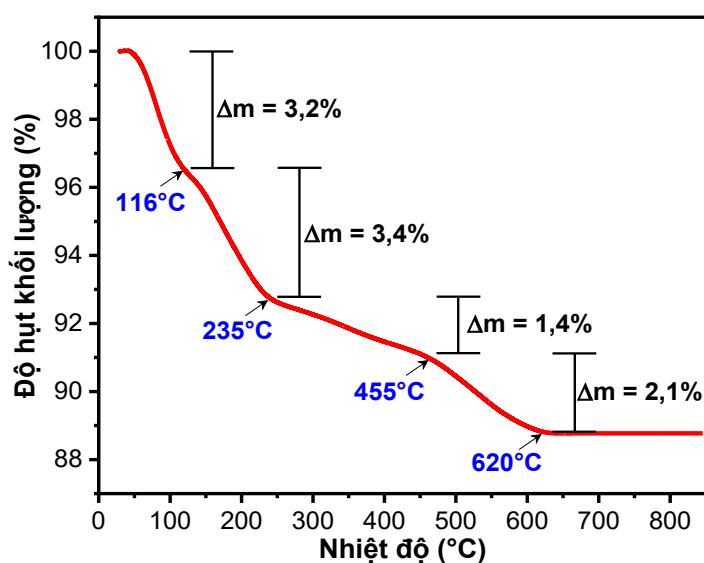
Bảng 3.1. Thành phần phần trăm các nguyên tố hóa học trong mẫu ZnAl-LDH

Vật liệu ZnAl-LDH	Nguyên tố (%)				
	Zn	Al	O	N	H
Kết quả phân tích	40,79	5,74	46,57	3,37	3,32
Công thức đề nghị	40,79	5,74	46,57	3,37	2,73

Dựa vào các kết quả từ Bảng 3.1 và nguyên lý cân bằng điện tích công thức hóa học của vật liệu ZnAl-LDH được đề nghị là: $\text{Zn}_{1,51}\text{Al}_{0,52}(\text{OH})_4(\text{NO}_3)_{0,58} \cdot 1,31\text{H}_2\text{O}$. Công thức đề nghị được cũng phù hợp với một số công bố trước đây khi đề xuất công thức thực nghiệm của vật liệu LDH tổng hợp được [34, 37, 39].

3.1.2. Giảm đồ phân tích nhiệt trọng lượng của ZnAl-LDH

Kết quả phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) trên Hình 3.1 cho thấy ZnAl-LDH có 4 lần giảm trọng lượng là 3,2; 3,4; 1,4 và 2,1% tại các nhiệt độ tương ứng 116; 235; 455 và 620 °C.

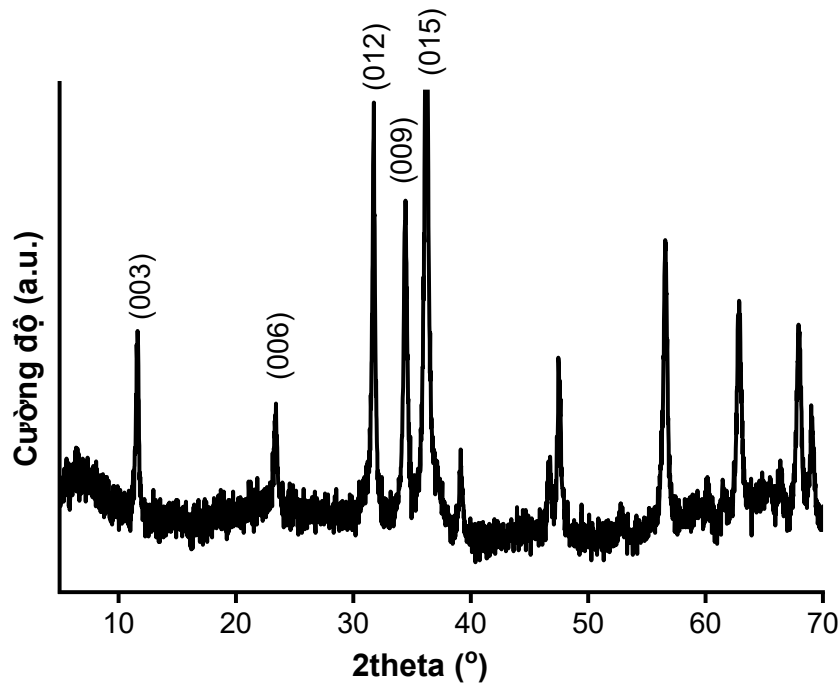


Hình 3.1. Giảm đồ phân tích nhiệt trọng lượng của vật liệu ZnAl-LDH

Độ hụt 3,2% khối lượng tại nhiệt độ 116 °C là do loại bỏ các phân tử nước hấp phụ trên bề mặt [37, 43]. Các độ hụt khối lượng còn lại là do loại bỏ nước nằm trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ kiểu brucite và sự phân hủy các lớp vô cơ để tạo ra hỗn hợp oxide kim loại [37, 74].

3.1.3. Giải đồ nhiễu xạ tia X

Hình 3.2 trình bày giải đồ nhiễu xạ tia X (XRD) của vật liệu ZnAl-LDH. Giải đồ nhiễu xạ tia X của ZnAl-LDH có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng ở $2\theta = 11,59^\circ$; $23,34^\circ$; $31,70^\circ$; $34,40^\circ$ và $36,19^\circ$ tương ứng với các mặt phẳng tinh thể (003), (006), (012), (009) và (015), đặc trưng cho cấu trúc phân lớp [75-77]. Các đỉnh nhiễu xạ này nhọn và đối xứng cho thấy ZnAl-LDH có độ kết tinh tốt.



Hình 3.2. Giải đồ XRD của ZnAl-LDH

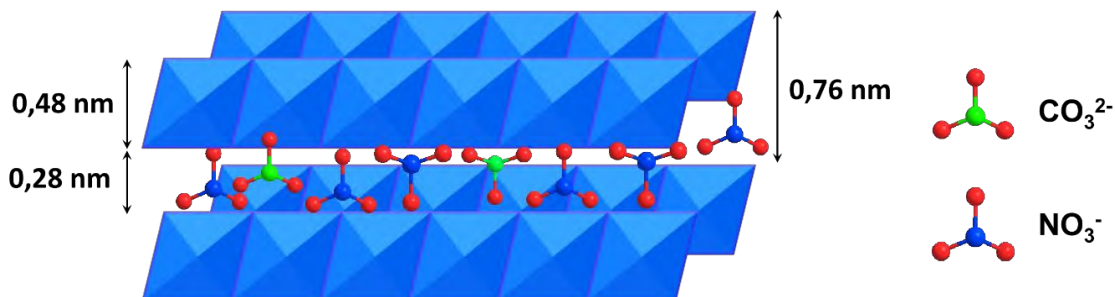
Khoảng cách cơ bản giữa các lớp được tính toán dựa trên phương trình Bragg [40, 44, 74]:

$$d = \frac{\lambda}{2 \sin \theta} \quad (3.1)$$

trong đó, d : khoảng cách cơ bản giữa các lớp (Å)
 λ : bước sóng của tia X ($\lambda = 1,5406$ Å)
 θ : góc nhiễu xạ

Từ phương trình (3.1) và Hình 3.2, cho kết quả khoảng cách cơ bản của các lớp d_{003} của ZnAl-LDH là 0,76 nm cũng gần với các kết quả nghiên cứu trước đây [33].

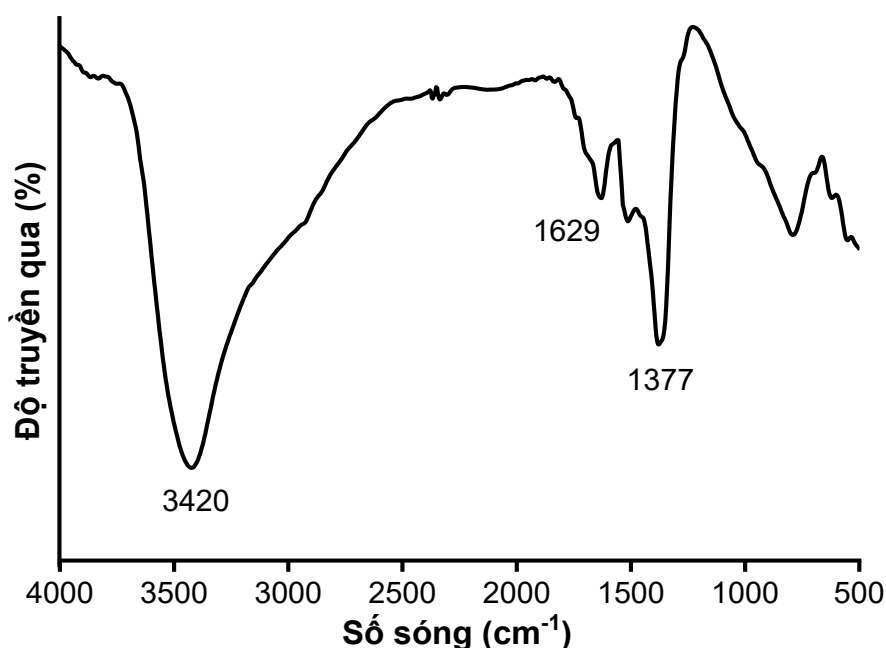
Độ dày của lớp vô cơ kiểu brucite đối với LDH được xác định rõ là 0,48 nm [37]. Khoảng cách giữa các lớp của LDH được tính bằng khoảng cách cơ bản của các lớp trừ đi độ dày của lớp kiểu brucite. Khoảng cách giữa các lớp đối với ZnAl-LDH tính được là $0,76 - 0,48 = 0,28$ nm. Mô hình ZnAl-LDH được trình bày trong Hình 3.3.



Hình 3.3. Mô hình ZnAl-LDH

3.1.4. Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier

Hình 3.4 trình bày phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR) của ZnAl-LDH. Phổ FTIR của ZnAl-LDH xuất hiện các dải hấp thụ mạnh ở số sóng 3420 và 1629 cm^{-1} được quy cho dao động hóa trị của nhóm hydroxyl và dao động biến dạng của phân tử nước xen kẽ giữa các lớp [44, 75]. Dải hấp thụ mạnh xuất hiện ở số sóng 1377 cm^{-1} tương ứng với dao động biến dạng của nhóm NO_3^- nằm trong không gian xen kẽ giữa các lớp kiểu brucite [44]. Dải hấp thụ yếu ở số sóng $\sim 400\text{--}800$ cm^{-1} ứng với dao động của liên kết kim loại với oxygen và liên kết kim loại với hydroxyl [78]. Những dải hấp thụ này xác nhận vật liệu tổng hợp được là ZnAl-LDH.

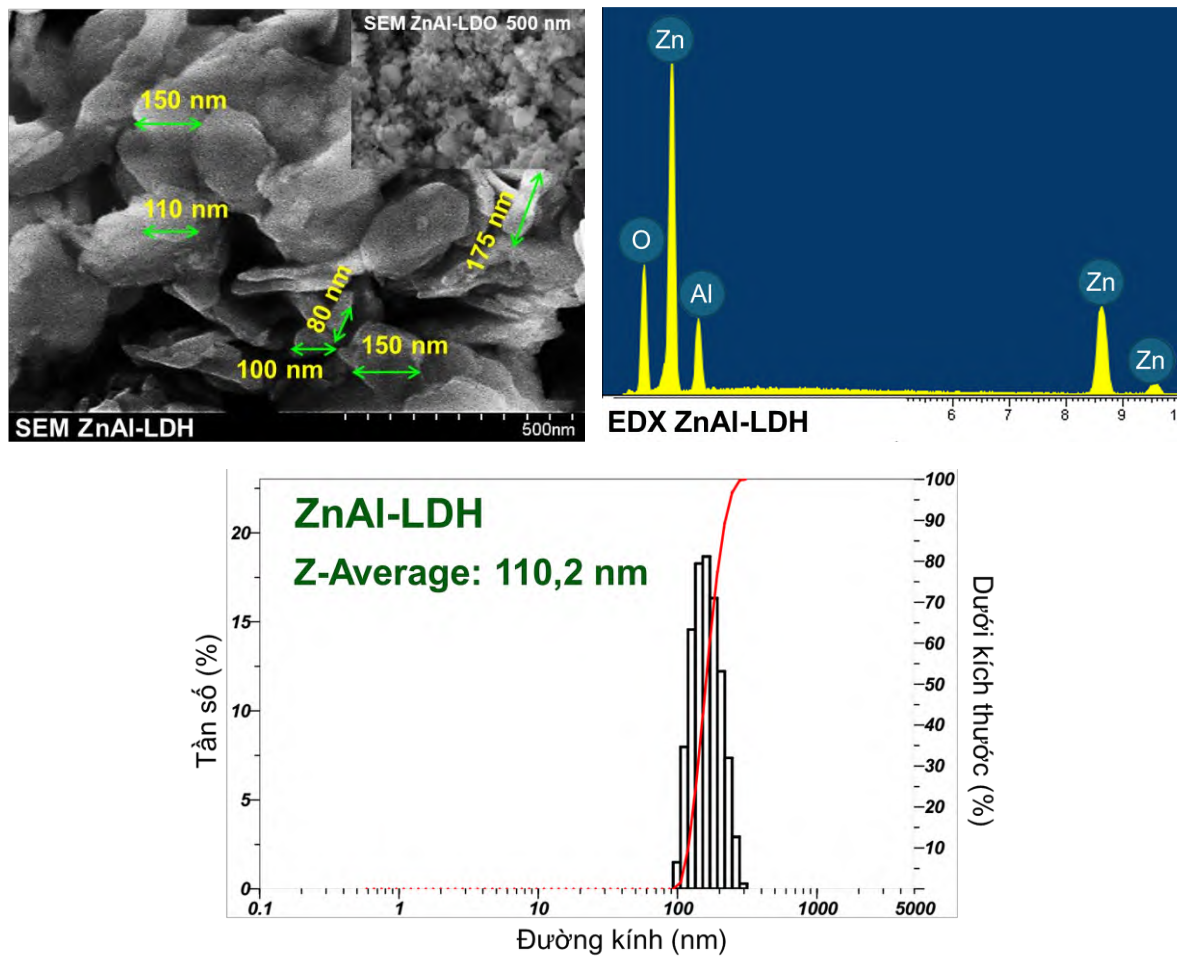


Hình 3.4. Phổ FTIR của ZnAl-LDH

3.1.5. Ảnh SEM, EDX, DLS của ZnAl-LDH

Hình 3.5 trình bày ảnh SEM, phổ EDX và giản đồ phân bố kích thước của ZnAl-LDH. Từ ảnh SEM cho thấy hình thái điển hình của ZnAl-LDH là các tấm mỏng không đồng nhất, kết tụ và không đều. LDH được sắp xếp chặt chẽ và xếp chồng từng lớp, tạo nên cấu trúc chặt chẽ hơn [79]. Kích thước các hạt ZnAl-LDH ở khoảng 80–175 nm. Các hạt ZnAl-LDO có hình thái không đồng đều và tập trung dày đặc là do cấu trúc lớp bị phá vỡ, cấu trúc lớp sẽ được tái lập khi được đưa lại vào trong môi trường dung dịch [29].

Phổ tán xạ năng lượng (EDX) của ZnAl-LDH cho thấy sự có mặt của các nguyên tố Zn, Al, O đã xác nhận sự hình thành LDH [79]. Phân bố kích thước hạt và kích thước trung bình của vật liệu ZnAl-LDH được xác định bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS). Dựa trên dữ liệu đo kích thước hạt được trình bày trên Hình 3.5, các hạt ZnAl-LDH có đường kính thủy động lực học là ~110,2 nm.



Hình 3.5. Ảnh SEM, phổ EDX và đồ thị phân bố kích thước của ZnAl-LDH

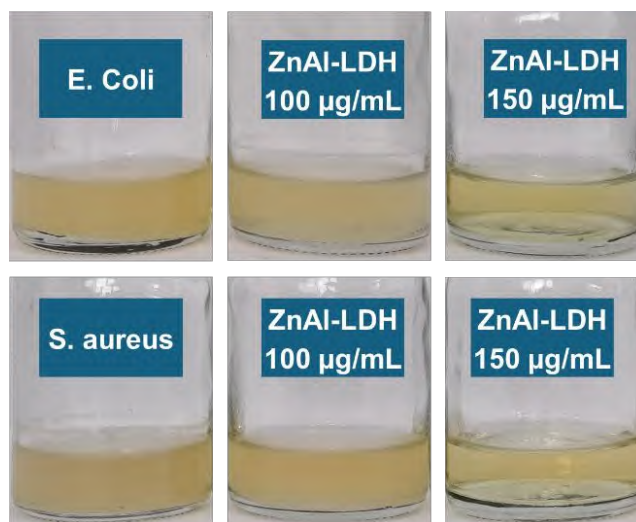
3.1.6. Thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn và độc tính tế bào của ZnAl-LDH

3.1.6.1. Hoạt tính kháng khuẩn của ZnAl-LDH

Khả năng kháng khuẩn của ZnAl-LDH được thực hiện bằng phương pháp khuếch tán đĩa thạch với 2 loại vi khuẩn *Escherichia coli* (*E.coli*) và *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*). Kết quả vùng ức chế của ZnAl-LDH được trình bày trong Bảng 3.20 và Hình 3.33 tại Mục 3.5.1. Từ Hình 3.33 cho thấy, không có vùng ức chế quanh mẫu đối chứng âm. Đường kính vùng ức chế của ZnAl-LDH đạt $10,33 \pm 0,58$ mm đối với *E. coli* và $8,33 \pm 0,58$ mm đối với *S.aureus*.

Kết quả thử nghiệm về nồng độ ZnAl-LDH thấp nhất cần thiết để ngăn chặn vi khuẩn phát triển rõ rệt trong môi trường lỏng (nồng độ ức chế tối thiểu) cho thấy mẫu ZnAl-LDH thể hiện tác dụng kháng khuẩn rõ rệt với nồng độ ức chế tối thiểu là 150 $\mu\text{g/mL}$ (MIC của ZnAl-LDH là 150 $\mu\text{g/mL}$).

Kết quả thử nghiệm về độ đục thể hiện trên Hình 3.6 đã cho thấy dung dịch vi khuẩn *E.coli* và *S.aureus* nuôi cấy cùng với ZnAl-LDH (nồng độ 100 $\mu\text{g/mL}$) tương đối đục, cho thấy vi khuẩn vẫn phát triển. Tuy nhiên, hỗn hợp dung dịch vi khuẩn và ZnAl-LDH trở nên trong suốt khi nồng độ ZnAl-LDH tăng lên 150 $\mu\text{g/mL}$, điều này khẳng định vi khuẩn *E.coli* và *S.aureus* đã bị ức chế hoàn toàn.



Hình 3.6. Độ đục của mẫu thử nghiệm đối với vi khuẩn *E.coli* và *S.aureus* tại nồng độ ZnAl-LDH khác nhau

Khả năng ức chế vi khuẩn của ZnAl-LDH được xem là một lợi ích bổ sung cho việc sử dụng ZnAl-LDH làm vật liệu mang thuốc kháng sinh diệt vi khuẩn. Các nghiên cứu trước đây cũng cho thấy ZnAl-LDH thể hiện hoạt tính kháng khuẩn tốt, rất ít khuẩn lạc vi khuẩn được tìm thấy khi có ZnAl-LDH (Zn:Al = 4:1) [80]. Ngoài ra, hoạt tính kháng khuẩn của ZnAl-LDH được tăng cường bằng cách tăng tỷ lệ mol

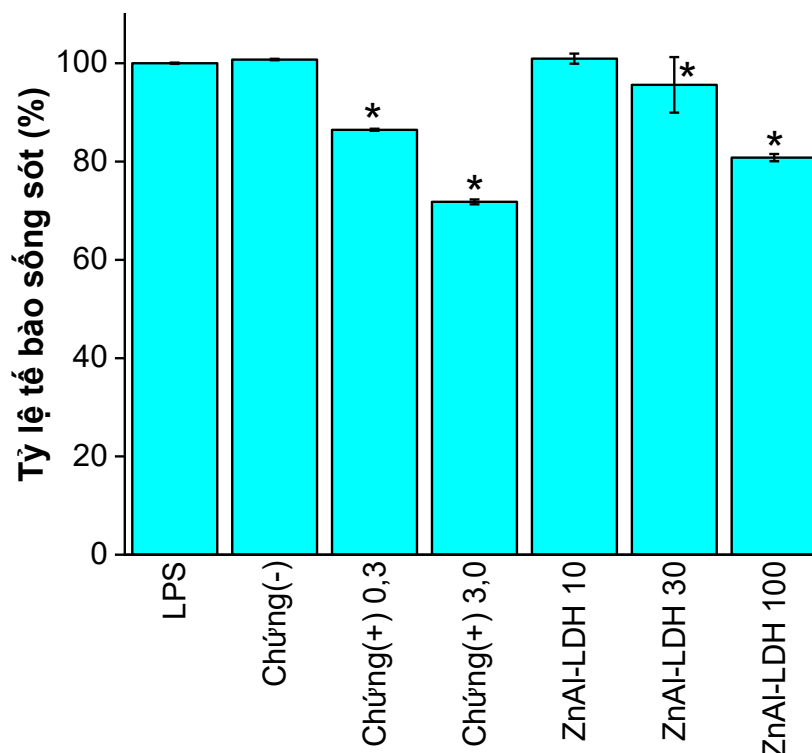
của Zn-Al [81]. Hiệu quả kháng khuẩn vượt trội của vật liệu gốc Zn cũng được công bố [82]. Ngoài ra, một nghiên cứu khác đã công bố, LDH thể hiện hoạt tính kháng khuẩn kéo dài đối với cả vi khuẩn Gram dương (*Staph. Epidermidis* và *S. pyogene*) cũng như vi khuẩn Gram âm (*Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* và *Pseudomonas aeruginosa*) [83].

Về mặt hóa lý, các vi sinh vật như vi khuẩn có thể được coi là các hạt keo sống do các polypeptide thành phần chứa các nhóm acid và base yếu dễ bị ion hóa, ví dụ như nhóm carboxyl và nhóm amino. Do đó, các vật liệu có bề mặt tích điện dương được cho là các hạt nhân lý tưởng cho sự bám dính của vi sinh vật. Các lớp hydroxide kép có bề mặt tích điện dương với giá trị thế zeta lên tới 30–50 mV [84]. Thế zeta (ζ) là đại lượng đặc trưng cho điện thế bề mặt của các hạt keo trong môi trường phân tán; đối với vi sinh vật, màng tế bào vi khuẩn thường mang điện tích âm nhờ sự hiện diện của các nhóm chức ion hóa (như carboxyl và phosphate). Do đó, vật liệu có giá trị ζ dương và ổn định sẽ tạo ra lực hút tĩnh điện mạnh mẽ với bề mặt vi khuẩn, làm gia tăng sự bám dính. Thế zeta càng dương và ổn định thì hiệu quả tương tác với màng vi khuẩn càng cao, đóng vai trò quan trọng trong việc tăng cường hoạt tính kháng khuẩn của LDH. Như vậy, cấu trúc của LDH đóng vai trò quan trọng trong hoạt động kháng khuẩn, trong đó, các lớp brucite tích điện dương thu hút vi khuẩn bằng lực tĩnh điện [83]. Tác dụng gây chết đối với vi khuẩn của ZnAl-LDH có thể liên quan đến nhiều cơ chế. Đầu tiên, tiếp xúc tĩnh điện giữa bề mặt ZnAl-LDH và vi khuẩn có thể phá vỡ tính toàn vẹn của màng vi khuẩn, khiến các kênh ion bị rò rỉ. Thứ hai, các ion Zn^{2+} , Al^{3+} được giải phóng từ ZnAl-LDH có thể xâm nhập vào màng vi khuẩn làm thay đổi tính thấm của màng, tạo ra các loại oxy phản ứng (reactive oxygen species – ROS), gây tổn thương màng tế bào chất, DNA thông qua stress oxy hóa và biến tính protein [85]. Ngoài ra, các ion Zn^{2+} có thể được vận chuyển bởi hệ thống hấp thụ các ion kim loại thiết yếu đến tế bào, nơi chúng có thể tích tụ và gây ra tác dụng độc hại ở nồng độ cao [83].

3.1.6.2. Độc tính tế bào của ZnAl-LDH

Khả năng sống của tế bào được đánh giá bằng xét nghiệm khử thuốc nhuộm MTT [86]. Hình 3.7 trình bày tỷ lệ tế bào RAW264,7 sống sót sau khi được xử lý bằng ZnAl-LDH. Tỷ lệ sống của tế bào RAW 264.7 đạt $95,62 \pm 5,65\%$ và $80,80 \pm 0,73\%$ sau khi tiếp xúc với ZnAl-LDH nồng độ 30 và 100 $\mu\text{g/mL}$ (Hình 3.7). Như vậy, tỷ lệ sống của các tế bào RAW 264.7 sau khi được xử lý với ZnAl-LDH (10–100 $\mu\text{g/mL}$) đạt hơn 80%, cho thấy độc tính của ZnAl-LDH tương đối thấp, đây được coi là một lợi thế của ZnAl-LDH để làm chất mang và phân phối thuốc điều trị

bệnh. Độc tính tế bào của LDH thấp hơn nhiều so với vật liệu polymer [87]. Polyethylenimine nồng độ 10 $\mu\text{g/mL}$ có thể gây chết 50% tế bào [88].

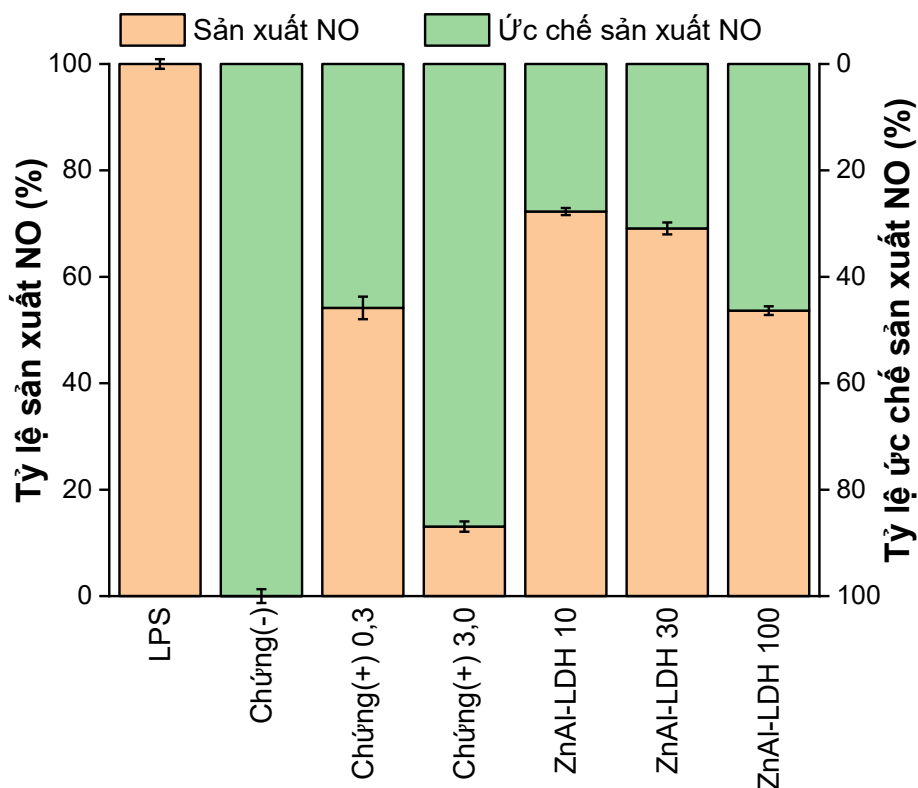


Hình 3.7. Tỷ lệ tế bào RAW264,7 sống sót (MTT assay).

Dấu (*) chỉ sự khác biệt đáng kể về khả năng sống của tế bào so với nhóm đối chứng (-) (kiểm tra LSD, $p < 0,05$)

Độc tính tế bào của vật liệu LDH phụ thuộc vào liều lượng đã được công bố [35, 87]. Theo Peng (2018) tại nồng độ 0,002 mg/mL ZnAl-LDH không ảnh hưởng đến tế bào MC3T3-E1 và HUVEC, khi tăng lên 0,2 mg/mL khả năng sống sót của tế bào sống sót là 80% [89]. Độc tính của vật liệu LDH trên các loại tế bào là khác nhau. Thành phần, mật độ điện tích và kích thước hạt của LDH là những yếu tố chính quyết định độc tính tế bào. Mặc dù, cơ chế chính xác của độc tính tế bào chưa được hiểu rõ nhưng có thể một phần là do sự phá vỡ màng. Các điện tích dương trên bề mặt của LDH liên kết với màng ngoài của tế bào qua tương tác tĩnh điện. Các hạt LDH sẽ gây ra một số kích ứng hoặc tổn thương cho màng tế bào, các chức năng bình thường của tế bào có thể bị gián đoạn và dẫn đến apoptosis [87]. Ngoài ra, kích thước của LDH cũng đóng vai trò quan trọng cho quá trình thâm nhập vào trong tế bào [35]. Cơ chế thâm nhập có chọn lọc vào tế bào qua trung gian clathrin chỉ hiệu quả đối với LDH kích thước < 300 nm. Nhờ có kích thước nhỏ nên các hạt nano $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{LDH}$ (80-130 nm) [35] và fluorescein 5'-isothiocyanate (FITC)-LDH [90] đã thâm nhập có chọn lọc vào tế bào qua trung gian clathrin.

Viêm là cơ chế phòng vệ thiết yếu trong sức khỏe; tuy nhiên, tình trạng viêm quá mức có thể gây tổn thương tế bào vật chủ và gây ra bệnh tật [73]. Đại thực bào RAW264.7 là thành phần quan trọng của hệ miễn dịch. Hoạt động của đại thực bào RAW264.7 là tiết ra các phân tử truyền tín hiệu tiền viêm như nitric oxide (NO) để trực tiếp gây tổn thương các tác nhân gây bệnh và thúc đẩy giãn mạch [91]. NO là một phân tử tín hiệu nội bào quan trọng, bảo vệ vật chủ chống lại mầm bệnh, điều hòa quá trình viêm, cân bằng nội môi oxy hóa khử và điều hòa quá trình trao đổi chất. Khi thực bào, đại thực bào sản xuất NO, chất này có độc tính trực tiếp với vi khuẩn [92]. Tuy nhiên, sản xuất quá mức NO gây tổn thương mô liên quan đến tình trạng bệnh viêm cấp tính, mạn tính, sốc nhiễm trùng và rối loạn viêm ở khớp, ruột và phổi [92, 93]. Do đó, tác dụng ức chế sản xuất NO của các loại thuốc liên quan đến điều trị các bệnh viêm nhiễm, viêm mạn tính đang được chú ý nhiều hơn. Tăng sản xuất NO là một hiện tượng điển hình xảy ra ở các đại thực bào được kích thích bằng LPS và được sử dụng làm chỉ thị cảnh báo về phản ứng viêm [92]. Khả năng ức chế sản xuất NO của ZnAl-LDH được đánh giá dựa vào tác dụng ức chế NO trong các tế bào RAW 264.7 sau khi được kích bằng bằng LPS.



Hình 3.8. Tỷ lệ ức chế sinh khí NO của ZnAl-LDH

Từ kết quả trong Hình 3.8 cho thấy, ZnAl-LDH ở mức 10, 30 và 100 $\mu\text{g/mL}$ làm giảm sản xuất NO ở tế bào RAW264.7 được kích thích bằng LPS, tỷ lệ sinh NO lần lượt là $72,27 \pm 0,65$; $69,09 \pm 1,12$ và $53,64 \pm 0,82\%$. So với nhóm LPS, ZnAl-LDH ở mức từ 10–100 $\mu\text{g/mL}$ đã ức chế sinh NO là từ $27,73 \pm 0,65$ đến $46,36 \pm 0,82\%$. ZnAl-LDH có hoạt tính kháng khuẩn và độc tính thấp một phần là do các kim loại thành phần: Zn có tính kháng khuẩn và được coi như là chất kháng khuẩn vô cơ; Al là một nguyên tố có độc tính thấp nhất trong số các kim loại hóa trị cao [69].

Ngoài ra, LDH cũng được báo cáo là hệ thống phân phối thuốc tiềm năng nhờ tăng cường hiệu quả mong muốn của thuốc. Theo Yan Li (2010), acid folic xen vào cấu trúc của LDH đã ngăn chặn thuốc này khỏi bị phân hủy, tăng cường khả năng thẩm thấu của thuốc và làm ức chế khả năng sống của tế bào ung thư HeLa [94]. Folic acid-LDH làm giảm khả năng sống của tế bào ung thư tốt hơn ($p < 0,01$) so với folic acid [94]. Nanocomposite LDH-paclitaxel cho thấy tác dụng độc tính đối với tế bào ung thư cổ tử cung cao hơn so với paclitaxel tinh khiết [23]. Bản thân LDH không có tác dụng đáng kể nào đối với tế bào ung thư. Kết quả tích cực này là do LDH thâm nhập vào tế bào tốt hơn, thuốc giải phóng được kiểm soát và duy trì, tăng độ ổn định của thuốc khi ở bên trong LDH [23, 95]. Ngoài ra, dẫn xuất của LDH, kẽm hydroxide lớp (ZLH) cũng được báo cáo là góp phần cải thiện hoạt động chống ung thư biểu mô gan (HepG2). Loại ung thư này được điều trị bằng tamoxifen và sau đó là hippurate-ZLH. Tác dụng chống tế bào HepG2 của tamoxifen tăng khoảng 2 lần khi được điều trị đồng thời với hippurate-ZLH, trong khi điều trị đồng thời bằng tamoxifen và hippuric acid nguyên chất không làm tăng tác dụng chống tế bào HepG2. Hoạt động chống ung thư của tamoxifen được cải thiện là do tác dụng hiệp đồng và chắc chắn hippurate-ZLH thẩm thấu qua màng tế bào hiệu quả hơn nhiều so với hippuric acid [96]. Tương tác giữa ZLH và anion ciprofloxacin tạo ra ZLH-CIP thể hiện chế độ giải phóng kéo dài và tăng cường tác dụng chống ung thư phổi A549 [97].

Như vậy, dựa vào các kết quả trên cho thấy ZnAl-LDH là một chất mang thuốc tiềm năng. Vì thế, ZnAl-LDH được sử dụng để nghiên cứu mang thuốc kháng sinh, kháng viêm có kiểm soát giải phóng.

3.2. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm tải thuốc vào cấu trúc ZnAl-LDH

Bố trí thí nghiệm mô hình hóa theo phương pháp đáp ứng bề mặt (RSM) cho thiết kế CCD với ba biến khác nhau nhiệt độ (X_1), thời gian (X_2) và lượng thuốc ban đầu (X_3). Hàm mục tiêu là hiệu suất tải thuốc vào cấu trúc ZnAl-LDH đạt cao nhất theo mong đợi. Phân tích phương sai ANOVA cũng được thực hiện để đánh giá ý nghĩa và sự phù hợp của mô hình tải thuốc. Giá trị xác suất p là công cụ để kiểm tra

ý nghĩa của từng hệ số. Giá trị p càng nhỏ hơn 0,05 thì hệ số tương ứng càng có ý nghĩa thống kê. Kiểm định sự thiếu phù hợp trong phân tích ANOVA được thiết kế để xác định xem mô hình đã chọn có đủ để mô tả dữ liệu thí nghiệm. Một mô hình được coi là có ý nghĩa thống kê ở mức độ tin cậy 95% nếu giá trị p của kiểm định sự thiếu phù hợp cao hơn 0,05. Kiểm định độ chính xác đầy đủ là tỷ lệ tín hiệu trên nhiễu (signal-to-noise), mô hình có thể được sử dụng nếu tỷ lệ này lớn hơn 4. Hệ số biến thiên (CV) biểu thị mức độ tin cậy của thí nghiệm. Giá trị CV càng thấp thì độ tin cậy càng cao. Mô hình tương thích được xem là tương thích với kết quả thực nghiệm nếu sự khác biệt giữa R^2 dự đoán và R^2 điều chỉnh $< 0,20$. Đồ thị bề mặt đáp ứng 3D là biểu diễn đồ họa của mô hình hồi quy. Đồ thị bề mặt đáp ứng cho phép theo dõi sự tương tác giữa các biến độc lập và mức tối ưu của chúng có thể được xác định dễ dàng [56].

3.2.1. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH

Bảng 3.2 trình bày ma trận kế hoạch thực nghiệm, kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán từ mô hình hồi quy bậc hai về hiệu suất tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH. Hiệu suất tải LEV dự đoán tại mỗi điểm thử nghiệm gần với số liệu thực nghiệm, sai số tương đối nằm trong giới hạn chấp nhận ($\leq \pm 5\%$).

Kết quả phân tích phương sai ANOVA cho mô hình đáp ứng bề mặt bậc hai và đồ thị bề mặt đáp ứng về hiệu suất tải LEV lên ZnAl-LDH được trình bày trong Bảng 3.3 và trên Hình 3.9. Kiểm định F của mô hình = 66,58 ($p < 0,0001$) và hệ số biến thiên (CV) = 1,89%, cho thấy mô hình rất có ý nghĩa và độ tin cậy của thí nghiệm rất cao. Hệ số xác định của mô hình $R^2 = 0,9885$; 98,85% sự thay đổi trong thí nghiệm có thể được giải thích bằng mô hình. Sự khác biệt giữa R^2 dự đoán và R^2 điều chỉnh $< 0,20$ cho thấy mô hình tương thích với kết quả thực nghiệm. Kiểm định sự thiếu phù hợp cho thấy mô hình hồi quy bậc hai phù hợp cho tất cả dữ liệu ($p > 0,05$). Ngoài ra, chỉ số đo lường mức độ tín hiệu so với mức độ nhiễu từ mô hình (độ chính xác đầy đủ = 24,559) lớn hơn so với giá trị mong muốn, khẳng định mô hình này có thể được sử dụng để điều hướng không gian thiết kế.

Kết quả từ Bảng 3.3 cho thấy các biến tuyến tính (X_1, X_2, X_3), tham số tương tác phụ thuộc lẫn nhau (X_1X_3) và các tham số bậc hai (X_1^2, X_2^2, X_3^2) có ảnh hưởng đáng kể đến hiệu suất tải LEV vào cấu trúc của ZnAl-LDH ($p < 0,05$). Ngược lại, các tham số tương tác của X_1X_2 và X_2X_3 không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) đối với hiệu suất tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH. Thứ tự ảnh hưởng của các biến độc lập để tăng hiệu quả tải LEV lên ZnAl-LDH là $X_1 > X_3 >> X_2$.

Bảng 3.2. Ma trận và kết quả trong mô hình hóa thực nghiệm tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH

STT	Biến độc lập			LEV-LDH			Sai số tương đối (%)
	Nhiệt độ (X ₁)	Thời gian (X ₂)	Lượng thuốc (X ₃)	Kết quả thí nghiệm (giá trị chính ± SD, n=3)		Hiệu suất tải dự đoán (%)	
				Lượng LEV trong sản phẩm (mg/mg)	Hiệu suất tải (%)		
1	− 1	− 1	− 1	0,242 ± 0,013	24,22 ± 1,26	24,23	0,04
2	1	− 1	− 1	0,275 ± 0,012	27,50 ± 1,23	27,10	− 1,49
3	− 1	1	− 1	0,288 ± 0,011	28,80 ± 1,14	28,23	− 2,03
4	1	1	− 1	0,292 ± 0,013	29,24 ± 1,33	29,56	1,09
5	− 1	− 1	1	0,264 ± 0,012	26,40 ± 1,20	26,04	− 1,37
6	1	− 1	1	0,332 ± 0,014	33,19 ± 1,39	33,72	1,57
7	− 1	1	1	0,288 ± 0,015	28,80 ± 1,46	29,16	1,25
8	1	1	1	0,354 ± 0,015	35,35 ± 1,53	35,31	− 0,11
9	− 1	0	0	0,289 ± 0,016	28,92 ± 1,59	29,48	1,89
10	1	0	0	0,344 ± 0,017	34,40 ± 1,69	33,99	− 1,21
11	0	− 1	0	0,319 ± 0,018	31,88 ± 1,78	32,09	0,64
12	0	1	0	0,350 ± 0,016	34,96 ± 1,55	34,89	− 0,20
13	0	0	− 1	0,310 ± 0,017	31,00 ± 1,73	31,63	1,98
14	0	0	1	0,359 ± 0,017	35,90 ± 1,73	35,41	− 1,38
15	0	0	0	0,351 ± 0,019	35,10 ± 1,91	34,79	− 0,88
16	0	0	0	0,350 ± 0,017	34,95 ± 1,71	34,79	− 0,46
17	0	0	0	0,346 ± 0,016	34,60 ± 1,60	34,79	0,56

Tất cả các tham số có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) được bao gồm trong mô hình hồi quy bậc hai rút gọn về hiệu suất tải LEV sau đây:

$$Y_{\text{LEV-LDH}} = 2,25X_1 + 1,40X_2 + 1,89X_3 - 3,06X_1^2 - 1,30X_2^2 - 1,27X_3^2 + 1,20X_1X_3 + 34,79$$

Các giá trị hệ số trong mô hình hồi quy bậc hai cho thấy các tham số X_1 , X_2 , X_3 và X_1X_3 ảnh hưởng tích cực đối với hiệu suất tải LEV vì làm tăng giá trị Y ; trong khi đó, các tham số X_1^2 , X_2^2 , X_3^2 lại thể hiện ảnh hưởng tiêu cực đối với hiệu suất tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH do làm giảm giá trị Y .

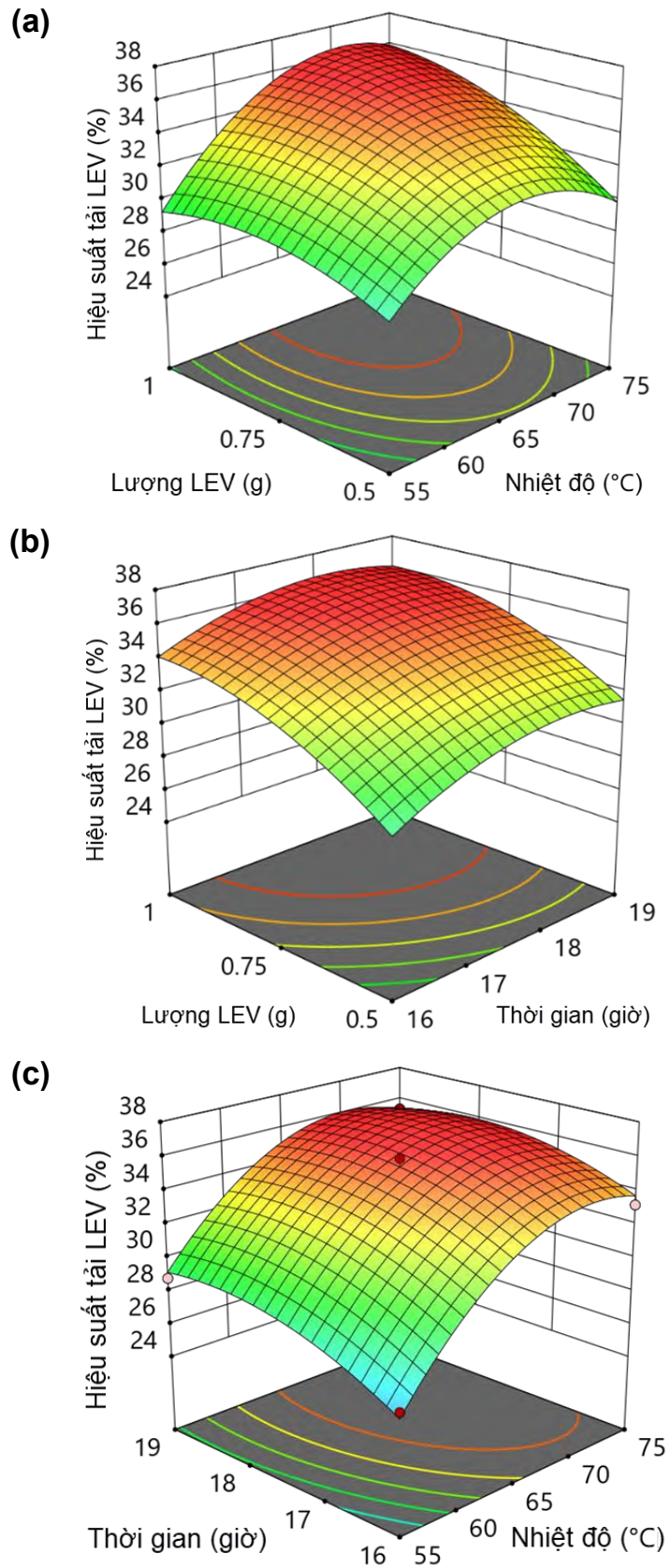
Bảng 3.3. Phân tích phương sai ANOVA cho mô hình đáp ứng bề mặt bậc hai về hiệu suất tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH

Nguồn	SS	df	MS	F	p
Mô hình	211,15	9	23,46	66,58	< 0,0001
X ₁	50,78	1	50,78	144,12	< 0,0001
X ₂	19,50	1	19,50	55,35	0,0001
X ₃	35,65	1	35,65	101,17	< 0,0001
X ₁ ²	25,02	1	25,02	70,99	< 0,0001
X ₂ ²	4,50	1	4,50	12,78	0,0090
X ₃ ²	4,29	1	4,29	12,18	0,0101
X ₁ X ₂	1,19	1	1,19	3,37	0,1091*
X ₁ X ₃	11,57	1	11,57	32,83	0,0007
X ₂ X ₃	0,39	1	0,39	1,10	0,3295*
Phần dư	2,47	7	0,3524	—	—
Sự thiếu phù hợp	2,33	5	0,4670	7,09	0,1282
Lỗi thuần túy	0,1317	2	0,0658	—	—
Tổng chỉnh sửa	213,62	16	—	—	—

Ghi chú: SS - Tổng bình phương; MS - Trung bình bình phương; df - Bậc tự do; Yêu cầu của sự thiếu phù hợp - $p > 0,05$; Mong muốn độ chính xác đầy đủ > 4).

* Không có ý nghĩa thống kê; Độ chính xác đầy đủ = 24,56; CV% = 1,89; $R^2 = 0,9885$; R^2 dự đoán = 0,8496; R^2 điều chỉnh = 0,9736;

Đồ thị bề mặt đáp ứng trên Hình 3.9 cho thấy, nhiệt độ có ảnh hưởng lớn nhất đến hiệu quả tải LEV vào cấu trúc của ZnAl-LDH. Hiệu suất tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH tăng khi nhiệt độ tăng từ 55 đến 70,33 °C, thời gian phản ứng tăng từ 16 đến 18,05 giờ và lượng LEV ban đầu tăng từ 0,5 đến 0,9956 g. Hiệu suất tải LEV giảm khi nhiệt độ phản ứng cao hơn 70,33 °C và thời gian phản ứng dài 18,05 giờ. Như vậy, để đạt được hiệu suất tải LEV tối đa các yếu tố: nhiệt độ, thời gian và lượng LEV ban đầu được chọn lần lượt là 70 °C, 18 giờ và 1,0 g LEV là các giá trị cực trị địa phương.



Hình 3.9. Đồ thị bề mặt đáp ứng của hiệu suất tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH, tương tác giữa (a) lượng LEV với nhiệt độ tại thời gian 18 giờ, $p < 0,05$; (b) lượng LEV với thời gian tại nhiệt độ 70 °C, $p > 0,05$ và (c) thời gian với nhiệt độ tại lượng LEV 1,0 g, $p > 0,05$

3.2.2. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm tải CIP vào cấu trúc ZnAl-LDH

Ma trận thiết kế mô hình hồi quy bậc 2 và kết quả mô hình hóa thực nghiệm hiệu suất tải CIP được trình bày trong Bảng 3.4. Sai số tương đối giữa hiệu suất tải CIP thực nghiệm và hiệu suất tải dự đoán từ mô hình hồi quy bậc hai tại mỗi điểm thử nghiệm nằm trong giới hạn chấp nhận ($\leq \pm 5\%$). Kết quả phân tích phương sai ANOVA, các giá trị hệ số của mô hình hồi quy bậc hai về hiệu suất tải CIP và đồ thị bề mặt đáp ứng về hiệu suất tải CIP lên ZnAl-LDH được trình bày trong Bảng 3.5 và Hình 3.10.

Bảng 3.4. Ma trận và kết quả trong mô hình hóa thực nghiệm tải CIP vào cấu trúc ZnAl-LDH

STT	Biến độc lập			CIP-LDH			Sai số tương đối (%)
	Nhiệt độ (X ₁)	Thời gian (X ₂)	Lượng thuốc (X ₃)	Kết quả thí nghiệm (giá trị chính ± SD, n=3)		Hiệu suất tải dự đoán (%)	
				Lượng CIP trong sản phẩm (mg/mg)	Hiệu suất tải (%)		
1	− 1	− 1	− 1	0,311 ± 0,015	31,13 ± 1,50	31,09	− 0,14
2	1	− 1	− 1	0,315 ± 0,016	31,52 ± 1,63	31,54	0,07
3	− 1	1	− 1	0,314 ± 0,015	31,38 ± 1,45	31,28	− 0,33
4	1	1	− 1	0,323 ± 0,016	32,27 ± 1,58	32,23	− 0,11
5	− 1	− 1	1	0,380 ± 0,018	38,00 ± 1,78	38,04	0,09
6	1	− 1	1	0,391 ± 0,015	39,09 ± 1,46	39,19	0,25
7	− 1	1	1	0,391 ± 0,015	39,13 ± 1,49	39,11	− 0,07
8	1	1	1	0,407 ± 0,016	40,71 ± 1,55	40,75	0,11
9	− 1	0	0	0,352 ± 0,013	35,20 ± 1,34	35,33	0,35
10	1	0	0	0,365 ± 0,017	36,50 ± 1,66	36,38	− 0,33
11	0	− 1	0	0,355 ± 0,017	35,47 ± 1,75	35,36	− 0,33
12	0	1	0	0,361 ± 0,016	36,12 ± 1,63	36,24	0,32
13	0	0	− 1	0,335 ± 0,015	33,53 ± 1,52	33,69	0,48
14	0	0	1	0,416 ± 0,019	41,58 ± 1,92	41,43	− 0,36
15	0	0	0	0,370 ± 0,019	37,00 ± 1,91	36,90	− 0,27
16	0	0	0	0,369 ± 0,015	36,90 ± 1,53	36,90	0,02
17	0	0	0	0,368 ± 0,014	36,82 ± 1,43	36,90	0,22

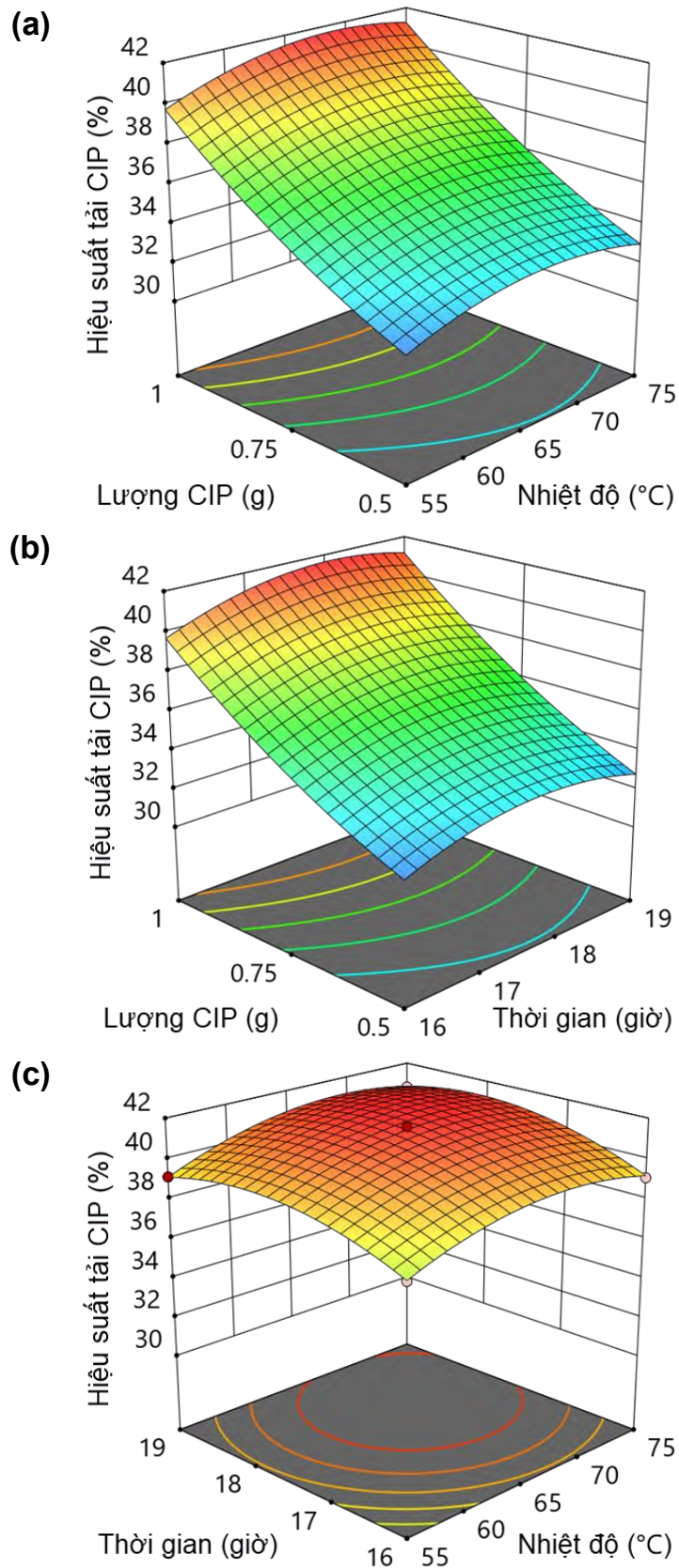
Như đã trình bày trong Bảng 3.5, kiểm định F của mô hình = 856,51 ($p < 0,0001$) và giá trị CV = 0,41% cho thấy mô hình rất có ý nghĩa và độ tin cậy của kết quả thí nghiệm rất cao. Khoảng 99,91% sự thay đổi trong thí nghiệm có thể được giải thích bằng mô hình ($R^2 = 0,9991$). Kết quả dự đoán từ mô hình hoàn toàn phù hợp với kết quả thực nghiệm (R^2 dự đoán = 0,9933 và R^2 điều chỉnh = 0,9979). Ngoài ra, mô hình hồi quy bậc hai phù hợp cho tất cả dữ liệu (kiểm định cho sự thiếu phù hợp của mô hình, $p > 0,05$) và mô hình có thể được sử dụng để điều hướng không gian thiết kế (chỉ số độ chính xác đầy đủ = 92,06).

Bảng 3.5. Phân tích phương sai ANOVA cho mô hình đáp ứng bề mặt bậc hai về hiệu suất tải CIP vào cấu trúc ZnAl-LDH

Nguồn	SS	df	MS	F	p
Mô hình	165,32	9	18,37	856,51	< 0,0001
X ₁	2,76	1	2,76	128,52	< 0,0001
X ₂	1,94	1	1,94	90,27	< 0,0001
X ₃	149,61	1	149,61	6976,17	< 0,0001
X ₁ ²	2,95	1	2,95	137,71	< 0,0001
X ₂ ²	3,27	1	3,27	152,52	< 0,0001
X ₃ ²	1,15	1	1,15	53,61	0,0002
X ₁ X ₂	0,1225	1	0,1225	5,71	0,0482
X ₁ X ₃	0,2415	1	0,2415	11,26	0,0122
X ₂ X ₃	0,3828	1	0,3828	17,85	0,0039
Phần dư	0,1501	7	0,0214		
Sự thiếu phù hợp	0,1339	5	0,0268	3,29	0,2493
Lỗi thuần túy	0,0163	2	0,0081		
Tổng chỉnh sửa	165,47	16			

Ghi chú: SS - Tổng bình phương; MS - Trung bình bình phương; df - Bậc tự do; Yêu cầu của sự thiếu phù hợp - $p > 0,05$; Mong muốn độ chính xác đầy đủ > 4).

Độ chính xác đầy đủ = 92,06; CV% = 0,41; $R^2 = 0,9991$; R^2 dự đoán = 0,9933; R^2 điều chỉnh = 0,9979



Hình 3.10. Đồ thị bề mặt đáp ứng của hiệu suất tải CIP vào cấu trúc ZnAl-LDH, tương tác giữa (a) lượng CIP với nhiệt độ tại thời gian 18 giờ ($p < 0,05$); (b) lượng CIP với thời gian tại nhiệt độ 70 °C ($p < 0,05$) và (c) thời gian với nhiệt độ tại lượng CIP 1,0 g ($p < 0,05$).

Kết quả từ Bảng 3.5 cũng cho thấy tất các tham số (X_1 , X_2 , X_3 , X_1X_2 , X_1X_3 , X_2X_3 , X_1^2 , X_2^2 , X_3^2) đều có ảnh hưởng đáng kể đến hiệu suất tải CIP ($p < 0,05$). Mô hình hồi quy bậc hai về hiệu suất tải CIP như sau:

$$Y_{\text{CIP-LDH}} = 0,53X_1 + 0,44X_2 + 3,87X_3 - 1,05X_1^2 - 1,10X_2^2 + 0,66X_3^2 + 0,12X_1X_2 + 0,17X_1X_3 + 0,22X_2X_3 + 36,90$$

Mô hình hồi quy bậc hai cho thấy các tham số X_1 , X_2 , X_3 , X_3^2 , X_1X_2 , X_1X_3 và X_2X_3 tác động tích cực, trong khi, các tham số X_1^2 và X_2^2 thể hiện tác động tiêu cực đối với hiệu suất tải CIP. Thứ tự ảnh hưởng của các biến độc lập để tăng hiệu quả tải CIP lên ZnAl-LDH là $X_3 \gg X_1 > X_2$, trong khi thứ tự của các biến tương tác là $X_2X_3 > X_1X_3 > X_1X_2$.

Đồ thị bề mặt đáp ứng 3D về hiệu suất tải CIP (Hình 3.10) cho thấy hiệu suất tải CIP tăng khi nhiệt độ tăng từ 55 đến 69,74 °C, thời gian phản ứng tăng từ 16 đến 17,99 giờ và lượng CIP ban đầu tăng từ 0,5 đến 1,0 g. Tuy nhiên, nhiệt độ phản ứng > 70 °C và thời gian phản ứng > 18 giờ đã làm giảm hiệu suất tải CIP vào cấu trúc ZnAl-LDH. Vì vậy, các yếu tố bao gồm nhiệt độ, thời gian và lượng CIP ban đầu được chọn lần lượt là 70 °C, 18 giờ và 1,0 g để đạt được hiệu suất tải CIP tối đa trong phạm vi khảo sát.

3.2.3. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm tải SAL vào cấu trúc ZnAl-LDH

Các kết quả thực nghiệm tải SAL vào cấu trúc ZnAl-LDH được thực hiện theo thiết kế CCD và kết quả dự đoán từ mô hình hồi quy bậc hai được trình bày trong Bảng 3.6 (sai số tương đối nằm trong giới hạn chấp nhận $\leq \pm 5\%$).

Kết quả phân tích phương sai ANOVA cho mô hình đáp ứng bề mặt bậc hai và đồ thị bề mặt đáp ứng về hiệu suất tải SAL lên ZnAl-LDH được trình bày trong Bảng 3.7 và trên Hình 3.11. Kiểm định F và giá trị CV trình bày trong Bảng 3.7 cho thấy mô hình rất có ý nghĩa và độ tin cậy của kết quả thí nghiệm rất cao. Khoảng 97,93% sự thay đổi trong thí nghiệm có thể được giải thích bằng mô hình ($R^2 = 0,9793$) và sự khác biệt giữa R^2 dự đoán với R^2 điều chỉnh $< 0,20$. Kiểm định sự thiếu phù hợp của mô hình là 3,36 ($p > 0,05$) và độ chính xác đầy đủ > 4 , điều này cho thấy mô hình phù hợp cho tất cả dữ liệu và có thể được sử dụng để điều hướng không gian thiết kế. Các tham số có tác động đáng kể đến hiệu suất tải SAL vào cấu trúc của ZnAl-LDH ($p < 0,05$) bao gồm biến tuyến tính (X_1 , X_2 , X_3), tương tác phụ thuộc lẫn nhau (X_1X_3) và các tham số bậc hai (X_1^2 , X_2^2). Ngược lại, các số hạng X_3^2 , X_1X_2 và

X_2X_3 không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) đối với hiệu suất tải SAL. Thứ tự ảnh hưởng của các biến độc lập để tăng hiệu quả tải SAL lên ZnAl-LDH là $X_1 > X_3 > X_2$.

Bảng 3.6. Ma trận và kết quả trong mô hình hóa thực nghiệm tải SAL vào cấu trúc ZnAl-LDH

STT	Biến độc lập			SAL-LDH			Sai số tương đối (%)
	Nhiệt độ (X ₁)	Thời gian (X ₂)	Lượng thuốc (X ₃)	Kết quả thí nghiệm (giá trị chính ± SD, n=3)		Hiệu suất tải dự đoán (%)	
				Lượng SAL trong sản phẩm (mg/mg)	Hiệu suất tải (%)		
1	− 1	− 1	− 1	0,358 ± 0,018	35,82 ± 1,81	36,51	1,88
2	1	− 1	− 1	0,402 ± 0,016	40,23 ± 1,60	40,36	0,32
3	− 1	1	− 1	0,406 ± 0,019	40,57 ± 1,93	40,40	− 0,43
4	1	1	− 1	0,427 ± 0,020	42,74 ± 2,01	42,74	0,01
5	− 1	− 1	1	0,388 ± 0,019	38,76 ± 1,92	38,82	0,16
6	1	− 1	1	0,459 ± 0,019	45,86 ± 1,94	46,09	0,50
7	− 1	1	1	0,418 ± 0,017	41,77 ± 1,85	41,70	− 0,17
8	1	1	1	0,481 ± 0,017	48,08 ± 1,67	47,45	− 1,33
9	− 1	0	0	0,422 ± 0,018	42,22 ± 1,78	41,71	− 1,21
10	1	0	0	0,462 ± 0,017	46,24 ± 1,66	46,51	0,57
11	0	− 1	0	0,458 ± 0,019	45,79 ± 1,85	44,69	− 2,46
12	0	1	0	0,465 ± 0,021	46,45 ± 2,09	47,32	1,83
13	0	0	− 1	0,454 ± 0,024	45,38 ± 2,44	44,73	− 3,68
14	0	0	1	0,478 ± 0,017	47,83 ± 1,66	48,24	0,85
15	0	0	0	0,470 ± 0,017	47,03 ± 1,73	47,42	0,82
16	0	0	0	0,469 ± 0,019	46,94 ± 1,92	47,42	1,01
17	0	0	0	0,478 ± 0,021	47,82 ± 2,10	47,42	− 0,85

Tất cả các số hạng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) được bao gồm trong mô hình hồi quy bậc hai rút gọn về hiệu suất tải SAL sau đây:

$$Y_{\text{SAL-LDH}} = 2,40X_1 + 1,32X_2 + 1,76X_3 - 3,31X_1^2 - 1,42X_2^2 + 0,85X_1X_3 + 47,42$$

Mô hình hồi quy bậc 2 cho thấy các tham số X_1 , X_2 , X_3 và X_1X_3 tác động tích cực, trong khi X_1^2 và X_2^2 thể hiện tác động tiêu cực đối với hiệu suất tải SAL.

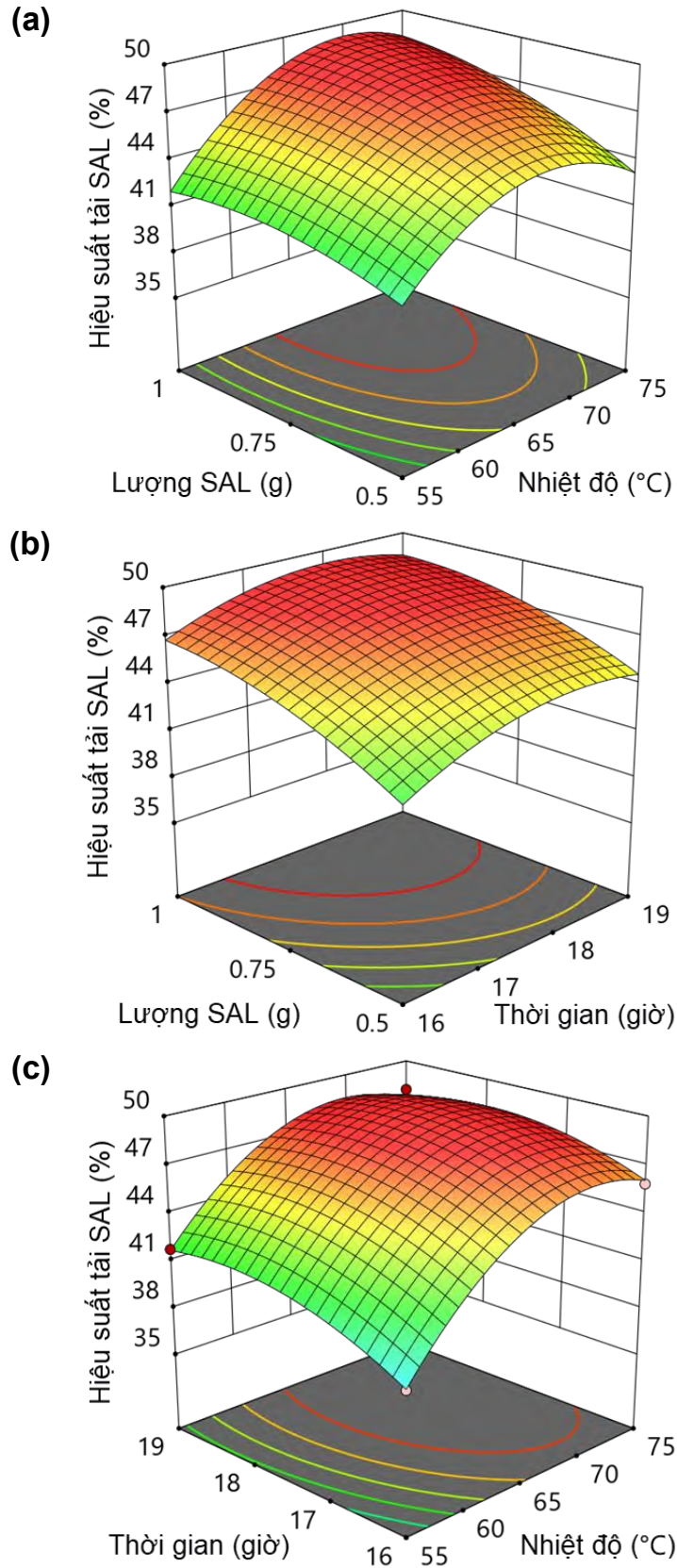
Bảng 3.7. Phân tích phương sai ANOVA cho mô hình đáp ứng bề mặt bậc hai về hiệu suất tải SAL vào cấu trúc ZnAl-LDH

Nguồn	SS	df	MS	F	p
Mô hình	208,85	9	23,21	36,84	< 0,0001
X_1	57,65	1	57,65	91,51	< 0,0001
X_2	17,29	1	17,29	27,45	0,0012
X_3	30,84	1	30,84	48,95	0,0002
X_1^2	29,34	1	29,34	46,57	0,0002
X_2^2	5,40	1	5,40	8,57	0,0221
X_3^2	2,34	1	2,34	3,71	0,0954*
X_1X_2	1,15	1	1,15	1,82	0,2191*
X_1X_3	5,83	1	5,83	9,26	0,0188
X_2X_3	0,52	1	0,52	0,82	0,3959*
Phần dư	4,41	7	0,6300		
Sự thiếu phù hợp	3,94	5	0,7882	3,36	0,2450
Lỗi thuần túy	0,4689	2	0,2344		
Tổng chỉnh sửa	213,26	16			

Ghi chú: SS - Tổng bình phương; MS - Trung bình bình phương; df - Bậc tự do; Yêu cầu của sự thiếu phù hợp - $p > 0,05$; Mong muốn độ chính xác đầy đủ > 4).

* Không có ý nghĩa thống kê; Độ chính xác đầy đủ = 19,28; CV% = 1,80; $R^2 = 0,9793$; R^2 dự đoán = 0,8302; R^2 điều chỉnh = 0,9527

Đồ thị bề mặt đáp ứng 3D về hiệu suất tải SAL vào cấu trúc của ZnAl-LDH (Hình 3.11) cho thấy hiệu suất tải SAL tăng khi nhiệt độ tăng từ 55 đến 69,98 °C; thời gian phản ứng tăng từ 16 đến 17,96 giờ và lượng SAL ban đầu tăng từ 0,5 đến 0,9999 g. Tuy nhiên, nhiệt độ phản ứng > 70 °C và thời gian phản ứng > 18 giờ đã làm giảm hiệu suất tải SAL. Như vậy trong phạm vi khảo sát tại điều kiện nhiệt độ 70°C, thời gian phản ứng 18 giờ và lượng SAL ban đầu 1,0 g sẽ đạt được hiệu suất tải SAL tối đa.



Hình 3.11. Đồ thị bề mặt đáp ứng của hiệu suất tải SAL vào cấu trúc ZnAl-LDH, tương tác giữa (a) lượng SAL với nhiệt độ tại thời gian 18 giờ ($p < 0,05$); (b) lượng SAL với thời gian tại nhiệt độ 70 °C ($p > 0,05$) và (c) thời gian với nhiệt độ tại lượng SAL 1,0 g ($p > 0,05$)

3.2.4. Thiết kế và tối ưu hóa thực nghiệm tải IBU vào cấu trúc ZnAl-LDH

Bảng 3.8 trình bày ma trận thiết kế mô hình hồi quy bậc 2 và kết quả mô hình hóa thực nghiệm hiệu suất tải IBU. Tại mỗi điểm thử nghiệm, kết quả hiệu suất tải IBU thực nghiệm rất gần với hiệu suất tải dự đoán, sai số tương đối $\leq \pm 5\%$.

Bảng 3.8. Ma trận và kết quả trong mô hình hóa thực nghiệm tải IBU vào cấu trúc ZnAl-LDH

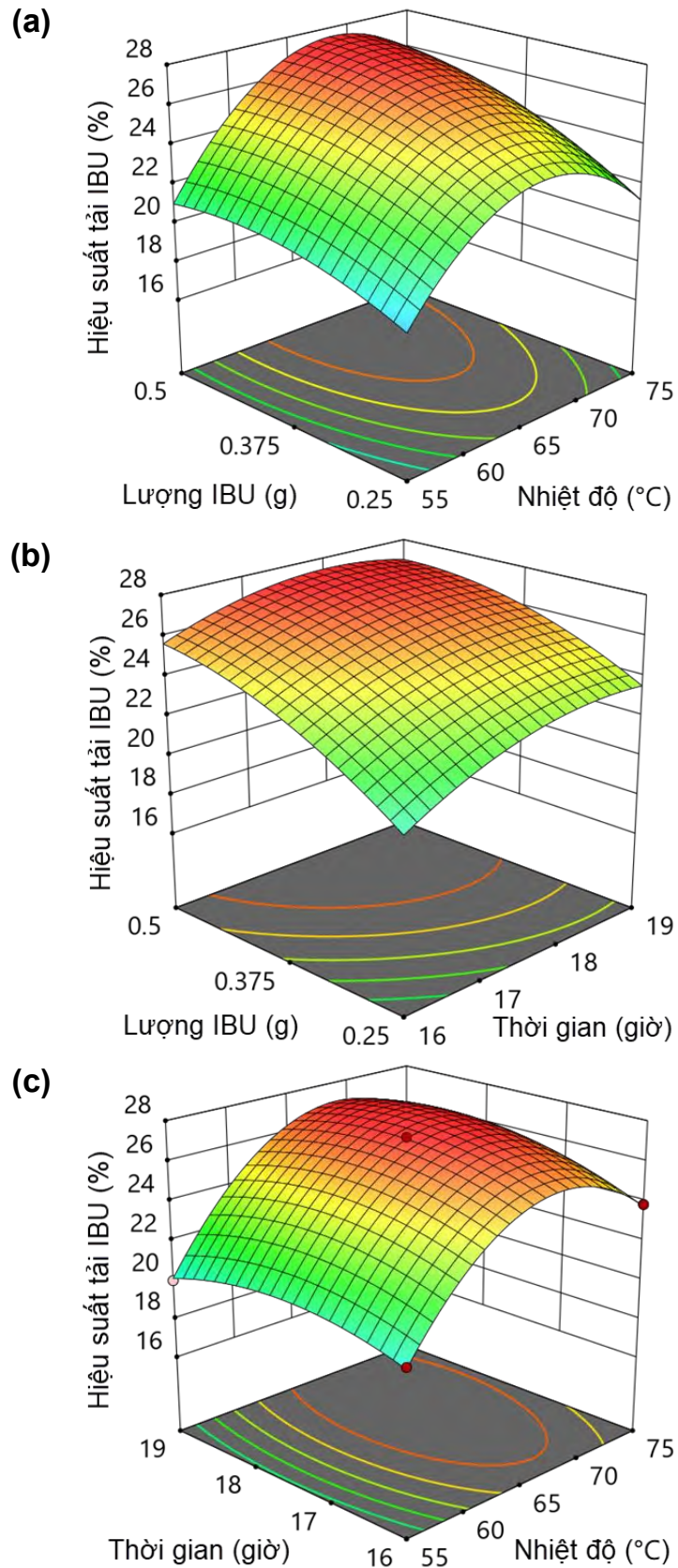
STT	Biến độc lập			IBU-LDH			Sai số tương đối (%)
	Nhiệt độ (X ₁)	Thời gian (X ₂)	Lượng thuốc (X ₃)	Kết quả thí nghiệm (giá trị chính ± SD, n=3)		Hiệu suất tải dự đoán (%)	
				Lượng IBU trong sản phẩm (mg/mg)	Hiệu suất tải (%)		
1	− 1	− 1	− 1	0,173 ± 0,015	17,33 ± 1,47	17,12	− 1,23
2	1	− 1	− 1	0,182 ± 0,016	18,20 ± 1,64	18,06	− 0,79
3	− 1	1	− 1	0,187 ± 0,016	18,71 ± 1,56	18,77	0,32
4	1	1	− 1	0,214 ± 0,015	21,40 ± 1,54	21,46	0,27
5	− 1	− 1	1	0,202 ± 0,016	20,20 ± 1,64	20,11	− 0,47
6	1	− 1	1	0,239 ± 0,015	23,87 ± 1,47	23,77	− 0,41
7	− 1	1	1	0,200 ± 0,016	20,00 ± 1,57	20,11	0,52
8	1	1	1	0,254 ± 0,013	25,35 ± 1,34	25,52	0,68
9	− 1	0	0	0,208 ± 0,012	20,82 ± 1,19	20,96	0,67
10	1	0	0	0,241 ± 0,017	24,13 ± 1,68	24,14	0,04
11	0	− 1	0	0,238 ± 0,015	23,81 ± 1,45	24,35	2,24
12	0	1	0	0,264 ± 0,016	26,45 ± 1,60	26,05	− 1,52
13	0	0	− 1	0,233 ± 0,014	23,34 ± 1,36	23,58	1,00
14	0	0	1	0,272 ± 0,014	27,19 ± 1,41	27,10	− 0,32
15	0	0	0	0,263 ± 0,014	26,31 ± 1,36	26,24	− 0,27
16	0	0	0	0,261 ± 0,014	26,05 ± 1,41	26,24	0,73
17	0	0	0	0,267 ± 0,011	26,66 ± 1,10	26,24	− 1,60

Kết quả phân tích phương sai ANOVA và các giá trị hệ số của mô hình hồi quy bậc hai về hiệu suất tải IBU được trình bày trong Bảng 3.9. Mô hình hồi quy bậc 2 rất có ý nghĩa (F của mô hình = 147,87; $p < 0,0001$) và độ tin cậy của kết quả thí nghiệm rất cao ($CV = 1,55\%$). Hệ số xác định $R^2 = 0,9948$, ngụ ý 99,48% sự thay đổi trong thí nghiệm có thể được giải thích bằng mô hình. Sự chênh lệch giữa R^2 dự đoán với R^2 điều chỉnh $< 0,20$, cho thấy kết quả dự đoán từ mô hình rất tương thích với kết quả thực nghiệm. Ngoài ra, kiểm định cho sự thiếu phù hợp của mô hình và chỉ số độ chính xác đầy đủ chỉ ra rằng mô hình hồi quy bậc hai phù hợp cho tất cả dữ liệu và có thể được sử dụng để điều hướng không gian thiết kế.

Bảng 3.9. Phân tích phương sai ANOVA cho mô hình đáp ứng bề mặt bậc hai về hiệu suất tải IBU vào cấu trúc ZnAl-LDH

Nguồn	SS	df	MS	F	p
Mô hình	168,22	9	18,69	147,87	< 0,0001
X ₁	25,25	1	25,25	199,76	< 0,0001
X ₂	7,23	1	7,23	57,16	0,0001
X ₃	31,08	1	31,08	245,90	< 0,0001
X ₁ ²	36,49	1	36,49	288,70	< 0,0001
X ₂ ²	2,87	1	2,87	22,73	0,002
X ₃ ²	2,17	1	2,17	17,19	0,0043
X ₁ X ₂	1,53	1	1,53	12,11	0,0103
X ₁ X ₃	3,73	1	3,73	29,48	0,001
X ₂ X ₃	1,36	1	1,36	10,77	0,0135
Phần dư	0,8848	7	0,1264		
Sự thiếu phù hợp	0,6974	5	0,1395	1,49	0,4484
Lỗi thuần túy	0,1874	2	0,0937		
Tổng chỉnh sửa	169,10	16			

Ghi chú: SS - Tổng bình phương; MS - Trung bình bình phương; df - Bậc tự do; Yêu cầu của sự thiếu phù hợp - $p > 0,05$; Mong muốn độ chính xác đầy đủ > 4). Độ chính xác đầy đủ = 36,61; $CV\% = 1,55$; $R^2 = 0,9948$; R^2 dự đoán = 0,9662; R^2 điều chỉnh = 0,9880



Hình 3.12. Đồ thị bề mặt đáp ứng của hiệu suất tải IBU vào cấu trúc ZnAl-LDH, tương tác giữa (a) lượng IBU với nhiệt độ tại thời gian 18 giờ ($p < 0,05$); (b) lượng IBU với thời gian tại nhiệt độ 70 °C ($p < 0,05$) và (c) thời gian với nhiệt độ tại lượng IBU 0,5 g ($p < 0,05$).

Như đã thấy trong Bảng 3.9 tất các tham số (X_1 , X_2 , X_3 , X_1X_2 , X_1X_3 , X_2X_3 , X_1^2 , X_2^2 , X_3^2) đều có ảnh hưởng đáng kể đến hiệu suất tải IBU ($p < 0,05$). Mô hình hồi quy bậc hai về hiệu suất tải IBU như sau:

$$Y_{\text{IBU-LDH}} = 1,59X_1 + 0,85X_2 + 1,76X_3 - 3,69X_1^2 - 1,04X_2^2 - 0,90X_3^2 + 0,44X_1X_2 + 0,68X_1X_3 - 0,41X_2X_3 + 26,24$$

Mô hình hồi quy bậc 2 cho thấy các tham số X_1 , X_2 , X_3 , X_1X_2 và X_1X_3 tác động tích cực, trong khi, các tham số X_1^2 , X_2^2 , X_3^2 và X_2X_3 tác động tiêu cực đối với hiệu suất tải IBU. Như vậy, tham số X_1 , X_2 , X_3 , X_1X_2 và X_1X_3 làm tăng giá trị Y và các tham số X_1^2 , X_2^2 , X_3^2 và X_2X_3 làm giảm giá trị Y. Thứ tự ảnh hưởng của các biến độc lập để tăng hiệu quả tải IBU lên ZnAl-LDH là $X_3 > X_1 > X_2$, trong khi thứ tự của các biến tương tác là $X_1X_3 > X_1X_2 > X_2X_3$.

Đồ thị bề mặt đáp ứng 3D về hiệu suất tải IBU (Hình 3.12) cho thấy hiệu suất tải IBU tăng khi nhiệt độ tăng từ 55 đến 69 °C, thời gian phản ứng tăng từ 16 đến 17,93 giờ và lượng IBU ban đầu tăng từ 0,25 đến 0,4999 g. Tuy nhiên, hiệu suất tải IBU giảm khi nhiệt độ phản ứng cao hơn 70 °C và thời gian phản ứng dài hơn 18 giờ. Như vậy, 18 giờ, 70°C và 0,5 g IBU ban đầu lần lượt là nhiệt độ, thời gian và lượng IBU được chọn để đạt được hiệu suất tải tối đa trong điều kiện được khảo sát.

3.2.5. Kiểm tra các điều kiện tối ưu

Các mẫu LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH được tổng hợp sử dụng các điều kiện (nhiệt độ, thời gian và lượng thuốc ban đầu) đã chọn. Kết quả trong Bảng 3.10 cho thấy hiệu suất tải LEV, CIP, SAL và IBU thực tế không quá khác biệt so với hiệu suất tải các thuốc này dự đoán từ các mô hình hồi quy bậc hai. Sai số tương đối của hiệu suất tải các thuốc $\leq \pm 5\%$, do đó, các điều kiện tối ưu đã được xác nhận.

Bảng 3.10. Hiệu suất tải các thuốc vào cấu trúc ZnAl-LDH sử dụng các điều kiện tối ưu

Tên các thuốc (nhiệt độ-thời gian- khối lượng)	Hiệu suất tải thuốc dự đoán từ mô hình hồi quy bậc 2 (%)	Hiệu suất tải thuốc thực (%)	Sai số tương đối (%)
LEV (70°C-18h-1,0g)	36,56	35,35 ± 1,07	3,31
CIP (70°C-18h-1,0g)	41,63	41,89 ± 1,18	- 0,62
SAL (70°C-18h-1,0g)	49,18	48,00 ± 1,14	2,40
IBU (70°C-18h-0,5g)	27,42	27,51 ± 0,68	- 0,33

Kết quả về hiệu suất tải thuốc lên LDH của nghiên cứu này phù hợp với các báo cáo trước đây, khoảng 41,7–50,3% CIP; 23,74% IBU và 41,7% LEV đã được tải thành công tương ứng lên ZnAl-LDH, ZnAlEu-LDH và MgAl-LDH [33, 39, 98]. Hiệu suất tải thuốc lên LDH tùy thuộc vào phương pháp tổng hợp LDH và loại thuốc. Hiệu suất tải acetyl salicylic acid (dẫn xuất của SAL) lên ZnAl-LDH đạt khoảng 32% [99]. Nghiên cứu của Meng cùng cộng sự (2015) đã công bố khoảng 26,4% acetyl salicylic acid được tải lên ZnAl-LDH tổng hợp theo phương pháp đồng kết tủa và 28,9% acetyl salicylic acid được tải lên ZnAl-LDH tổng hợp theo phương pháp tái tạo cấu trúc [100]. Một nghiên cứu khác đã công bố khoảng 23,6% salicylate được tải lên MgAl-LDH [101].

3.3. Phân tích đặc trưng của vật liệu

3.3.1. Thành phần phần trăm các nguyên tố hóa học

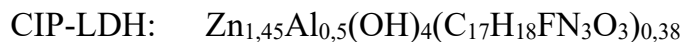
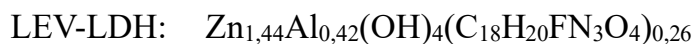
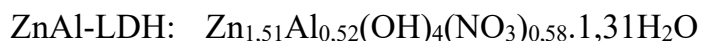
Bảng 3.11 trình bày kết quả phân tích thành phần phần trăm các nguyên tố trong các mẫu ZnAl-LDH, LEV-LDH (35,35% LEV-C₁₈H₂₀FN₃O₄), CIP-LDH (41,89% CIP-C₁₇H₁₈FN₃O₃), SAL-LDH (48,00% SAL-C₇H₆O₃) và IBU-LDH (27,51% IBU-C₁₃H₁₈O₂).

Bảng 3.11. Thành phần phần trăm các nguyên tố hóa học trong mẫu ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH

Mẫu		Nguyên tố (%)						
		Zn	Al	O	C hữu cơ	N	H	F
ZnAl-LDH	KQ	40,79	5,74	46,57	–	3,37	3,32	–
	CT	40,79	5,74	46,57	–	3,37	2,73	–
LEV-LDH	KQ	34,76	4,24	30,83	21,15	4,11	3,45	1,86
	CT	34,76	4,24	29,95	21,15	4,20	3,44	1,86
CIP-LDH	KQ	35,58	5,04	33,40	20,83	–	5,09	–
	CT	35,58	5,04	33,40	20,83	–	4,53	–
SAL-LDH	KQ	31,48	3,92	32,32	29,21	–	3,10	–
	CT	31,48	3,92	33,40	29,21	–	3,13	–
IBU-LDH	KQ	31,67	4,48	26,58	25,79	5,31	3,81	2,40
	CT	31,67	4,48	27,51	25,79	5,31	3,62	2,40

KQ: Kết quả phân tích từ mẫu thật; CT: Kết quả tính từ công thức

Dựa trên kết quả phân tích phần trăm nguyên tố cũng như nguyên tắc cân bằng điện tích, các công thức hóa học đề nghị như sau:



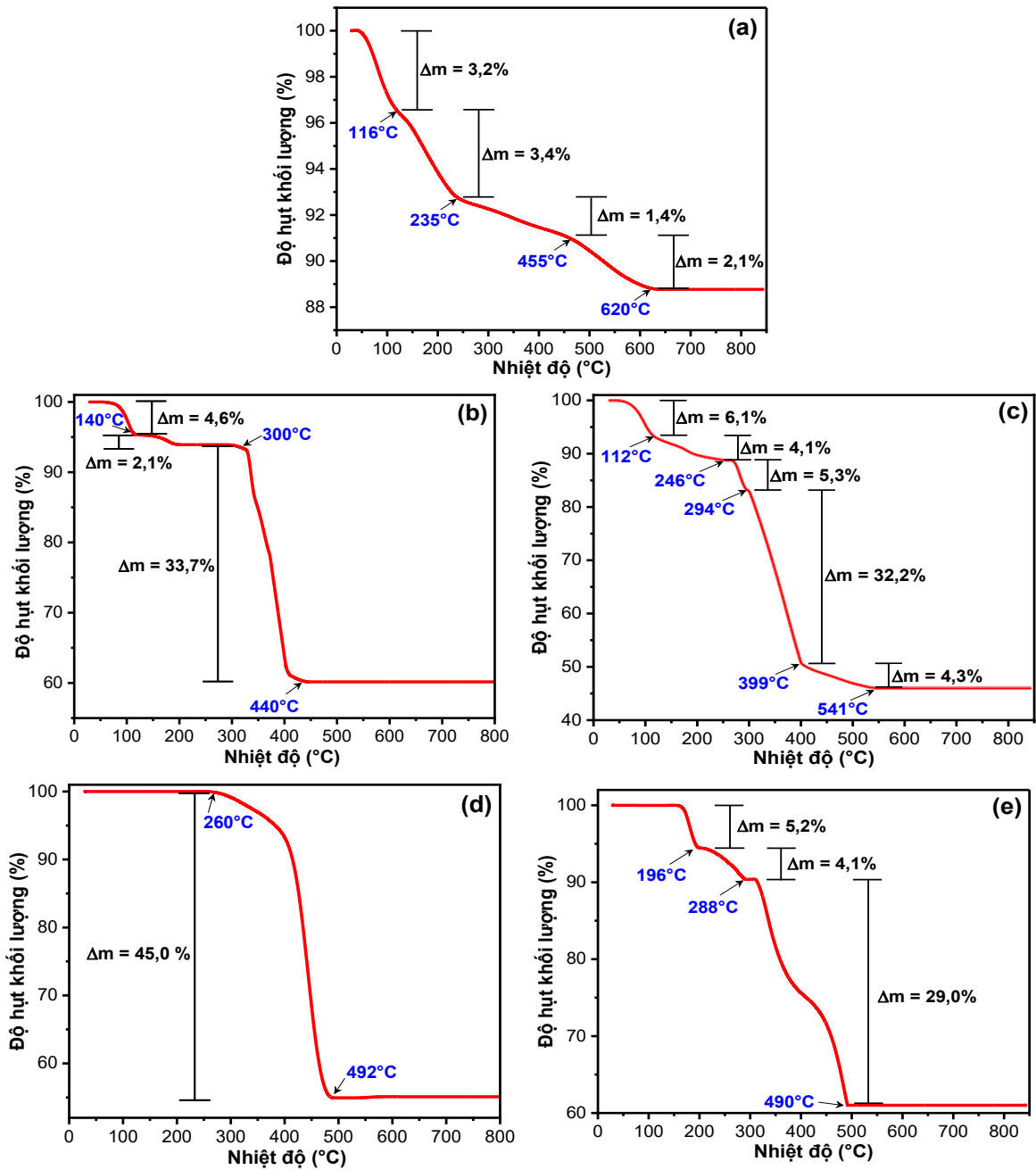
Kết quả tính thành phần phần trăm các nguyên tố dựa trên các công thức hóa học đã đề nghị rất phù hợp với kết quả phân tích trên các mẫu thực tế, điều này khẳng định công thức hóa học đã đề nghị là phù hợp.

3.3.2. Phân tích nhiệt trọng lượng

Hình 3.13 biểu diễn kết quả phân tích trọng lượng của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH. Kết quả phân tích nhiệt trọng lượng trên Hình 3.13b cho thấy LEV-LDH có 3 lần giảm khối lượng. Độ hụt khối lượng 4,6% tại 140 °C và 2,1% tại 300 °C tương ứng với sự mất nước trên bề mặt và mất nước nằm trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ kiểu brucite. Độ hụt khối lượng thứ ba là 33,7% tại 440 °C xảy ra do sự phân hủy LEV nằm trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ của ZnAl-LDH.

Kết quả phân tích nhiệt trọng lượng cho thấy CIP-LDH có 5 lần giảm khối lượng (Hình 3.13c). Độ hụt 6,1% khối lượng tại nhiệt độ 112 °C là do sự giải hấp các phân tử nước hấp phụ trên bề mặt. Độ hụt 4,1% khối lượng tại nhiệt độ 246 °C là do sự loại bỏ nước nằm trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ của ZnAl-LDH. Sự giảm trọng lượng tiếp theo là 5,3% tại 294 °C; 32,2% tại 399 °C và 4,3% tại 541 °C là do sự phân hủy của CIP nằm trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ của ZnAl-LDH [102, 103].

Như đã thấy trên Hình 3.13d, khoảng 45% khối lượng của SAL-LDH bị giảm trong khoảng nhiệt độ từ 260 – 492 °C. Sự hụt khối lượng này chủ yếu là do sự phân hủy của SAL nằm trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ của ZnAl-LDH. Khoảng nhiệt độ này cao hơn nhiệt độ phân hủy của SAL 150 – 200 °C [104] có thể là do salicylic acid trong không gian giữa các lớp LDH được ổn định nhiệt hơn so với salicylic acid ở trạng thái tự do [101].



Hình 3.13. *Giản đồ phân tích nhiệt trọng lượng của (a) LDH, (b) LEV-LDH, (c) CIP-LDH, (d) SAL-LDH và (e) IBU-LDH*

Hình 3.13e thể hiện kết quả phân tích nhiệt trọng lượng của IBU-LDH. Kết quả phân tích cho thấy IBU-LDH có 3 lần giảm trọng lượng. Độ hụt khối lượng 5,2% tại nhiệt độ 196 °C và 4,1% tại nhiệt độ 288 °C có thể là do loại bỏ nước hấp phụ trên bề mặt và nước nằm trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ. Ngoài ra, 29,0% khối lượng hụt tại 490 °C có thể là do sự phân hủy IBU nằm trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ của ZnAl-LDH [37].

Bảng 3.12 trình bày kết quả về sự chênh lệch giữa khối lượng thuốc thực tế nạp vào ZnAl-LDH và khối lượng thuốc dựa trên phân tích nhiệt trọng lượng. Đối với

LEV-LDH, CIP-LDH và SAL-LDH, lượng thuốc nạp vào ZnAl-LDH cao hơn so với khối lượng kết quả nhiệt trọng lượng, điều này có thể là do các ion thuốc nằm trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ của ZnAl-LDH chưa bị phân hủy. Trường hợp IBU-LDH, lượng IBU nạp vào ZnAL-LDH thấp hơn kết quả nhiệt trọng lượng, điều này có thể quy cho sự phân hủy đồng thời IBU và các lớp vô cơ của ZnAl-LDH.

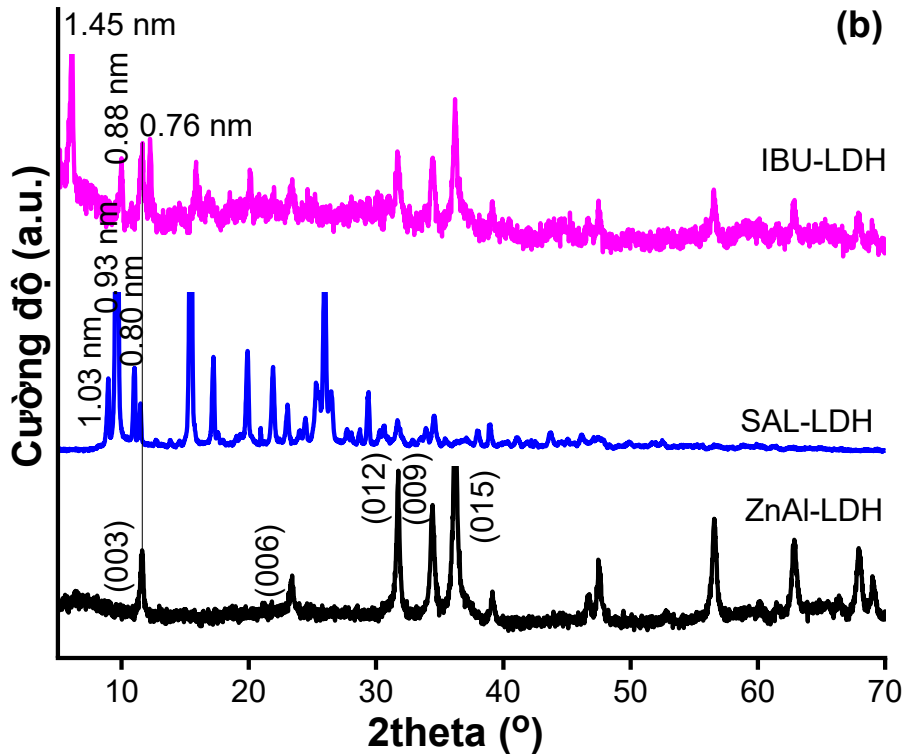
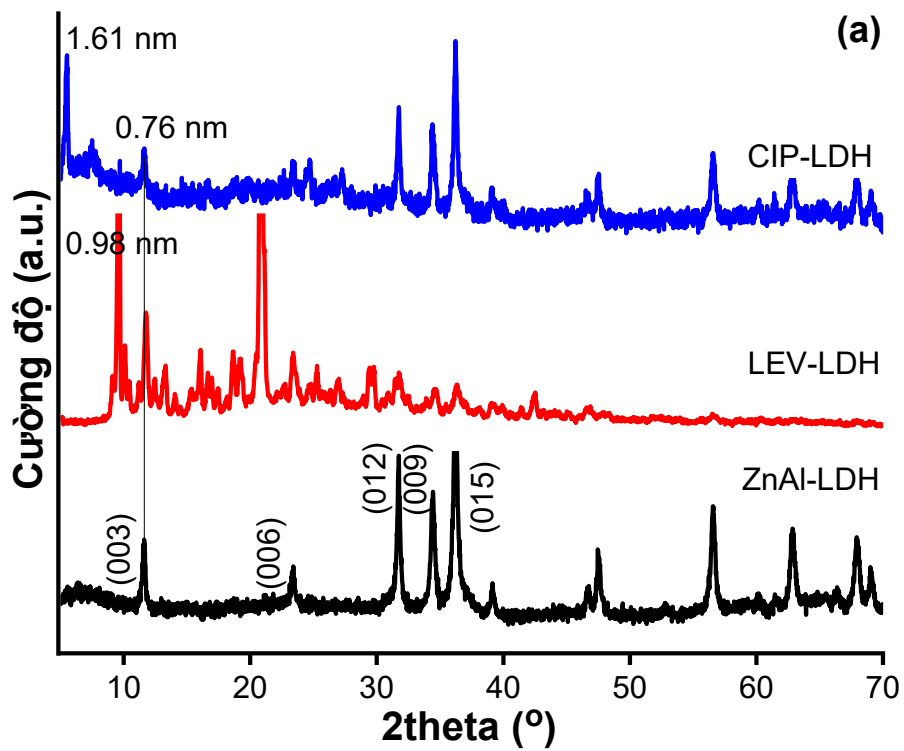
Bảng 3.12. Sự chênh lệch giữa khối lượng thuốc tải vào ZnAl-LDH và khối lượng thuốc dựa trên kết quả phân tích nhiệt trọng lượng

Vật liệu	% thuốc tải vào ZnAl-LDH (a)	% thuốc hút dựa trên nhiệt trọng lượng (b)	% chênh lệch = (a) – (b)
LEV-LDH	35,35	33,70	1,65
CIP-LDH	41,89	41,80	0,09
SAL-LDH	48,00	45,00	3,00
IBU-LDH	27,51	29,00	-1,49

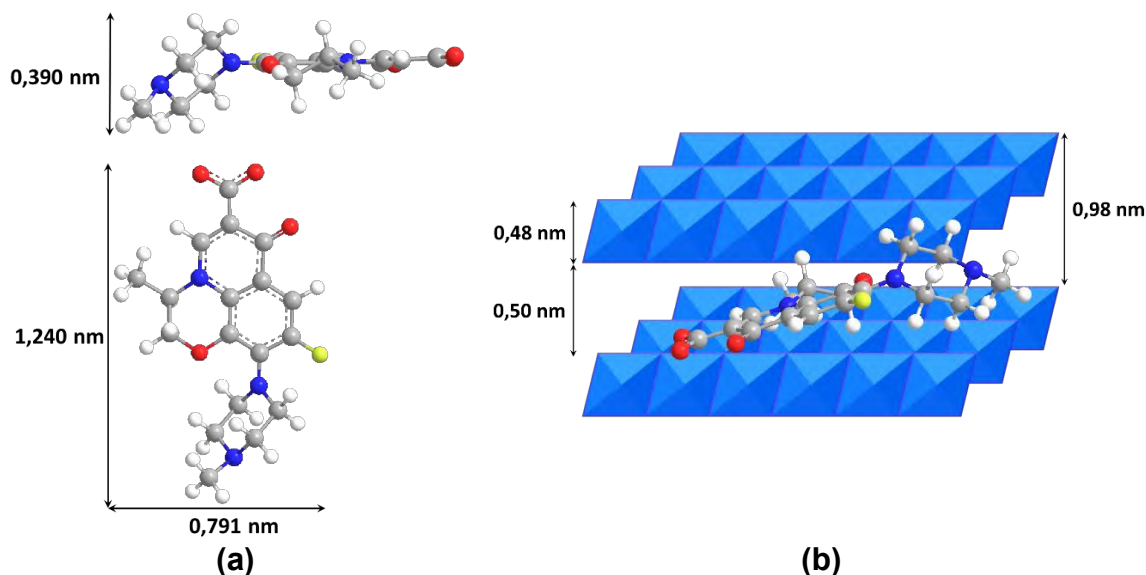
3.3.3. Giảm đồ nhiễu xạ tia X

Hình 3.14 biểu diễn giản đồ XRD của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH. Giảm đồ nhiễu xạ của các mẫu LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH cũng thể hiện các đỉnh nhiễu xạ tương tự của ZnAl-LDH, xác nhận sự hình thành cấu trúc lớp (Hình 3.14). Tuy nhiên, sự tải các phân tử hữu cơ (LEV, CIP, SAL và IBU) vào các khoảng không gian xen kẽ giữa các lớp hydroxide kim loại dẫn đến sự giãn nở của khoảng cách cơ bản. Sự giãn nở khoảng cách cơ bản là do kích thước phân tử hữu cơ lớn hơn và sự sắp xếp các anion trong không gian xen kẽ.

Trường hợp của LEV-LDH (Hình 3.14a), có một đỉnh khác xuất hiện ở $2\theta = 9,66^\circ$ cũng thuộc mặt phẳng mạng (003), dẫn đến khoảng cách cơ bản của các lớp là 0,98 nm và khoảng cách không gian lớp xen kẽ là 0,50 nm. Kích thước của phân tử LEV là 1,240 nm; 0,791 nm và 0,390 nm (Hình 3.15a). Sự tương đồng giữa kích thước của phân tử LEV (0,390 nm) và không gian xen kẽ (0,50 nm) cho thấy sự sắp xếp đơn lớp của LEV giữa các lớp giống brucite của ZnAl-LDH. Trong đó, một nguyên tử oxygen của các nhóm cacboxylate từ LEV được liên kết với các cation kim loại Zn^{2+} , Al^{3+} của các lớp brucite (Hình 3.15b).

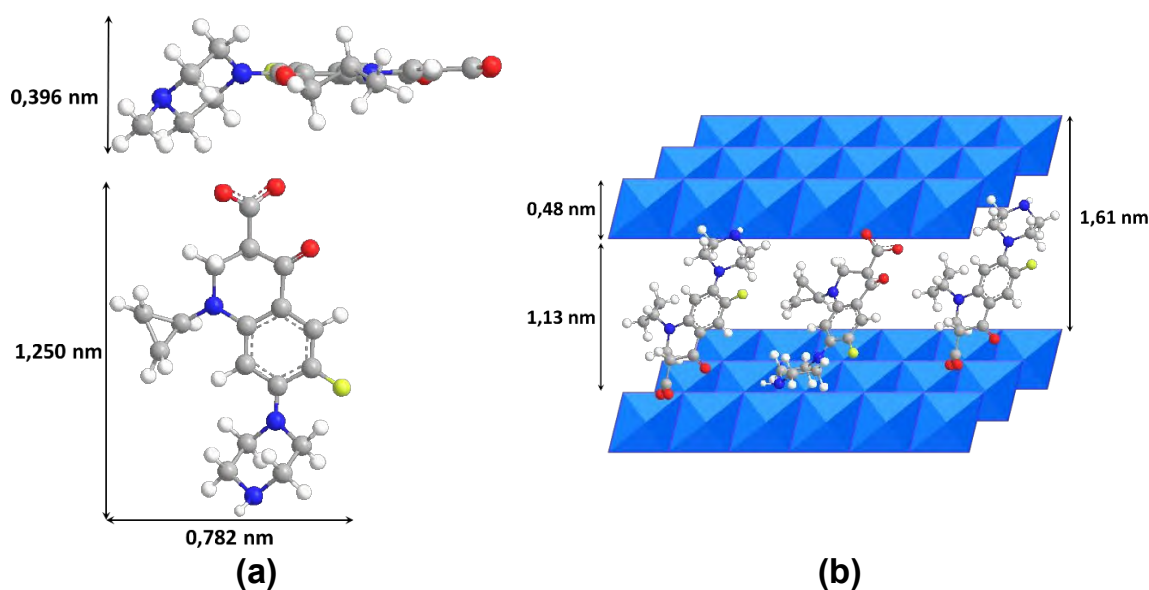


Hình 3.14. Giảm đồ XRD của (a) ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH và (b) ZnAl-LDH, SAL-LDH, IBU-LDH



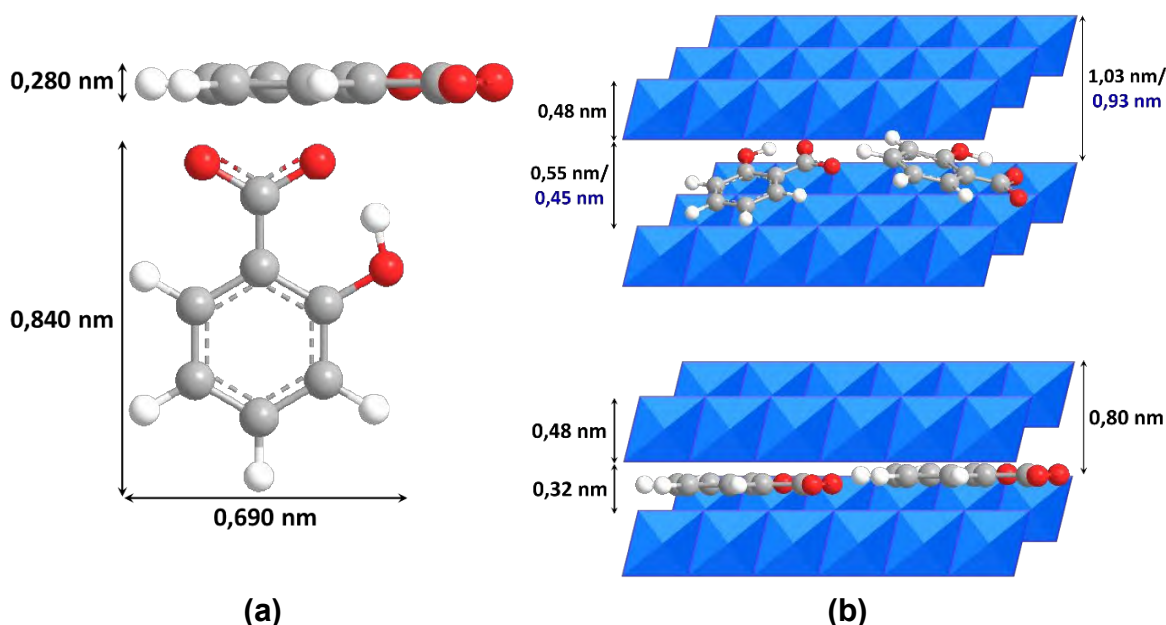
Hình 3.15. (a) Mô hình LEV và (b) Sự sắp xếp các anion LEV trong không gian giữa các lớp xen kẽ của ZnAl-LDH

Đối với CIP-LDH, đỉnh nhiễu xạ xuất hiện ở $2\theta = 5,44^\circ$ (003) (Hình 3.14a), tương ứng với khoảng cách cơ bản của các lớp 1,61 nm và khoảng cách không gian lớp xen kẽ là 1,13 nm. Kích thước của phân tử CIP là 1,250; 0,782 và 0,396 nm (Hình 3.16a) [13, 97, 105]. Khoảng cách không gian lớp xen kẽ của CIP-LDH nhỏ hơn chiều dọc nhưng lớn hơn chiều ngang của phân tử CIP. Do đó, sự sắp xếp hợp lý nhất là các anion CIP xếp thành các lớp nghiêng đan xen trong không gian lớp xen kẽ, trong đó các nhóm cacboxylate của CIP được liên kết thông qua một nguyên tử oxygen với các cation kim loại Zn^{2+} , Al^{3+} [97, 105]. Sự sắp xếp đề xuất của các anion CIP trong không gian lớp xen kẽ của ZnAl-LDH được minh họa trong Hình 3.16b.



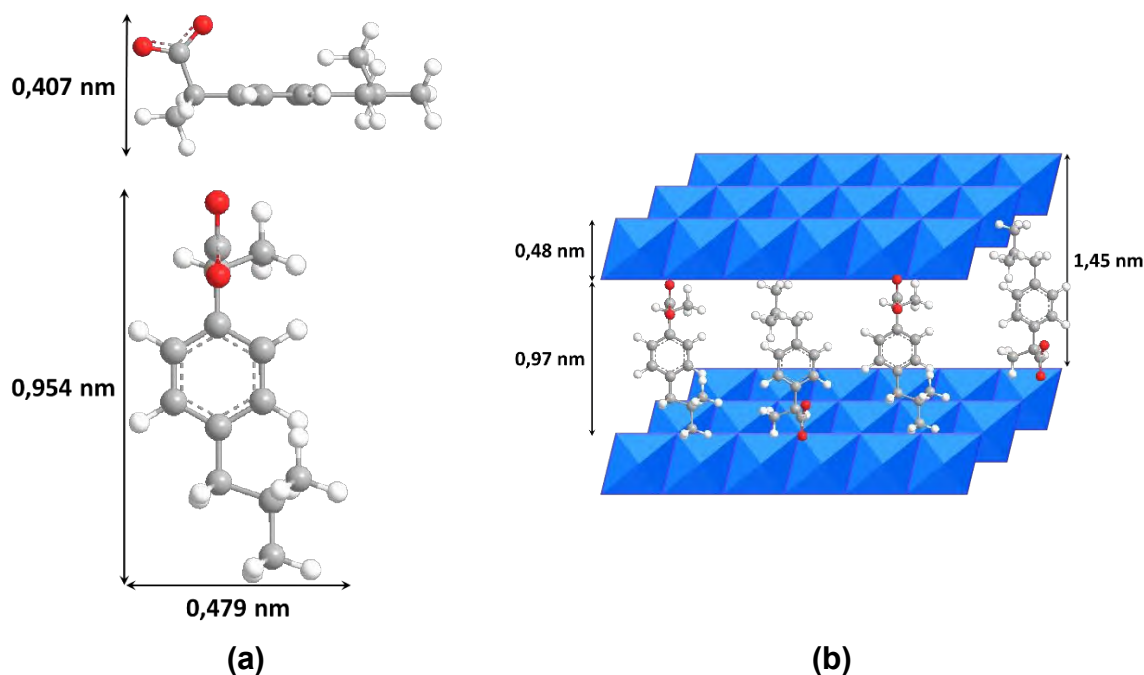
Hình 3.16. (a) Mô hình CIP và (b) sự sắp xếp các anion CIP trong không gian giữa các lớp xen kẽ của ZnAl-LDH

Đối với SAL-LDH (Hình 3.14b), ba đỉnh nhiễu xạ xuất hiện ở $2\theta = 8,96; 9,66$ và $10,92^\circ$ cũng thuộc mặt phẳng mạng (003), dẫn đến khoảng cách cơ bản của các lớp lần lượt là 1,03; 0,93 và 0,8 nm và khoảng cách không gian lớp xen kẽ lần lượt là 0,55; 0,45 và 0,32 nm. Hình 3.17a trình bày kích thước ba chiều của phân tử SAL là 0,84; 0,69 và 0,28 nm [106]. Bởi vì chiều cao của không gian lớp xen kẽ (0,55; 0,45 và 0,32 nm) nhỏ hơn kích thước 0,84 và 0,69 nm của phân tử SAL và lớn hơn độ dày của phân tử SAL, nên sự sắp xếp hợp lý nhất là các anion SAL giữa các lớp xen kẽ là các đơn lớp nằm nghiêng và nằm ngang với các nhóm carboxylate được định vị về phía các lớp kiểu brucite (Hình 3.17b). Các đơn lớp nằm nghiêng tương ứng với chiều cao không gian lớp xen kẽ 0,55 và 0,45 trong khi các đơn lớp nằm ngang tương ứng chiều cao không gian lớp xen kẽ 0,32 nm.



Hình 3.17. (a) Mô hình SAL và (b) sự sắp xếp các anion SAL trong không gian giữa các lớp xen kẽ của ZnAl-LDH

Trường hợp của IBU-LDH (Hình 3.14b), hai đỉnh nhiễu xạ xuất hiện ở $2\theta = 6,07$ và $9,99^\circ$ tương ứng với mặt phẳng (003); do đó, chiều cao cơ bản của các lớp lần lượt là 1,45 và 0,88 nm và chiều cao không gian lớp xen kẽ lần lượt là 0,97 và 0,40 nm. Kích thước ba chiều của phân tử IBU là 0,954; 0,479 và 0,407 nm (Hình 3.18a). Chiều cao của không gian xen kẽ 0,97 nm có thể là kết quả của sự sắp xếp xen kẽ đơn lớp thẳng đứng của các anion IBU với các nhóm carboxylate hướng về phía các cation kim loại Zn^{2+} , Al^{3+} trong các lớp vô cơ kiểu brucite (Hình 3.18b).



Hình 3.18. (a) Mô hình IBU và (b) sự sắp xếp các anion IBU trong không gian giữa các lớp xen kẽ của ZnAl-LDH

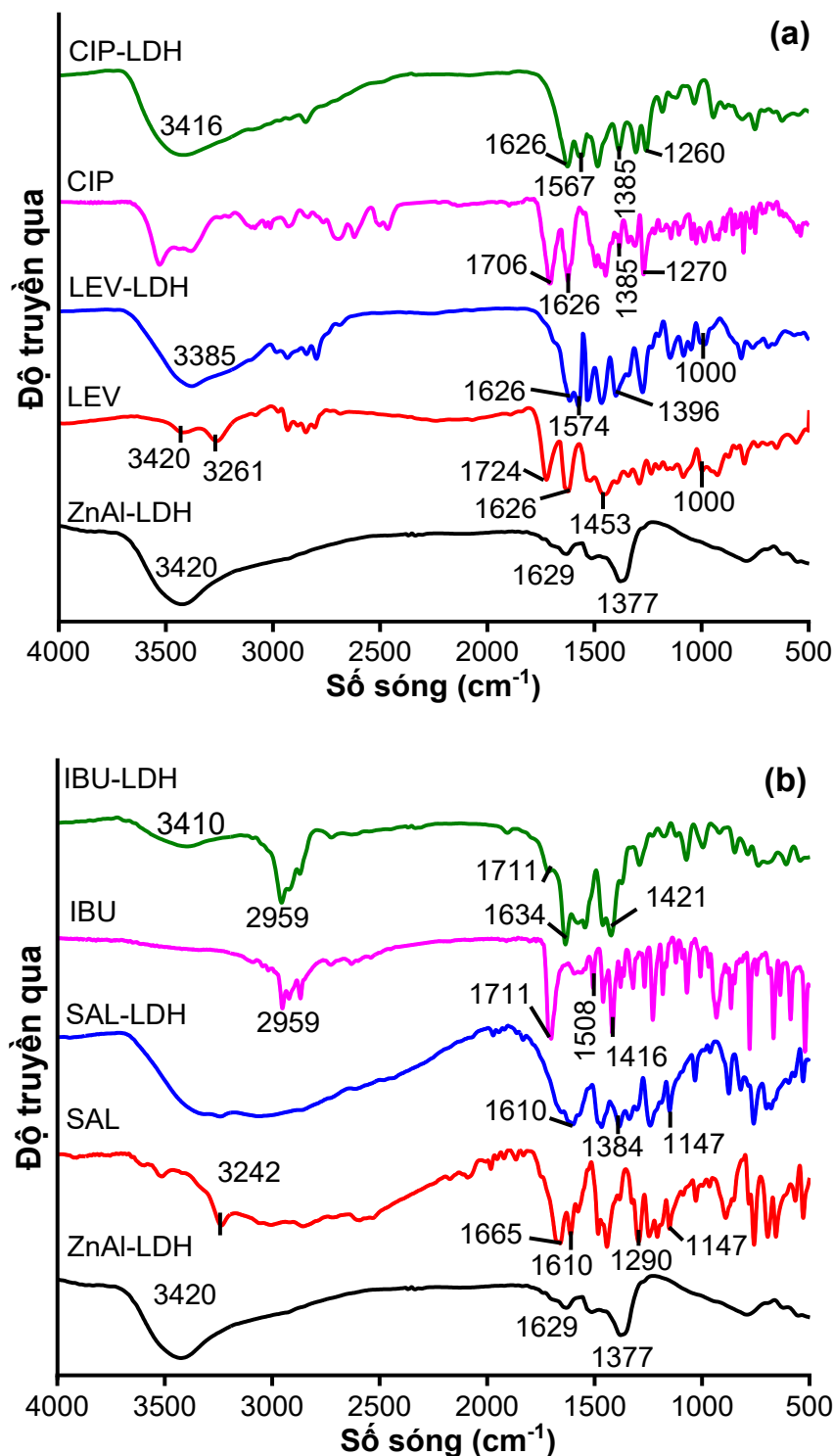
3.3.4. Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier

Hình 3.19 trình bày phổ FTIR của ZnAl-LDH, ZnAl-LDH với thuốc kháng sinh (LEV, CIP) và thuốc kháng viêm (SAL, IBU).

Các dải hấp thụ tại số sóng 1724 và 1626 cm^{-1} trên phổ FTIR của LEV (Hình 3.19a) chính là dao động hóa trị $\nu\text{C=O}$ của nhóm carboxylic [97, 105] và dao động hóa trị $\nu\text{C=O}$ của vòng thơm [107]. Dải hấp thụ tại số sóng 1453 cm^{-1} chính là dao động hóa trị đối xứng của nhóm carboxylate ($\nu_s\text{COO}^-$). Đối với LEV-LDH, đỉnh hấp thụ tại số sóng 1724 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị $\nu\text{C=O}$ của LEV không còn nhìn thấy, điều này có thể là do sự khử proton của nhóm các $-\text{COOH}$. Ngoài ra, một đỉnh mới xuất hiện tại số sóng 1574 cm^{-1} và đỉnh hấp thụ tại số sóng 1453 cm^{-1} dịch chuyển đến 1396 cm^{-1} , điều này chứng tỏ có tương tác hóa học giữa LEV và các ion kim loại của các lớp giống brucite trong cấu trúc ZnAl-LDH. Các đỉnh hấp thụ tại số sóng 1574 và 1396 cm^{-1} trong phổ FTIR của LEV-LDH chính là dao động hóa trị bất đối xứng ($\nu_{as}\text{COO}^-$) và đối xứng ($\nu_s\text{COO}^-$) của nhóm carboxylate [108].

So với CIP, đỉnh hấp thụ ở số sóng 1706 cm^{-1} đặc trưng cho dao động hóa trị $\nu\text{C=O}$ của nhóm $-\text{COOH}$ trên phổ FTIR của CIP-LDH (Hình 3.19a) không còn nhìn thấy, điều này có thể là do sự khử proton của các nhóm $-\text{COOH}$ [33, 109]. Ngoài ra, sự dịch chuyển đỉnh hấp thụ ở số sóng 1270 cm^{-1} đến 1260 cm^{-1} (đặc trưng cho dao động hóa trị $\nu\text{C-O}$ của nhóm $-\text{COOH}$), xác nhận sự tương tác hóa học giữa các nhóm

–COOH trong cấu trúc CIP với các ion kim loại trong các lớp giống brucite của ZnAl-LDH. Các dải hấp thụ ở số sóng 1567 và 1385 cm^{-1} trong CIP-LDH chính là các dao động hóa trị bất đối xứng ($\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$) và đối xứng ($\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$) của nhóm carboxylate.



Hình 3.19. Phổ FTIR của ZnAl-LDH, (a) thuốc kháng sinh (LEV, CIP), LEV-LDH, CIP-LDH; (b) thuốc kháng viêm (SAL, IBU), SAL-LDH, IBU-LDH

Phổ FTIR của SAL (Hình 3.19b) cho thấy, một dải hấp thu mạnh tại số sóng 1665 cm^{-1} được cho là dao động hóa trị bất đối xứng của nhóm carboxylate ($\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$). Dải hấp thu tại số sóng 1290 và 1147 cm^{-1} tương ứng với dao động hóa trị $\nu\text{C-O}$ của nhóm carboxylic và dao động của nhóm C-OH (phenolic) [110]. Trường hợp của SAL-LDH, dải hấp thu tại số sóng 1290 cm^{-1} không còn xuất hiện và dải hấp thu tại số sóng 1665 cm^{-1} dịch chuyển về 1610 cm^{-1} , xác nhận sự cố định của SAL trong ZnAl-LDH thông qua tương tác hóa học giữa các nhóm carboxylic của SAL với cation kim loại trong các lớp vô cơ của ZnAl-LDH. Hai dải hấp thu đặc trưng tại 1610 và 1384 cm^{-1} trong phổ SAL-LDH tương ứng với dao động hóa trị bất đối xứng và đối xứng của nhóm carboxylate.

So với IBU, sự biến mất của dải hấp thu ở số sóng 1711 cm^{-1} và sự dịch chuyển dải hấp thu ở số sóng 1416 cm^{-1} đến 1421 cm^{-1} trên phổ FTIR của IBU-LDH (Hình 3.19b) khẳng định đã xảy ra tương tác hóa học giữa nhóm $-\text{COOH}$ trong cấu trúc của IBU với các ion Zn^{2+} , Al^{3+} trong các lớp brucite của ZnAl-LDH. Hai dải hấp thu xuất hiện ở 1421 và 1634 cm^{-1} trong IBU-LDH tương ứng dao động hóa trị đối xứng và bất đối xứng của nhóm carboxylate.

Sự phân tách năng lượng giữa các dải dao động hóa trị bất đối xứng và đối xứng của carboxylate ($\Delta\nu = \nu_{\text{as}}\text{COO}^- - \nu_{\text{s}}\text{COO}^-$) biểu thị kiểu tương tác giữa kim loại và nhóm cacboxylate (tương tác kim loại – phối tử). Tương tác giữa kim loại và cacboxylate được phân loại thành ba loại: Đơn càng (monodentate), cầu hai càng (bidentate bridging) và phức hai càng (bidentate chelating). Đối với sự phân tách năng lượng cao ($\Delta\nu > 200\text{ cm}^{-1}$), liên kết đơn càng chiếm ưu thế. Sự phân tách năng lượng thấp ($\Delta\nu < 110\text{ cm}^{-1}$) điển hình liên kết phức hai càng. Sự phân tách năng lượng trung bình ($\Delta\nu > 110\text{ cm}^{-1}$) đặc trưng cho liên kết cầu hai càng [111]. Sự phân tách năng lượng của LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH, IBU-LDH được trình bày trong Bảng 3.13.

Bảng 3.13. Sự phân tách năng lượng của các mẫu

Tên mẫu	$\nu_{\text{as}}\text{COO}^- (\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{s}}\text{COO}^- (\text{cm}^{-1})$	$\Delta\nu (\text{cm}^{-1})$	Kiểu liên kết	
LEV-LDH	1574	1396	178	Cầu hai	
CIP-LDH	1567	1385	182	càng:	
SAL-LDH	1610	1384	226	Cầu đơn	
IBU-LDH	1634	1421	213	càng:	

Ghi chú: Me là kim loại Zn, Al

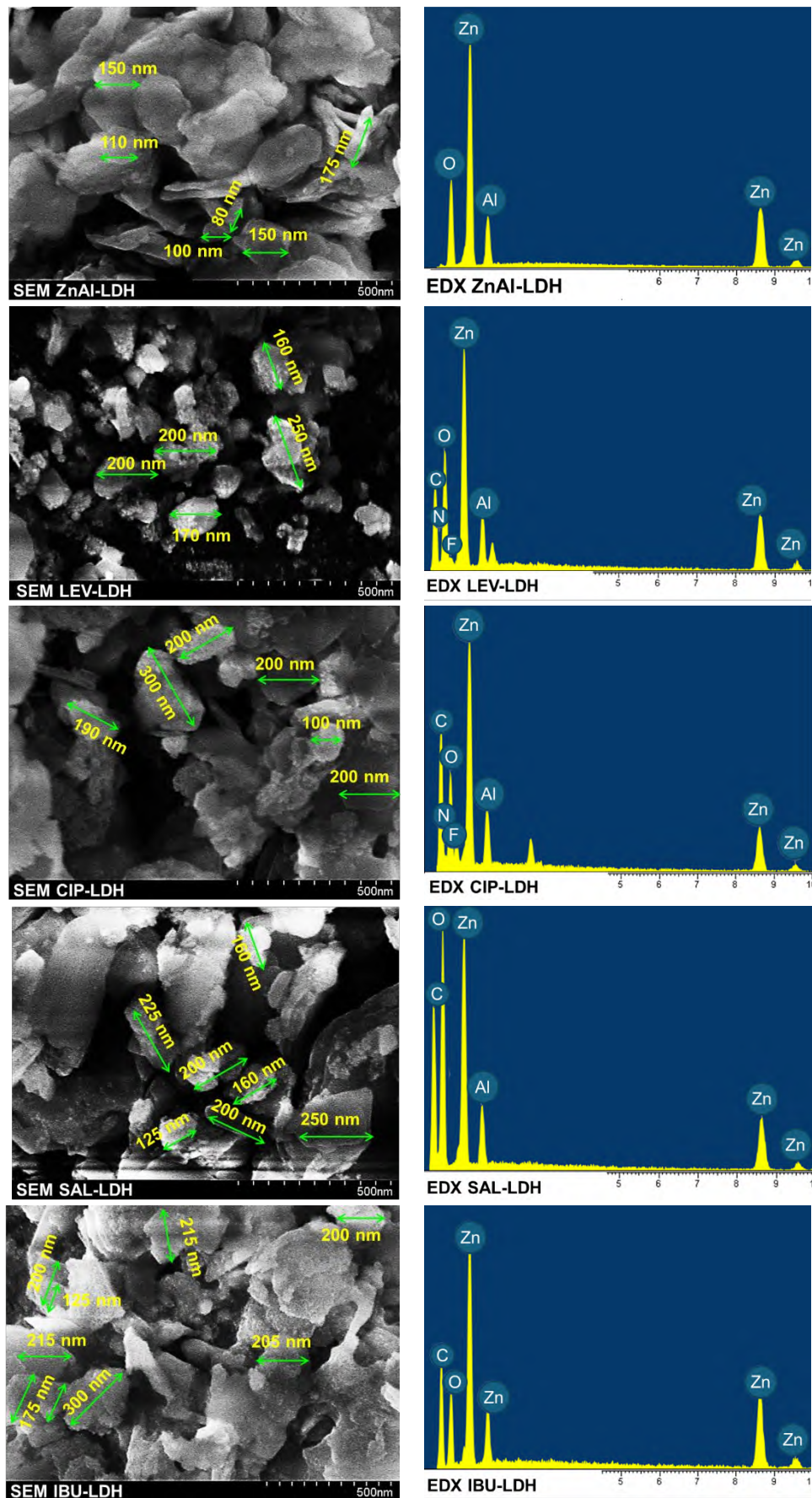
Kết quả trong Bảng 3.13 cho thấy cấu hình liên kết giữa LEV và CIP với ZnAl-LDH là liên kết cầu hai càng, tức là mỗi oxygen trong nhóm carboxylate COO^- của LEV hay CIP tạo liên kết cộng hóa trị với một cation kim loại (Zn^{2+} , Al^{3+}) khác nhau. Cấu hình liên kết giữa SAL và IBU với ZnAl-LDH là tương tác đơn càng, nghĩa là oxygen tích điện âm của nhóm carboxylate đã hình thành liên kết hóa trị với ion kim loại. Nhờ có liên kết đơn càng và cầu hai càng mà các anion LEV, CIP, SAL và IBU tồn tại ổn định trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ giống brucite tích điện dương của ZnAl-LDH.

3.3.5. Ảnh SEM, EDX, DLS

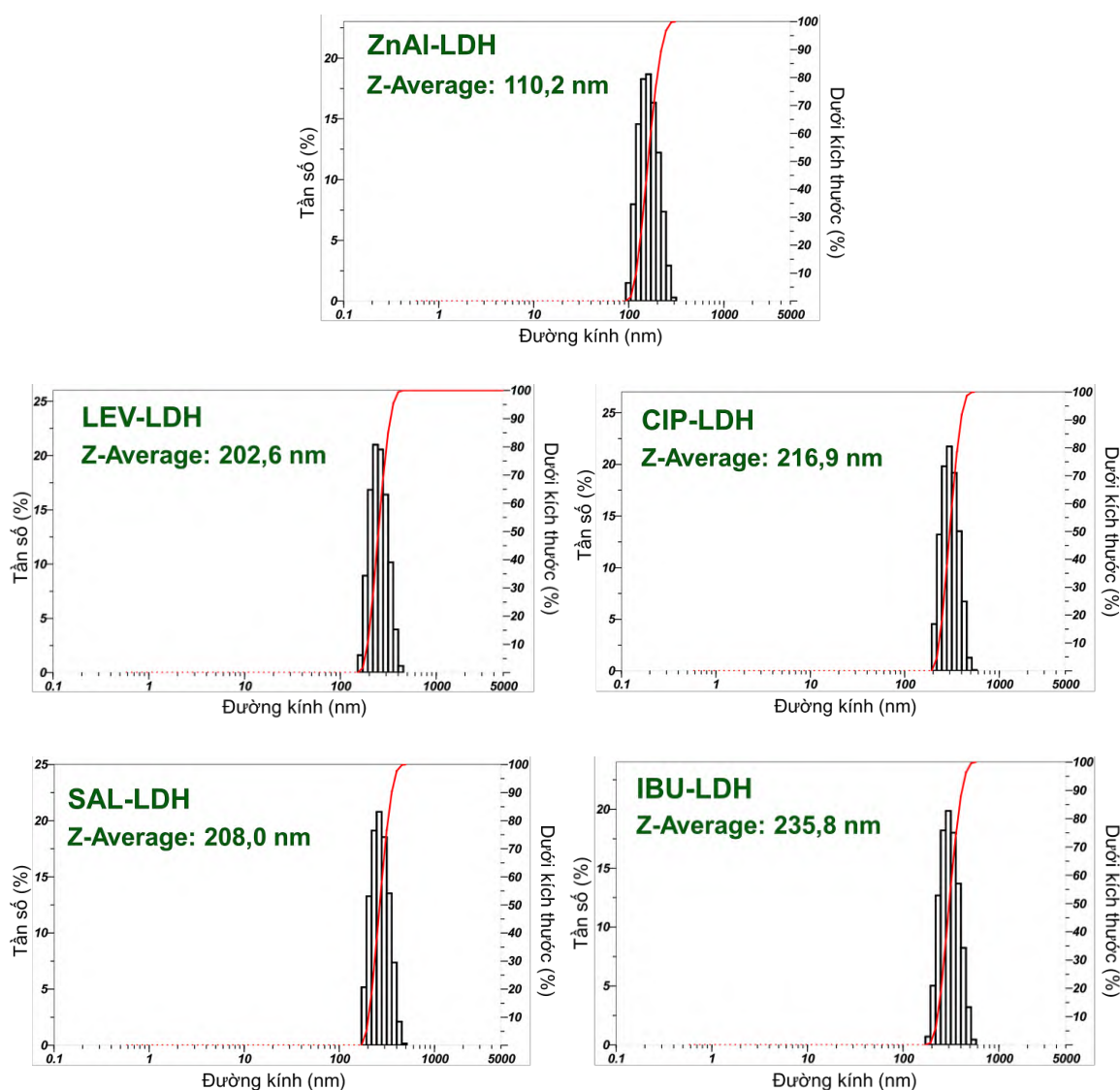
Hình 3.20 trình bày ảnh SEM và phổ EDX của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH. Từ ảnh SEM của ZnAl-LDH cho thấy ZnAl-LDH là các tấm mỏng không đồng nhất, kết tụ và không đều. Kích thước các hạt ZnAl-LDH đo được từ ảnh SEM khoảng từ 80–175 nm. Hình thái và kích thước của ZnAl-LDH bị thay đổi khi được tải thuốc. Ảnh SEM của LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH cho thấy các cụm anion thuốc (LEV, CIP, SAL và IBU) và ZnAl-LDH tạo ra các tấm phẳng riêng lẻ xếp chồng lên nhau. Các hạt LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH có bề mặt nhám hơn so với ZnAl-LDH do các phân tử thuốc bị hấp phụ trên bề mặt ngoài của ZnAl-LDH; đồng thời, các phân tử thuốc này cũng làm ức chế sự kết tinh trong quá trình hình thành vật liệu vì thế các tấm mỏng trong các mẫu LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH giảm so với ZnAl-LDH ban đầu [36, 112].

Kích thước các hạt ZnAl-LDH tải thuốc đo được từ ảnh SEM khoảng từ 160–250 nm đối với LEV-LDH, từ 100–300 nm đối với CIP-LDH, từ 125–250 nm đối với SAL-LDH và từ 125–300 nm đối với IBU-LDH. Phổ EDX của LEV-LDH và CIP-LDH có các nguyên tố Zn, Al, C, O, N và F; trong khi SAL-IBU và IBU-LDH có mặt của các nguyên tố Zn, Al, C và O. Sự xuất hiện của các nguyên tố C, O, N và F chứng tỏ thuốc đã được xen cài vào ZnAl-LDH [79].

Kết quả đo kích thước hạt của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH bằng phương pháp DLS trình bày trên Hình 3.21 cho thấy đường kính thủy động lực học của các hạt ZnAl-LDH mang thuốc cao hơn đáng kể so với ZnAl-LDH. Trong đó, đường kính thủy động lực học của LEV-LDH ~202,6 nm; CIP-LDH ~216,9 nm; LEV-LDH ~208,0 nm và IBU-LDH ~235,8 nm. Điều này có thể được giải thích là do sự phát triển của mạng lưới liên kết hydrogen và tương tác tĩnh điện giữa các phân tử thuốc hấp phụ trên bề mặt với các lớp hydroxide kim loại [112].



Hình 3.20. Ảnh SEM và phổ EDX của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH



Hình 3.21. Đồ thị phân bố kích thước của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH

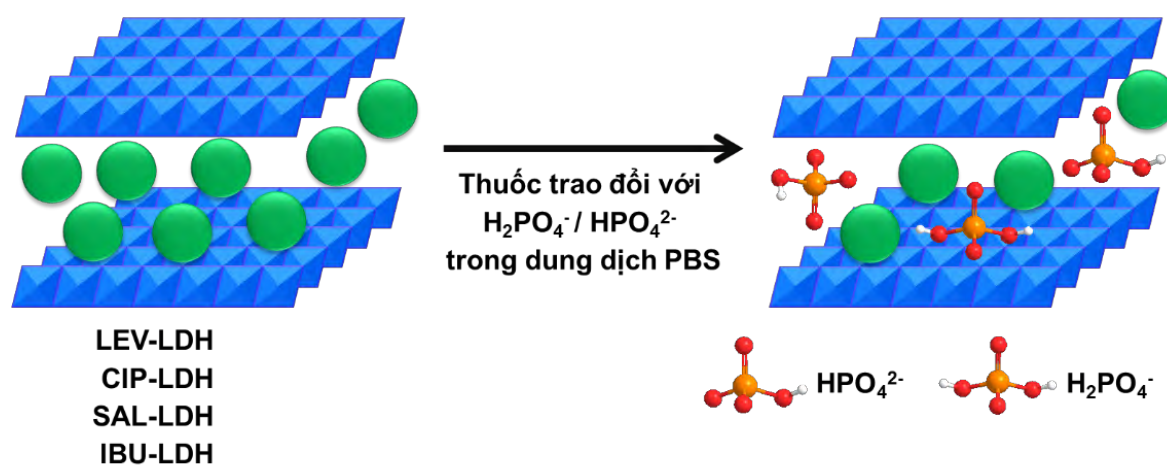
3.4. Nghiên cứu kiểm soát phóng thích thuốc

3.4.1. Tính chất phóng thích thuốc

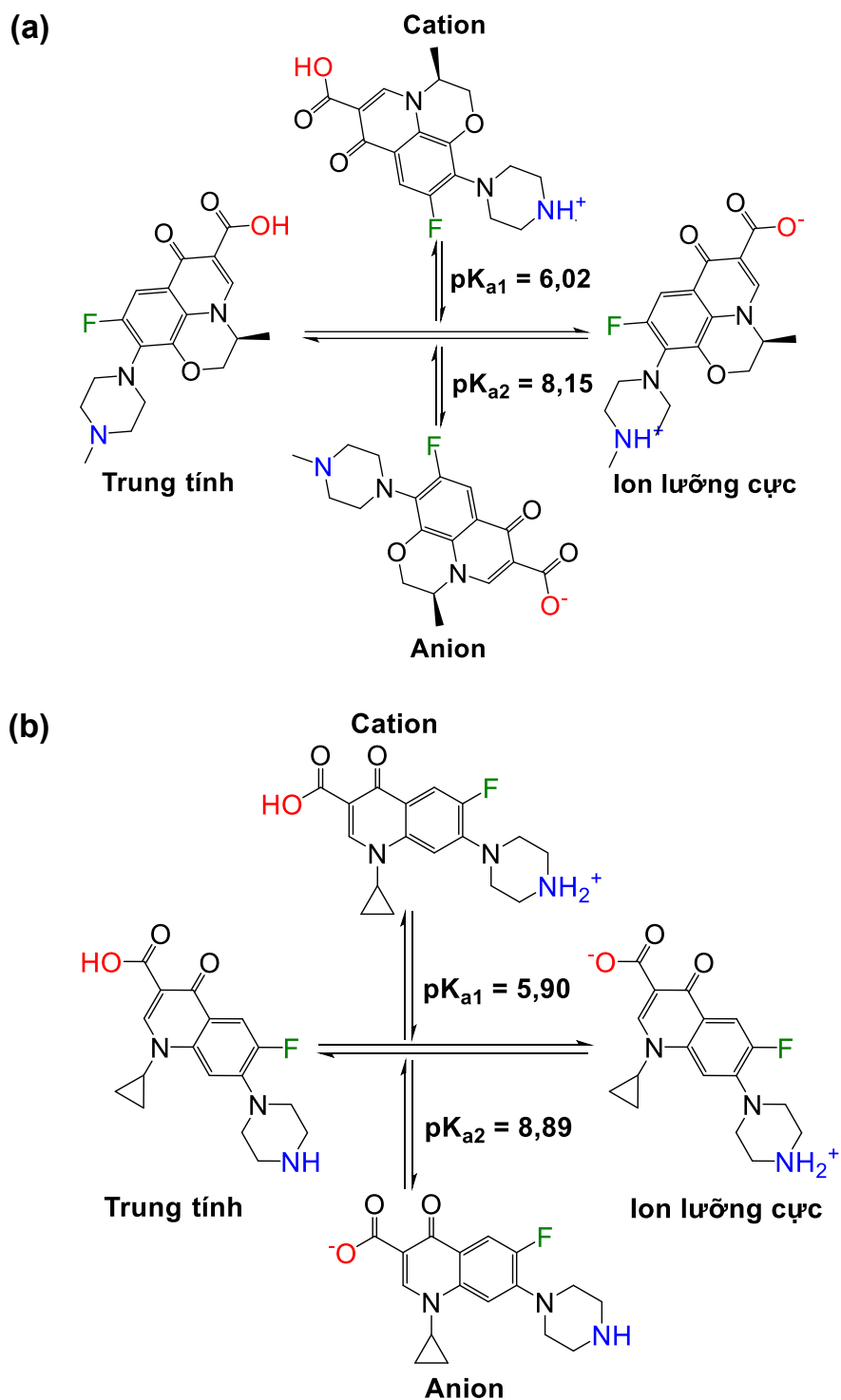
Bởi vì các lớp vô cơ giống brucite tích điện dương và khoảng không gian giữa các lớp brucite có thể điều chỉnh được nên ZnAl-LDH rất thuận lợi cho việc mang và lưu trữ các loại anion thuốc chẳng hạn như thuốc kháng sinh (LEV, CIP) và thuốc kháng viêm (SAL, IBU). Sự phóng thích là quá trình vận chuyển thuốc từ chất mang (pha rắn) vào dung dịch đệm qua quá trình khuếch tán, quá trình hòa tan hoặc qua cả hai quá trình. Do sự tương tác giữa chất mang thuốc và dung dịch đệm, quá trình phóng thích thuốc diễn ra tại bề mặt tiếp xúc giữa chất mang và dung dịch đệm. Nghiên cứu tính chất phóng thích được thực hiện trong dung dịch đệm phosphate ở

hiệt độ 37 °C để kiểm tra ảnh hưởng của các yếu tố hóa học và sinh hóa đến việc phóng thích các thuốc đã nạp vào ZnAl-LDH. Trong đó, dung dịch PBS có pH 7,4 được chọn để mô phỏng dịch của vết thương và dung dịch PBS có pH 5,8 được chọn để mô phỏng mồ hôi tiết ra từ da khỏe mạnh [113].

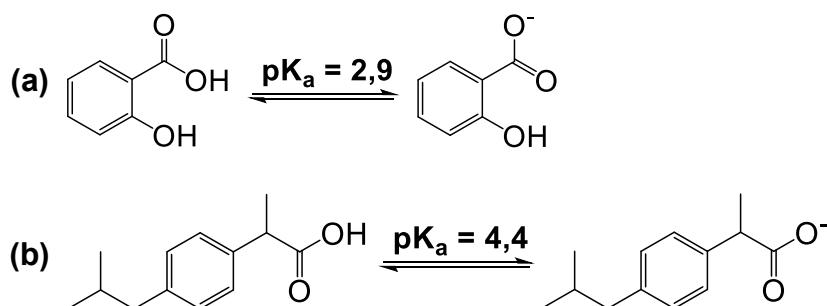
Sự khác biệt về tính chất hóa học của các thuốc có thể ảnh hưởng đến hành vi phóng thích thuốc từ các vật liệu. Các hỗn hợp vật lý của ZnAl-LDH với thuốc (LEV, CIP, SAL và IBU) không có hồ sơ phóng thích vì tất cả các thuốc đã hòa tan nhanh (trong vòng 1,0 giờ) kể từ khi được huyền phù trong dung dịch PBS. Trái ngược với hỗn hợp vật lý, thời gian phóng thích thuốc từ các mẫu LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH kéo dài trong 12 giờ. Tốc độ phóng thích thuốc chậm được xem là một lợi điểm để sử dụng ZnAl-LDH làm chất mang thuốc, bởi vì khả năng tăng hiệu lực của liệu điều trị và giảm số liều cần thiết. Kết quả nghiên cứu về tính chất phóng thích LEV, CIP, SAL, IBU từ các mẫu cho thấy, tất cả các mẫu đều phóng thích thuốc tương đối nhanh lúc ban đầu và chậm dần theo thời gian, điều này có nghĩa là thuốc di chuyển từ nơi có nồng độ cao đến nơi có nồng độ thấp. Trong quá trình phóng thích, thuốc di chuyển khỏi bề mặt và không gian xen kẽ của ZnAl-LDH để trao đổi với các ion trong dung dịch đệm, do đó dòng khuếch tán của thuốc phụ thuộc vào nồng độ thuốc còn lại trong không gian xen kẽ của ZnAl-LDH. Lúc đầu, nồng độ thuốc trong không gian xen kẽ của ZnAl-LDH lớn, tốc độ phóng thích diễn ra nhanh. Trong khi quá trình phóng thích diễn ra, lượng thuốc trong lớp xen kẽ trở nên ít hơn, do đó tốc độ giải phóng thuốc chậm dần. Hình 3.22 mô tả sơ đồ của quá trình phóng thích thuốc.



Hình 3.22. Sơ đồ mô tả quá trình phóng thích thuốc



Hình 3.23. Sự chuyển đổi giữa các dạng ion của (a) LEV và (b) CIP



Hình 3.24. Dạng anion của (a) SAL và (b) IBU

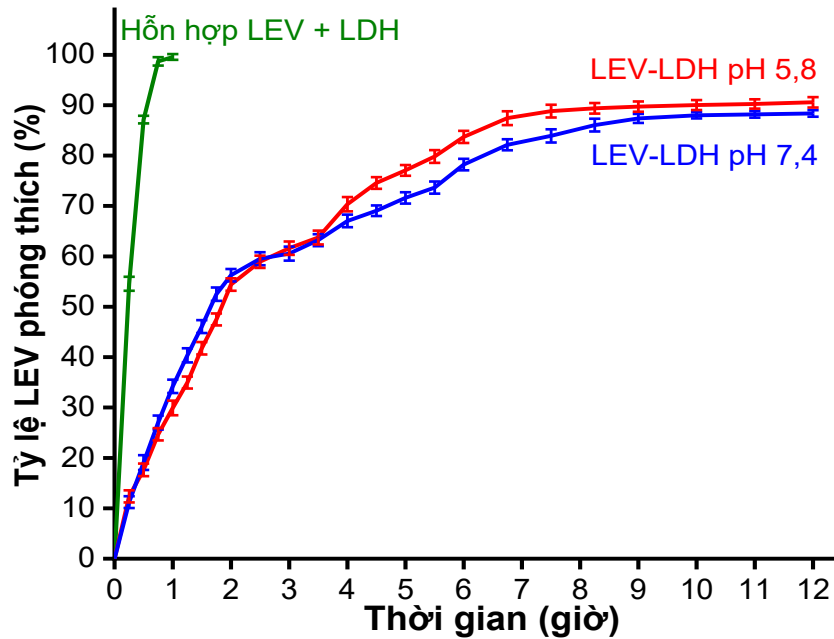
Dữ liệu thực nghiệm cũng chỉ ra rằng tỷ lệ phóng thích thuốc từ các mẫu trong dung dịch PBS pH 5,8 cao hơn so với dung dịch PBS pH 7,4. Điều này có thể được giải thích dựa vào dạng hóa học của thuốc LEV, CIP, SAL và IBU mà dạng tồn tại trong dung dịch của thuốc phụ thuộc vào pKa của thuốc và pH dung dịch. Giá trị pKa của LEV là 6,02 và 8,15 và pKa của CIP là 5,9 và 8,89. Khi pH trong khoảng 6,02–8,15 và 5,9–8,89 thì LEV và CIP ở dạng ion lưỡng cực (zwitterionic). Giá trị pKa của IBU và SAL là 4,4 và 2,9.

Hiện tượng phóng thích LEV và CIP ở pH 5,8 nhiều hơn so với 7,4 được giải thích như sau: khi các mẫu được đưa vào dung dịch PBS có pH 5,8; do lực đẩy tĩnh điện giữa nhóm NH_2^+ của LEV và CIP với lớp vô cơ tích điện dương của ZnAl-LDH, kết quả các cation LEV và CIP khuếch tán nhanh vào dung dịch PBS. Trong khi ở pH 7,4; cả 2 thuốc đều ở dạng ion lưỡng cực (NH_2^+ và COO^-), bởi vì sự cạnh tranh giữa lực đẩy (NH_2^+) và lực hút (COO^-) tĩnh điện với lớp vô cơ tích điện dương làm cản trở việc khuếch tán các ion lưỡng cực LEV và CIP vào dung dịch PBS. Hình 3.23 trình bày sự chuyển đổi giữa các dạng ion của LEV và CIP.

Bởi vì giá trị pKa của SAL và IBU < pH 5,8, vì vậy chúng luôn luôn tồn tại ở dạng anion khi các mẫu được đưa vào dung dịch PBS (pH 5,8 và 7,4) (Hình 3.24). Hiện tượng phóng thích SAL và IBU ở pH 5,8 nhiều hơn so với 7,4 có thể liên quan đến phosphate trong dung dịch PBS ở các điều kiện pH khác nhau. Phosphate chủ yếu tồn tại dưới dạng H_2PO_4^- khi pH 5,8 và dạng HPO_4^{2-} khi pH 7,4 [114]. Bởi năng lượng liên kết của H_2PO_4^- thường cao hơn so với HPO_4^{2-} [115], do đó H_2PO_4^- dễ dàng liên kết với lớp brucite của ZnAl-LDH hơn so với HPO_4^{2-} , điều này giải thích cho tỷ lệ phóng thích SAL và IBU khi có sự tham gia H_2PO_4^- (pH 5,8) cao hơn so với sự tham gia của HPO_4^{2-} (pH 7,4).

3.4.1.1. Tính chất phóng thích LEV từ LEV-LDH

Kết quả trên Hình 3.25 cho thấy sự hòa tan nhanh chóng của LEV trong hỗn hợp vật lý của ZnAl-LDH với LEV, 100% LEV hòa tan hoàn toàn trong dung dịch PBS pH 7,4 trong vòng 1,0 giờ. Kết quả trên Hình 3.25 và Bảng 3.14 cho thấy quá trình phóng thích LEV từ LEV-LDH trong dung dịch PBS tại pH 5,8 và pH 7,4 tương đối chậm và kéo dài trong 12 giờ. Sự phóng thích LEV từ các lớp vô cơ chậm có thể là do liên kết chặt chẽ giữa các ion kim loại Zn^{2+} , Al^{3+} với LEV xen kẽ được xác định từ phổ FTIR. Như vậy, các anion LEV được giữ chặt đến mức mà chúng không thể khuếch tán từ không gian xen kẽ giữa các lớp brucite vào dung dịch PBS, do đó tổng lượng LEV được phóng thích ít hơn lượng LEV nạp vào ZnAl-LDH.



Hình 3.25. Quá trình phóng thích LEV từ LEV-LDH trong PBS (pH 5,8 và pH 7,4)

Kết quả trên Hình 3.25 cũng cho thấy, tổng lượng LEV được phóng thích từ LEV-LDH trong 2,0 giờ là $192,32 \pm 4,37$ mg/g ở pH 5,8 và $198,88 \pm 4,37$ mg/g ở pH 7,4. So với lượng LEV trong LEV-LDH ($353,5 \pm 10,70$ mg/g), tỷ lệ phóng thích trong 2,0 giờ đạt $54,41 \pm 1,24\%$ tại pH 5,8 và $56,26 \pm 1,24\%$ tại pH 7,4. Tỷ lệ phóng thích LEV trong 6,75 giờ đạt $87,43 \pm 1,37\%$ tại pH 5,8 và $82,14 \pm 1,10\%$ tại pH 7,4. Tỷ lệ phóng thích LEV trong 12 giờ đạt $90,58 \pm 1,03\%$ tại pH 5,8 và $88,36 \pm 0,64\%$ tại pH 7,4. Hơn 50% LEV trong LEV-LDH được phóng thích trong 2,0 giờ đầu tiên. Đây là sự giải phóng bùng nổ các anion LEV nằm ở các cạnh và bề mặt bên ngoài của các hạt ZnAl-LDH. Theo sau sự bùng nổ là tốc độ giải phóng LEV chậm. Từ 2,0 đến 6,75 giờ, khoảng 25,88 đến 33,02% LEV trong LEV-LDH được phóng thích, chủ yếu là sự trao đổi giữa các anion OH^- và $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ trong dung dịch đệm trao đổi với các anion LEV nằm trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ giống brucite tích điện dương của ZnAl-LDH [116].

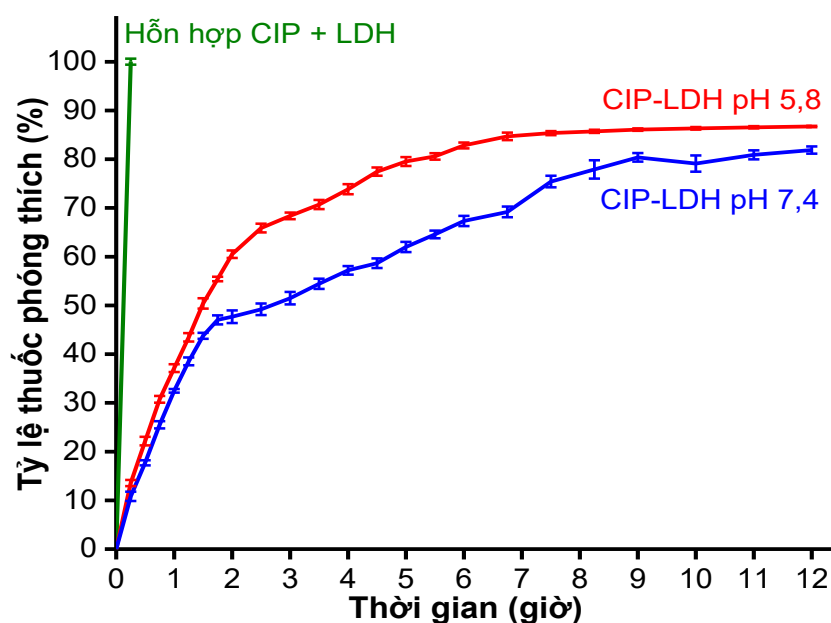
LDH là chất rắn dạng phiến bán cứng và cho thấy sự giảm khoảng cách giữa các lớp khi các anion lớn hơn được trao đổi với các anion nhỏ hơn [117]. Khi các ion OH^- và $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ được trao đổi với LEV xen kẽ nằm ở các cạnh ngoài của các hạt ZnAl-LDH, khoảng cách giữa các lớp giảm xuống, ức chế sự trao đổi với LEV sâu hơn bên trong cấu trúc ZnAl-LDH, điều này giải thích cho sự giải phóng LEV rất chậm sau 6,75 giờ. Khoảng 3,15 đến 6,22% LEV trong LEV-LDH được phóng thích từ 6,75 đến 12,0 giờ. Từ số liệu trong Bảng 3.14 cho thấy lượng LEV còn bị giữ lại trong LEV-LDH khoảng 33,3–41,15 mg/g, điều này giải thích cho tỷ lệ phóng thích LEV từ LEV-LDH không thể đạt 100%.

Bảng 3.14. Lượng LEV đã phóng thích từ LEV-LDH và lượng LEV còn giữ lại trong LEV-LDH (giá trị chính $\pm$ SD)

Thời gian	pH 5,8 (mg/g)		pH 7,4 (mg/g)	
	Lượng LEV phóng thích từ LEV-LDH	Lượng LEV còn giữ lại trong LEV-LDH	Lượng LEV phóng thích từ LEV-LDH	Lượng LEV còn giữ lại trong LEV-LDH
0	0,00 $\pm$ 0,00	353,50 $\pm$ 10,70	0,00 $\pm$ 0,00	353,50 $\pm$ 10,70
0,25	43,73 $\pm$ 4,27	309,77 $\pm$ 4,27	39,66 $\pm$ 4,12	313,84 $\pm$ 4,12
0,50	62,31 $\pm$ 4,45	291,19 $\pm$ 4,45	67,40 $\pm$ 5,18	286,10 $\pm$ 5,18
0,75	87,27 $\pm$ 4,32	266,23 $\pm$ 4,32	95,47 $\pm$ 4,90	258,03 $\pm$ 4,90
1,00	105,76 $\pm$ 5,09	247,74 $\pm$ 5,09	120,93 $\pm$ 4,66	232,57 $\pm$ 4,66
1,25	123,55 $\pm$ 4,18	229,95 $\pm$ 4,18	142,65 $\pm$ 4,98	210,85 $\pm$ 4,98
1,50	147,61 $\pm$ 4,38	205,89 $\pm$ 4,38	162,86 $\pm$ 4,52	190,64 $\pm$ 4,52
1,75	167,83 $\pm$ 4,20	185,67 $\pm$ 4,20	185,59 $\pm$ 4,70	167,91 $\pm$ 4,70
2,00	192,32 $\pm$ 4,37	161,18 $\pm$ 4,37	198,88 $\pm$ 4,37	154,62 $\pm$ 4,37
2,50	208,33 $\pm$ 4,30	145,17 $\pm$ 4,30	210,41 $\pm$ 4,56	143,09 $\pm$ 4,56
3,00	217,79 $\pm$ 4,68	135,71 $\pm$ 4,68	214,05 $\pm$ 4,93	139,45 $\pm$ 4,93
3,50	225,35 $\pm$ 4,85	128,15 $\pm$ 4,85	223,49 $\pm$ 4,17	130,01 $\pm$ 4,17
4,00	248,69 $\pm$ 5,03	104,81 $\pm$ 5,03	236,94 $\pm$ 4,41	116,56 $\pm$ 4,41
4,50	263,59 $\pm$ 4,05	89,91 $\pm$ 4,05	244,13 $\pm$ 3,72	109,37 $\pm$ 3,72
5,00	272,43 $\pm$ 3,77	81,07 $\pm$ 3,77	253,12 $\pm$ 3,99	100,38 $\pm$ 3,99
5,50	282,14 $\pm$ 4,48	71,36 $\pm$ 4,48	260,34 $\pm$ 4,24	93,16 $\pm$ 4,24
6,00	295,93 $\pm$ 4,27	57,57 $\pm$ 4,27	276,46 $\pm$ 4,04	77,04 $\pm$ 4,04
6,75	309,07 $\pm$ 4,86	44,43 $\pm$ 4,86	290,35 $\pm$ 3,87	63,15 $\pm$ 3,87
7,50	314,03 $\pm$ 4,46	39,47 $\pm$ 4,46	296,62 $\pm$ 4,65	56,88 $\pm$ 4,65
8,25	315,95 $\pm$ 3,71	37,55 $\pm$ 3,71	304,20 $\pm$ 4,43	49,30 $\pm$ 4,43
9,00	317,17 $\pm$ 3,56	36,33 $\pm$ 3,56	308,86 $\pm$ 3,18	44,64 $\pm$ 3,18
10,00	318,27 $\pm$ 3,51	35,23 $\pm$ 3,51	311,05 $\pm$ 2,19	42,45 $\pm$ 2,19
11,00	319,07 $\pm$ 3,27	34,43 $\pm$ 3,27	311,74 $\pm$ 2,26	41,76 $\pm$ 2,26
12,00	320,19 $\pm$ 3,65	33,31 $\pm$ 3,65	312,35 $\pm$ 2,27	41,15 $\pm$ 2,27

3.4.1.2. Tính chất phóng thích CIP từ CIP-LDH

Kết quả trên Hình 3.26 cho thấy quá trình phóng thích CIP từ CIP-LDH chậm và kéo dài trong 12 giờ, trái ngược hỗn hợp vật lý của ZnAl-LDH với CIP (100% CIP hòa tan hoàn toàn trong dung dịch PBS pH 7,4 trong vòng 0,25 giờ). Sự giải phóng chậm, kéo dài đặc biệt của CIP-LDH được quy cho liên kết phối hợp giữa các cation kim loại trong lớp giống brucite của ZnAl-LDH với các anion CIP xen kẽ được xác định từ phổ FTIR. Các anion CIP được giữ chặt ở mức độ mà sự khuếch tán của chúng từ lớp xen kẽ vào dung dịch môi trường trao đổi bị chậm lại, thực tế là tổng lượng giải phóng CIP không đạt được 100%.



Hình 3.26. Quá trình phóng thích CIP từ CIP-LDH trong PBS (pH 5,8 và pH 7,4)

Như đã thấy trong Bảng 3.15 lượng CIP bị giữ lại khoảng 55,63–75,87 mg/g. Trong 2,0 giờ đầu tiên, tỷ lệ phóng thích CIP đạt từ 47,69–60,51%. Giai đoạn này chủ yếu phóng thích CIP được hấp thụ nhiều nhất ở các cạnh và bề mặt bên ngoài của các hạt ZnAl-LDH thông qua quá trình trao đổi giữa anion CIP với các anion OH^- và $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ trong dung dịch PBS. Từ 2,0 đến 7,5 giờ, tỷ lệ phóng thích CIP trong vật liệu CIP-LDH tương đối thấp, (từ 24,76 đến 27,73%). Sự phóng thích chậm trong giai đoạn này có liên quan đến quá trình trao đổi giữa các anion CIP có ái lực tốt với lớp vô cơ của ZnAl-LDH với các anion OH^- và $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ trong dung dịch PBS. Sau 7,5 giờ, khoảng 1,35 đến 6,47% CIP được phóng thích từ CIP-LDH. Sự thu hẹp của không gian kẽ giữa các lớp vô cơ (do quá trình trao đổi giữa các anion OH^- và $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ với CIP nằm ở rìa ngoài của ZnAl-LDH) và sự liên kết giữa các nhóm cacboxylate của CIP với các cation kim loại của các lớp vô cơ đã hạn chế CIP sâu bên trong khuếch tán ra ngoài, dẫn đến giải phóng chậm.

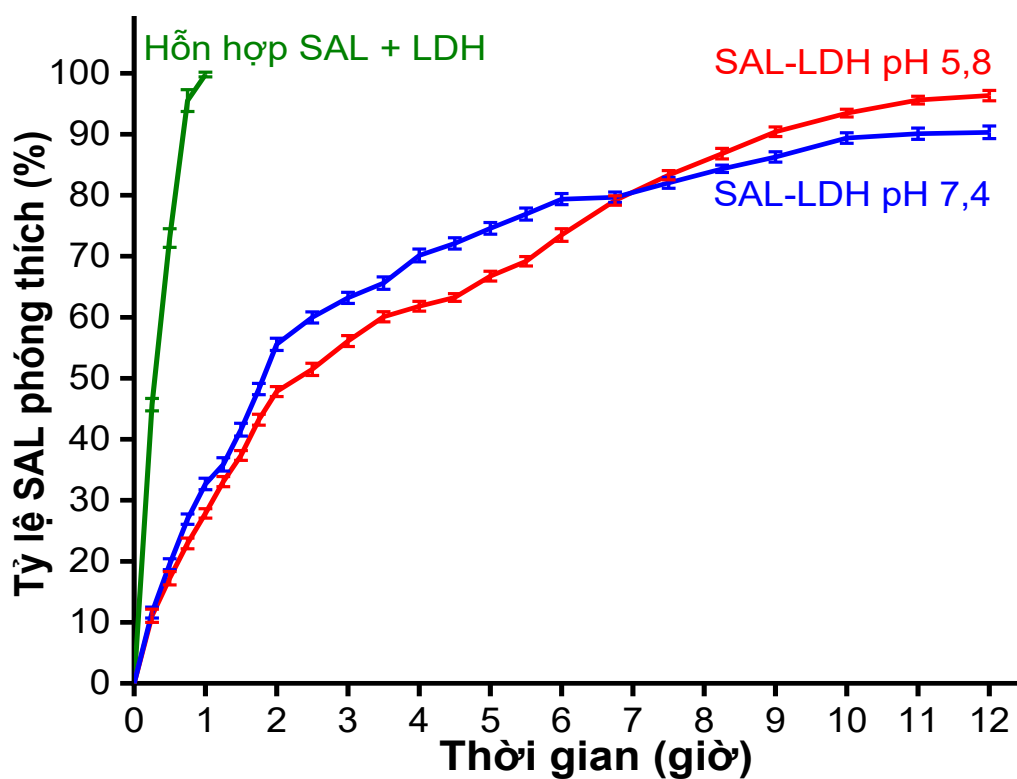
Bảng 3.15. Lượng CIP đã phóng thích từ CIP-LDH và lượng CIP còn giữ lại trong CIP-LDH (giá trị chính $\pm$ SD)

Thời gian	pH 5,8		pH 7,4 (mg/g)	
	Lượng CIP phóng thích từ CIP-LDH	Lượng CIP còn giữ lại trong CIP-LDH	Lượng CIP phóng thích từ CIP-LDH	Lượng CIP còn giữ lại trong CIP-LDH
	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)
0	0,00 $\pm$ 0,00	418,90 $\pm$ 11,81	0,00 $\pm$ 0,00	418,90 $\pm$ 11,81
0,25	56,82 $\pm$ 2,65	362,08 $\pm$ 2,65	45,36 $\pm$ 4,00	373,54 $\pm$ 4,00
0,50	92,83 $\pm$ 3,67	326,07 $\pm$ 3,67	74,17 $\pm$ 2,15	344,73 $\pm$ 2,15
0,75	128,79 $\pm$ 2,92	290,11 $\pm$ 2,92	106,87 $\pm$ 3,07	312,03 $\pm$ 3,07
1,00	155,55 $\pm$ 3,41	263,35 $\pm$ 3,41	136,03 $\pm$ 1,52	282,87 $\pm$ 1,52
1,25	182,06 $\pm$ 3,61	236,84 $\pm$ 3,61	161,41 $\pm$ 3,36	257,49 $\pm$ 3,36
1,50	211,14 $\pm$ 4,44	207,76 $\pm$ 4,44	183,31 $\pm$ 2,58	235,59 $\pm$ 2,58
1,75	232,13 $\pm$ 1,95	186,77 $\pm$ 1,95	197,03 $\pm$ 3,90	221,87 $\pm$ 3,90
2,00	253,50 $\pm$ 3,21	165,40 $\pm$ 3,21	199,76 $\pm$ 5,41	219,14 $\pm$ 5,41
2,50	275,97 $\pm$ 3,74	142,93 $\pm$ 3,74	206,12 $\pm$ 5,02	212,78 $\pm$ 5,02
3,00	286,44 $\pm$ 2,85	132,46 $\pm$ 2,85	215,69 $\pm$ 5,34	203,21 $\pm$ 5,34
3,50	296,16 $\pm$ 3,92	122,74 $\pm$ 3,92	228,03 $\pm$ 4,42	190,87 $\pm$ 4,42
4,00	309,35 $\pm$ 4,34	109,55 $\pm$ 4,34	239,65 $\pm$ 3,69	179,25 $\pm$ 3,69
4,50	324,46 $\pm$ 3,58	94,44 $\pm$ 3,58	245,72 $\pm$ 4,13	173,18 $\pm$ 4,13
5,00	333,15 $\pm$ 3,79	85,75 $\pm$ 3,79	259,68 $\pm$ 4,44	159,22 $\pm$ 4,44
5,50	337,56 $\pm$ 2,77	81,34 $\pm$ 2,77	270,50 $\pm$ 3,33	148,40 $\pm$ 3,33
6,00	347,01 $\pm$ 2,50	71,89 $\pm$ 2,50	282,05 $\pm$ 4,37	136,85 $\pm$ 4,37
6,75	354,79 $\pm$ 3,28	64,11 $\pm$ 3,28	289,83 $\pm$ 4,57	129,07 $\pm$ 4,57
7,50	357,62 $\pm$ 1,74	61,28 $\pm$ 1,74	315,92 $\pm$ 4,98	102,98 $\pm$ 4,98
8,25	359,11 $\pm$ 1,30	59,79 $\pm$ 1,30	326,35 $\pm$ 7,91	92,55 $\pm$ 7,91
9,00	360,59 $\pm$ 1,03	58,31 $\pm$ 1,03	336,75 $\pm$ 3,71	82,15 $\pm$ 3,71
10,00	361,67 $\pm$ 1,08	57,23 $\pm$ 1,08	331,39 $\pm$ 6,96	87,51 $\pm$ 6,96
11,00	362,59 $\pm$ 0,93	56,31 $\pm$ 0,93	338,90 $\pm$ 3,87	80,00 $\pm$ 3,87
12,00	363,27 $\pm$ 0,61	55,63 $\pm$ 0,61	343,03 $\pm$ 3,05	75,87 $\pm$ 3,05

Kết quả trong Bảng 3.15 cho thấy, tổng lượng CIP được phóng thích từ CIP-LDH trong 2,0 giờ là $253,50 \pm 3,21$ mg/g ở pH 5,8 và $199,76 \pm 5,41$ mg/g ở pH 7,4. So với lượng CIP trong CIP-LDH ($418,9 \pm 11,80$ mg/g), tỷ lệ phóng thích trong 2,0 giờ đạt $60,51 \pm 0,77\%$ tại pH 5,8 và $47,69 \pm 1,29\%$ tại pH 7,4. Tỷ lệ phóng thích CIP trong 7,5 giờ đạt $85,37 \pm 0,42\%$ tại pH 5,8 và $75,42 \pm 1,19\%$ tại pH 7,4. Tỷ lệ phóng thích CIP trong 12 giờ đạt $86,72 \pm 0,15\%$ tại pH 5,8 và $81,89 \pm 0,73\%$ tại pH 7,4. Tỷ lệ phóng thích CIP không thể đạt được 100% là do CIP bị giữ lại trong không gian xen kẽ giữa các lớp vô cơ.

3.4.1.3. Tính chất phóng thích SAL từ SAL-LDH

SAL trong hỗn hợp vật lý giữa SAL và ZnAl-LDH nhanh chóng hòa tan trong dung dịch PBS pH 7,4 và đạt mức tối đa là $99,79 \pm 0,38\%$ trong 1,0 giờ đầu tiên (Hình 3.27). Hồ sơ phóng thích SAL từ SAL-LDH trên Hình 3.27 cho thấy, quá trình phóng thích ba bước diễn ra trong vòng 12,0 giờ. Sự phóng thích chậm và kéo dài có thể là do ái lực liên kết giữa các nhóm carboxylate điện âm của SAL với lớp brucite điện dương của ZnAl-LDH.



Hình 3.27. Quá trình phóng thích SAL từ SAL-LDH trong PBS (pH 5,8 và pH 7,4)

Bảng 3.16. Lượng SAL đã phóng thích từ SAL-LDH và lượng SAL còn giữ lại trong SAL-LDH (giá trị chính $\pm$ SD) tại pH 5,8 và pH 7,4

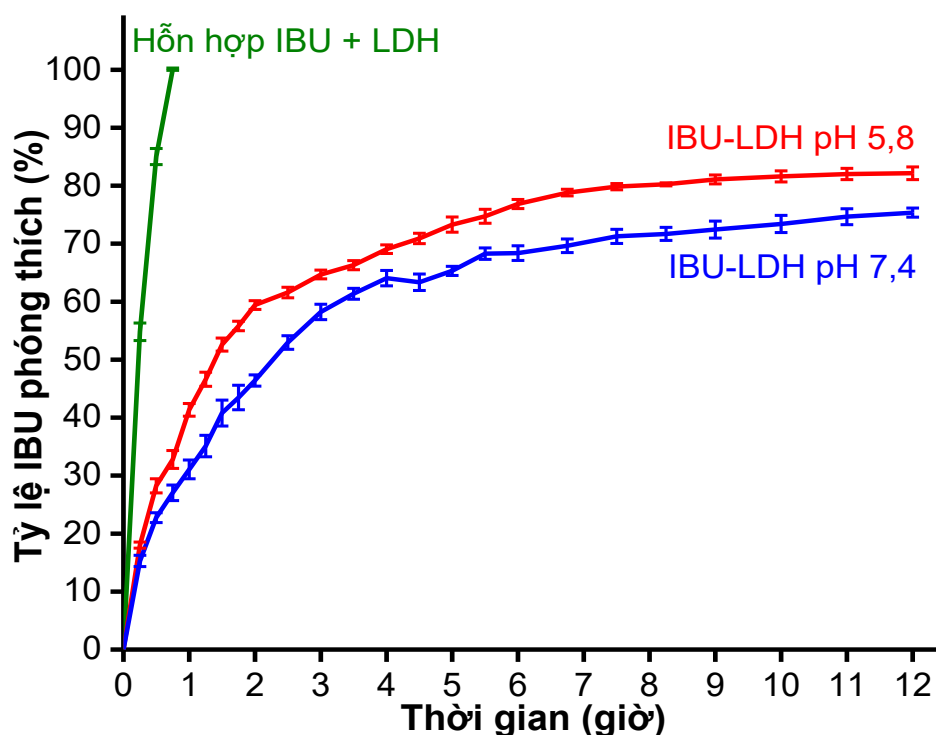
Thời gian	pH 5,8		pH 7,4	
	Lượng SAL phóng thích từ SAL-LDH	Lượng SAL còn giữ lại trong SAL-LDH	Lượng SAL phóng thích từ SAL-LDH	Lượng SAL còn giữ lại trong SAL-LDH
	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)
0	0,00 $\pm$ 0,00	480,00 $\pm$ 11,44	0,00 $\pm$ 0,00	480,00 $\pm$ 11,44
0,25	53,16 $\pm$ 5,24	426,84 $\pm$ 5,24	55,64 $\pm$ 4,27	424,36 $\pm$ 4,27
0,50	82,72 $\pm$ 5,27	397,28 $\pm$ 5,27	93,67 $\pm$ 4,27	386,33 $\pm$ 4,27
0,75	110,08 $\pm$ 4,19	369,92 $\pm$ 4,19	129,19 $\pm$ 4,05	350,81 $\pm$ 4,05
1,00	133,65 $\pm$ 3,71	346,35 $\pm$ 3,71	156,8 $\pm$ 4,52	323,2 $\pm$ 4,52
1,25	158,70 $\pm$ 4,01	321,30 $\pm$ 4,01	172,25 $\pm$ 5,19	307,75 $\pm$ 5,19
1,50	179,28 $\pm$ 3,92	300,72 $\pm$ 3,92	199,63 $\pm$ 5,02	280,37 $\pm$ 5,02
1,75	207,43 $\pm$ 4,35	272,57 $\pm$ 4,35	231,51 $\pm$ 4,46	248,49 $\pm$ 4,46
2,00	229,56 $\pm$ 3,92	250,44 $\pm$ 3,92	266,75 $\pm$ 4,79	213,25 $\pm$ 4,79
2,50	247,03 $\pm$ 4,78	232,97 $\pm$ 4,78	287,93 $\pm$ 4,37	192,07 $\pm$ 4,37
3,00	269,30 $\pm$ 4,34	210,70 $\pm$ 4,34	303,28 $\pm$ 4,36	176,72 $\pm$ 4,36
3,50	288,39 $\pm$ 3,96	191,61 $\pm$ 3,96	314,85 $\pm$ 4,86	165,15 $\pm$ 4,86
4,00	296,64 $\pm$ 3,85	183,36 $\pm$ 3,85	336,69 $\pm$ 5,00	143,31 $\pm$ 5,00
4,50	303,61 $\pm$ 3,05	176,39 $\pm$ 3,05	346,16 $\pm$ 4,40	133,84 $\pm$ 4,40
5,00	320,36 $\pm$ 3,81	159,64 $\pm$ 3,81	357,94 $\pm$ 4,59	122,06 $\pm$ 4,59
5,50	332,07 $\pm$ 3,65	147,93 $\pm$ 3,65	369,28 $\pm$ 4,72	110,72 $\pm$ 4,72
6,00	352,75 $\pm$ 4,95	127,25 $\pm$ 4,95	380,95 $\pm$ 4,39	99,05 $\pm$ 4,39
6,75	379,9 $\pm$ 3,67	100,10 $\pm$ 3,67	382,46 $\pm$ 4,12	97,54 $\pm$ 4,12
7,50	399,81 $\pm$ 3,61	80,19 $\pm$ 3,61	393,80 $\pm$ 4,30	86,20 $\pm$ 4,30
8,25	416,77 $\pm$ 4,20	63,23 $\pm$ 4,20	404,83 $\pm$ 2,89	75,17 $\pm$ 2,89
9,00	433,95 $\pm$ 3,77	46,05 $\pm$ 3,77	414,15 $\pm$ 4,07	65,85 $\pm$ 4,07
10,00	448,65 $\pm$ 3,07	31,35 $\pm$ 3,07	428,98 $\pm$ 4,14	51,02 $\pm$ 4,14
11,00	458,88 $\pm$ 3,03	21,12 $\pm$ 3,03	432,45 $\pm$ 4,47	47,55 $\pm$ 4,47
12,00	462,46 $\pm$ 4,05	17,54 $\pm$ 4,05	433,55 $\pm$ 4,97	46,45 $\pm$ 4,97

Kết quả trong Bảng 3.16 cho thấy, tổng lượng SAL được phóng thích từ SAL-LDH trong 2,0 giờ là $229,56 \pm 3,92$ mg/g ở pH 5,8 và $266,75 \pm 4,79$ mg/g ở pH 7,4. So với lượng SAL trong SAL-LDH ($480,0 \pm 11,4$ mg/g), tỷ lệ phóng thích trong 2,0 giờ đạt $47,82 \pm 0,82\%$ tại pH 5,8 và $55,57 \pm 1,00\%$ tại pH 7,4. Tỷ lệ phóng thích SAL trong 6,75 giờ đạt $79,15 \pm 0,77\%$ tại pH 5,8 và $79,68 \pm 0,86\%$ tại pH 7,4. Tỷ lệ phóng thích SAL trong 12,0 giờ đạt $96,35 \pm 0,84\%$ tại pH 5,8 và $90,32 \pm 1,03\%$ tại pH 7,4. Sự phóng thích nhanh trong 2,0 giờ đầu tiên, được đặc trưng là “hiệu ứng bùng nổ”, là do các anion SAL được định vị trên bề mặt của các hạt ZnAl-LDH. Sự liên kết lỏng lẻo giữa anion SAL với các hạt ZnAl-LDH làm cho anion SAL dễ dàng khuếch tán và trao đổi với các anion OH^- và $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$. Tỷ lệ phóng thích trong 2,0 giờ đầu tiên đạt từ 47,82 đến 55,57%. Một sự phóng thích chậm hơn xảy ra sau hiệu ứng bùng nổ (từ 2,0 đến 6,75 giờ) và tỷ lệ phóng thích nằm trong khoảng 24,11 đến 31,32%. Sự phóng thích chậm trong giai đoạn này được cho là anion SAL nằm ở rìa giữa các lớp brucite của ZnAl-LDH khuếch tán và trao đổi với các anion OH^- và $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$. Một sự phóng thích thật chậm, được duy trì và kiểm soát đã xảy ra từ 6,75 đến 12,0 giờ và tỷ lệ phóng thích nằm trong khoảng 10,64 đến 17,20%. Bởi vì sự trao đổi anion giữa OH^- và $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ với SAL ở phía ngoài của ZnAl-LDH đã thu hẹp không gian xen kẽ giữa các lớp brucite ở bên ngoài, hạn chế tốc độ khuếch tán của các anion SAL nằm sâu bên trong bị mắc kẹt, điều này giải thích cho sự phóng thích kéo dài trong thời gian từ 6,75 đến 12,0 giờ. Bảng 3.16 cũng cho thấy lượng SAL trong SAL-LDH bị giữ lại khoảng 17,54– 46,46 mg/g, điều này làm cho tỷ lệ phóng thích SAL không đạt được 100%.

Ngoài ra, sự tồn tại của nhiều kiểu sắp xếp phân tử SAL trong không gian xen kẽ, được thể hiện qua các đỉnh nhiễu xạ (003) riêng biệt trên phổ XRD (Hình 3.14b), có thể giải thích cho hồ sơ giải phóng thuốc theo nhiều giai đoạn. Các phân tử ở trạng thái liên kết yếu hơn hoặc ở các lớp ngoài (tương ứng với khoảng cách xen kẽ lớn hơn) có thể được giải phóng trong giai đoạn “bùng nổ” ban đầu, trong khi các phân tử được sắp xếp chặt chẽ hơn (tương ứng với khoảng cách xen kẽ nhỏ hơn) được giải phóng chậm hơn ở giai đoạn sau.

3.4.1.4. Tính chất phóng thích IBU từ IBU-LDH

Kết quả phóng thích IBU từ IBU-LDH trên Hình 3.28 và trong Bảng 3.17 cho thấy, quá trình phóng thích hai bước diễn ra trong 12,0 giờ, trái ngược với hỗn hợp vật lý giữa IBU và ZnAl-LDH. IBU trong hỗn hợp vật lý hòa tan nhanh chóng trong dung dịch PBS pH 7,4 và đạt mức tối đa là $100,10 \pm 0,21\%$ trong 0,75 giờ đầu tiên.



Hình 3.28. Quá trình phóng thích IBU từ IBU-LDH trong PBS (pH 5,8 và pH 7,4)

Kết quả trên Hình 3.28 và trong Bảng 3.17 cũng cho thấy, lượng IBU được phóng thích từ IBU-LDH trong 4,0 giờ đầu tiên là $189,97 \pm 2,02$ mg/g ở pH 5,8 và $176,23 \pm 3,64$ mg/g ở pH 7,4. Lượng IBU được phóng thích trong 12,0 giờ là $226,23 \pm 3,03$ mg/g ở pH 5,8 và $207,33 \pm 2,15$ mg/g ở pH 7,4. Đáng chú ý, tổng lượng IBU trong IBU-LDH là $275,1 \pm 6,8$ mg/g. So với lượng IBU trong IBU-LDH, tỷ lệ phóng thích trong 4,0 giờ đạt $69,06 \pm 0,73\%$ tại pH 5,8 và $64,06 \pm 1,32\%$ tại pH 7,4. Tỷ lệ phóng thích IBU trong 12,0 giờ đạt $82,15 \pm 1,10\%$ tại pH 5,8 và $75,36 \pm 0,78\%$ tại pH 7,4. Hơn 60% IBU được phóng thích nhanh chóng từ IBU-LDH trong 4,0 giờ đầu tiên được cho là sự khuếch tán của anion IBU nằm trên bề mặt và ở các cạnh ngoài trong không gian xen kẽ giữa các lớp brucite của ZnAl-LDH. Khoảng 11,30–13,10% IBU được phóng thích từ IBU-LDH từ 4,0–12,0 giờ. Tốc độ phóng thích IBU chậm trong giai đoạn này là do sự trao đổi IBU nằm ở các cạnh ngoài với các OH^- và $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ kết quả là chiều cao của không gian xen kẽ bên ngoài hẹp hơn so với ban đầu, từ đó cản trở việc khuếch tán IBU từ sâu bên trong. Ngoài ra, lượng IBU bị giữ lại trong IBU-LDH khoảng 49,10 đến 67,77 mg/g (Bảng 3.17), tương ứng khoảng 17,85 – 24,64% IBU nằm sâu bên trong bị giữ lại trong cấu trúc của ZnAl-LDH.

Bảng 3.17. Lượng IBU đã phóng thích từ IBU-LDH và lượng IBU còn giữ lại trong IBU-LDH (giá trị chính $\pm$ SD) tại pH 5,8 và pH 7,4

Thời gian	pH 5,8		pH 7,4	
	Lượng IBU phóng thích từ IBU-LDH	Lượng IBU còn giữ lại trong IBU-LDH	Lượng IBU phóng thích từ IBU-LDH	Lượng IBU còn giữ lại trong IBU-LDH
	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)
0	0,00 $\pm$ 0,00	275,10 $\pm$ 6,82	0,00 $\pm$ 0,00	275,10 $\pm$ 6,82
0,25	49,55 $\pm$ 1,45	225,55 $\pm$ 1,45	42,03 $\pm$ 2,70	233,07 $\pm$ 2,70
0,50	77,68 $\pm$ 3,32	197,42 $\pm$ 3,32	62,59 $\pm$ 2,32	212,51 $\pm$ 2,32
0,75	90,16 $\pm$ 4,24	184,94 $\pm$ 4,24	74,38 $\pm$ 3,70	200,72 $\pm$ 3,70
1,00	113,76 $\pm$ 3,03	161,34 $\pm$ 3,03	85,48 $\pm$ 4,43	189,62 $\pm$ 4,43
1,25	128,24 $\pm$ 3,36	146,86 $\pm$ 3,36	96,54 $\pm$ 5,07	178,56 $\pm$ 5,07
1,50	144,70 $\pm$ 3,08	130,40 $\pm$ 3,08	112,23 $\pm$ 6,13	162,87 $\pm$ 6,13
1,75	153,53 $\pm$ 2,27	121,57 $\pm$ 2,27	119,58 $\pm$ 5,82	155,52 $\pm$ 5,82
2,00	163,47 $\pm$ 2,10	111,63 $\pm$ 2,10	127,69 $\pm$ 2,68	147,41 $\pm$ 2,68
2,50	169,43 $\pm$ 2,51	105,67 $\pm$ 2,51	145,70 $\pm$ 3,22	129,40 $\pm$ 3,22
3,00	177,96 $\pm$ 2,08	97,14 $\pm$ 2,08	160,20 $\pm$ 3,66	114,90 $\pm$ 3,66
3,50	182,39 $\pm$ 2,19	92,71 $\pm$ 2,19	168,84 $\pm$ 2,59	106,26 $\pm$ 2,59
4,00	189,97 $\pm$ 2,02	85,13 $\pm$ 2,02	176,23 $\pm$ 3,64	98,87 $\pm$ 3,64
4,50	195,08 $\pm$ 2,45	80,02 $\pm$ 2,45	174,25 $\pm$ 3,90	100,85 $\pm$ 3,90
5,00	201,64 $\pm$ 3,58	73,46 $\pm$ 3,58	179,70 $\pm$ 2,17	95,40 $\pm$ 2,17
5,50	205,59 $\pm$ 3,33	69,51 $\pm$ 3,33	187,87 $\pm$ 2,70	87,23 $\pm$ 2,70
6,00	211,41 $\pm$ 2,13	63,69 $\pm$ 2,13	188,12 $\pm$ 3,49	86,98 $\pm$ 3,49
6,75	216,83 $\pm$ 1,60	58,27 $\pm$ 1,60	191,59 $\pm$ 3,25	83,51 $\pm$ 3,25
7,50	219,64 $\pm$ 1,50	55,46 $\pm$ 1,50	196,05 $\pm$ 3,33	79,05 $\pm$ 3,33
8,25	220,75 $\pm$ 0,72	54,35 $\pm$ 0,72	197,22 $\pm$ 3,09	77,88 $\pm$ 3,09
9,00	223,06 $\pm$ 2,11	52,04 $\pm$ 2,11	199,27 $\pm$ 4,07	75,83 $\pm$ 4,07
10,00	224,53 $\pm$ 2,63	50,57 $\pm$ 2,63	201,93 $\pm$ 4,07	73,17 $\pm$ 4,07
11,00	225,65 $\pm$ 2,70	49,45 $\pm$ 2,70	205,40 $\pm$ 3,08	69,70 $\pm$ 3,80
12,00	226,00 $\pm$ 3,03	49,10 $\pm$ 3,03	207,33 $\pm$ 2,15	67,77 $\pm$ 2,15

Sự phóng thích thuốc từ vật liệu được kiểm soát đáng kể bởi ZnAl-LDH. Việc giảm dần tốc độ phóng thích thuốc từ vật liệu theo thời gian là do nồng độ thuốc trong vật liệu giảm, không phải do thuốc bão hòa trong dung dịch. Lượng thuốc bị giữ lại trong lớp xen kẽ của ZnAl-LDH ở khoảng 10–12% đối với LEV; 14–18% đối với CIP; 4–10% đối SAL và 18–25% đối với IBU. Điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, khoảng 20–23% diclofenac và 30–40% ciprofloxacin có thể bị giữ lại bên trong cấu trúc của ZnAl-LDH, CaAl-LDH, $\text{Fe}_2\text{O}_3@\text{MgAl-LDH}$ [35, 102, 118, 119]. Bên cạnh đó, chính nhờ liên kết phối trí “cầu hai càng” bền vững hơn được xác định trong phân tích FTIR (xem Mục 3.3.4), mà các phân tử CIP và LEV được giữ chặt hơn trong cấu trúc LDH, dẫn đến tốc độ giải phóng có phần chậm và kéo dài hơn so với SAL và IBU, vốn có liên kết “đơn càng”.

Bảng 3.18 trình bày so sánh tỷ lệ phóng thích LEV, CIP, SAL, IBU từ ZnAl-LDH và một số vật liệu khác mang các thuốc này đã báo cáo trước đây. So với các nghiên cứu khác các LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH, IBU-LDH có tỉ lệ phóng thích tối đa và kéo dài ổn định trong 12 giờ là khoảng thời gian phù hợp cho điều trị vết thương.

Bảng 3.18. So sánh các vật liệu mang khác nhau cho LEV, CIP, SAL, IBU

Vật liệu mang thuốc	Tên thuốc	Tỷ lệ phóng thích tối đa (%)	Thời gian phóng thích tối đa (giờ)	pH	Kích thước hạt/ độ dày màng (nm)	Tài liệu tham khảo
ZnAl-LDH	Levofloxacin	90,58	12	5,8	202,6	Nghiên cứu này
		88,36		7,4		
	Ciprofloxacin	86,72		5,8	216,9	
		81,89		7,4		
	Salycilic acid	96,35		5,8	208,0	
		90,32		7,4		
	Ibuprofen	82,15		5,8	235,8	
		75,36		7,4		
Kẽm hydroxide dạng lớp	Ibuprofen	> 82	20	4,8	-	[120]
		> 75		7,5		
MgAl-LDH	Ibuprofen	45	120	7,4	147 ± 37	[121]

Vật liệu mang thuốc	Tên thuốc	Tỷ lệ phóng thích tối đa (%)	Thời gian phóng thích tối đa (giờ)	pH	Kích thước hạt/ độ dày màng (nm)	Tài liệu tham khảo
Alginate–zein/ MgAl-LDH	Ibuprofen	97	8	7,4	-	[122]
Fe ₃ O ₄ @LDH	Ibuprofen	96	72	7,4	80 – 130	[35]
Kẽm hydroxide dạng lớp	Ciprofloxacin	56	80	7,4	-	[97]
MgAl-LDH	Salicylate	99	72	7,4	< 100	[101]
Màng ZnAl-LDH/HS	Ciprofloxacin	53 ± 3 46 ± 4	8	5,8 7,4	-	[34]
MgAL-LDH	Ciprofloxacin	90 60	2 4	4,5 6,8	50 - 200	[13]
Màng phủ n-Heptylamine	Levofloxacin	90	5	-	90	[123]

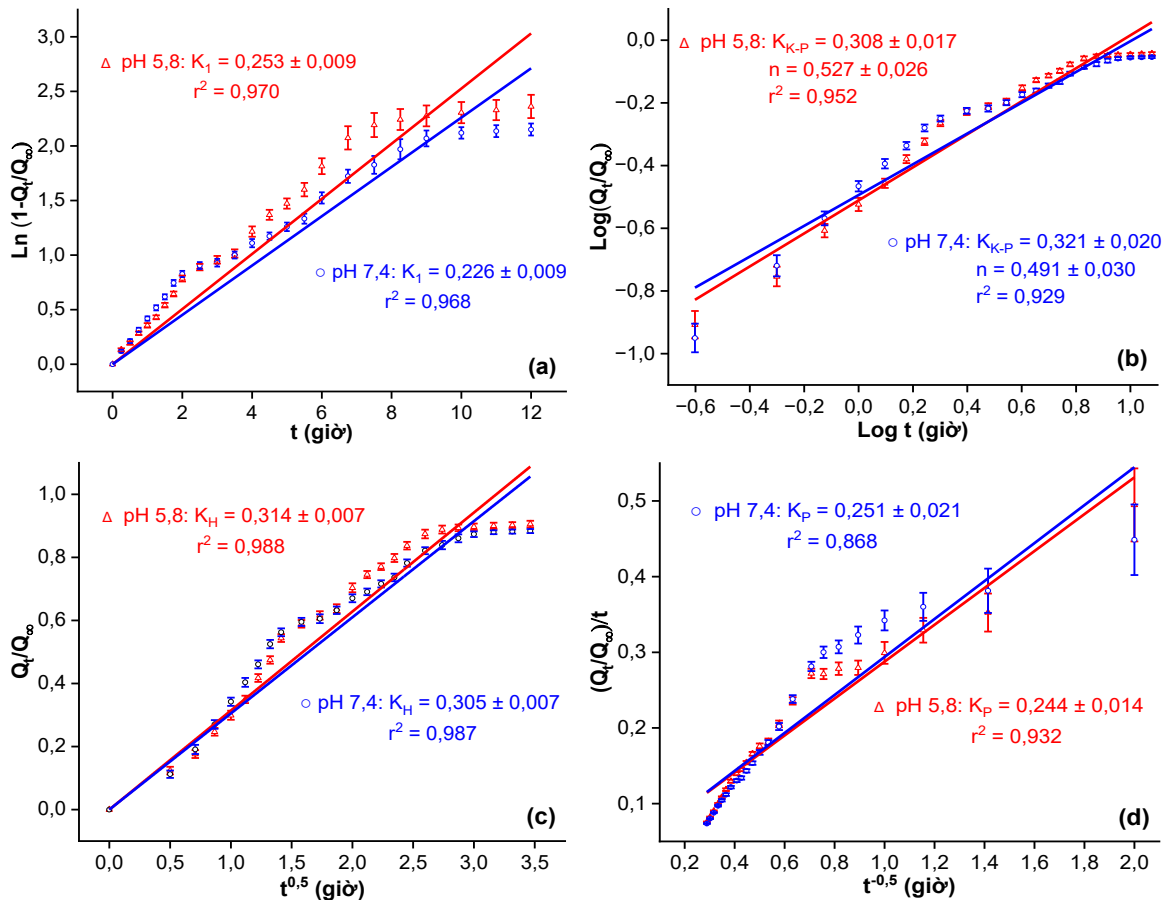
3.4.2. Động học phóng thích thuốc

Sự phóng thích thuốc được kiểm soát bởi quá trình phân tán, quá trình hòa tan hoặc cả hai quá trình này. Bốn mô hình động học bao gồm bậc nhất, Korsmeyer–Peppas, Higuchi và khuếch tán parabol được sử dụng để tìm hiểu rõ hơn về cơ chế phóng thích LEV, CIP, SAL và IBU từ LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH. Mô hình động học bậc nhất mô tả quá trình phóng thích thuốc tuyến tính dựa trên trao đổi anion và bước phân tách, trong đó tốc độ phóng thích phụ thuộc vào hàm lượng thuốc xen kẽ trong hợp chất [124]. Mô hình Korsmeyer–Peppas (K–P) mô tả cơ chế phóng thích chưa được biết hoặc kết hợp của nhiều cơ chế có liên quan trong quá trình phóng thích thuốc [125]. Hệ số mũ khuếch tán n trong mô hình K–P có vai trò quan trọng bởi vì nó biểu thị cơ chế phóng thích thuốc. Nếu giá trị $n < 0,45$, biểu thị cơ chế phóng thích thuốc từ chất mang được kiểm soát bởi chế độ khuếch tán cản trở. Nếu $n = 0,45$, biểu thị cho động học bậc nhất, trong đó chế độ khuếch tán là cơ chế giải phóng chính. Nếu $0,45 < n < 0,89$, biểu thị cơ chế phóng thích thuốc từ chất mang là bất thường, ngụ ý sự kết hợp của chế độ khuếch tán của thuốc và hòa tan của chất mang [126, 127]. Mô hình Higuchi mô tả quá trình phóng thích thuốc từ chất mang kết hợp hai chế độ đó là khuếch tán và hòa tan, trong đó thuốc là các loại tan

hoặc ít tan trong nước và chất mang là loại nền rắn hoặc bán rắn [128]. Mô hình khuếch tán parabol mô tả sự phóng thích thuốc được kiểm soát bằng sự khuếch tán, bao gồm khuếch tán trong hạt và khuếch tán bề mặt [64].

Động học phóng thích LEV từ LEV-LDH được trình bày trên Hình 3.29. Động học phóng thích LEV từ LEV-LDH ở pH 5,8 có hệ số tương quan (r^2) của các mô hình bao gồm bậc nhất, K-P và Higuchi lần lượt là 0,970; 0,952 và 0,988 và số mũ khuếch tán n trong mô hình K-P là 0,527, điều này cho thấy cơ chế phóng thích LEV từ LEV-LDH chủ yếu kiểm soát bởi hai chế độ đó là khuếch tán kết hợp trao đổi anion của LEV và hòa tan của chất mang ZnAl-LDH.

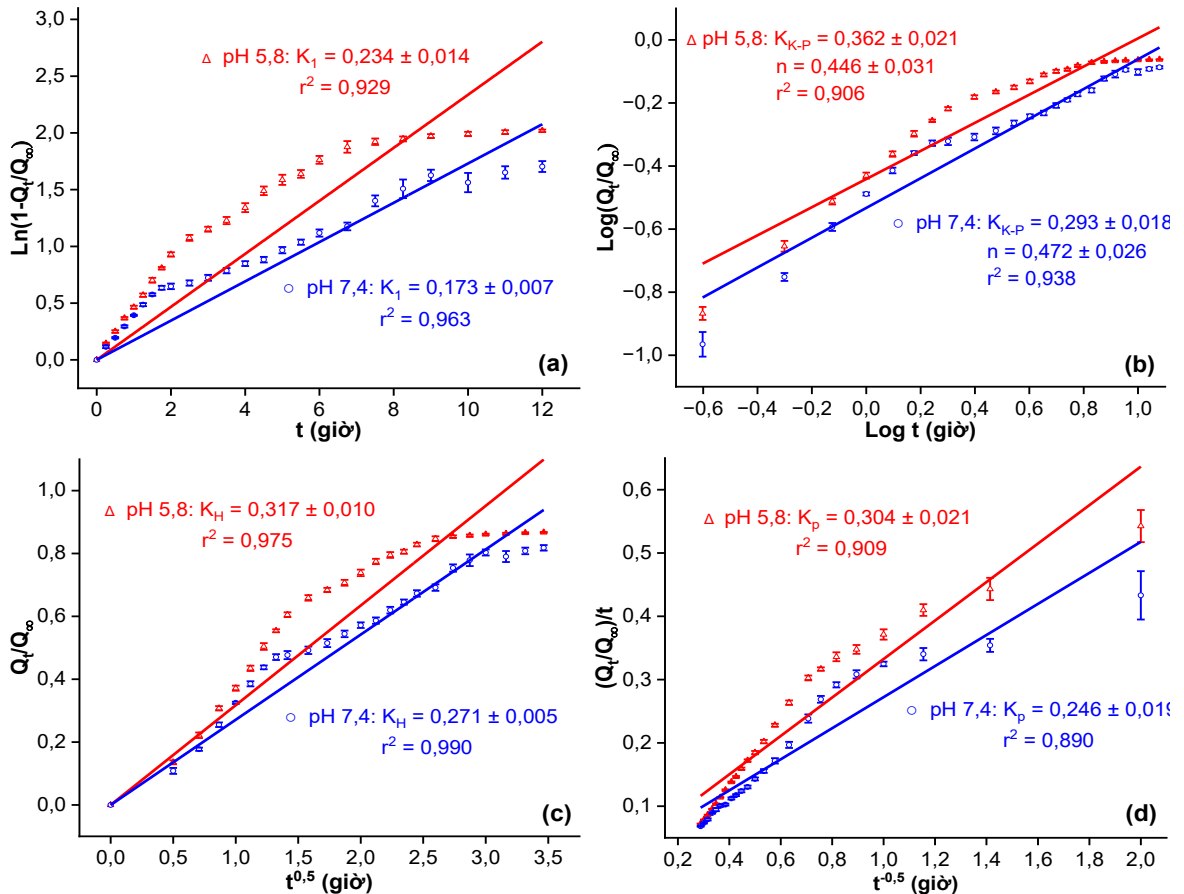
Động học phóng thích LEV từ LEV-LDH ở pH 7,4 có r^2 của các mô hình bao gồm bậc nhất, K-P, Higuchi và parabol lần lượt là 0,968; 0,929; 987 và 0,932 và số mũ khuếch tán n trong mô hình K-P là 0,491, điều này cho thấy cơ chế phóng thích LEV từ LEV-LDH chủ yếu kiểm soát bởi hai chế độ đó là khuếch tán kết hợp trao đổi anion và hòa tan của chất mang ZnAl-LDH. Trong đó, chế độ khuếch tán bao gồm khuếch tán LEV trên bề mặt và LEV trong không gian xen kẽ của ZnAl-LDH.



Hình 3.29. Nghiên cứu phóng thích LEV từ LEV-LDH theo mô hình động học (a) Bậc nhất, (b) Korsmeyer-Peppas (K-P), (c) Higuchi và (d) Khuếch tán parabol

Hình 3.30 trình bày các động học phóng thích CIP từ CIP-LDH. Động học phóng thích CIP từ CIP-LDH ở pH 5,8 cho thấy các mô hình bao gồm bậc nhất, K-P, Higuchi và parabol có r^2 lần lượt là 0,929; 0,906; 0,975 và 0,909 và số mũ khuếch tán n trong mô hình K-P là $0,446 \sim 0,45$, điều này cho thấy cơ chế phóng thích CIP từ CIP-LDH chủ yếu kiểm soát bởi chế độ khuếch tán kết hợp trao đổi anion. Khuếch tán bao gồm khuếch tán CIP trên bề mặt và CIP trong không gian xen kẽ của ZnAl-LDH.

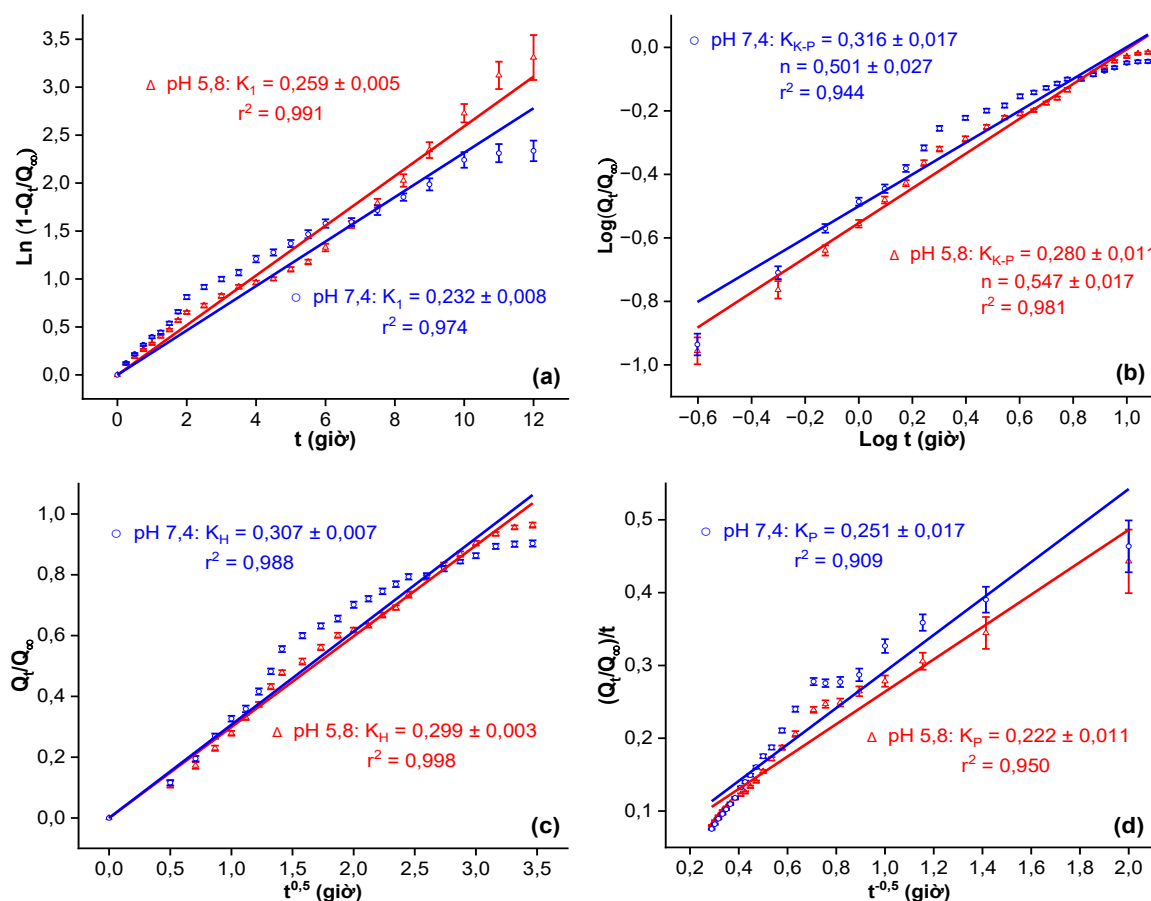
Động học phóng thích CIP từ CIP-LDH ở pH 7,4 cho thấy các mô hình bao gồm bậc nhất, K-P, Higuchi và parabol có r^2 lần lượt là 0,963; 0,938 và 0,990 và số mũ khuếch tán n trong mô hình K-P là 0,472, điều này cho thấy cơ chế phóng thích CIP ở pH này chủ yếu được kiểm soát bởi hai chế độ đó là khuếch tán kết hợp trao đổi anion và hòa tan của chất mang ZnAl-LDH.



Hình 3.30. Nghiên cứu phóng thích CIP từ CIP-LDH theo mô hình động học (a) Bậc nhất, (b) Korsmeyer-Peppas (K-P), (c) Higuchi và (d) Khuếch tán parabol

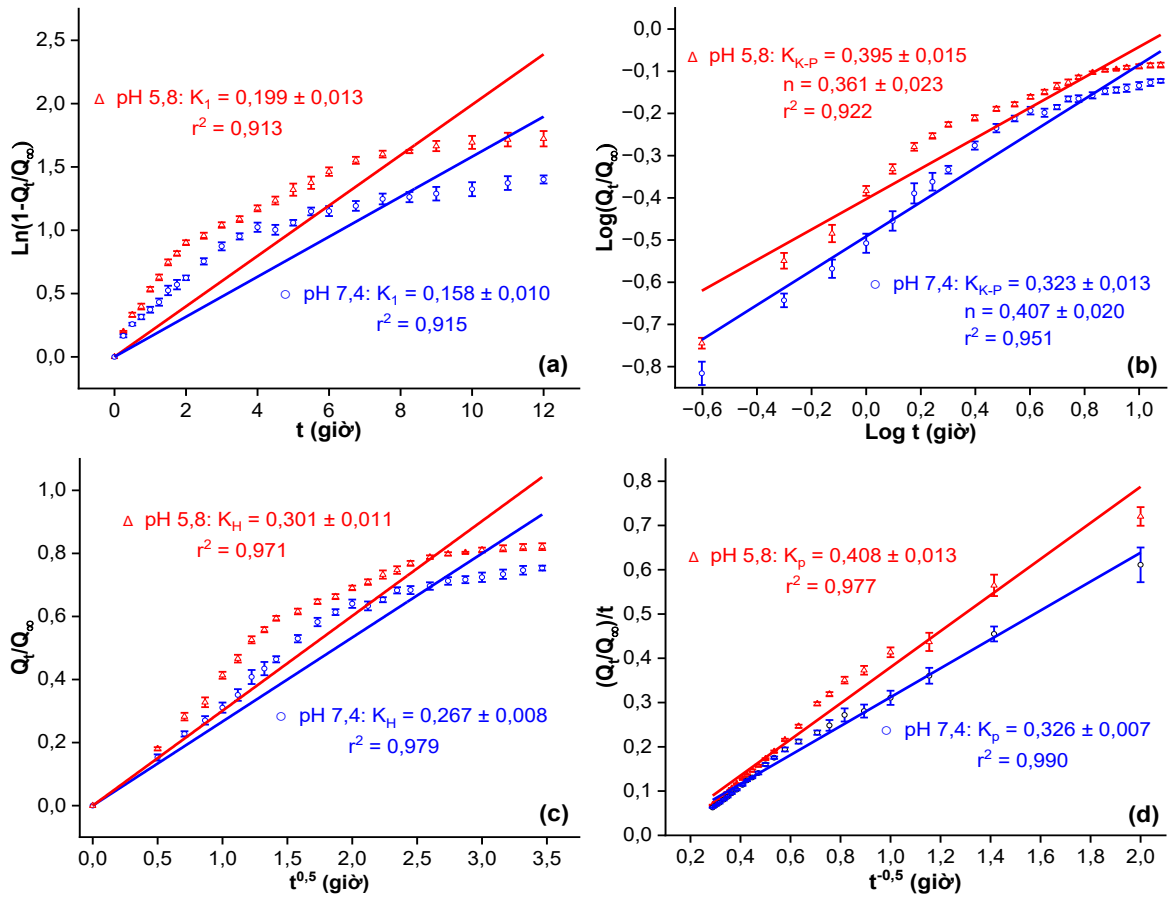
Hình 3.31 trình bày động học phóng thích SAL từ SAL-LDH ở pH 5,8 và pH 7,4. Kết quả trên Hình 3.31 cho thấy, hệ số r^2 của 4 mô hình (bậc nhất, K-P, Higuchi và parabol) động học phóng thích SAL từ SAL-LDH lớn hơn 0,90 và số mũ

$n = 0,501-0,547$, điều này cho thấy cơ chế phóng thích SAL từ SAL-LDH chủ yếu được kiểm soát bởi hai chế độ đó là khuếch tán kết hợp trao đổi anion và hòa tan của chất mang ZnAl-LDH. Chế độ khuếch tán bao gồm khuếch tán SAL trên bề mặt và SAL trong không gian xen kẽ của ZnAl-LDH.



Hình 3.31. Nghiên cứu phóng thích SAL từ SAL-LDH theo mô hình động học (a) Bậc nhất, (b) Korsmeyer-Peppas (K-P), (c) Higuchi và (d) Khuếch tán parabol

Động học phóng thích IBU từ IBU-LDH ở pH 5,8 và pH 7,4 được trình bày trong Hình 3.32. Hệ số r^2 của 4 mô hình (bậc nhất, K-P, Higuchi và parabol) động học phóng thích IBU từ IBU-LDH lớn hơn 0,91 và số mũ $n = 0,361-0,407$, điều này cho thấy cơ chế phóng thích IBU từ IBU-LDH chủ yếu được kiểm soát bởi chế độ khuếch tán bị cản trở kết hợp trao đổi anion, bao gồm khuếch tán IBU trên bề mặt và IBU trong không gian xen kẽ của ZnAl-LDH. Nghiên cứu trước đây về động học giải phóng thuốc từ LDH đã chỉ ra tầm quan trọng của sự khuếch tán trong việc kiểm soát tốc độ giải phóng thuốc. Động học giải phóng ibuprofen phụ thuộc vào nồng độ ibuprofen, trong khi động học giải phóng diclofenac phụ thuộc vào chế độ khuếch tán qua hạt [129].



Hình 3.32. Nghiên cứu giải phóng IBU từ IBU-LDH theo mô hình động học
(a) Bậc nhất, (b) Korsmeyer-Peppas (K-P), (c) Higuchi và (d) Khuếch tán parabol

Các hệ số tương quan tuyến tính (r^2) và hằng số tốc độ giải phóng thuốc thu được từ các mô hình này được trình bày trong Bảng 3.19.

Như vậy, tốc độ giải phóng anion thuốc khỏi chất mang là quá trình chậm nhất. Ban đầu, việc giải phóng thuốc chủ yếu liên quan đến sự trao đổi các ion thuốc được hấp phụ ở lớp ngoài của LDH, sau đó là sự trao đổi các anion thuốc nằm ở lớp xen kẽ của LDH. Các anion thuốc từ lớp xen kẽ của các hạt LDH phải khuếch tán đến mặt ngoài của LDH rồi mới tham gia quá trình trao đổi. Tuy nhiên, sau khi các anion thuốc ở các cạnh ngoài của LDH được thay thế bằng các anion phosphate nhỏ hơn, dẫn đến việc giảm khoảng cách giữa các lớp, quá trình khuếch tán của các anion thuốc qua các hạt LDH trở nên chậm hơn. Do đó, quá trình khuếch tán quyết định tốc độ giải phóng thuốc [130].

Có thể kết luận rằng việc xen kẽ các anion thuốc trong LDH không chỉ làm giảm tốc độ giải phóng thuốc mà còn đạt được việc sử dụng thuốc liên tục lâu dài trong cơ thể con người. Tốc độ giải phóng chậm hơn cho phép duy trì liều điều trị trong thời gian dài hơn, do đó có thể làm giảm số lượng liều cần thiết cho bệnh nhân.

Bảng 3.19. Hằng số động học của LEV, CIP, SAL, IBU giải phóng từ ZnAl-LDH trong môi trường PBS

Môi trường	Vật liệu	Bậc nhất		Korsmeyer–Peppas (K–P)			Higuchi		Khuếch tán Parabol	
		$\frac{Q_t}{Q_\infty} = 1 - e^{-k_1 \times t}$		$\frac{Q_t}{Q_\infty} = k_{K-P} \times t^n$			$\frac{Q_t}{Q_\infty} = k_H \times t^{0,5}$		$\frac{Q_t / Q_\infty}{t} = k_P \times t^{-0,5} + b$	
		k_1 (giờ ⁻¹)	r^2	k_{K-P} (giờ ⁻¹)	n	r^2	k_H (giờ ⁻¹)	r^2	k_P (giờ ⁻¹)	r^2
pH 5,8	LEV-LDH	0,253	0,970	0,308	0,527	0,952	0,314	0,988	0,244	0,932
	CIP-LDH	0,234	0,929	0,362	0,446	0,906	0,317	0,975	0,304	0,909
	SAL-LDH	0,259	0,991	0,280	0,547	0,981	0,299	0,998	0,222	0,950
	IBU-LDH	0,199	0,913	0,361	0,395	0,922	0,301	0,971	0,408	0,977
pH 7,4	LEV-LDH	0,226	0,968	0,321	0,491	0,929	0,305	0,987	0,251	0,868
	CIP-LDH	0,173	0,963	0,293	0,472	0,938	0,271	0,990	0,245	0,890
	SAL-LDH	0,232	0,974	0,316	0,501	0,944	0,307	0,988	0,251	0,909
	IBU-LDH	0,158	0,915	0,322	0,407	0,951	0,267	0,979	0,326	0,990

Q_∞ , Q_t , t và k tương ứng là lượng thuốc trong công thức, lượng thuốc giải phóng theo thời gian t , thời gian giải phóng thuốc, hằng số động học

3.5. Nghiên cứu hoạt tính kháng khuẩn và độc tính tế bào

3.5.1. Hoạt tính kháng khuẩn

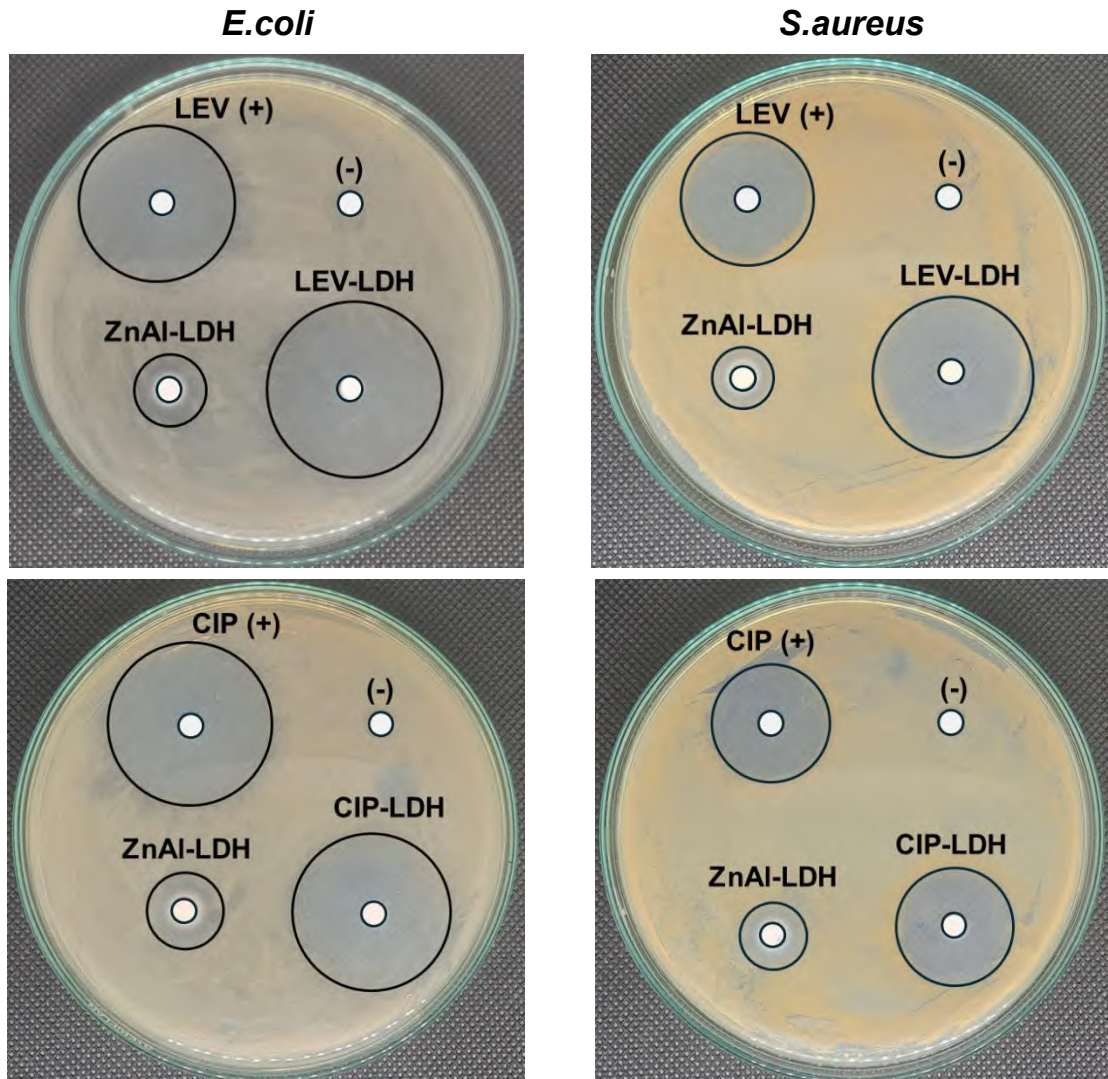
Mức độ nhạy cảm của các chủng vi khuẩn đối với các mẫu ZnAl-LDH, LEV-LDH và CIP-LDH được xác định thông qua phương pháp khuếch tán đĩa thạch. Đường kính ức chế vi khuẩn *E.coli* và *S.aureus* của các mẫu ZnAl-LDH, LEV-LDH và CIP-LDH được trình bày trong Bảng 3.20.

Bảng 3.20. Kết quả đường kính vùng ức chế của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH đối với vi khuẩn *E.coli* và *S.aureus*

Vật liệu	Đường kính vùng ức chế (mm)	
	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>
Đối chứng âm	0	0
Đối chứng dương LEV (200 µg/mL)	26,33 ± 0,58	22,00 ± 1,00
Đối chứng dương CIP (200 µg/mL)	29,33 ± 0,58	17,67 ± 0,58
ZnAl-LDH (400 µg/mL)	10,33 ± 0,58	8,33 ± 0,58
LEV-LDH (400 µg/mL)	30,67 ± 0,58	25,67 ± 1,15
CIP-LDH (400 µg/mL)	28,33 ± 0,58	19,33 ± 0,58

Kết quả thử nghiệm khuếch tán đĩa thạch (Bảng 3.20 và Hình 3.33) cho thấy, các mẫu LEV-LDH và CIP-LDH thể hiện hoạt tính kháng vi khuẩn *E.coli* và *S.aureus* tương đối cao. Mẫu CIP-LDH nồng độ 400 µg/mL, tương đương CIP 167,56 µg/mL, tạo ra vùng ức chế 28,33 ± 0,58 mm trên vi khuẩn *E. Coli* thấp hơn nhưng không đáng kể so với vùng ức chế 29,33 ± 0,58 mm do CIP 200 µg/mL tạo ra. Kết quả này cho thấy ZnAl-LDH không làm giảm hoạt tính kháng khuẩn của CIP. Kết quả thử nghiệm đối với vi khuẩn *E. coli* cho thấy LEV-LDH nồng độ 400 µg/mL, tương đương 141,4 µg/mL LEV, đã tạo ra vùng ức chế 30,67 ± 0,58 mm, vượt quá vùng ức chế 26,33 ± 0,58 mm do LEV nồng độ 200 µg/mL tạo ra. Vùng ức chế khuẩn *E. Coli* rộng hơn được tạo ra bởi LEV-LDH cho thấy ZnAl-LDH đã tạo ra tác dụng hiệp đồng, sử dụng lượng LEV thấp hơn vẫn đạt được hiệu quả kháng khuẩn cao hơn. Trường hợp vi khuẩn *S.aureus*, LEV-LDH và CIP-LDH nồng độ 400 µg/mL đã tạo ra các vùng ức chế 25,67 ± 1,15 và 19,33 ± 0,58 mm, lớn hơn vùng ức chế 22,00 ± 1,00 và 17,67 ± 0,58 mm do LEV và CIP nồng độ 200 µg/mL tạo ra (Bảng 3.20 và Hình 3.33). Hoạt tính của LEV-LDH và CIP-LDH tăng cường đồng nghĩa với việc kết hợp giữa ZnAl-LDH với LEV và CIP đã ức chế hiệu quả hơn đối với sự phát triển của *S.aureus*.

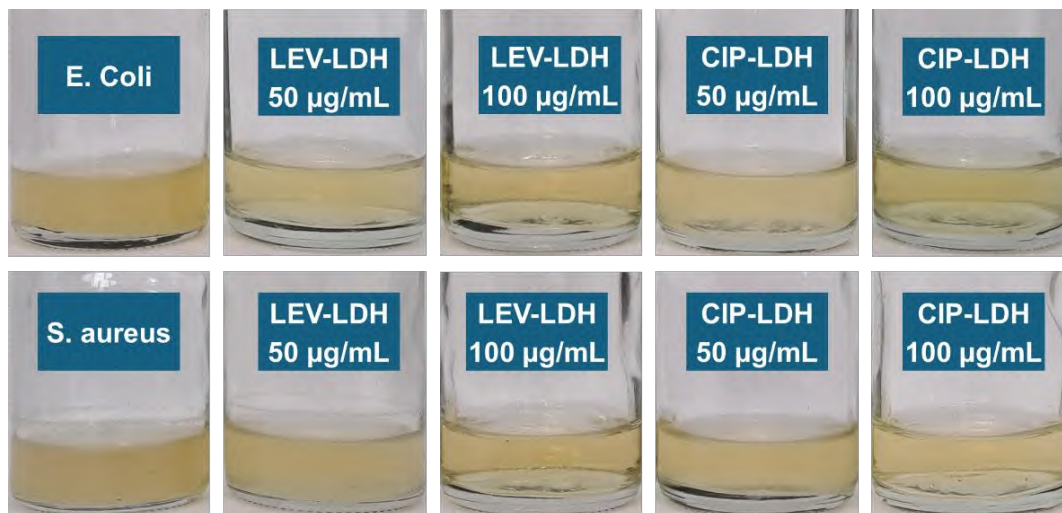
Nhìn chung, kết quả thử nghiệm khuếch tán đĩa thạch kháng khuẩn *E.coli* và *S.aureus* đã chỉ ra rằng trong các mẫu LEV-LDH và CIP-LDH, ZnAl-LDH hoạt động như một chất mang và giải phóng LEV và CIP có kiểm soát, duy trì cung cấp kháng sinh bền vững và hiệu quả hơn tại vị trí nhiễm trùng, từ đó nâng cao hiệu quả kháng khuẩn của thuốc kháng sinh.



Hình 3.33. Đường kính vùng ức chế của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH đối với vi khuẩn *E.coli* và *S.aureus*

Kết quả thử nghiệm về nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) (nồng độ vật liệu thấp nhất cần thiết để ngăn chặn vi khuẩn phát triển rõ rệt trong môi trường lỏng) cho thấy các mẫu CIP, LEV, ZnAl-LDH, CIP-LDH và LEV-LDH đều thể hiện tác dụng kháng khuẩn *E.coli* và *S.aureus*. Các mẫu CIP-LDH và LEV-LDH có hiệu quả cao trong việc ức chế sự phát triển của vi khuẩn, với MIC là 100 $\mu\text{g/mL}$; trong khi, mẫu ZnAl-LDH cần 150 $\mu\text{g/mL}$ và kháng sinh (CIP và LEV) cần 200 $\mu\text{g/mL}$ để đạt được hiệu quả tương tự.

Kết quả thử nghiệm về độ đục thể hiện trên Hình 3.34 cho thấy, dung dịch vi khuẩn *E.coli* và *S.aureus* nuôi cấy cùng với LEV-LDH và CIP-LDH (nồng độ 50 $\mu\text{g/mL}$) tương đối đục, cho thấy vi khuẩn vẫn phát triển. Tuy nhiên, hỗn hợp dung dịch vi khuẩn và mẫu vật liệu trở nên trong suốt khi nồng độ các mẫu LEV-LDH và CIP-LDH tăng lên 100 $\mu\text{g/mL}$, điều này khẳng định vi khuẩn *E.coli* và *S.aureus* đã bị ức chế hoàn toàn.



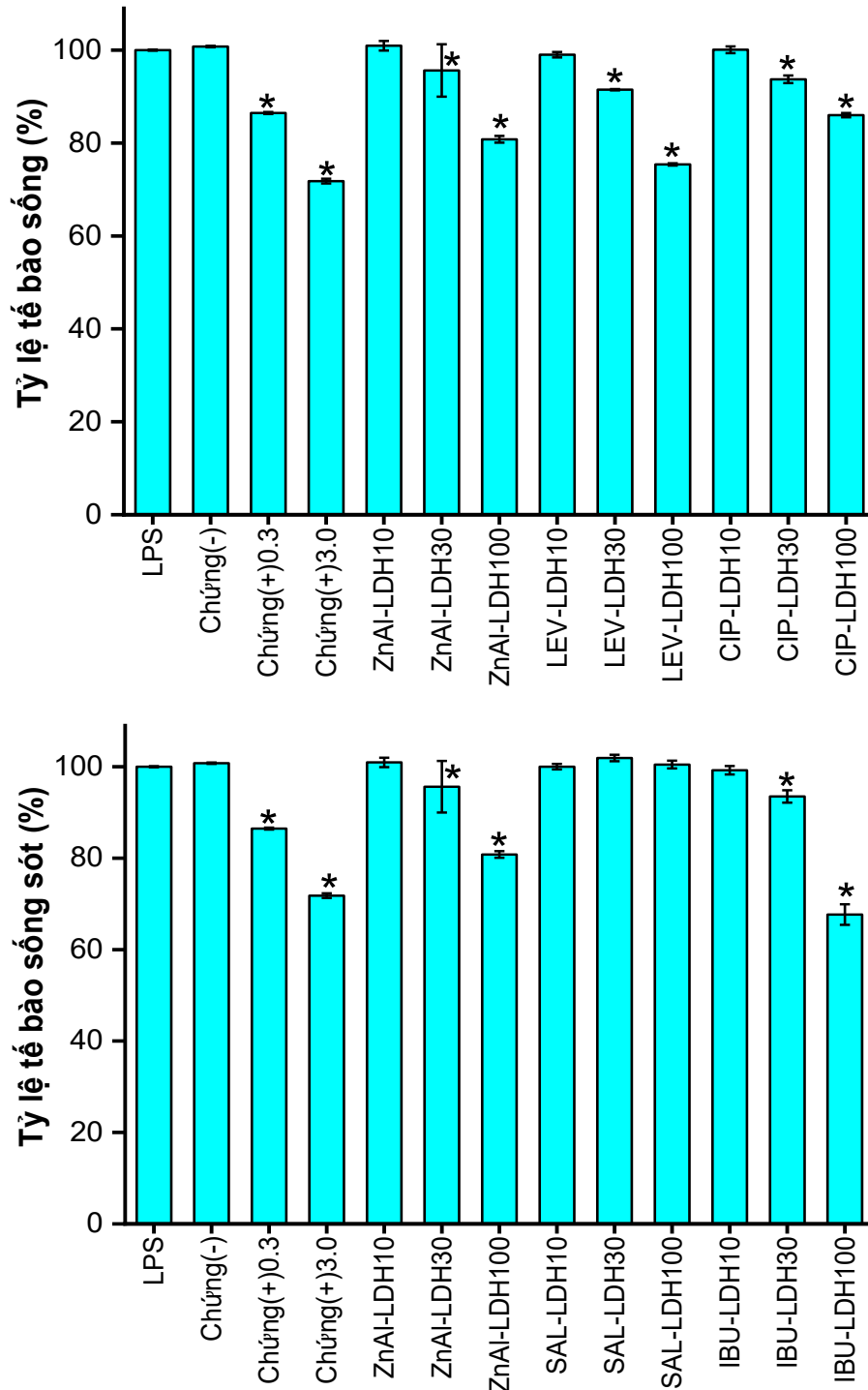
Hình 3.34. Độ đục hỗn hợp dịch vi khuẩn *E.coli* và *S.aureus* và vật liệu LEV-LDH và CIP-LDH tại các nồng độ khác nhau

Sự kết hợp của ZnAl-LDH với CIP và LEV (CIP-LDH và LEV-LDH) có thể tạo ra tác dụng hiệp đồng dẫn đến tác dụng kháng khuẩn mạnh hơn so với các thành phần riêng lẻ. Sự tăng cường hiệp đồng này đến từ ZnAl-LDH, đóng vai trò là chất mang để đưa kháng sinh CIP và LEV đến vi khuẩn. Sự xâm nhập của CIP và LEV được giải phóng từ CIP-LDH và LEV-LDH sẽ thúc đẩy ức chế hoạt động của DNA gyrase và ngăn chặn sự sao chép DNA, giết chết tế bào. Đồng thời, các ion Zn^{2+} , Al^{3+} được giải phóng từ ZnAl-LDH có thể tạo ra các gốc oxy phản ứng [131], sau đó gây tổn thương tế bào vi khuẩn.

Từ các kết quả trên cho thấy tác dụng hiệp đồng rõ rệt và chứng minh được rằng: (1) Bản thân vật liệu mang ZnAl-LDH đã có hoạt tính kháng khuẩn nội tại, với MIC 150 mg/mL (Mục 1.6.1.1); (2) Vật liệu THUỐC-LDH cho thấy khả năng giải phóng thuốc kháng sinh một cách từ từ và kéo dài trong 12 giờ (Mục 3.4); (3) Các hạt THUỐC-LDH với kích thước nano (~ 200 nm) và hình thái tấm mỏng (Mục 3.3.5) đã tạo điều kiện tương tác tốt hơn với bề mặt vi khuẩn. Tổng hợp ba yếu tố này cho thấy, cơ chế hiệp đồng không chỉ đến từ việc cộng hưởng tác dụng của ion kim loại và kháng sinh, mà còn đến từ việc LDH đóng vai trò là một phương tiện hiệu quả, vừa tự mình tấn công vi khuẩn, vừa vận chuyển và duy trì nồng độ kháng sinh tại vị trí nhiễm khuẩn trong thời gian dài, từ đó nâng cao hiệu quả diệt khuẩn tổng thể.

3.5.2. Độc tính tế bào

Về tác dụng gây độc tế bào, tế bào RAW264.7 được nuôi cấy với các mẫu vật liệu (ZnAl-LDH, CIP-LDH, LEV-LDH, IBU-LDH và SAL-LDH) ở các nồng độ khác nhau (10, 30, 100 $\mu\text{g/mL}$) trong 48 giờ. Khả năng sống của tế bào được đánh giá bằng xét nghiệm khử thuốc nhuộm MTT [86].



Hình 3.35. Tỷ lệ tế bào RAW264,7 sống sót (MTT assay).

Dấu (*) chỉ sự khác biệt đáng kể về khả năng sống của tế bào so với nhóm đối chứng (-) (kiểm tra LSD, $p < 0,05$)

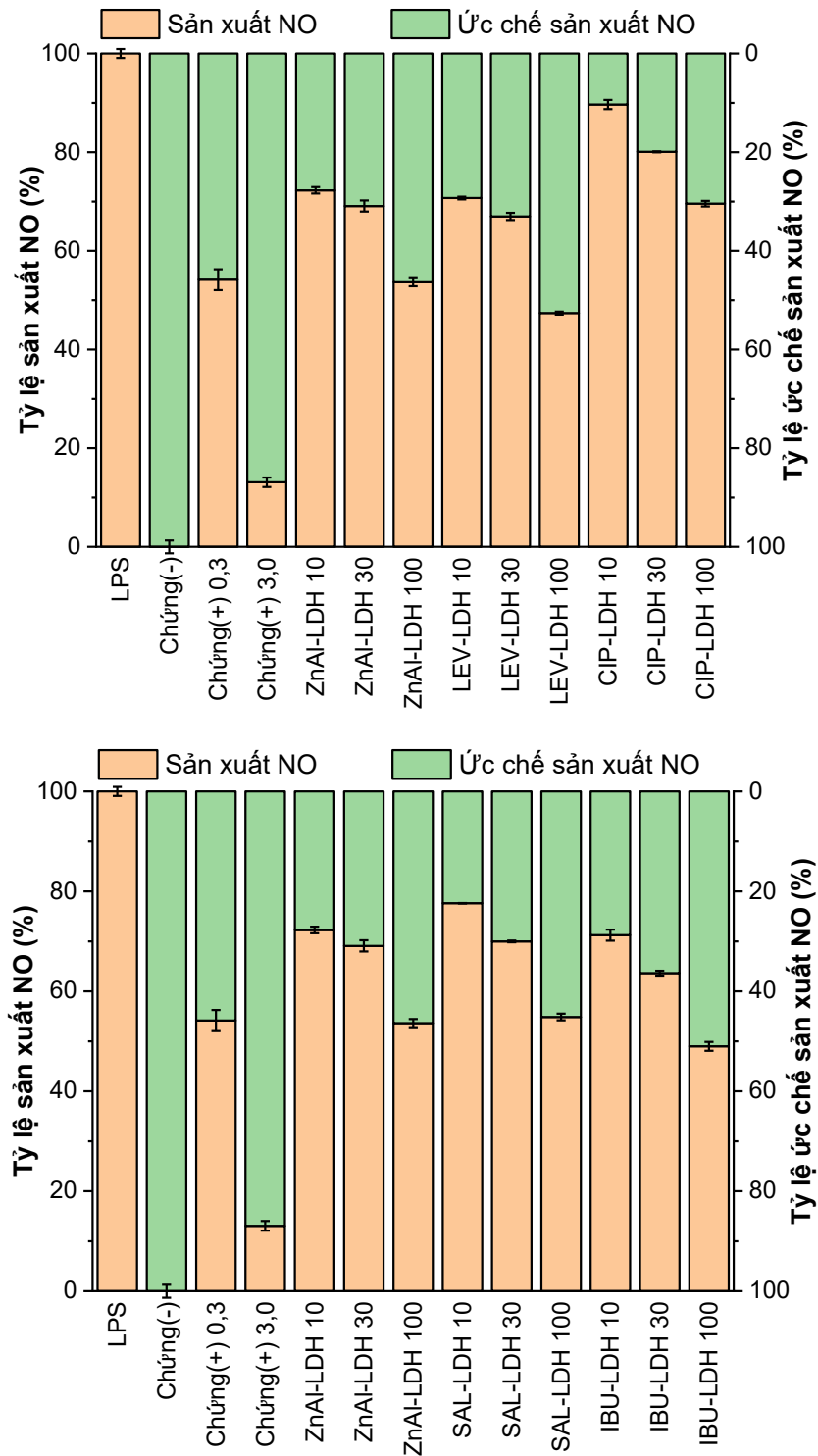
Kết quả từ xét nghiệm MTT (Hình 3.35) chỉ ra rằng khả năng sống của tế bào RAW264.7 giảm đáng kể theo sự tăng nồng độ các mẫu vật liệu ngoại trừ SAL-LDH. Kết quả phân tích thống kê (ANOVA, kiểm định LSD, $p < 0,05$) cho thấy, mặc dù, không có sự suy giảm đáng kể nào về khả năng sống của tế bào RAW 264.7 khi tiếp xúc với các mẫu vật liệu ZnAl-LDH, CIP-LDH, LEV-LDH và IBU-LDH ở nồng độ 10 $\mu\text{g/mL}$ (tỷ lệ sống của tế bào RAW 264.7 đạt 100%). Tuy nhiên, khả năng sống giảm đáng kể sau khi các tế bào RAW 264.7 được xử lý với các mẫu vật liệu ZnAl-LDH, CIP-LDH, LEV-LDH và IBU-LDH nồng độ cao (30 và 100 $\mu\text{g/mL}$).

Trường hợp vật liệu ZnAl-LDH mang thuốc kháng sinh, tỷ lệ sống của tế bào RAW 264.7 đạt $91,48 \pm 0,14\%$ và $75,4 \pm 0,26\%$ sau khi được xử lý với LEV-LDH nồng độ 30 và 100 $\mu\text{g/mL}$ và đạt $93,72 \pm 0,83\%$ và $85,99 \pm 0,46\%$ sau khi tiếp xúc với CIP-LDH nồng độ 30 và 100 $\mu\text{g/mL}$. Trường hợp vật liệu ZnAl-LDH mang thuốc kháng viêm, tỷ lệ sống của tế bào RAW 264.7 đạt $93,5 \pm 1,36\%$ và $67,67 \pm 2,25\%$ sau khi tiếp xúc với IBU-LDH nồng độ 30 và 100 $\mu\text{g/mL}$. Không có sự suy giảm đáng kể nào về khả năng sống của các tế bào RAW 264.7 sau khi tiếp xúc với vật liệu SAL-LDH. Tỷ lệ sống của tế bào RAW 264.7 sau khi tiếp xúc với SAL-LDH nồng độ 10-100 $\mu\text{g/mL}$ đạt 100% (Hình 3.35). Do đó, để tránh các tác động gây độc tế bào và cho phép ít nhất 80% tế bào sống, nồng độ của CIP-LDH và SAL-LDH thích hợp được sử dụng trong điều trị có thể lên đến 100 $\mu\text{g/mL}$, trong khi nồng độ thích hợp của LEV-LDH và IBU-LDH phải ít hơn 100 $\mu\text{g/mL}$.

Trong nghiên cứu hiện tại, để đánh giá khả năng ức chế sản xuất NO của các mẫu vật liệu LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH, các tế bào RAW264.7 được kích hoạt bằng với 2 μL LPS (0,1 mg/mL) và xử lý bằng các mẫu vật liệu có nồng độ 10-100 $\mu\text{g/mL}$, đo nồng độ NO trong môi trường. Tác dụng ức chế sinh NO trong các tế bào RAW264.7 bởi các mẫu vật liệu được trình bày trên Hình 3.36.

Kết quả thử nghiệm cho thấy, LPS kích thích mạnh mẽ sản xuất NO ở đại thực bào RAW264.7 sau khi ủ trong 48 giờ mà không ảnh hưởng đến khả năng sống của tế bào. Lượng NO trong nhóm LPS (tế bào RAW264.7 được kích thích với LPS) tăng đáng kể so với nhóm tế bào RAW 264.7 không được kích thích bằng LPS (đối chứng âm), ngụ ý nhóm tế bào RAW264.7 được kích thích bằng LPS có tỷ lệ sinh NO là 100% và nhóm đối chứng âm có tỷ lệ sinh NO là 0% (Hình 3.36). Hoạt động sản xuất NO trong nhóm đối chứng dương (các tế bào RAW 264.7 được kích thích bằng LPS được xử lý bằng cardamonin) và nhóm ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH, IBU-LDH (tế bào RAW264.7 được kích thích bằng LPS và xử lý bằng các mẫu vật liệu tương ứng) thấp hơn đáng kể so với nhóm LPS. Hoạt động sản xuất NO của tế

bào RAW264.7 được kích thích bằng LPS phụ thuộc vào nồng độ cardamonin và nồng độ các vật liệu. Tỷ lệ sinh NO là $54,15 \pm 2,12$ % đối với cardamonin $0,3 \mu\text{M}$ và $13,07 \pm 0,96$ % đối với cardamonin $3,0 \mu\text{M}$. Hoạt động sản xuất NO thấp đối với nhóm tế bào xử lý bằng cardamonin $3,0 \mu\text{M}$ có thể liên quan đến tổn thương tế bào (khả năng sống khoảng 71,8%).



Hình 3.36. Tỷ lệ ức chế sinh khí NO của ZnAl-LDH, LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH, IBU-LDH

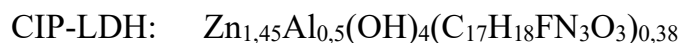
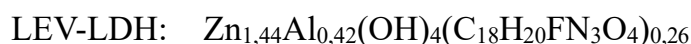
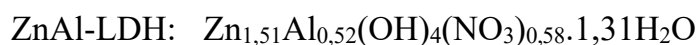
LEV-LDH làm giảm sản xuất NO đối với tế bào RAW264.7 được kích thích bằng LPS nhiều hơn so với CIP-LDH. Đối với nhóm tế bào xử lý với LEV-LDH nồng độ 10, 30 và 100 $\mu\text{g/mL}$, tỷ lệ sản xuất NO của lần lượt là $70,70 \pm 0,28$; $66,98 \pm 0,73$ và $47,38 \pm 0,31\%$. Trường hợp tế bào xử lý với nhóm CIP-LDH mức 10, 30 và 100 $\mu\text{g/mL}$, tỷ lệ sản xuất NO lần lượt là $89,66 \pm 0,93$; $80,08 \pm 0,11$ và $69,56 \pm 0,56\%$. So với nhóm LPS, hoạt động ức chế sản xuất NO của nhóm tế bào xử lý với LEV-LDH 10–100 $\mu\text{g/mL}$ là từ $29,30 \pm 0,28$ đến $52,62 \pm 0,31\%$ và nhóm tế bào xử lý với CIP-LDH là từ $10,34 \pm 0,93$ đến $30,44 \pm 0,56\%$. Mặc dù, LEV-LDH thể hiện hoạt động ức chế sản xuất NO cao hơn nhiều so với CIP-LDH nhưng LEV-LDH lại gây độc tế bào hơn so với CIP-LDH. Hoạt động ức chế sinh NO của LEV-LDH 100 $\mu\text{g/mL}$ tương đối cao ($\sim 52,62 \pm 0,31\%$) có thể liên quan đến độc tính tế bào, $\sim 75,40 \pm 0,26\%$ tế bào sống sót.

SAL-LDH 10–100 $\mu\text{g/mL}$ thể hiện hoạt động ức chế đối với sản xuất NO thấp hơn so với IBU-LDH 10–100 $\mu\text{g/mL}$. Trong đó, tỷ lệ ức chế sản xuất NO của SAL-LDH 10–100 $\mu\text{g/mL}$ là từ $22,38 \pm 0,03$ đến $45,45 \pm 0,18\%$ và của IBU-LDH 10–100 $\mu\text{g/mL}$ là từ $28,77 \pm 1,11$ đến $51,05 \pm 0,89\%$. Mặc dù, IBU-LDH thể hiện hoạt động ức chế sản xuất NO mạnh hơn nhưng nó cũng có tác dụng gây độc tế bào nhiều hơn so với SAL-LDH. Hoạt động ức chế sinh NO của IBU-LDH 100 $\mu\text{g/mL}$ tương đối cao ($\sim 51,05 \pm 0,89\%$) có thể là do độc tính tế bào, với $67,67 \pm 2,25\%$ tế bào sống sót.

3.6. Hệ thống hóa

Bảng 3.21 trình bày tổng hợp các mẫu vật liệu trong nghiên cứu.

Công thức thực nghiệm của ZnAl-LDH và THUỐC-LDH



Bảng 3.21. Tổng hợp các mẫu vật liệu trong nghiên cứu

Nội dung		Các mẫu vật liệu				
		ZnAl-LDH	LEV-LDH	CIP-LDH	SAL-LDH	IBU-LDH
Phương pháp tổng hợp		Đồng kết tủa kết hợp với siêu âm Zn:Al=3:1	-	-	-	-
Tối ưu hóa thí nghiệm tải thuốc sử dụng phương pháp đáp ứng bề mặt (RSM) kết hợp thiết kế phối hợp có tâm (CCD)	Điều kiện tối ưu để tải thuốc lên ZnAL-LDH	-	Nhiệt độ: 70°C Thời gian: 18 giờ			
	Yếu tố ảnh hưởng chính đến hiệu suất tải thuốc	-	Lượng LEV: 1,0 g Nhiệt độ > lượng LEV > thời gian	Lượng CIP: 1,0 g Lượng CIP >> nhiệt độ > thời gian	Lượng SAL: 1,0 g Nhiệt độ > lượng SAL > thời gian	Lượng IBU: 0,5 g Lượng IBU > nhiệt độ > thời gian
	Hiệu suất tải thuốc dự đoán (%)	-	36,56	41,63	49,18	27,42
	Hiệu suất tải thuốc tối đa thực tế (%)	-	35,35 ± 1,07	41,89 ± 1,18	48,00 ± 1,14	27,51 ± 0,68
	Sai số tương đối giữa hiệu suất tải thuốc dự đoán và thực tế (%)	-	3,31	- 0,62	2,40	- 0,33

Nội dung		Các mẫu vật liệu				
		ZnAl-LDH	LEV-LDH	CIP-LDH	SAL-LDH	IBU-LDH
Một số đặc trưng của vật liệu và thí nghiệm <i>in vitro</i>	Đường kính hạt (nm)	110,2	202,6	216,9	208,0	235,8
	Chiều cao cơ bản của các lớp d_{003} (nm)	0,76	0,98	1,61	1,03; 0,93 và 0,8	1,45 và 0,88
	Chiều cao không gian xen kẽ giữa các lớp d_{003} (nm)	0,28	0,50	1,13	0,55; 0,45 và 0,32	0,97 và 0,40
phóng thích thuốc, hoạt tính kháng khuẩn và độc tính tế bào	Phóng thích tối đa lượng thuốc đã tải vào ZnAl-LDH (%)	-	pH 5,8: $90,58 \pm 1,03$ pH 7,4: $88,36 \pm 0,64$	pH 5,8: $86,72 \pm 0,15$ pH 7,4: $81,89 \pm 0,73$	pH 5,8: $96,35 \pm 0,84$ pH 7,4: $90,32 \pm 1,03$	pH 5,8: $82,15 \pm 1,10$ pH 7,4: $75,36 \pm 0,78$
	Cơ chế phóng thích thuốc	-	- Khuếch tán của LEV trong cấu trúc của ZnAl-LDH và xói mòn ZnAl-LDH ở pH 5,8 và 7,4.	- Khuếch tán của CIP trong cấu trúc của ZnAl-LDH và xói mòn ZnAl-LDH tại pH 7,4. - Khuếch tán của CIP trong cấu trúc của ZnAl-LDH pH 5,8.	- Khuếch tán của SAL trong cấu trúc của ZnAl-LDH và xói mòn ZnAl-LDH ở pH 5,8 và 7,4.	- Khuếch tán cản trở của IBU trong cấu trúc của ZnAl-LDH ở pH 5,8 và 7,4.

Nội dung	Các mẫu vật liệu				
	ZnAl-LDH	LEV-LDH	CIP-LDH	SAL-LDH	IBU-LDH
Nồng độ ức chế tối thiểu ($\mu\text{g/mL}$)	150	100	100	-	-
Đường kính vùng ức chế (mm)	<i>E. Coli:</i> $10,33 \pm 0,58$ <i>S.aureus:</i> $8,33 \pm 0,58$	<i>E. Coli:</i> $30,67 \pm 0,58$ <i>S.aureus:</i> $25,67 \pm 1,15$	<i>E. Coli:</i> $28,33 \pm 0,58$ <i>S.aureus:</i> $19,33 \pm 0,58$	-	-
Khả năng sống của tế bào RAW264.7 (%) (nồng độ THUỐC-LDH 100-10 $\mu\text{g/mL}$)	Từ $80,80 \pm 0,73$ đến $100,94 \pm 1,02$	Từ $75,40 \pm 0,26$ đến $99,01 \pm 0,58$	Từ $85,99 \pm 0,46$ đến $100,09 \pm 0,72$	Từ $100,01 \pm 0,61$ đến $100,47 \pm 0,84$	Từ $67,67 \pm 2,25$ đến $99,23 \pm 0,93$
Ức chế sản xuất NO (%) (nồng độ THUỐC-LDH 10-100 $\mu\text{g/mL}$)	Từ $27,73 \pm 0,28$ đến $46,36 \pm 0,82$	Từ $29,30 \pm 0,28$ đến $52,62 \pm 0,31$	Từ $10,34 \pm 0,93$ đến $30,44 \pm 0,56$	Từ $22,38 \pm 0,03$ đến $45,15 \pm 0,67$	Từ $28,77 \pm 1,11$ đến $51,02 \pm 0,89$

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết luận

Trên cơ sở nghiên cứu tổng hợp vật liệu nano hydroxide lớp đôi ZnAl-LDH mang thuốc định hướng điều trị vết thương nhiễm khuẩn có thể đưa ra một số kết luận như sau:

1. Đã tổng hợp được vật liệu nano hydroxide lớp đôi ZnAl-LDH bằng phương pháp đồng kết tủa kết hợp với siêu âm với kích thước khoảng 110 nm. ZnAl-LDH có hoạt tính kháng khuẩn *E.coli* và *S.aureus* với nồng độ ức chế tối thiểu 150 µg/mL. Sử dụng ZnAl-LDH (10-100 µg/mL) đảm bảo hơn 80 % tỷ lệ sống của tế bào RAW 264.7. ZnAl-LDH phù hợp làm vật liệu mang thuốc điều trị vết thương nhiễm khuẩn.

2. Thiết kế tối ưu hóa thí nghiệm bằng phương pháp bề mặt đáp ứng kết hợp với phối hợp có tâm đã tìm ra được điều kiện tối ưu trong khoảng điều kiện được khảo sát để đạt được hiệu suất xen cài thuốc kháng sinh, kháng viêm tối đa lên cấu trúc ZnAl-LDH là 70 °C, 18 giờ và 1,0 g đối với LEV/ CIP/ SAL và 0,5 g đối với IBU. Dựa trên các điều kiện này đã tổng hợp được các vật liệu mang thuốc.

LEV-LDH chứa $35,35 \pm 1,07$ % LEV (với kích thước ~ 202,6 nm),

CIP-LDH chứa $41,89 \pm 1,18$ % CIP (với kích thước ~ 216,9 nm),

SAL-LDH chứa $48,00 \pm 1,14$ % SAL (với kích thước ~ 208,0 nm),

IBU-LDH chứa $27,51 \pm 0,68$ % IBU (với kích thước ~ 235,8 nm).

3. Các mẫu LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH, IBU-LDH đều có tính chất phóng thích thuốc chậm và kéo dài trong môi trường PBS (pH 7,4 và pH 5,8), đáp ứng mục đích sử dụng tại chỗ, kéo dài hiệu lực của liệu điều trị và giảm số liều cần thiết.

4. Nghiên cứu động học phóng thích của LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH, IBU-LDH cho thấy cơ chế phóng thích thuốc được kiểm soát bởi chế độ khuếch tán của thuốc kết hợp trao đổi anion và chế độ hòa tan của ZnAl-LDH.

5. Về hoạt tính kháng khuẩn đối với *E. coli* và *S.aureus*, nồng độ ức chế tối thiểu của LEV-LDH và CIP-LDH là 100 µg/mL. Về độc tính tế bào, sử dụng LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH (10-100 µg/mL) và IBU-LDH (10-30 µg/mL) đảm bảo hơn 80% tỷ lệ sống của tế bào RAW 264.7 và IBU-LDH chỉ biểu hiện độc tính tế bào ở nồng độ cao (100 µg/mL).

Kiến nghị

Khảo sát thêm các điều kiện tổng hợp khác để nâng cao hiệu suất tải thuốc vào cấu trúc ZnAl-LDH.

Nghiên cứu đánh giá hoạt tính kháng khuẩn của vật liệu đối với một số loại vi khuẩn khác để tăng phạm vi ứng dụng của vật liệu.

Nghiên cứu tổn thương màng vi khuẩn do ROS sản sinh.

Sử dụng LEV-LDH, CIP-LDH, SAL-LDH và IBU-LDH trong thử nghiệm *in vivo* để đánh giá toàn diện khả năng điều trị vết thương nhằm thiết kế hệ dẫn thuốc cho vùng viêm, gel bôi ngoài da, hoặc viên nén kiểm soát.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ

1. Ngo Thi Tuong Vy, Dang Nguyen Nha Khanh, Pham Duy Khanh, Nguyen Tan Phat, Nguyen The Anh, Nguyen Long Nguyen, Thong Ngoc Lan Anh, Nguyen Ngoc Vy, Le Thi Minh Dan, Nguyen Thi Kim Phuong, *Drug-Intercalated Zn–Al-Layered Double Hydroxides as Antibacterial and Anti-inflammatory Delivery Systems for Wound Healing Applications*, *Journal of Cluster Science*, 34, 2619–2632, 2023.
2. Ngo Thi Tuong Vy, Dang Nguyen Nha Khanh, Le Hai Khoa, Nguyen Tan Phat, Nguyen Quoc Thang, Le Hoai Trung, Nguyen Thi Huynh Nhu, Doan Thi Minh Phuong and Nguyen Thi Kim Phuong, *Experimental Design Modelling and Optimization of the Intercalation of Levofloxacin and Salicylic Acid into the Structure of ZnAl-LDH by Response Surface Method: in vitro Study of Release Kinetics, Antibacterial and Anti-Inflammatory Activities*, *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 35, 5, 1-14, 2024.

DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bogadi Subhasri, Uddin Md Ekhtiar, 2025, Wound healing in the modern era: Emerging research, biomedical advances, and transformative clinical approaches, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 110, 107058.
2. Wang Wei, Lu Kong-jun, 2019, Nano-drug delivery systems in wound treatment and skin regeneration, *Journal of Nanobiotechnology*, 17(1), 82.
3. Kiều Thị Thủy, Cao Lý Tấn Thông, 2023, Nghiên cứu thành phần hóa học theo hướng tác dụng kháng viêm và chống ôxy hóa của cây Bồ công anh (*Lactuca indica* L.), *Bản B của Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, 65(9).
4. Bessa Lucinda J, Fazii Paolo, 2015, Bacterial isolates from infected wounds and their antibiotic susceptibility pattern: some remarks about wound infection, *International Wound Journal*, 12(1), 47-52.
5. Sandoz Heidi, 2022, An overview of the prevention and management of wound infection, *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain): 1987)*, 37(10), 75-82.
6. Nguyễn Đức Chính, 2023, Chăm sóc vết thương nhiễm khuẩn, *Tạp chí Y học Thảm họa và Bỏng*, (3), 113-120.
7. Kaiser Pia, Wächter Jana, 2021, Therapy of infected wounds: overcoming clinical challenges by advanced drug delivery systems, *Drug Delivery and Translational Research*, 11(4), 1545-1567.
8. Razdan Karan, Kanta Shashi, 2023, Levofloxacin loaded clove oil nanoscale emulgel promotes wound healing in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infected burn wound in mice, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 222, 113113.
9. Valizadeh Alireza, Shirzad Mahdiah, 2021, Levofloxacin nanoemulsion gel has a powerful healing effect on infected wound in streptozotocin-induced diabetic rats, *Drug Delivery and Translational Research*, 11(1), 292-304.
10. Hasan Aneem Taufiq, Firdous Syeda Omara, 2024, Enhanced wound healing of ciprofloxacin incorporated PVA/alginate/PAA electrospun nanofibers with antibacterial effects and controlled drug release, *Materials Today Communications*, 38, 107950.
11. Puoci F., Piangiolino C., 2012, Ciprofloxacin-collagen conjugate in the wound healing treatment, *J Funct Biomater*, 3(2), 361-371.

12. Silion Mihaela, Popa Marcel Ionel, 2008, New hybrid compounds containing intercalated ciprofloxacin into layered double hydroxides: synthesis and characterization, *Revue Roumaine de Chimie*, 53(9), 827-831.
13. Lopez Nicolas A., Luengo Carina V., 2022, Ciprofloxacin in layered double hydroxides: Looking for the best synthesis method, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111(5), 1429-1436.
14. Oh Gun-Woo, Kim Se-Chang, 2021, Characterization of an oxidized alginate-gelatin hydrogel incorporating a COS-salicylic acid conjugate for wound healing, *Carbohydrate Polymers*, 252, 117145.
15. Bialik-Wąs Katarzyna, Miastkowska Małgorzata, 2022, Bio-Hybrid Hydrogels Incorporated into a System of Salicylic Acid-pH/Thermosensitive Nanocarriers Intended for Cutaneous Wound-Healing Processes, *Pharmaceutics*, 14(4), 773.
16. Andrgie Abegaz Tizazu, Darge Haile Fentahun, 2020, Ibuprofen-Loaded Heparin Modified Thermosensitive Hydrogel for Inhibiting Excessive Inflammation and Promoting Wound Healing, *Polymers*, 12(11), 2619.
17. Nguyễn Đình Tuấn, 2009, *Dược thư quốc gia Việt Nam* Biên tập và chỉnh lí từ tài liệu "Dược thư quốc gia Việt Nam 2002" của Bộ Y tế Việt Nam.
18. Lima A. F., Pegorin G. S., 2021, Ibuprofen-loaded biocompatible latex membrane for drug release: Characterization and molecular modeling, *Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials*, 19, 22808000211005383.
19. Nagaraj Vinay J., Sun Xiaodi, 2015, Synthesis, characterization, and in vitro drug delivery capabilities of (Zn, Al)-based layered double hydroxide nanoparticles, *Journal of Nanotechnology*, 2015(1), 350370.
20. Adepu S.Ramakrishna S., 2021, Controlled drug delivery systems: current status and future directions, *Molecules*, 26(19).
21. Karmakar Aneek Krishna, Hasan Md Saif, 2022, A review on the current progress of layered double hydroxide application in biomedical sectors, *The European Physical Journal Plus*, 137(7), 801.
22. Ameena Shirin V. K., Sankar Renu, 2021, Advanced drug delivery applications of layered double hydroxide, *Journal of Controlled Release*, 330, 398-426.
23. Kura Aminu Umar, Hussein Mohd Zobir, 2014, Layered double hydroxide nanocomposite for drug delivery systems; bio-distribution, toxicity and drug activity enhancement, *Chemistry Central Journal*, 8(1), 47.

24. Du Huihui, Zhang Dongdong, 2024, Two-dimensional layered double hydroxides for biomedical applications: From nano-systems to surface- and body-systems, *Progress in Materials Science*, 142, 101220.
25. Khorshidi Mahsa, Asadpour Saeid, 2022, A review of the synthesis methods, properties, and applications of layered double hydroxides/carbon nanocomposites, *Journal of Molecular Liquids*, 348, 118399.
26. Mishra Geetanjali, Dash Barsha, 2018, Layered double hydroxides: A brief review from fundamentals to application as evolving biomaterials, *Applied Clay Science*, 153, 172-186.
27. Kameliya Jitendra, Verma Aazad, 2023, Layered double hydroxide materials: A review on their preparation, characterization, and applications, *Inorganics*, 11, 1-22.
28. Li Lei, Soyhan Irem, 2024, Layered double hydroxides: Recent progress and promising perspectives toward biomedical applications, *Advanced Science*, 11(20), 2306035.
29. Kankala Ranjith Kumar, 2022, Nanoarchitected two-dimensional layered double hydroxides-based nanocomposites for biomedical applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 186, 114270.
30. Selvaraj Vennila, S Suresh, 2025, Layered double hydroxide nanocomposites: a promising platform for sustainable photocatalytic solutions—a short review, *Journal of Nanoparticle Research*, 27(2), 39.
31. Hibino Toshiyuki, 2018, Anion selectivity of layered double hydroxides: effects of crystallinity and charge density, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2018(6), 722-730.
32. Kumari Sonika, Sharma Varruchi, 2023, Layered double hydroxides and their tailored hybrids/composites: Progressive trends for delivery of natural/synthetic-drug/cosmetic biomolecules, *Environmental Research*, 238, 117171.
33. Cherif Nawal Fodil, Constantino Vera Regina Leopoldo, 2020, New insights into two ciprofloxacin-intercalated arrangements for layered double hydroxide carrier materials, *New Journal of Chemistry*, 44(24), 10076-10086.

34. Salguero Yadira, Valenti Laura, 2020, Ciprofloxacin-intercalated layered double hydroxide-in-hybrid films as composite dressings for controlled antimicrobial topical delivery, *Materials Science and Engineering: C*, 111, 110859.
35. Yousefi Vahid, Tarhriz Vahideh, 2020, Synthesis and application of magnetic@layered double hydroxide as an anti-inflammatory drugs nanocarrier, *Journal of Nanobiotechnology*, 18(1), 155.
36. Kleyi Phumelele E., Mudaly Prenesha, 2021, Zn/Al Layered double hydroxides nanostructure as effective controlled release vehicle of nicotinic acid for topical applications, *Applied Clay Science*, 215, 106304.
37. Luengo Carina V., Crescitelli María C., 2021, Synthesis of layered double hydroxides intercalated with drugs for controlled release: Successful intercalation of ibuprofen and failed intercalation of paracetamol, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(4), 1779-1787.
38. Chai Juanhua, Ma Yingying, 2022, Assembled Fe₃O₄ nanoparticles on Zn-Al LDH nanosheets as a biocompatible drug delivery vehicle for pH-responsive drug release and enhanced anticancer activity, *Applied Clay Science*, 228, 106630.
39. Chen Yufeng, Qiu Xingxing, 2022, Red fluorescence of Eu³⁺-doped ZnAl-LDH response to intercalation and release of ibuprofen, *Journal of Fluorescence*, 32(2), 533-547.
40. Lin Suxian, Chen Weiwei, 2024, Exploring the therapeutic potential of layered double hydroxides and transition metal dichalcogenides through the convergence of rheumatology and nanotechnology using generative adversarial network, *Environmental Research*, 241, 117262.
41. Wang Xiaohua, Lu Haiyue, 2023, Facile synthesis of layered double hydroxide nanosheets assembled porous structures for efficient drug delivery, *RSC Advances*, 13(18), 12059-12064.
42. Bagheri Amir Mohammad, Ranjbar Mehdi, 2025, A novel platform for controlled drug delivery and dye removal; green synthesis and characterization of honey-incorporated Cu/Al layered double hydroxide (LDH) nanocomposite, *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 20(1).
43. Zhu Jichao, Dong Xianli, 2025, In vitro controlled release of 5-aminosalicylate from ZnAl-NO₃(-CO₃) layered double hydroxide drug delivery system, *Ceramics International*, 51(8), 10753-10761.

44. Sayyar Zahra, Sadigh Mahsa Khadem, 2025, Nanoarchitectonics of a novel drug delivery system using nickel–iron double layer hydroxide in β -cyclodextrin/chitosan for controlled release of sunitinib malate, *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*.
45. Luo J., Cui Y., 2025, Layered double hydroxides for regenerative nanomedicine and tissue engineering: recent advances and future perspectives, *J Nanobiotechnology*, 23(1), 370.
46. Sichani Sorour Bakhshi, Mansournia Mohammadreza, 2025, Nanohybrid delivery systems for release of an anti-inflammatory drug based on the magnetic nanocomposites of Mg/Zn-Al layered double hydroxides, *Results in Chemistry*, 16, 102474.
47. Hồ Nguyễn Nhật Hà, Nguyễn Thị Mai Thơi, 2016, Động học hấp phụ asen trong nước bởi cột phản ứng chứa hạt hydroxit lớp đôi, *Vietnam Journal of Chemistry*, 54(1), 123-123.
48. Nguyễn Thị Hồng Thắm, Nguyễn Duy Trinh, 2020, Nghiên cứu tổng hợp vật liệu LDHs Ca-Al và tối ưu hóa khả năng hấp phụ Congo Red bằng phương pháp bề mặt đáp ứng (RSM), *Tạp chí Khoa học & Công nghệ*, 11.
49. Mai Triều Thuận, Nguyễn Đạt Duy, 2021, Composite synthesized from nano layered double hydroxides (or oxides) and spherical biochar: Application for removing Congo red and methylene blue dyes from water, *VNUHCM Journal of Engineering and Technology*, 4(SI1), SI1-SI15.
50. Phan Minh Vuong, Tran Thi Kim Thoa, 2023, Controllable synthesis of hollow silica nanoparticles using layered double hydroxide templates and application for thermal insulation coating, *ACS Omega*, 8(34), 31399-31409.
51. Nguyen Thi Hai, Tran Hai Nguyen, 2022, Single-step removal of arsenite ions from water through oxidation-coupled adsorption using Mn/Mg/Fe layered double hydroxide as catalyst and adsorbent, *Chemosphere*, 295, 133370.
52. Nguyen Ngoc Tuan, Nguyen Bich-Phuong Thi, 2024, Orally ingestible medication utilizing layered double hydroxide nanoparticles strengthened alginate and hyaluronic acid-based hydrogel bead for bowel disease management, *International Journal of Biological Macromolecules*, 269, 132122.

53. Wang Xiahui, Yang Bowen, 2021, Dextran sulfate–modified pH-sensitive layered double hydroxide nanocomposites for treatment of rheumatoid arthritis, *Drug Delivery and Translational Research*, 11(3), 1096-1106.
54. Chetara Amina, Maatar Mounir, 2025, Optimizing celecoxib loading efficiency on MgAl-layered double hydroxide for enhanced dissolution: Response surface and genetic algorithm approach, *Surfaces and Interfaces*, 71, 106885.
55. Raghavendra Naveen N., Kurakula Mallesh, 2020, Process optimization by response surface methodology for preparation and evaluation of methotrexate loaded chitosan nanoparticles, *Materials Today: Proceedings*, 33, 2716-2724.
56. Montgomery Douglas C, 2017, *Design and analysis of experiments*, John Wiley & sons.
57. Manan Fariza Aina Abd, Yusof Nor Azah, 2023, Central Composite Design for Optimization of Mitomycin C-Loaded Quantum Dots/Chitosan Nanoparticles as Drug Nanocarrier Vectors, *Pharmaceutics*, 15(1), 209.
58. Tarley César Ricardo Teixeira, Silveira Gustavo, 2009, Chemometric tools in electroanalytical chemistry: Methods for optimization based on factorial design and response surface methodology, *Microchemical Journal*, 92(1), 58-67.
59. Kaur Kuljit, Jindal Rajeev, 2018, RSM-CCD optimized microwave-assisted synthesis of chitosan and gelatin-based pH sensitive, inclusion complexes incorporated hydrogels and their use as controlled drug delivery systems, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 48, 161-173.
60. Dan Sasan, Kalantari Maryam, 2022, Synthesis of chitosan-g-itaconic acid hydrogel as an antibacterial drug carrier: optimization through RSM-CCD, *Polymer Bulletin*, 79(10), 8575-8598.
61. Paarakh M Padmaa, Jose Preethy Ani, 2018, Release kinetics–concepts and applications, *International Journal of Pharmacy Research & Technology (IJPRT)*, 8(1), 12-20.
62. Dash Suvakanta, Murthy Padala Narasimha, 2010, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems, *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 67(3), 217-223.
63. Lakshani Nadeeka, Wijerathne H. S., 2023, Release kinetic models and release mechanisms of controlled-release and slow-release fertilizers, *ACS Agricultural Science & Technology*, 3(11), 939-956.

64. DeLeon Vallerie H., Nguyen Thanh D., 2012, Polymer nanocomposites for improved drug delivery efficiency, *Materials Chemistry and Physics*, 132(2), 409-415.
65. Gu Zi, Thomas Anita C., 2008, In vitro sustained release of LMWH from MgAl-layered double hydroxide nanohybrids, *Chemistry of Materials*, 20(11), 3715-3722.
66. Misol A., Labajos F. M., 2020, Synthesis of Zn,Al layered double hydroxides in the presence of amines, *Applied Clay Science*, 189, 105539.
67. Pontes-Neto J. G., Silva T. R. F., 2022, Reconstitution as an alternative method for 5-aminosalicylic acid intercalation in layered double hydroxide for drug delivery, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 147(4), 3141-3149.
68. Mansouri Elham, Tarhriz Vahideh, 2020, Intercalation and release of an anti-inflammatory drug into designed three-dimensionally layered double hydroxide nanostructure via calcination–reconstruction route, *Adsorption*, 26(6), 835-842.
69. Peng Feng, Wang Donghui, 2018, The prospect of layered double hydroxide as bone implants: A study of mechanical properties, cytocompatibility and antibacterial activity, *Applied Clay Science*, 165, 179-187.
70. Devaraj Gopi N., Parakh S. R., 2002, Release studies on niosomes containing fatty alcohols as bilayer stabilizers instead of cholesterol, *Journal of Colloid and Interface Science*, 251(2), 360-365.
71. Giri Tapan Kumar, Kumar Kulesh, 2012, A novel and alternative approach to controlled release drug delivery system based on solid dispersion technique, *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 50(2), 147-159.
72. Barkhordari SoroushAlizadeh Abdolhmid, 2024, Zinc/aluminum-layered double hydroxide-gallic acid doped carboxymethyl cellulose nanocomposite films for wound healing, *International Journal of Biological Macromolecules*, 260, 129556.
73. Kim Minji, An Jangeun, 2024, Anti-inflammatory effects of TP1 in LPS-induced RAW264.7 macrophages, *Applied Biological Chemistry*, 67(1), 16.
74. Wang Peng, Wang Yishan, 2024, Layered double oxide (CoAl-LDO) catalysis for enhanced ozonation of methyl orange: Performance assessment and mechanistic insights, *Journal of Molecular Liquids*, 404, 124995.

75. Zhang Xiao-Qing, Zeng Mei-Gui, 2014, Methotrexate intercalated layered double hydroxides with different particle sizes: Structural study and Controlled release properties, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 117, 98-106.
76. Busetto C., Del Piero G., 1984, Catalysts for low-temperature methanol synthesis. Preparation of Cu-Zn-Al mixed oxides via hydrotalcite-like precursors, 85:1.
77. Li Anyu, Deng Hua, 2020, Fabrication and characterization of novel ZnAl-layered double hydroxide for the superadsorption of organic contaminants from wastewater, *ACS Omega*, 5(25), 15152-15161.
78. Khan S. B., Alamry K. A., 2018, Controlled release of organic-inorganic nanohybrid: cefadroxil intercalated Zn-Al-layered double hydroxide, *Int J Nanomedicine*, 13, 3203-3222.
79. Karimi Soheyla, Namazi Hassan, 2025, Simultaneous release of hydrophilic and hydrophobic drugs by a pH-sensitive bio-carrier based on layered double hydroxides decorated with L-serine-chitosan, *Journal of Polymers and the Environment*, 33(6), 2758-2775.
80. Cheng Hui-Min, Gao Xue-Wei, 2019, A novel antimicrobial composite: ZnAl-hydrotalcite with p-hydroxybenzoic acid intercalation and its possible application as a food packaging material, *New Journal of Chemistry*, 43(48), 19408-19414.
81. Lobo-Sánchez Marta, Nájera-Meléndez Gisel, 2018, ZnAl layered double hydroxides impregnated with eucalyptus oil as efficient hybrid materials against multi-resistant bacteria, *Applied Clay Science*, 153, 61-69.
82. Li Mengxue, Sultanbawa Yasmina, 2019, High and long-term antibacterial activity against *Escherichia coli* via synergy between the antibiotic penicillin G and its carrier ZnAl layered double hydroxide, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 174, 435-442.
83. Moaty S. A. Abdel, Farghali A. A., 2016, Preparation, characterization and antimicrobial applications of Zn-Fe LDH against MRSA, *Materials Science and Engineering: C*, 68, 184-193.
84. Awassa Jazia, Cornu Damien, 2022, Direct contact, dissolution and generation of reactive oxygen species: How to optimize the antibacterial effects of layered double hydroxides, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 217, 112623.

85. Izbudak Burcin, Cecen Berivan, 2021, Layered double hydroxide-based nanocomposite scaffolds in tissue engineering applications, *RSC Advances*, 11(48), 30237-30252.
86. Choi Soo-Jin, Choi Go Eun, 2010, Anticancer drug encapsulated in inorganic lattice can overcome drug resistance, *Journal of Materials Chemistry*, 20(42), 9463-9469.
87. Xu Zhi Ping, Walker Tara L., 2007, Layered double hydroxide nanoparticles as cellular delivery vectors of supercoiled plasmid DNA, *International Journal of Nanomedicine*, 2(2), 163-174.
88. Choi Joon Sig, Nam Kihoon, 2004, Enhanced transfection efficiency of PAMAM dendrimer by surface modification with l-arginine, *Journal of Controlled Release*, 99(3), 445-456.
89. Kang Ha Ram, da Costa Fernandes Célio Junior, 2018, Mg–Al and Zn–Al Layered Double Hydroxides Promote Dynamic Expression of Marker Genes in Osteogenic Differentiation by Modulating Mitogen-Activated Protein Kinases, *Advanced Healthcare Materials*, 7(4), 1700693.
90. Oh Jae-Min, Choi Soo-Jin, 2006, Cellular uptake mechanism of an inorganic nanovehicle and its drug conjugates: enhanced efficacy due to clathrin-mediated endocytosis, *Bioconjugate Chemistry*, 17(6), 1411-1417.
91. Frisch Emilie, Dussouillez Candice, 2024, Reduction of pro-inflammatory markers in RAW264.7 Macrophages by polyethylenimines, *Macromolecular Bioscience*, 24(6), 2300492.
92. Phasanasophon KasiraKim Sang Moo, 2019, Anti-inflammatory activity of the phlorotannin trifuhalol a using LPS-stimulated RAW264.7 cells through NF- κ B and MAPK main signaling pathways, *Natural Product Communications*, 14(5), 1934578X19849798.
93. Joo Taewoo, Sowndhararajan Kandhasamy, 2014, Inhibition of nitric oxide production in LPS-stimulated RAW 264.7 cells by stem bark of *Ulmus pumila* L, *Saudi Journal of Biological Sciences*, 21(5), 427-435.
94. Li Yan, Liu Dan, 2010, Biological evaluation of layered double hydroxides as efficient drug vehicles, *Nanotechnology*, 21(10), 105101.

95. Shavandi Mahnaz, Abutalebian Fatemeh, 2025, A brief review on layered double hydroxides (LDH): Innovative non-viral carriers for nucleic acid delivery, *ChemistrySelect*, 10(16), e202500766.
96. Ali Samer Hasan Hussein Al, Mothanna Al-Qubaisi, 2011, Preparation of hippurate-zinc layered hydroxide nanohybrid and its synergistic effect with tamoxifen on HepG2 cell lines, *International Journal of Nanomedicine*, 6(null), 3099-3111.
97. Abdul Latip Ahmad Faiz, Hussein Mohd Zobir, 2013, Release behavior and toxicity profiles towards A549 cell lines of ciprofloxacin from its layered zinc hydroxide intercalation compound, *Chemistry Central Journal*, 7(1), 119.
98. Ko Su-Joung, Jung Jin-Song, 2021, Sustained antibacterial effect of levofloxacin drug in a polymer matrix by hybridization with a layered double hydroxide, *Clays and Clay Minerals*, 69(4), 443-452.
99. Mosangi Damodar, Moyo Lumbidzani, 2016, Acetyl salicylic acid–ZnAl layered double hydroxide functional nanohybrid for skin care application, *RSC Advances*, 6(107), 105862-105870.
100. Meng Zilin, Li Xiaowei, 2015, Structure, molecular simulation, and release of a spirin from intercalated Zn–Al-layered double hydroxides, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 135, 339-345.
101. Mondal Soumini, Dasgupta Sudip, 2016, MgAl-layered double hydroxide nanoparticles for controlled release of salicylate, *Materials Science and Engineering: C*, 68, 557-564.
102. Jadam Monica Limau, Syed Mohamad Sharifah Aminah, 2021, Antibacterial activity and physicochemical characterization of calcium-aluminium-ciprofloxacin-layered double hydroxide, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 62, 102314.
103. Sohrabnezhad Sh, Poursafar Z., 2020, Synthesis of novel core@shell of MgAl layered double hydroxide @ porous magnetic shell (MgAl-LDH@PMN) as carrier for ciprofloxacin drug, *Applied Clay Science*, 190, 105586.
104. Huang An-Chi, Chuang Yu-Kai, 2018, Thermokinetic analysis of the stability of malic and salicylic acids in cosmeceutical formulations containing metal oxides, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 132(1), 165-172.

105. Mouzam Md Ismail, Dehghan M. H. G., 2011, Preparation of a novel floating ring capsule-type dosage form for stomach specific delivery, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19(2), 85-93.
106. Ramli Munirah, Zobir Hussein Mohd, 2013, Preparation and characterization of an anti-inflammatory agent based on a zinc-layered hydroxide-salicylate nanohybrid and its effect on viability of Vero-3 cells, *International Journal of Nanomedicine*, 8(null), 297-306.
107. Munir A., Sirajuddin M., 2017, Synthesis, spectroscopic characterization, and biological screening of levofloxacin based organotin(IV) derivatives, *Russian Journal of General Chemistry*, 87(10), 2380-2390.
108. Nugrahani Ilma, Laksana Agnesya Namira, 2022, New organic salt from levofloxacin-citric acid: What is the impact on the stability and antibiotic potency?, *Molecules*, 27(7), 2166.
109. Rivera A., Valdés L., 2016, Smectite as ciprofloxacin delivery system: Intercalation and temperature-controlled release properties, *Applied Clay Science*, 124-125, 150-156.
110. Guan Xiao-hong, Chen Guang-hao, 2007, ATR-FTIR and XPS study on the structure of complexes formed upon the adsorption of simple organic acids on aluminum hydroxide, *Journal of Environmental Sciences*, 19(4), 438-443.
111. Barnakov Yury A, Idehenre Ighodalo U, 2019, Uncovering the mystery of ferroelectricity in zero dimensional nanoparticles, *Nanoscale Advances*, 1(2), 664-670.
112. Szabados Márton, Gácsi Attila, 2021, Conventional or mechanochemically-aided intercalation of diclofenac and naproxen anions into the interlamellar space of CaFe-layered double hydroxides and their application as dermal drug delivery systems, *Applied Clay Science*, 212, 106233.
113. Proksch E., 2018, pH in nature, humans and skin, *Journal of Dermatology*, 45(9), 1044-1052.
114. Tao He, Wang Zehua, 2024, Preparation of ZnAlLa-LDHs by one-step hydrothermal method and its adsorption properties for phosphate, *Materials Research Express*, 11(10), 105508.

115. Guan Qingjun, Sun Ning, 2023, Efficient extraction of impurities from phosphogypsum during crystal regulation of α -hemihydrate gypsum, *Journal of the American Ceramic Society*, 106(12), 7360-7374.
116. Hussein Mohd Zobir bin, Yahaya Asmah Hj, 2005, Nanocomposite-based controlled release formulation of an herbicide, 2,4-dichlorophenoxyacetate encapsulated in zinc–aluminium-layered double hydroxide, *Science and Technology of Advanced Materials*, 6(8), 956.
117. Gaskell E. E., Ha T., 2018, Ibuprofen intercalation and release from different layered double hydroxides, *Ther Deliv*, 9(9), 653-666.
118. Joy Mathew, Iyengar Srividhya J., 2017, Layered double hydroxide using hydrothermal treatment: morphology evolution, intercalation and release kinetics of diclofenac sodium, *Frontiers of Materials Science*, 11(4), 395-408.
119. Ma Yingying, Zhang Shuhua, 2020, The structure and release kinetics of Ca–Al layered double hydroxide by intercalating with diclofenac sodium, *Nano*, 15(03), 2050028.
120. Nabipour HafezehSadr Moayad Hossaini, 2015, Layered zinc hydroxide–ibuprofen nanohybrids: synthesis and characterization, *Bulletin of Materials Science*, 38(6), 1561-1567.
121. Gao Yanshan, Teoh Tian Wei, 2017, Electrospun organic–inorganic nanohybrids as sustained release drug delivery systems, *Journal of Materials Chemistry B*, 5(46), 9165-9174.
122. Alcântara A. C. S., Aranda P., 2010, Bionanocomposites based on alginate–zein/layered double hydroxide materials as drug delivery systems, *Journal of Materials Chemistry*, 20(42), 9495-9504.
123. Vasilev Krasimir, Poulter Neil, 2011, Controlled release of levofloxacin sandwiched between two plasma polymerized layers on a solid carrier, *ACS Applied Materials & Interfaces*, 3(12), 4831-4836.
124. Panda H. S., Srivastava R., 2009, In-vitro release kinetics and stability of anticardiovascular drugs-intercalated layered double hydroxide nanohybrids, *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(45), 15090-15100.
125. Costa PauloSousa Lobo José Manuel, 2001, Modeling and comparison of dissolution profiles, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 123-133.

126. Siepmann J. Peppas N. A., 2012, Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 163-174.
127. Fosca Marco, Rau Julietta V., 2022, Factors influencing the drug release from calcium phosphate cements, *Bioactive Materials*, 7, 341-363.
128. Higuchi T., 1963, Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(12), 1145-1149.
129. Wei Min, Pu Min, 2008, Intercalation of l-Dopa into layered double hydroxides: Enhancement of both chemical and stereochemical stabilities of a drug through host–guest interactions, *Chemistry of Materials*, 20(16), 5169-5180.
130. Ambrogi Valeria, Fardella Giuseppe, 2001, Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with antiinflammatory agents — I. Intercalation and in vitro release of ibuprofen, *International Journal of Pharmaceutics*, 220(1), 23-32.
131. Dadakhani Sonya, Dehghan Gholamreza, 2024, Design and application of histidine-functionalized ZnCr-LDH nanozyme for promoting bacteria-infected wound healing, *RSC Advances*, 14(2), 1195-1206.

PL1

PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Số liệu thí nghiệm mô hình hóa thực nghiệm tải LEV vào cấu trúc ZnAl-LDH

Lượng TOC trong sản phẩm (mg/mg)					Lượng LEV trong sản phẩm (mg/mg)					Hiệu suất tải LEV (%)					Hiệu suất nang hóa (%)					
Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lượng thuốc ban đầu (g)	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,141	0,154	0,140	0,145	0,008	0,236	0,257	0,234	0,242	0,013	23,56	25,67	23,43	24,22	1,26	0,50	47,12	51,34	46,86	48,44	2,51
0,156	0,170	0,168	0,165	0,007	0,261	0,284	0,280	0,275	0,012	26,10	28,37	28,04	27,50	1,23	0,50	52,20	56,74	56,08	55,01	2,45
0,178	0,165	0,174	0,172	0,007	0,298	0,275	0,291	0,288	0,011	29,76	27,54	29,11	28,80	1,14	0,50	59,52	55,08	58,22	57,61	2,28
0,184	0,173	0,168	0,175	0,008	0,307	0,289	0,281	0,292	0,013	30,70	28,92	28,09	29,24	1,33	0,50	61,40	57,84	56,18	58,47	2,67
0,150	0,163	0,161	0,158	0,007	0,250	0,273	0,268	0,264	0,012	25,04	27,31	26,84	26,40	1,20	1,00	25,04	27,31	26,84	26,40	1,20
0,190	0,207	0,199	0,199	0,008	0,318	0,346	0,332	0,332	0,014	31,79	34,57	33,21	33,19	1,39	1,00	31,79	34,57	33,21	33,19	1,39
0,163	0,181	0,173	0,172	0,009	0,273	0,302	0,290	0,288	0,015	27,27	30,17	28,95	28,80	1,46	1,00	27,27	30,17	28,95	28,80	1,46
0,202	0,221	0,212	0,212	0,009	0,338	0,369	0,354	0,354	0,015	33,81	36,86	35,38	35,35	1,53	1,00	33,81	36,86	35,38	35,35	1,53
0,162	0,180	0,177	0,173	0,009	0,271	0,301	0,296	0,289	0,016	27,11	30,06	29,60	28,92	1,59	0,75	36,15	40,08	39,47	38,56	2,12
0,197	0,217	0,204	0,206	0,010	0,329	0,362	0,341	0,344	0,017	32,90	36,23	34,07	34,40	1,69	0,75	43,87	48,31	45,43	45,87	2,25
0,181	0,202	0,190	0,191	0,011	0,302	0,337	0,318	0,319	0,018	30,17	33,72	31,76	31,88	1,78	0,75	40,23	44,96	42,35	42,51	2,37
0,199	0,218	0,210	0,209	0,009	0,333	0,364	0,351	0,350	0,016	33,33	36,42	35,13	34,96	1,55	0,75	44,44	48,56	46,84	46,61	2,07
0,176	0,196	0,184	0,186	0,010	0,294	0,328	0,308	0,310	0,017	29,40	32,83	30,78	31,00	1,73	0,50	58,80	65,66	61,56	62,01	3,45
0,204	0,224	0,216	0,215	0,010	0,341	0,375	0,361	0,359	0,017	34,08	37,52	36,10	35,90	1,73	1,00	34,08	37,52	36,10	35,90	1,73
0,204	0,223	0,203	0,210	0,011	0,341	0,373	0,339	0,351	0,019	34,10	37,30	33,89	35,10	1,91	0,75	45,47	49,73	45,19	46,80	2,55
0,199	0,219	0,209	0,209	0,010	0,332	0,366	0,350	0,350	0,017	33,21	36,63	35,01	34,95	1,71	0,75	44,28	48,84	46,68	46,60	2,28
0,200	0,218	0,203	0,207	0,010	0,334	0,364	0,340	0,346	0,016	33,40	36,42	33,97	34,60	1,60	0,75	44,53	48,56	45,29	46,13	2,14

PL2

Phụ lục 2. Số liệu thí nghiệm mô hình hóa thực nghiệm tải CIP vào cấu trúc ZnAl-LDH

Lượng TOC trong sản phẩm (mg/mg)					Lượng CIP trong sản phẩm (mg/mg)					Hiệu suất tải CIP (%)					Hiệu suất nang hóa (%)					
Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lượng thuốc ban đầu (g)	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,183	0,202	0,191	0,192	0,009	0,298	0,327	0,309	0,311	0,015	29,75	32,73	30,91	31,13	1,50	0,50	59,50	65,46	61,82	62,26	3,00
0,183	0,198	0,202	0,194	0,010	0,297	0,321	0,328	0,315	0,016	29,67	32,12	32,77	31,52	1,63	0,50	59,34	64,24	65,54	63,04	3,27
0,185	0,203	0,193	0,193	0,009	0,300	0,329	0,313	0,314	0,015	30,00	32,90	31,25	31,38	1,45	0,50	60,00	65,80	62,50	62,77	2,91
0,191	0,210	0,195	0,199	0,010	0,311	0,341	0,317	0,323	0,016	31,05	34,05	31,70	32,27	1,58	0,50	62,10	68,10	63,40	64,53	3,16
0,225	0,246	0,231	0,234	0,011	0,365	0,400	0,375	0,380	0,018	36,51	39,97	37,53	38,00	1,78	1,00	36,51	39,97	37,53	38,00	1,78
0,233	0,250	0,240	0,241	0,009	0,377	0,406	0,389	0,391	0,015	37,73	40,64	38,90	39,09	1,46	1,00	37,73	40,64	38,90	39,09	1,46
0,236	0,252	0,236	0,241	0,009	0,382	0,409	0,383	0,391	0,015	38,22	40,85	38,33	39,13	1,49	1,00	38,22	40,85	38,33	39,13	1,49
0,241	0,261	0,251	0,251	0,010	0,392	0,423	0,407	0,407	0,016	39,17	42,27	40,68	40,71	1,55	1,00	39,17	42,27	40,68	40,71	1,55
0,209	0,217	0,225	0,217	0,008	0,339	0,352	0,366	0,352	0,013	33,88	35,17	36,56	35,20	1,34	0,75	45,17	46,89	48,75	46,94	1,79
0,217	0,237	0,221	0,225	0,010	0,353	0,384	0,359	0,365	0,017	35,25	38,38	35,86	36,50	1,66	0,75	47,00	51,17	47,81	48,66	2,21
0,206	0,223	0,227	0,219	0,011	0,335	0,361	0,368	0,355	0,017	33,49	36,13	36,80	35,47	1,75	0,75	44,65	48,17	49,07	47,30	2,33
0,234	0,216	0,217	0,223	0,010	0,380	0,351	0,353	0,361	0,016	38,00	35,10	35,27	36,12	1,63	0,75	50,67	46,80	47,03	48,16	2,17
0,198	0,206	0,216	0,207	0,009	0,321	0,334	0,351	0,335	0,015	32,06	33,42	35,10	33,53	1,52	0,50	64,12	66,84	70,20	67,05	3,05
0,245	0,268	0,256	0,256	0,012	0,397	0,435	0,415	0,416	0,019	39,68	43,51	41,54	41,58	1,92	1,00	39,68	43,51	41,54	41,58	1,92
0,228	0,216	0,240	0,228	0,012	0,371	0,351	0,389	0,370	0,019	37,07	35,06	38,88	37,00	1,91	0,75	49,43	46,75	51,84	49,34	2,55
0,218	0,227	0,237	0,227	0,009	0,354	0,369	0,384	0,369	0,015	35,37	36,90	38,42	36,90	1,53	0,75	47,16	49,20	51,23	49,20	2,03
0,225	0,219	0,236	0,227	0,009	0,366	0,355	0,384	0,368	0,014	36,56	35,54	38,37	36,82	1,43	0,75	48,75	47,39	51,16	49,10	1,91

PL3

Phụ lục 3. Số liệu thí nghiệm mô hình hóa thực nghiệm tải SAL vào cấu trúc ZnAl-LDH

Lượng TOC trong sản phẩm (mg/mg)					Lượng SAL trong sản phẩm (mg/mg)					Hiệu suất tải SAL (%)					Hiệu suất nang hóa (%)					
Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lượng thuốc ban đầu (g)	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,206	0,222	0,227	0,218	0,011	0,338	0,365	0,372	0,358	0,018	33,78	36,47	37,22	35,82	1,81	0,50	67,56	72,94	74,44	71,65	3,62
0,235	0,254	0,246	0,245	0,010	0,385	0,417	0,405	0,402	0,016	38,53	41,71	40,45	40,23	1,60	0,50	77,06	83,42	80,90	80,46	3,20
0,260	0,237	0,244	0,247	0,012	0,427	0,389	0,401	0,406	0,019	42,70	38,92	40,10	40,57	1,93	0,50	85,40	77,84	80,20	81,15	3,87
0,248	0,272	0,261	0,260	0,012	0,407	0,447	0,428	0,427	0,020	40,68	44,70	42,83	42,74	2,01	0,50	81,36	89,40	85,66	85,47	4,02
0,224	0,247	0,237	0,236	0,012	0,367	0,405	0,390	0,388	0,019	36,73	40,54	39,00	38,76	1,92	1,00	36,73	40,54	39,00	38,76	1,92
0,266	0,290	0,281	0,279	0,012	0,438	0,476	0,462	0,459	0,019	43,77	47,59	46,22	45,86	1,94	1,00	43,77	47,59	46,22	45,86	1,94
0,244	0,266	0,253	0,254	0,011	0,400	0,437	0,416	0,418	0,018	40,04	43,72	41,55	41,77	1,85	1,00	40,04	43,72	41,55	41,77	1,85
0,304	0,288	0,286	0,293	0,010	0,500	0,473	0,469	0,481	0,017	50,00	47,34	46,91	48,08	1,67	1,00	50,00	47,34	46,91	48,08	1,67
0,245	0,265	0,262	0,257	0,011	0,402	0,435	0,430	0,422	0,018	40,18	43,47	43,00	42,22	1,78	0,75	53,57	57,96	57,33	56,29	2,37
0,271	0,290	0,283	0,281	0,010	0,444	0,477	0,466	0,462	0,017	44,44	47,72	46,57	46,24	1,66	0,75	59,25	63,63	62,09	61,66	2,22
0,267	0,280	0,289	0,279	0,011	0,438	0,461	0,475	0,458	0,019	43,82	46,05	47,50	45,79	1,85	0,75	58,43	61,40	63,33	61,05	2,47
0,270	0,295	0,283	0,283	0,013	0,444	0,485	0,465	0,465	0,021	44,35	48,53	46,48	46,45	2,09	0,75	59,13	64,71	61,97	61,94	2,79
0,260	0,288	0,281	0,276	0,015	0,427	0,474	0,461	0,454	0,024	42,66	47,38	46,09	45,38	2,44	0,50	85,32	94,76	92,18	90,75	4,88
0,281	0,302	0,290	0,291	0,010	0,462	0,496	0,477	0,478	0,017	46,23	49,55	47,71	47,83	1,66	1,00	46,23	49,55	47,71	47,83	1,66
0,278	0,298	0,283	0,286	0,011	0,456	0,490	0,466	0,470	0,017	45,6	48,95	46,55	47,03	1,73	0,75	60,80	65,27	62,07	62,71	2,30
0,277	0,299	0,282	0,286	0,012	0,455	0,491	0,463	0,469	0,019	45,45	49,11	46,26	46,94	1,92	0,75	60,60	65,48	61,68	62,59	2,56
0,278	0,303	0,293	0,291	0,013	0,456	0,498	0,481	0,478	0,021	45,59	49,77	48,11	47,82	2,10	0,75	60,79	66,36	64,15	63,76	2,81

PL4

Phụ lục 4. Số liệu thí nghiệm mô hình hóa thực nghiệm tải IBU vào cấu trúc ZnAl-LDH

Lượng TOC trong sản phẩm (mg/mg)					Lượng IBU trong sản phẩm (mg/mg)					Hiệu suất tải IBU (%)					Hiệu suất nang hóa (%)					
Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lượng thuốc ban đầu (g)	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,122	0,143	0,129	0,131	0,011	0,161	0,189	0,170	0,173	0,015	16,05	18,94	16,99	17,33	1,47	0,250	64,20	75,76	67,96	69,31	5,90
0,124	0,149	0,140	0,138	0,012	0,164	0,197	0,185	0,182	0,016	16,44	19,70	18,45	18,20	1,64	0,250	65,76	78,80	73,80	72,79	6,58
0,128	0,148	0,149	0,142	0,012	0,169	0,196	0,197	0,187	0,016	16,91	19,56	19,67	18,71	1,56	0,250	67,64	78,24	78,68	74,85	6,25
0,149	0,168	0,169	0,162	0,012	0,196	0,223	0,223	0,214	0,015	19,63	22,25	22,33	21,40	1,54	0,250	78,52	89,00	89,32	85,61	6,15
0,141	0,166	0,152	0,153	0,012	0,186	0,219	0,201	0,202	0,016	18,64	21,91	20,05	20,20	1,64	0,500	37,28	43,82	40,10	40,40	3,28
0,168	0,189	0,186	0,181	0,011	0,222	0,249	0,245	0,239	0,015	22,19	24,91	24,52	23,87	1,47	0,500	44,38	49,82	49,04	47,75	2,94
0,141	0,164	0,149	0,151	0,012	0,186	0,217	0,197	0,200	0,016	18,62	21,70	19,67	20,00	1,57	0,500	37,24	43,40	39,34	39,99	3,13
0,181	0,201	0,194	0,192	0,010	0,239	0,266	0,256	0,254	0,013	23,92	26,57	25,56	25,35	1,34	0,500	47,84	53,14	51,12	50,70	2,67
0,148	0,160	0,165	0,158	0,009	0,195	0,211	0,218	0,208	0,012	19,50	21,12	21,83	20,82	1,19	0,375	52,00	56,32	58,21	55,51	3,18
0,192	0,168	0,188	0,183	0,013	0,254	0,222	0,248	0,241	0,017	25,39	22,22	24,78	24,13	1,68	0,375	67,71	59,25	66,08	64,35	4,49
0,191	0,181	0,169	0,180	0,011	0,252	0,239	0,223	0,238	0,015	25,22	23,88	22,32	23,81	1,45	0,375	67,25	63,68	59,52	63,48	3,87
0,214	0,193	0,193	0,200	0,012	0,283	0,255	0,255	0,264	0,016	28,29	25,54	25,51	26,45	1,60	0,375	75,44	68,11	68,03	70,52	4,26
0,167	0,188	0,176	0,177	0,010	0,221	0,248	0,232	0,233	0,014	22,05	24,76	23,21	23,34	1,36	0,250	88,20	99,04	92,84	93,36	5,44
0,218	0,198	0,202	0,206	0,011	0,288	0,261	0,267	0,272	0,014	28,79	26,12	26,67	27,19	1,41	0,500	57,58	52,24	53,34	54,39	2,82
0,210	0,198	0,190	0,199	0,010	0,277	0,262	0,250	0,263	0,014	27,73	26,17	25,03	26,31	1,36	0,375	73,95	69,79	66,75	70,16	3,61
0,192	0,210	0,190	0,197	0,011	0,254	0,277	0,251	0,261	0,014	25,38	27,67	25,11	26,05	1,41	0,375	67,68	73,79	66,96	69,48	3,75
0,211	0,201	0,194	0,202	0,008	0,278	0,265	0,257	0,267	0,011	27,83	26,49	25,65	26,66	1,10	0,375	74,21	70,64	68,40	71,08	2,93

Phụ lục 5. Số liệu thí nghiệm quá trình giải phóng LEV từ LEV-LDH tại pH 5,8

Thời gian t (giờ)	Nồng độ thuốc phóng thích Q (mg/g)					Tỷ lệ thuốc phóng thích (%)				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	46,86	45,46	38,87	43,73	4,27	13,26	12,86	10,99	12,37	1,21
0,50	66,32	63,07	57,53	62,31	4,45	18,76	17,84	16,27	17,63	1,26
0,75	91,97	86,36	83,47	87,27	4,32	26,02	24,43	23,61	24,69	1,22
1,00	110,29	106,75	100,25	105,76	5,09	31,20	30,20	28,36	29,92	1,44
1,25	126,76	125,07	118,82	123,55	4,18	35,86	35,38	33,61	34,95	1,18
1,50	149,89	150,38	142,56	147,61	4,38	42,40	42,54	40,33	41,76	1,24
1,75	169,68	170,79	163,03	167,83	4,20	48,00	48,32	46,12	47,48	1,19
2,00	188,16	191,94	196,87	192,32	4,37	53,23	54,30	55,69	54,41	1,24
2,50	203,45	211,54	210,01	208,33	4,30	57,55	59,84	59,41	58,93	1,22
3,00	215,62	223,17	214,60	217,79	4,68	60,99	63,13	60,71	61,61	1,33
3,50	223,86	230,77	221,42	225,35	4,85	63,33	65,28	62,64	63,75	1,37
4,00	250,18	252,80	243,09	248,69	5,03	70,77	71,51	68,77	70,35	1,42
4,50	260,68	268,21	261,87	263,59	4,05	73,74	75,87	74,08	74,57	1,15
5,00	269,42	276,66	271,21	272,43	3,77	76,22	78,26	76,72	77,07	1,07
5,50	276,97	284,75	284,71	282,14	4,48	78,35	80,55	80,54	79,81	1,27
6,00	291,01	298,22	298,57	295,93	4,27	82,32	84,36	84,46	83,72	1,21
6,75	303,53	311,04	312,63	309,07	4,86	85,87	87,99	88,44	87,43	1,37
7,50	308,99	315,63	317,46	314,03	4,46	87,41	89,29	89,81	88,83	1,26
8,25	311,68	318,11	318,08	315,95	3,71	88,17	89,99	89,98	89,38	1,05
9,00	313,09	318,77	319,66	317,17	3,56	88,57	90,17	90,43	89,72	1,01
10,00	314,25	319,87	320,69	318,27	3,51	88,90	90,49	90,72	90,03	0,99
11,00	315,33	320,51	321,39	319,07	3,27	89,20	90,67	90,92	90,26	0,93
12,00	315,99	321,99	322,58	320,19	3,65	89,39	91,09	91,25	90,58	1,03

Phụ lục 6. Số liệu thí nghiệm quá trình giải phóng LEV từ LEV-LDH tại pH 7,4

Thời gian t (giờ)	Nồng độ thuốc phóng thích Q (mg/g)					Tỷ lệ thuốc phóng thích (%)				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	35,39	39,96	43,62	39,66	4,12	10,01	11,30	12,34	11,22	1,17
0,50	61,75	71,92	68,54	67,40	5,18	17,47	20,35	19,39	19,07	1,47
0,75	100,89	94,18	91,33	95,47	4,90	28,54	26,64	25,84	27,01	1,39
1,00	117,94	118,55	126,30	120,93	4,66	33,36	33,54	35,73	34,21	1,32
1,25	142,37	137,82	147,77	142,65	4,98	40,28	38,99	41,80	40,35	1,41
1,50	163,25	158,16	167,16	162,86	4,52	46,18	44,74	47,29	46,07	1,28
1,75	190,29	180,88	185,61	185,59	4,70	53,83	51,17	52,51	52,50	1,33
2,00	197,82	203,68	195,14	198,88	4,37	55,96	57,62	55,20	56,26	1,24
2,50	214,84	210,66	205,73	210,41	4,56	60,78	59,59	58,20	59,52	1,29
3,00	219,45	212,94	209,77	214,05	4,93	62,08	60,24	59,34	60,55	1,40
3,50	227,74	219,39	223,33	223,49	4,17	64,42	62,06	63,18	63,22	1,18
4,00	240,82	232,14	237,86	236,94	4,41	68,12	65,67	67,29	67,03	1,25
4,50	247,97	240,54	243,89	244,13	3,72	70,15	68,05	68,99	69,06	1,05
5,00	254,38	248,66	256,33	253,12	3,99	71,96	70,34	72,51	71,60	1,13
5,50	258,42	257,40	265,19	260,34	4,24	73,10	72,82	75,02	73,65	1,20
6,00	279,45	271,87	278,06	276,46	4,04	79,05	76,91	78,66	78,21	1,14
6,75	293,70	286,11	291,25	290,35	3,87	83,08	80,94	82,39	82,14	1,10
7,50	301,20	291,91	296,77	296,62	4,65	85,20	82,58	83,95	83,91	1,31
8,25	309,22	300,84	302,53	304,20	4,43	87,47	85,10	85,58	86,05	1,25
9,00	312,53	306,89	307,17	308,86	3,18	88,41	86,82	86,89	87,37	0,90
10,00	313,56	310,04	309,56	311,05	2,19	88,70	87,71	87,57	87,99	0,62
11,00	314,05	309,53	311,64	311,74	2,26	88,84	87,56	88,16	88,19	0,64
12,00	314,61	310,08	312,35	312,35	2,27	89,00	87,72	88,36	88,36	0,64

Phụ lục 7. Số liệu thí nghiệm quá trình giải phóng CIP từ CIP-LDH tại pH 5,8

Thời gian t (giờ)	Nồng độ thuốc phóng thích Q (mg/g)					Tỷ lệ thuốc phóng thích (%)				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	57,61	59,00	53,87	56,82	2,65	13,75	14,08	12,86	13,57	0,63
0,50	89,09	92,96	96,43	92,83	3,67	21,27	22,19	23,02	22,16	0,88
0,75	127,78	126,52	132,08	128,79	2,92	30,50	30,20	31,53	30,75	0,70
1,00	153,18	154,02	159,45	155,55	3,41	36,57	36,77	38,06	37,13	0,81
1,25	179,23	180,83	186,12	182,06	3,61	42,79	43,17	44,43	43,46	0,86
1,50	207,47	209,89	216,08	211,14	4,44	49,53	50,10	51,58	50,40	1,06
1,75	232,38	233,95	230,07	232,13	1,95	55,47	55,85	54,92	55,42	0,47
2,00	250,98	252,41	257,11	253,50	3,21	59,91	60,25	61,38	60,51	0,77
2,50	273,39	274,27	280,26	275,97	3,74	65,26	65,47	66,90	65,88	0,89
3,00	285,70	284,03	289,58	286,44	2,85	68,20	67,80	69,13	68,38	0,68
3,50	298,08	298,75	291,66	296,16	3,92	71,16	71,32	69,62	70,70	0,94
4,00	313,05	310,42	304,57	309,35	4,34	74,73	74,10	72,71	73,85	1,04
4,50	321,17	323,94	328,27	324,46	3,58	76,67	77,33	78,37	77,46	0,85
5,00	330,03	332,06	337,37	333,15	3,79	78,79	79,27	80,54	79,53	0,90
5,50	335,55	336,40	340,72	337,56	2,77	80,10	80,31	81,34	80,58	0,66
6,00	346,32	344,92	349,77	347,01	2,50	82,67	82,34	83,50	82,84	0,60
6,75	354,48	351,67	358,21	354,79	3,28	84,62	83,95	85,51	84,69	0,78
7,50	356,38	356,86	359,61	357,62	1,74	85,08	85,19	85,85	85,37	0,42
8,25	358,31	358,40	360,61	359,11	1,30	85,54	85,56	86,09	85,73	0,31
9,00	359,87	360,14	361,77	360,59	1,03	85,91	85,97	86,36	86,08	0,25
10,00	360,81	361,32	362,88	361,67	1,08	86,13	86,25	86,63	86,34	0,26
11,00	361,99	362,12	363,66	362,59	0,93	86,41	86,44	86,81	86,56	0,22
12,00	362,74	363,15	363,94	363,27	0,61	86,59	86,69	86,88	86,72	0,15

Phụ lục 8. Số liệu thí nghiệm quá trình giải phóng CIP từ CIP-LDH tại pH 7,4

Thời gian t (giờ)	Nồng độ thuốc phóng thích Q (mg/g)					Tỷ lệ thuốc phóng thích (%)				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	46,57	40,90	48,62	45,36	4,00	11,12	9,76	11,61	10,83	0,95
0,50	76,65	72,92	72,92	74,17	2,15	18,30	17,41	17,41	17,71	0,51
0,75	108,95	108,32	103,35	106,87	3,07	26,01	25,86	24,67	25,51	0,73
1,00	136,47	137,29	134,34	136,03	1,52	32,58	32,77	32,07	32,47	0,36
1,25	160,32	165,19	158,73	161,41	3,36	38,27	39,43	37,89	38,53	0,80
1,50	185,93	180,78	183,23	183,31	2,58	44,38	43,16	43,74	43,76	0,61
1,75	192,57	198,68	199,83	197,03	3,90	45,97	47,43	47,70	47,03	0,93
2,00	195,61	205,88	197,78	199,76	5,41	46,70	49,15	47,21	47,69	1,29
2,50	206,63	210,87	200,87	206,12	5,02	49,33	50,34	47,95	49,21	1,20
3,00	214,71	221,44	210,90	215,69	5,34	51,26	52,86	50,35	51,49	1,27
3,50	230,00	231,12	222,97	228,03	4,42	54,91	55,17	53,23	54,44	1,05
4,00	237,08	243,89	237,99	239,65	3,69	56,60	58,22	56,81	57,21	0,88
4,50	241,46	249,70	246,02	245,72	4,13	57,64	59,61	58,73	58,66	0,99
5,00	260,28	263,79	254,97	259,68	4,44	62,14	62,97	60,87	61,99	1,06
5,50	267,17	270,51	273,83	270,50	3,33	63,78	64,58	65,37	64,57	0,80
6,00	283,22	277,21	285,72	282,05	4,37	67,61	66,18	68,21	67,33	1,04
6,75	295,10	286,97	287,42	289,83	4,57	70,45	68,50	68,61	69,19	1,09
7,50	316,98	320,28	310,49	315,92	4,98	75,67	76,46	74,12	75,42	1,19
8,25	330,53	331,30	317,22	326,35	7,91	78,90	79,09	75,73	77,91	1,89
9,00	333,38	336,14	340,73	336,75	3,71	79,58	80,24	81,34	80,39	0,89
10,00	324,96	338,78	330,44	331,39	6,96	77,57	80,87	78,88	79,11	1,66
11,00	334,47	341,62	340,62	338,90	3,87	79,84	81,55	81,31	80,90	0,92
12,00	339,57	344,23	345,29	343,03	3,05	81,06	82,17	82,43	81,89	0,73

Phụ lục 9. Số liệu thí nghiệm quá trình giải phóng SAL từ SAL-LDH tại pH 5,8

Thời gian t (giờ)	Nồng độ thuốc phóng thích Q (mg/g)					Tỷ lệ thuốc phóng thích (%)				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	52,05	48,56	58,86	53,16	5,24	10,84	10,12	12,26	11,07	1,09
0,50	82,61	88,05	77,52	82,72	5,27	17,21	18,34	16,15	17,23	1,10
0,75	108,21	114,88	107,15	110,08	4,19	22,54	23,93	22,32	22,93	0,87
1,00	129,86	133,81	137,27	133,65	3,71	27,06	27,88	28,60	27,84	0,77
1,25	155,34	157,62	163,14	158,70	4,01	32,36	32,84	33,99	33,06	0,84
1,50	180,03	175,04	182,77	179,28	3,92	37,51	36,47	38,08	37,35	0,82
1,75	208,31	202,70	211,26	207,43	4,35	43,40	42,23	44,01	43,21	0,91
2,00	233,21	225,42	230,03	229,56	3,92	48,59	46,96	47,92	47,82	0,82
2,50	248,85	241,60	250,64	247,03	4,78	51,84	50,33	52,22	51,46	1,00
3,00	273,62	264,95	269,35	269,30	4,34	57,00	55,20	56,11	56,11	0,90
3,50	288,12	292,47	284,57	288,39	3,96	60,03	60,93	59,29	60,08	0,82
4,00	298,80	298,92	292,20	296,64	3,85	62,25	62,28	60,88	61,80	0,80
4,50	306,10	304,52	300,21	303,61	3,05	63,77	63,44	62,54	63,25	0,64
5,00	321,91	323,14	316,02	320,36	3,81	67,07	67,32	65,84	66,74	0,79
5,50	334,77	327,91	333,52	332,07	3,65	69,74	68,31	69,48	69,18	0,76
6,00	352,25	348,07	357,93	352,75	4,95	73,39	72,51	74,57	73,49	1,03
6,75	381,24	375,74	382,71	379,90	3,67	79,42	78,28	79,73	79,15	0,77
7,50	398,63	396,94	403,87	399,81	3,61	83,05	82,70	84,14	83,29	0,75
8,25	418,58	411,97	419,75	416,77	4,20	87,20	85,83	87,45	86,83	0,87
9,00	430,25	433,83	437,78	433,95	3,77	89,63	90,38	91,20	90,41	0,79
10,00	445,14	450,86	449,95	448,65	3,07	92,74	93,93	93,74	93,47	0,64
11,00	455,65	461,66	459,32	458,88	3,03	94,93	96,18	95,69	95,60	0,63
12,00	458,35	462,60	466,44	462,46	4,05	95,49	96,37	97,17	96,35	0,84

Phụ lục 10. Số liệu thí nghiệm quá trình giải phóng SAL từ SAL-LDH tại pH 7,4

Thời gian t (giờ)	Nồng độ thuốc phóng thích Q (mg/g)					Tỷ lệ thuốc phóng thích (%)				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	58,54	57,64	50,73	55,64	4,27	12,20	12,01	10,57	11,59	0,89
0,50	95,50	96,72	88,79	93,67	4,27	19,90	20,15	18,50	19,51	0,89
0,75	130,78	132,21	124,58	129,19	4,05	27,25	27,54	25,95	26,91	0,84
1,00	160,60	157,99	151,80	156,80	4,52	33,46	32,91	31,63	32,67	0,94
1,25	176,62	173,60	166,52	172,25	5,19	36,80	36,17	34,69	35,88	1,08
1,50	203,19	201,81	193,89	199,63	5,02	42,33	42,04	40,39	41,59	1,05
1,75	235,33	232,59	226,61	231,51	4,46	49,03	48,46	47,21	48,23	0,93
2,00	268,90	270,10	261,26	266,75	4,79	56,02	56,27	54,43	55,57	1,00
2,50	292,02	288,45	283,32	287,93	4,37	60,84	60,09	59,02	59,99	0,91
3,00	305,20	306,34	298,29	303,28	4,36	63,58	63,82	62,14	63,18	0,91
3,50	316,69	318,52	309,34	314,85	4,86	65,98	66,36	64,44	65,59	1,01
4,00	338,82	340,27	330,97	336,69	5,00	70,59	70,89	68,95	70,14	1,04
4,50	346,69	350,27	341,51	346,16	4,40	72,23	72,97	71,15	72,12	0,92
5,00	360,34	360,83	352,65	357,94	4,59	75,07	75,17	73,47	74,57	0,96
5,50	373,01	370,86	363,98	369,28	4,72	77,71	77,26	75,83	76,93	0,98
6,00	384,60	382,17	376,09	380,95	4,39	80,13	79,62	78,35	79,37	0,91
6,75	385,31	384,35	377,73	382,46	4,12	80,27	80,07	78,69	79,68	0,86
7,50	397,88	394,21	389,31	393,80	4,30	82,89	82,13	81,11	82,04	0,90
8,25	405,87	407,05	401,55	404,83	2,89	84,56	84,80	83,66	84,34	0,60
9,00	412,89	418,70	410,85	414,15	4,07	86,02	87,23	85,59	86,28	0,85
10,00	424,92	433,19	428,84	428,98	4,14	88,52	90,25	89,34	89,37	0,86
11,00	427,97	436,91	432,48	432,45	4,47	89,16	91,02	90,10	90,09	0,93
12,00	428,53	438,46	433,68	433,55	4,97	89,28	91,35	90,35	90,32	1,03

Phụ lục 11. Số liệu thí nghiệm quá trình phóng thích thuốc IBU-LDH tại pH 5,8

Thời gian t (giờ)	Nồng độ thuốc phóng thích Q (mg/g)					Tỷ lệ thuốc phóng thích (%)				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	48,05	50,94	49,66	49,55	1,45	17,47	18,52	18,05	18,01	0,53
0,50	78,44	80,55	74,05	77,68	3,32	28,51	29,28	26,92	28,24	1,21
0,75	94,08	90,74	85,66	90,16	4,24	34,20	32,98	31,14	32,77	1,54
1,00	111,04	113,22	117,03	113,76	3,03	40,36	41,16	42,54	41,35	1,10
1,25	129,04	131,12	124,55	128,24	3,36	46,91	47,66	45,27	46,61	1,22
1,50	145,18	147,52	141,41	144,70	3,08	52,77	53,62	51,40	52,60	1,12
1,75	152,52	156,14	151,95	153,53	2,27	55,44	56,76	55,23	55,81	0,83
2,00	161,22	163,80	165,38	163,47	2,10	58,61	59,54	60,12	59,42	0,76
2,50	169,81	171,72	166,75	169,43	2,51	61,73	62,42	60,61	61,59	0,91
3,00	175,79	178,16	179,94	177,96	2,08	63,90	64,76	65,41	64,69	0,76
3,50	180,12	182,57	184,48	182,39	2,19	65,48	66,36	67,06	66,30	0,79
4,00	191,56	190,66	187,70	189,97	2,02	69,63	69,30	68,23	69,06	0,73
4,50	197,85	194,19	193,19	195,08	2,45	71,92	70,59	70,23	70,91	0,89
5,00	202,94	204,39	197,59	201,64	3,58	73,77	74,30	71,82	73,30	1,30
5,50	204,52	209,32	202,93	205,59	3,33	74,34	76,09	73,77	74,73	1,21
6,00	209,77	213,82	210,65	211,41	2,13	76,25	77,73	76,57	76,85	0,78
6,75	215,53	218,61	216,35	216,83	1,60	78,34	79,47	78,64	78,82	0,58
7,50	220,32	220,68	217,92	219,64	1,50	80,09	80,22	79,22	79,84	0,54
8,25	220,97	221,34	219,94	220,75	0,72	80,32	80,46	79,95	80,24	0,26
9,00	223,59	224,85	220,73	223,06	2,11	81,28	81,73	80,24	81,08	0,77
10,00	225,99	226,11	221,49	224,53	2,63	82,15	82,19	80,51	81,62	0,96
11,00	226,99	227,42	222,54	225,65	2,70	82,51	82,67	80,89	82,02	0,98
12,00	227,44	228,04	222,53	226,00	3,03	82,68	82,89	80,89	82,15	1,10

Phụ lục 12. Số liệu thí nghiệm quá trình phóng thích thuốc IBU-LDH tại pH 7,4

Thời gian t (giờ)	Nồng độ thuốc phóng thích Q (mg/g)					Tỷ lệ thuốc phóng thích (%)				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,25	41,41	44,99	39,70	42,03	2,70	15,05	16,35	14,43	15,28	0,98
0,50	60,42	65,04	62,30	62,59	2,32	21,96	23,64	22,65	22,75	0,85
0,75	70,80	78,20	74,15	74,38	3,70	25,74	28,43	26,95	27,04	1,35
1,00	85,74	80,92	89,77	85,48	4,43	31,17	29,42	32,63	31,07	1,61
1,25	97,70	90,99	100,93	96,54	5,07	35,51	33,07	36,69	35,09	1,84
1,50	105,65	117,80	113,24	112,23	6,13	38,41	42,82	41,16	40,80	2,23
1,75	114,55	125,96	118,22	119,58	5,82	41,64	45,79	42,97	43,47	2,12
2,00	124,80	128,17	130,09	127,69	2,68	45,36	46,59	47,29	46,41	0,97
2,50	142,03	148,04	147,02	145,70	3,22	51,63	53,81	53,44	52,96	1,17
3,00	160,01	156,64	163,96	160,20	3,66	58,16	56,94	59,60	58,23	1,33
3,50	167,32	167,37	171,84	168,84	2,59	60,82	60,84	62,46	61,38	0,94
4,00	172,12	177,49	179,08	176,23	3,64	62,57	64,52	65,10	64,06	1,32
4,50	171,60	172,43	178,73	174,25	3,90	62,38	62,68	64,97	63,34	1,42
5,00	177,69	179,39	182,01	179,70	2,17	64,59	65,21	66,16	65,32	0,79
5,50	185,03	188,18	190,41	187,87	2,70	67,26	68,40	69,21	68,29	0,98
6,00	189,63	184,12	190,60	188,12	3,49	68,93	66,93	69,28	68,38	1,27
6,75	192,98	187,88	193,93	191,59	3,25	70,15	68,29	70,49	69,65	1,18
7,50	195,01	193,36	199,78	196,05	3,33	70,89	70,29	72,62	71,27	1,21
8,25	195,04	195,85	200,76	197,22	3,09	70,90	71,19	72,98	71,69	1,12
9,00	199,84	194,95	203,03	199,27	4,07	72,64	70,86	73,80	72,44	1,48
10,00	202,39	197,65	205,75	201,93	4,07	73,57	71,85	74,79	73,40	1,48
11,00	205,91	208,91	201,37	205,40	3,80	74,85	75,94	73,20	74,66	1,38
12,00	206,08	209,81	206,09	207,33	2,15	74,91	76,27	74,92	75,36	0,78

Phụ lục 13. Số liệu thí nghiệm giải phóng LEV từ LEV-LDH theo mô hình động học Bậc 1

t (giờ)	$\ln\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right)$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,25	0,142	0,138	0,116	0,132	0,014	0,105	0,120	0,132	0,119	0,013
0,50	0,208	0,197	0,178	0,194	0,015	0,192	0,227	0,216	0,212	0,018
0,75	0,301	0,280	0,269	0,284	0,016	0,336	0,310	0,299	0,315	0,019
1,00	0,374	0,359	0,334	0,356	0,021	0,406	0,408	0,442	0,419	0,020
1,25	0,444	0,437	0,410	0,430	0,018	0,515	0,494	0,541	0,517	0,024
1,50	0,552	0,554	0,516	0,541	0,021	0,620	0,593	0,640	0,618	0,024
1,75	0,654	0,660	0,618	0,644	0,022	0,773	0,717	0,745	0,745	0,028
2,00	0,760	0,783	0,814	0,786	0,027	0,820	0,858	0,803	0,827	0,028
2,50	0,857	0,912	0,902	0,890	0,029	0,936	0,906	0,872	0,905	0,032
3,00	0,941	0,998	0,934	0,958	0,035	0,970	0,922	0,900	0,931	0,036
3,50	1,003	1,058	0,985	1,015	0,038	1,034	0,969	0,999	1,001	0,032
4,00	1,230	1,256	1,164	1,217	0,048	1,143	1,069	1,117	1,110	0,038
4,50	1,337	1,422	1,350	1,370	0,046	1,209	1,141	1,171	1,174	0,034
5,00	1,436	1,526	1,458	1,473	0,047	1,272	1,215	1,291	1,259	0,039
5,50	1,530	1,637	1,637	1,601	0,062	1,313	1,303	1,387	1,334	0,046
6,00	1,733	1,855	1,862	1,817	0,073	1,563	1,466	1,545	1,524	0,052
6,75	1,957	2,119	2,158	2,078	0,107	1,777	1,657	1,737	1,724	0,061
7,50	2,072	2,234	2,283	2,196	0,110	1,911	1,747	1,830	1,829	0,082
8,25	2,134	2,302	2,301	2,245	0,096	2,077	1,904	1,937	1,973	0,092
9,00	2,169	2,320	2,346	2,278	0,096	2,155	2,026	2,032	2,071	0,073
10,00	2,198	2,352	2,377	2,309	0,097	2,181	2,096	2,085	2,121	0,052
11,00	2,226	2,372	2,399	2,332	0,093	2,193	2,084	2,134	2,137	0,054
12,00	2,243	2,418	2,436	2,366	0,107	2,207	2,097	2,151	2,152	0,055

Phụ lục 14. Số liệu thí nghiệm giải phóng LEV từ LEV-LDH theo mô hình động học Korsmeyer–Peppas

Log t (giờ)	$\text{Log} \frac{Q_t}{Q_\infty}$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
-0,602	-0,878	-0,891	-0,959	-0,909	0,044	-1,000	-0,947	-0,909	-0,952	0,046
-0,301	-0,727	-0,749	-0,788	-0,755	0,031	-0,758	-0,692	-0,712	-0,721	0,034
-0,125	-0,585	-0,612	-0,627	-0,608	0,021	-0,545	-0,574	-0,588	-0,569	0,022
0,000	-0,506	-0,520	-0,547	-0,524	0,021	-0,477	-0,474	-0,447	-0,466	0,017
0,097	-0,445	-0,451	-0,474	-0,457	0,015	-0,395	-0,409	-0,379	-0,394	0,015
0,176	-0,373	-0,371	-0,394	-0,379	0,013	-0,336	-0,349	-0,325	-0,337	0,012
0,243	-0,319	-0,316	-0,336	-0,324	0,011	-0,269	-0,291	-0,280	-0,280	0,011
0,301	-0,274	-0,265	-0,254	-0,264	0,010	-0,252	-0,239	-0,258	-0,250	0,010
0,398	-0,240	-0,223	-0,226	-0,230	0,009	-0,216	-0,225	-0,235	-0,225	0,009
0,477	-0,215	-0,200	-0,217	-0,210	0,009	-0,207	-0,220	-0,227	-0,218	0,010
0,544	-0,198	-0,185	-0,203	-0,196	0,009	-0,191	-0,207	-0,199	-0,199	0,008
0,602	-0,150	-0,146	-0,163	-0,153	0,009	-0,167	-0,183	-0,172	-0,174	0,008
0,653	-0,132	-0,120	-0,130	-0,127	0,007	-0,154	-0,167	-0,161	-0,161	0,007
0,699	-0,118	-0,106	-0,115	-0,113	0,006	-0,143	-0,153	-0,140	-0,145	0,007
0,740	-0,106	-0,094	-0,094	-0,098	0,007	-0,136	-0,138	-0,125	-0,133	0,007
0,778	-0,084	-0,074	-0,073	-0,077	0,006	-0,102	-0,114	-0,104	-0,107	0,006
0,829	-0,066	-0,056	-0,053	-0,058	0,007	-0,080	-0,092	-0,084	-0,085	0,006
0,875	-0,058	-0,049	-0,047	-0,051	0,006	-0,070	-0,083	-0,076	-0,076	0,007
0,916	-0,055	-0,046	-0,046	-0,049	0,005	-0,058	-0,070	-0,068	-0,065	0,006
0,954	-0,053	-0,045	-0,044	-0,047	0,005	-0,054	-0,061	-0,061	-0,059	0,004
1,000	-0,051	-0,043	-0,042	-0,046	0,005	-0,052	-0,057	-0,058	-0,056	0,003
1,041	-0,050	-0,043	-0,041	-0,045	0,004	-0,051	-0,058	-0,055	-0,055	0,003
1,079	-0,049	-0,041	-0,040	-0,043	0,005	-0,051	-0,057	-0,054	-0,054	0,003

Phụ lục 15. Số liệu thí nghiệm giải phóng LEV từ LEV-LDH theo mô hình động học Higuchi

$t^{0,5}$ (giờ)	$\frac{Q_t}{Q_\infty}$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,500	0,133	0,129	0,110	0,124	0,012	0,100	0,113	0,123	0,112	0,012
0,707	0,188	0,178	0,163	0,176	0,013	0,175	0,203	0,194	0,191	0,015
0,866	0,260	0,244	0,236	0,247	0,012	0,285	0,266	0,258	0,270	0,014
1,000	0,312	0,302	0,284	0,299	0,014	0,334	0,335	0,357	0,342	0,013
1,118	0,359	0,354	0,336	0,349	0,012	0,403	0,390	0,418	0,404	0,014
1,225	0,424	0,425	0,403	0,418	0,012	0,462	0,447	0,473	0,461	0,013
1,323	0,480	0,483	0,461	0,475	0,012	0,538	0,512	0,525	0,525	0,013
1,414	0,532	0,543	0,557	0,544	0,012	0,560	0,576	0,552	0,563	0,012
1,581	0,576	0,598	0,594	0,589	0,012	0,608	0,596	0,582	0,595	0,013
1,732	0,610	0,631	0,607	0,616	0,013	0,621	0,602	0,593	0,606	0,014
1,871	0,633	0,653	0,626	0,637	0,014	0,644	0,621	0,632	0,632	0,012
2,000	0,708	0,715	0,688	0,704	0,014	0,681	0,657	0,673	0,670	0,012
2,121	0,737	0,759	0,741	0,746	0,011	0,701	0,680	0,690	0,691	0,011
2,236	0,762	0,783	0,767	0,771	0,011	0,720	0,703	0,725	0,716	0,011
2,345	0,783	0,806	0,805	0,798	0,013	0,731	0,728	0,750	0,736	0,012
2,449	0,823	0,844	0,845	0,837	0,012	0,791	0,769	0,787	0,782	0,011
2,598	0,859	0,880	0,884	0,874	0,014	0,831	0,809	0,824	0,821	0,011
2,739	0,874	0,893	0,898	0,888	0,013	0,852	0,826	0,840	0,839	0,013
2,872	0,882	0,900	0,900	0,894	0,010	0,875	0,851	0,856	0,861	0,013
3,000	0,886	0,902	0,904	0,897	0,010	0,884	0,868	0,869	0,874	0,009
3,162	0,889	0,905	0,907	0,900	0,010	0,887	0,877	0,876	0,880	0,006
3,317	0,892	0,907	0,909	0,903	0,009	0,888	0,876	0,882	0,882	0,006
3,464	0,894	0,911	0,913	0,906	0,010	0,890	0,877	0,884	0,884	0,006

Phụ lục 16. Số liệu thí nghiệm giải phóng LEV từ LEV-LDH theo mô hình động học Khuếch tán parabol

$t^{-0,5}$ (giờ)	$\frac{Q_t}{Q_\infty}$ t									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
2,000	0,530	0,514	0,440	0,495	0,048	0,400	0,452	0,494	0,449	0,047
1,414	0,375	0,357	0,325	0,353	0,025	0,349	0,407	0,388	0,381	0,029
1,155	0,347	0,326	0,315	0,329	0,016	0,381	0,355	0,344	0,360	0,018
1,000	0,312	0,302	0,284	0,299	0,014	0,334	0,335	0,357	0,342	0,013
0,894	0,287	0,283	0,269	0,280	0,009	0,322	0,312	0,334	0,323	0,011
0,816	0,283	0,284	0,269	0,278	0,008	0,308	0,298	0,315	0,307	0,009
0,756	0,274	0,276	0,264	0,271	0,007	0,308	0,292	0,300	0,300	0,008
0,707	0,266	0,271	0,278	0,272	0,006	0,280	0,288	0,276	0,281	0,006
0,632	0,230	0,239	0,238	0,236	0,005	0,243	0,238	0,233	0,238	0,005
0,577	0,203	0,210	0,202	0,205	0,004	0,207	0,201	0,198	0,202	0,005
0,535	0,181	0,187	0,179	0,182	0,004	0,184	0,177	0,181	0,181	0,003
0,500	0,177	0,179	0,172	0,176	0,004	0,170	0,164	0,168	0,168	0,003
0,471	0,164	0,169	0,165	0,166	0,003	0,156	0,151	0,153	0,153	0,002
0,447	0,152	0,157	0,153	0,154	0,002	0,144	0,141	0,145	0,143	0,002
0,426	0,142	0,146	0,146	0,145	0,002	0,133	0,132	0,136	0,134	0,002
0,408	0,137	0,141	0,141	0,140	0,002	0,132	0,128	0,131	0,130	0,002
0,385	0,127	0,130	0,131	0,130	0,002	0,123	0,120	0,122	0,122	0,002
0,365	0,117	0,119	0,120	0,118	0,002	0,114	0,110	0,112	0,112	0,002
0,348	0,107	0,109	0,109	0,108	0,001	0,106	0,103	0,104	0,104	0,002
0,333	0,098	0,100	0,100	0,100	0,001	0,098	0,096	0,097	0,097	0,001
0,316	0,089	0,090	0,091	0,090	0,001	0,089	0,088	0,088	0,088	0,001
0,302	0,081	0,082	0,083	0,082	0,001	0,081	0,080	0,080	0,080	0,001
0,289	0,074	0,076	0,076	0,075	0,001	0,074	0,073	0,074	0,074	0,001

Phụ lục 17. Số liệu thí nghiệm giải phóng CIP từ CIP-LDH theo mô hình động học Bậc 1

t (giờ)	$\text{Ln}\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right)$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,25	0,148	0,152	0,138	0,146	0,007	0,118	0,103	0,123	0,115	0,011
0,50	0,239	0,251	0,262	0,251	0,011	0,202	0,191	0,191	0,195	0,006
0,75	0,364	0,360	0,379	0,367	0,010	0,301	0,299	0,283	0,295	0,010
1,00	0,455	0,458	0,479	0,464	0,013	0,394	0,397	0,387	0,393	0,005
1,25	0,558	0,565	0,588	0,570	0,015	0,482	0,501	0,476	0,487	0,013
1,50	0,684	0,695	0,725	0,701	0,021	0,587	0,565	0,575	0,576	0,011
1,75	0,809	0,818	0,797	0,808	0,010	0,616	0,643	0,648	0,636	0,018
2,00	0,914	0,923	0,951	0,929	0,019	0,629	0,676	0,639	0,648	0,025
2,50	1,057	1,063	1,106	1,076	0,026	0,680	0,700	0,653	0,678	0,024
3,00	1,146	1,133	1,175	1,151	0,022	0,719	0,752	0,700	0,724	0,026
3,50	1,243	1,249	1,192	1,228	0,032	0,796	0,802	0,760	0,786	0,023
4,00	1,376	1,351	1,299	1,342	0,039	0,835	0,873	0,840	0,849	0,021
4,50	1,455	1,484	1,531	1,490	0,038	0,859	0,907	0,885	0,884	0,024
5,00	1,550	1,574	1,637	1,587	0,045	0,971	0,994	0,938	0,968	0,028
5,50	1,615	1,625	1,679	1,639	0,034	1,016	1,038	1,060	1,038	0,022
6,00	1,753	1,734	1,802	1,763	0,035	1,127	1,084	1,146	1,119	0,032
6,75	1,872	1,830	1,932	1,878	0,051	1,219	1,155	1,159	1,178	0,036
7,50	1,902	1,910	1,955	1,922	0,029	1,413	1,446	1,352	1,404	0,048
8,25	1,934	1,935	1,972	1,947	0,022	1,556	1,565	1,416	1,512	0,084
9,00	1,960	1,964	1,992	1,972	0,018	1,589	1,622	1,679	1,630	0,045
10,00	1,976	1,984	2,012	1,991	0,019	1,495	1,654	1,555	1,568	0,080
11,00	1,996	1,998	2,026	2,007	0,017	1,602	1,690	1,677	1,656	0,048
12,00	2,009	2,017	2,031	2,019	0,011	1,664	1,725	1,739	1,709	0,040

Phụ lục 18. Số liệu thí nghiệm giải phóng CIP từ CIP-LDH theo mô hình động học Korsmeyer–Peppas

Log t (giờ)	$\text{Log} \frac{Q_t}{Q_\infty}$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
-0,602	-0,862	-0,851	-0,891	-0,868	0,020	-0,954	-1,010	-0,935	-0,967	-0,954
-0,301	-0,672	-0,654	-0,638	-0,655	0,017	-0,738	-0,759	-0,759	-0,752	-0,738
-0,125	-0,516	-0,520	-0,501	-0,512	0,010	-0,585	-0,587	-0,608	-0,593	-0,585
0,000	-0,437	-0,435	-0,419	-0,430	0,009	-0,487	-0,484	-0,494	-0,488	-0,487
0,097	-0,369	-0,365	-0,352	-0,362	0,009	-0,417	-0,404	-0,421	-0,414	-0,417
0,176	-0,305	-0,300	-0,287	-0,298	0,009	-0,353	-0,365	-0,359	-0,359	-0,353
0,243	-0,256	-0,253	-0,260	-0,256	0,004	-0,338	-0,324	-0,321	-0,328	-0,338
0,301	-0,222	-0,220	-0,212	-0,218	0,005	-0,331	-0,308	-0,326	-0,322	-0,331
0,398	-0,185	-0,184	-0,175	-0,181	0,006	-0,307	-0,298	-0,319	-0,308	-0,307
0,477	-0,166	-0,169	-0,160	-0,165	0,004	-0,290	-0,277	-0,298	-0,288	-0,290
0,544	-0,148	-0,147	-0,157	-0,151	0,006	-0,260	-0,258	-0,274	-0,264	-0,260
0,602	-0,126	-0,130	-0,138	-0,132	0,006	-0,247	-0,235	-0,246	-0,243	-0,247
0,653	-0,115	-0,112	-0,106	-0,111	0,005	-0,239	-0,225	-0,231	-0,232	-0,239
0,699	-0,104	-0,101	-0,094	-0,099	0,005	-0,207	-0,201	-0,216	-0,208	-0,207
0,740	-0,096	-0,095	-0,090	-0,094	0,004	-0,195	-0,190	-0,185	-0,190	-0,195
0,778	-0,083	-0,084	-0,078	-0,082	0,003	-0,170	-0,179	-0,166	-0,172	-0,170
0,829	-0,073	-0,076	-0,068	-0,072	0,004	-0,152	-0,164	-0,164	-0,160	-0,152
0,875	-0,070	-0,070	-0,066	-0,069	0,002	-0,121	-0,117	-0,130	-0,123	-0,121
0,916	-0,068	-0,068	-0,065	-0,067	0,002	-0,103	-0,102	-0,121	-0,109	-0,103
0,954	-0,066	-0,066	-0,064	-0,065	0,001	-0,099	-0,096	-0,090	-0,095	-0,099
1,000	-0,065	-0,064	-0,062	-0,064	0,001	-0,110	-0,092	-0,103	-0,102	-0,110
1,041	-0,063	-0,063	-0,061	-0,063	0,001	-0,098	-0,089	-0,090	-0,092	-0,098
1,079	-0,063	-0,062	-0,061	-0,062	0,001	-0,091	-0,085	-0,084	-0,087	-0,091

Phụ lục 19. Số liệu thí nghiệm giải phóng CIP từ CIP-LDH theo mô hình động học Higuchi

$t^{0,5}$ (giờ)	$\frac{Q_t}{Q_\infty}$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,500	0,138	0,141	0,129	0,136	0,006	0,111	0,098	0,116	0,108	0,010
0,707	0,213	0,222	0,230	0,222	0,009	0,183	0,174	0,174	0,177	0,005
0,866	0,305	0,302	0,315	0,307	0,007	0,260	0,259	0,247	0,255	0,007
1,000	0,366	0,368	0,381	0,371	0,008	0,326	0,328	0,321	0,325	0,004
1,118	0,428	0,432	0,444	0,435	0,009	0,383	0,394	0,379	0,385	0,008
1,225	0,495	0,501	0,516	0,504	0,011	0,444	0,432	0,437	0,438	0,006
1,323	0,555	0,558	0,549	0,554	0,005	0,460	0,474	0,477	0,470	0,009
1,414	0,599	0,603	0,614	0,605	0,008	0,467	0,491	0,472	0,477	0,013
1,581	0,653	0,655	0,669	0,659	0,009	0,493	0,503	0,480	0,492	0,012
1,732	0,682	0,678	0,691	0,684	0,007	0,513	0,529	0,503	0,515	0,013
1,871	0,712	0,713	0,696	0,707	0,009	0,549	0,552	0,532	0,544	0,011
2,000	0,747	0,741	0,727	0,738	0,010	0,566	0,582	0,568	0,572	0,009
2,121	0,767	0,773	0,784	0,775	0,009	0,576	0,596	0,587	0,587	0,010
2,236	0,788	0,793	0,805	0,795	0,009	0,621	0,630	0,609	0,620	0,011
2,345	0,801	0,803	0,813	0,806	0,007	0,638	0,646	0,654	0,646	0,008
2,449	0,827	0,823	0,835	0,828	0,006	0,676	0,662	0,682	0,673	0,010
2,598	0,846	0,840	0,855	0,847	0,008	0,704	0,685	0,686	0,692	0,011
2,739	0,851	0,852	0,858	0,854	0,004	0,757	0,765	0,741	0,754	0,012
2,872	0,855	0,856	0,861	0,857	0,003	0,789	0,791	0,757	0,779	0,019
3,000	0,859	0,860	0,864	0,861	0,002	0,796	0,802	0,813	0,804	0,009
3,162	0,861	0,863	0,866	0,863	0,003	0,776	0,809	0,789	0,791	0,017
3,317	0,864	0,864	0,868	0,866	0,002	0,798	0,816	0,813	0,809	0,009
3,464	0,866	0,867	0,869	0,867	0,001	0,811	0,822	0,824	0,819	0,007

Phụ lục 20. Số liệu thí nghiệm giải phóng CIP từ CIP-LDH theo mô hình động học Khuếch tán parabol

$t^{-0,5}$ (giờ)	$\frac{Q_t}{Q_\infty}$ t									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
2,000	0,550	0,563	0,514	0,543	0,025	0,445	0,391	0,464	0,433	0,038
1,414	0,425	0,444	0,460	0,443	0,018	0,366	0,348	0,348	0,354	0,010
1,155	0,407	0,403	0,420	0,410	0,009	0,347	0,345	0,329	0,340	0,010
1,000	0,366	0,368	0,381	0,371	0,008	0,326	0,328	0,321	0,325	0,004
0,894	0,342	0,345	0,355	0,348	0,007	0,306	0,315	0,303	0,308	0,006
0,816	0,330	0,334	0,344	0,336	0,007	0,296	0,288	0,292	0,292	0,004
0,756	0,317	0,319	0,314	0,317	0,003	0,263	0,271	0,273	0,269	0,005
0,707	0,300	0,301	0,307	0,303	0,004	0,233	0,246	0,236	0,238	0,006
0,632	0,261	0,262	0,268	0,264	0,004	0,197	0,201	0,192	0,197	0,005
0,577	0,227	0,226	0,230	0,228	0,002	0,171	0,176	0,168	0,172	0,004
0,535	0,203	0,204	0,199	0,202	0,003	0,157	0,158	0,152	0,156	0,003
0,500	0,187	0,185	0,182	0,185	0,003	0,141	0,146	0,142	0,143	0,002
0,471	0,170	0,172	0,174	0,172	0,002	0,128	0,132	0,131	0,130	0,002
0,447	0,158	0,159	0,161	0,159	0,002	0,124	0,126	0,122	0,124	0,002
0,426	0,146	0,146	0,148	0,147	0,001	0,116	0,117	0,119	0,117	0,001
0,408	0,138	0,137	0,139	0,138	0,001	0,113	0,110	0,114	0,112	0,002
0,385	0,125	0,124	0,127	0,125	0,001	0,104	0,101	0,102	0,103	0,002
0,365	0,113	0,114	0,114	0,114	0,001	0,101	0,102	0,099	0,101	0,002
0,348	0,104	0,104	0,104	0,104	0,000	0,096	0,096	0,092	0,094	0,002
0,333	0,095	0,096	0,096	0,096	0,000	0,088	0,089	0,090	0,089	0,001
0,316	0,086	0,086	0,087	0,086	0,000	0,078	0,081	0,079	0,079	0,002
0,302	0,079	0,079	0,079	0,079	0,000	0,073	0,074	0,074	0,074	0,001
0,289	0,072	0,072	0,072	0,072	0,000	0,068	0,068	0,069	0,068	0,001

Phụ lục 21. Số liệu thí nghiệm giải phóng SAL từ SAL-LDH theo mô hình động học Bậc 1

t (giờ)	$\text{Ln}\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right)$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,25	0,115	0,107	0,131	0,117	0,012	0,130	0,128	0,112	0,123	0,010
0,50	0,189	0,203	0,176	0,189	0,013	0,222	0,225	0,205	0,217	0,011
0,75	0,255	0,274	0,253	0,261	0,011	0,318	0,322	0,300	0,314	0,012
1,00	0,315	0,327	0,337	0,326	0,011	0,407	0,399	0,380	0,396	0,014
1,25	0,391	0,398	0,415	0,401	0,013	0,459	0,449	0,426	0,445	0,017
1,50	0,470	0,454	0,479	0,468	0,013	0,550	0,545	0,517	0,538	0,018
1,75	0,569	0,549	0,580	0,566	0,016	0,674	0,663	0,639	0,658	0,018
2,00	0,665	0,634	0,652	0,651	0,016	0,821	0,827	0,786	0,812	0,022
2,50	0,731	0,700	0,738	0,723	0,020	0,937	0,919	0,892	0,916	0,023
3,00	0,844	0,803	0,824	0,824	0,021	1,010	1,017	0,971	0,999	0,025
3,50	0,917	0,940	0,899	0,918	0,021	1,078	1,089	1,034	1,067	0,029
4,00	0,974	0,975	0,938	0,962	0,021	1,224	1,234	1,170	1,209	0,035
4,50	1,015	1,006	0,982	1,001	0,017	1,281	1,308	1,243	1,277	0,033
5,00	1,111	1,118	1,074	1,101	0,024	1,389	1,393	1,327	1,370	0,037
5,50	1,195	1,149	1,187	1,177	0,025	1,501	1,481	1,420	1,467	0,042
6,00	1,324	1,291	1,369	1,328	0,039	1,616	1,591	1,530	1,579	0,044
6,75	1,581	1,527	1,596	1,568	0,036	1,623	1,613	1,546	1,594	0,042
7,50	1,775	1,754	1,841	1,790	0,046	1,766	1,722	1,666	1,718	0,050
8,25	2,056	1,954	2,075	2,028	0,065	1,868	1,884	1,811	1,854	0,038
9,00	2,267	2,341	2,431	2,346	0,082	1,967	2,058	1,938	1,988	0,063
10,00	2,622	2,802	2,771	2,732	0,096	2,165	2,328	2,239	2,244	0,081
11,00	2,981	3,265	3,145	3,130	0,142	2,222	2,410	2,313	2,315	0,094
12,00	3,099	3,317	3,567	3,327	0,234	2,233	2,447	2,338	2,339	0,107

Phụ lục 22. Số liệu thí nghiệm giải phóng SAL từ SAL-LDH theo mô hình động học Korsmeyer–Peppas

Log t (giờ)	$\text{Log} \frac{Q_t}{Q_\infty}$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
-0,602	-0,965	-0,995	-0,911	-0,957	0,042	-0,914	-0,921	-0,976	-0,937	0,034
-0,301	-0,764	-0,737	-0,792	-0,764	0,028	-0,701	-0,696	-0,733	-0,710	0,020
-0,125	-0,647	-0,621	-0,651	-0,640	0,016	-0,565	-0,560	-0,586	-0,570	0,014
0,000	-0,568	-0,555	-0,544	-0,555	0,012	-0,475	-0,483	-0,500	-0,486	0,013
0,097	-0,490	-0,484	-0,469	-0,481	0,011	-0,434	-0,442	-0,460	-0,445	0,013
0,176	-0,426	-0,438	-0,419	-0,428	0,010	-0,373	-0,376	-0,394	-0,381	0,011
0,243	-0,363	-0,374	-0,356	-0,364	0,009	-0,310	-0,315	-0,326	-0,317	0,008
0,301	-0,313	-0,328	-0,319	-0,320	0,007	-0,252	-0,250	-0,264	-0,255	0,008
0,398	-0,285	-0,298	-0,282	-0,289	0,008	-0,216	-0,221	-0,229	-0,222	0,007
0,477	-0,244	-0,258	-0,251	-0,251	0,007	-0,197	-0,195	-0,207	-0,199	0,006
0,544	-0,222	-0,215	-0,227	-0,221	0,006	-0,181	-0,178	-0,191	-0,183	0,007
0,602	-0,206	-0,206	-0,216	-0,209	0,006	-0,151	-0,149	-0,161	-0,154	0,006
0,653	-0,195	-0,198	-0,204	-0,199	0,004	-0,141	-0,137	-0,148	-0,142	0,006
0,699	-0,174	-0,172	-0,182	-0,176	0,005	-0,125	-0,124	-0,134	-0,127	0,006
0,740	-0,156	-0,165	-0,158	-0,160	0,005	-0,110	-0,112	-0,120	-0,114	0,006
0,778	-0,134	-0,140	-0,127	-0,134	0,006	-0,096	-0,099	-0,106	-0,100	0,005
0,829	-0,100	-0,106	-0,098	-0,102	0,004	-0,095	-0,097	-0,104	-0,099	0,005
0,875	-0,081	-0,083	-0,075	-0,079	0,004	-0,081	-0,086	-0,091	-0,086	0,005
0,916	-0,059	-0,066	-0,058	-0,061	0,004	-0,073	-0,072	-0,077	-0,074	0,003
0,954	-0,048	-0,044	-0,040	-0,044	0,004	-0,065	-0,059	-0,068	-0,064	0,004
1,000	-0,033	-0,027	-0,028	-0,029	0,003	-0,053	-0,045	-0,049	-0,049	0,004
1,041	-0,023	-0,017	-0,019	-0,020	0,003	-0,050	-0,041	-0,045	-0,045	0,004
1,079	-0,020	-0,016	-0,012	-0,016	0,004	-0,049	-0,039	-0,044	-0,044	0,005

Phụ lục 23. Số liệu thí nghiệm giải phóng SAL từ SAL-LDH theo mô hình động học Higuchi

$t^{0,5}$ (giờ)	$\frac{Q_t}{Q_\infty}$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,500	0,108	0,101	0,123	0,111	0,011	0,122	0,120	0,106	0,116	0,009
0,707	0,172	0,183	0,161	0,172	0,011	0,199	0,202	0,185	0,195	0,009
0,866	0,225	0,239	0,223	0,229	0,009	0,272	0,275	0,260	0,269	0,008
1,000	0,271	0,279	0,286	0,278	0,008	0,335	0,329	0,316	0,327	0,009
1,118	0,324	0,328	0,340	0,331	0,008	0,368	0,362	0,347	0,359	0,011
1,225	0,375	0,365	0,381	0,373	0,008	0,423	0,420	0,404	0,416	0,010
1,323	0,434	0,422	0,440	0,432	0,009	0,490	0,485	0,472	0,482	0,009
1,414	0,486	0,470	0,479	0,478	0,008	0,560	0,563	0,544	0,556	0,010
1,581	0,518	0,503	0,522	0,515	0,010	0,608	0,601	0,590	0,600	0,009
1,732	0,570	0,552	0,561	0,561	0,009	0,636	0,638	0,621	0,632	0,009
1,871	0,600	0,609	0,593	0,601	0,008	0,660	0,664	0,644	0,656	0,010
2,000	0,622	0,623	0,609	0,618	0,008	0,706	0,709	0,690	0,701	0,010
2,121	0,638	0,634	0,625	0,633	0,006	0,722	0,730	0,711	0,721	0,009
2,236	0,671	0,673	0,658	0,667	0,008	0,751	0,752	0,735	0,746	0,010
2,345	0,697	0,683	0,695	0,692	0,008	0,777	0,773	0,758	0,769	0,010
2,449	0,734	0,725	0,746	0,735	0,010	0,801	0,796	0,784	0,794	0,009
2,598	0,794	0,783	0,797	0,791	0,008	0,803	0,801	0,787	0,797	0,009
2,739	0,830	0,827	0,841	0,833	0,008	0,829	0,821	0,811	0,820	0,009
2,872	0,872	0,858	0,874	0,868	0,009	0,846	0,848	0,837	0,843	0,006
3,000	0,896	0,904	0,912	0,904	0,008	0,860	0,872	0,856	0,863	0,008
3,162	0,927	0,939	0,937	0,935	0,006	0,885	0,902	0,893	0,894	0,009
3,317	0,949	0,962	0,957	0,956	0,006	0,892	0,910	0,901	0,901	0,009
3,464	0,955	0,964	0,972	0,963	0,008	0,893	0,913	0,903	0,903	0,010

Phụ lục 24. Số liệu thí nghiệm giải phóng SAL từ SAL-LDH theo mô hình động học Khuếch tán parabol

$t^{-0,5}$ (giờ)	$\frac{Q_t}{Q_\infty}$ t									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
2,000	0,434	0,405	0,491	0,443	0,044	0,488	0,480	0,423	0,464	0,036
1,414	0,344	0,367	0,323	0,345	0,022	0,398	0,403	0,370	0,390	0,018
1,155	0,301	0,319	0,298	0,306	0,012	0,363	0,367	0,346	0,359	0,011
1,000	0,271	0,279	0,286	0,278	0,008	0,335	0,329	0,316	0,327	0,009
0,894	0,259	0,263	0,272	0,264	0,007	0,294	0,289	0,278	0,287	0,009
0,816	0,250	0,243	0,254	0,249	0,005	0,282	0,280	0,269	0,277	0,007
0,756	0,248	0,241	0,251	0,247	0,005	0,280	0,277	0,270	0,276	0,005
0,707	0,243	0,235	0,240	0,239	0,004	0,280	0,281	0,272	0,278	0,005
0,632	0,207	0,201	0,209	0,206	0,004	0,243	0,240	0,236	0,240	0,004
0,577	0,190	0,184	0,187	0,187	0,003	0,212	0,213	0,207	0,211	0,003
0,535	0,172	0,174	0,169	0,172	0,002	0,189	0,190	0,184	0,187	0,003
0,500	0,156	0,156	0,152	0,155	0,002	0,176	0,177	0,172	0,175	0,003
0,471	0,142	0,141	0,139	0,141	0,001	0,161	0,162	0,158	0,160	0,002
0,447	0,134	0,135	0,132	0,133	0,002	0,150	0,150	0,147	0,149	0,002
0,426	0,127	0,124	0,126	0,126	0,001	0,141	0,140	0,138	0,140	0,002
0,408	0,122	0,121	0,124	0,122	0,002	0,134	0,133	0,131	0,132	0,002
0,385	0,118	0,116	0,118	0,117	0,001	0,119	0,119	0,117	0,118	0,001
0,365	0,111	0,110	0,112	0,111	0,001	0,111	0,110	0,108	0,109	0,001
0,348	0,106	0,104	0,106	0,105	0,001	0,102	0,103	0,101	0,102	0,001
0,333	0,100	0,100	0,101	0,100	0,001	0,096	0,097	0,095	0,096	0,001
0,316	0,093	0,094	0,094	0,093	0,001	0,089	0,090	0,089	0,089	0,001
0,302	0,086	0,087	0,087	0,087	0,001	0,081	0,083	0,082	0,082	0,001
0,289	0,080	0,080	0,081	0,080	0,001	0,074	0,076	0,075	0,075	0,001

Phụ lục 25. Số liệu thí nghiệm giải phóng IBU từ IBU-LDH theo mô hình động học Bậc 1

t (giờ)	$\text{Ln}\left(1 - \frac{Q_t}{Q_\infty}\right)$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,25	0,192	0,205	0,199	0,199	0,006	0,163	0,179	0,156	0,166	0,012
0,50	0,336	0,346	0,314	0,332	0,017	0,248	0,270	0,257	0,258	0,011
0,75	0,419	0,400	0,373	0,397	0,023	0,298	0,334	0,314	0,315	0,018
1,00	0,517	0,530	0,554	0,534	0,019	0,373	0,348	0,395	0,372	0,023
1,25	0,633	0,647	0,603	0,628	0,023	0,439	0,402	0,457	0,432	0,028
1,50	0,750	0,768	0,722	0,747	0,024	0,485	0,559	0,530	0,525	0,038
1,75	0,808	0,838	0,804	0,817	0,019	0,539	0,612	0,562	0,571	0,038
2,00	0,882	0,905	0,919	0,902	0,019	0,604	0,627	0,640	0,624	0,018
2,50	0,960	0,979	0,932	0,957	0,024	0,726	0,772	0,765	0,754	0,025
3,00	1,019	1,043	1,062	1,041	0,021	0,871	0,843	0,906	0,873	0,032
3,50	1,063	1,090	1,111	1,088	0,024	0,937	0,938	0,980	0,951	0,025
4,00	1,192	1,181	1,147	1,173	0,024	0,983	1,036	1,053	1,024	0,037
4,50	1,270	1,224	1,212	1,235	0,031	0,978	0,986	1,049	1,004	0,039
5,00	1,338	1,358	1,267	1,321	0,048	1,038	1,056	1,084	1,059	0,023
5,50	1,360	1,431	1,338	1,376	0,048	1,117	1,152	1,178	1,149	0,031
6,00	1,438	1,502	1,451	1,464	0,034	1,169	1,107	1,180	1,152	0,040
6,75	1,530	1,583	1,544	1,552	0,028	1,209	1,149	1,221	1,193	0,039
7,50	1,614	1,620	1,571	1,602	0,027	1,234	1,214	1,295	1,248	0,043
8,25	1,626	1,633	1,607	1,622	0,013	1,234	1,245	1,308	1,262	0,040
9,00	1,675	1,700	1,621	1,666	0,040	1,296	1,233	1,339	1,290	0,053
10,00	1,723	1,725	1,635	1,695	0,051	1,331	1,268	1,378	1,325	0,055
11,00	1,744	1,753	1,655	1,717	0,054	1,380	1,425	1,317	1,374	0,054
12,00	1,753	1,766	1,655	1,725	0,061	1,383	1,438	1,383	1,401	0,032

Phụ lục 26. Số liệu thí nghiệm giải phóng IBU từ IBU-LDH theo mô hình động học Korsmeyer–Peppas

Log t (giờ)	$\text{Log} \frac{Q_t}{Q_\infty}$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
-0,602	-0,758	-0,732	-0,743	-0,745	0,013	-0,822	-0,786	-0,841	-0,817	0,028
-0,301	-0,545	-0,533	-0,570	-0,549	0,019	-0,658	-0,626	-0,645	-0,643	0,016
-0,125	-0,466	-0,482	-0,507	-0,485	0,021	-0,589	-0,546	-0,569	-0,568	0,022
0,000	-0,394	-0,386	-0,371	-0,384	0,012	-0,506	-0,531	-0,486	-0,508	0,023
0,097	-0,329	-0,322	-0,344	-0,332	0,011	-0,450	-0,481	-0,435	-0,455	0,023
0,176	-0,278	-0,271	-0,289	-0,279	0,009	-0,416	-0,368	-0,385	-0,390	0,024
0,243	-0,256	-0,246	-0,258	-0,253	0,006	-0,380	-0,339	-0,367	-0,362	0,021
0,301	-0,232	-0,225	-0,221	-0,226	0,006	-0,343	-0,332	-0,325	-0,333	0,009
0,398	-0,210	-0,205	-0,217	-0,211	0,006	-0,287	-0,269	-0,272	-0,276	0,010
0,477	-0,195	-0,189	-0,184	-0,189	0,005	-0,235	-0,245	-0,225	-0,235	0,010
0,544	-0,184	-0,178	-0,174	-0,179	0,005	-0,216	-0,216	-0,204	-0,212	0,007
0,602	-0,157	-0,159	-0,166	-0,161	0,005	-0,204	-0,190	-0,186	-0,193	0,009
0,653	-0,143	-0,151	-0,154	-0,149	0,005	-0,205	-0,203	-0,187	-0,198	0,010
0,699	-0,132	-0,129	-0,144	-0,135	0,008	-0,190	-0,186	-0,179	-0,185	0,005
0,740	-0,129	-0,119	-0,132	-0,127	0,007	-0,172	-0,165	-0,160	-0,166	0,006
0,778	-0,118	-0,109	-0,116	-0,114	0,004	-0,162	-0,174	-0,159	-0,165	0,008
0,829	-0,106	-0,100	-0,104	-0,103	0,003	-0,154	-0,166	-0,152	-0,157	0,007
0,875	-0,096	-0,096	-0,101	-0,098	0,003	-0,149	-0,153	-0,139	-0,147	0,007
0,916	-0,095	-0,094	-0,097	-0,096	0,001	-0,149	-0,148	-0,137	-0,145	0,007
0,954	-0,090	-0,088	-0,096	-0,091	0,004	-0,139	-0,150	-0,132	-0,140	0,009
1,000	-0,085	-0,085	-0,094	-0,088	0,005	-0,133	-0,144	-0,126	-0,134	0,009
1,041	-0,083	-0,083	-0,092	-0,086	0,005	-0,126	-0,120	-0,136	-0,127	0,008
1,079	-0,083	-0,081	-0,092	-0,085	0,006	-0,125	-0,118	-0,125	-0,123	0,004

Phụ lục 27. Số liệu thí nghiệm giải phóng IBU từ IBU-LDH theo mô hình động học Higuchi

$t^{0,5}$ (giờ)	$\frac{Q_t}{Q_\infty}$									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
0,500	0,175	0,185	0,181	0,180	0,005	0,151	0,164	0,144	0,153	0,010
0,707	0,285	0,293	0,269	0,282	0,012	0,220	0,236	0,226	0,227	0,008
0,866	0,342	0,330	0,311	0,328	0,015	0,257	0,284	0,270	0,270	0,013
1,000	0,404	0,412	0,425	0,414	0,011	0,312	0,294	0,326	0,311	0,016
1,118	0,469	0,477	0,453	0,466	0,012	0,355	0,331	0,367	0,351	0,018
1,225	0,528	0,536	0,514	0,526	0,011	0,384	0,428	0,412	0,408	0,022
1,323	0,554	0,568	0,552	0,558	0,008	0,416	0,458	0,430	0,435	0,021
1,414	0,586	0,595	0,601	0,594	0,008	0,454	0,466	0,473	0,464	0,010
1,581	0,617	0,624	0,606	0,616	0,009	0,516	0,538	0,534	0,530	0,012
1,732	0,639	0,648	0,654	0,647	0,008	0,582	0,569	0,596	0,582	0,013
1,871	0,655	0,664	0,671	0,663	0,008	0,608	0,608	0,625	0,614	0,009
2,000	0,696	0,693	0,682	0,691	0,007	0,626	0,645	0,651	0,641	0,013
2,121	0,719	0,706	0,702	0,709	0,009	0,624	0,627	0,650	0,633	0,014
2,236	0,738	0,743	0,718	0,733	0,013	0,646	0,652	0,662	0,653	0,008
2,345	0,743	0,761	0,738	0,747	0,012	0,673	0,684	0,692	0,683	0,010
2,449	0,763	0,777	0,766	0,768	0,008	0,689	0,669	0,693	0,684	0,013
2,598	0,783	0,795	0,786	0,788	0,006	0,701	0,683	0,705	0,696	0,012
2,739	0,801	0,802	0,792	0,798	0,005	0,709	0,703	0,726	0,713	0,012
2,872	0,803	0,805	0,800	0,802	0,003	0,709	0,712	0,730	0,717	0,011
3,000	0,813	0,817	0,802	0,811	0,008	0,726	0,709	0,738	0,724	0,015
3,162	0,821	0,822	0,805	0,816	0,010	0,736	0,718	0,748	0,734	0,015
3,317	0,825	0,827	0,809	0,820	0,010	0,748	0,759	0,732	0,747	0,014
3,464	0,827	0,829	0,809	0,822	0,011	0,749	0,763	0,749	0,754	0,008

Phụ lục 28. Số liệu thí nghiệm giải phóng IBU từ IBU-LDH theo mô hình động học Khuếch tán parabol

$t^{-0,5}$ (giờ)	$\frac{Q_t}{Q_\infty}$ t									
	pH 5,8					pH 7,4				
	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
2,000	0,699	0,741	0,722	0,720	0,021	0,602	0,654	0,577	0,611	0,602
1,414	0,570	0,586	0,538	0,565	0,024	0,439	0,473	0,453	0,455	0,439
1,155	0,456	0,440	0,415	0,437	0,021	0,343	0,379	0,359	0,361	0,343
1,000	0,404	0,412	0,425	0,414	0,011	0,312	0,294	0,326	0,311	0,312
0,894	0,375	0,381	0,362	0,373	0,010	0,284	0,265	0,293	0,281	0,284
0,816	0,352	0,357	0,343	0,351	0,007	0,256	0,285	0,274	0,272	0,256
0,756	0,317	0,324	0,316	0,319	0,005	0,238	0,262	0,246	0,248	0,238
0,707	0,293	0,298	0,301	0,297	0,004	0,227	0,233	0,236	0,232	0,227
0,632	0,247	0,250	0,242	0,246	0,004	0,207	0,215	0,214	0,212	0,207
0,577	0,213	0,216	0,218	0,216	0,003	0,194	0,190	0,199	0,194	0,194
0,535	0,187	0,190	0,192	0,189	0,002	0,174	0,174	0,178	0,175	0,174
0,500	0,174	0,173	0,171	0,173	0,002	0,156	0,161	0,163	0,160	0,156
0,471	0,160	0,157	0,156	0,158	0,002	0,139	0,139	0,144	0,141	0,139
0,447	0,148	0,149	0,144	0,147	0,003	0,129	0,130	0,132	0,131	0,129
0,426	0,135	0,138	0,134	0,136	0,002	0,122	0,124	0,126	0,124	0,122
0,408	0,127	0,130	0,128	0,128	0,001	0,115	0,112	0,115	0,114	0,115
0,385	0,116	0,118	0,117	0,117	0,001	0,104	0,101	0,104	0,103	0,104
0,365	0,107	0,107	0,106	0,106	0,001	0,095	0,094	0,097	0,095	0,095
0,348	0,097	0,098	0,097	0,097	0,000	0,086	0,086	0,088	0,087	0,086
0,333	0,090	0,091	0,089	0,090	0,001	0,081	0,079	0,082	0,080	0,081
0,316	0,082	0,082	0,081	0,082	0,001	0,074	0,072	0,075	0,073	0,074
0,302	0,075	0,075	0,074	0,075	0,001	0,068	0,069	0,067	0,068	0,068
0,289	0,069	0,069	0,067	0,068	0,001	0,062	0,064	0,062	0,063	0,062

Phụ lục 29. Số liệu thí nghiệm tỷ lệ tế bào sống sót

	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
LPS	99,88	100,13	100,00	100,00	0,13
Chứng (-)	100,65	100,7	100,93	100,76	0,15
Chứng (+) 0,3	86,48	86,68	86,26	86,47	0,21
Chứng (+) 3,0	71,28	72,30	71,83	71,80	0,51
LDH 10	102,08	100,13	100,60	100,94	1,02
LDH 30	91,14	101,96	93,75	95,62	5,65
LDH 100	80,20	81,62	80,59	80,80	0,73
LEV-LDH 10	99,10	99,55	98,39	99,01	0,58
LEV-LDH 30	91,38	91,64	91,41	91,48	0,14
LEV-LDH 100	75,23	75,70	75,26	75,40	0,26
CIP-LDH 10	100,91	99,78	99,57	100,09	0,72
CIP-LDH 30	92,77	94,24	94,16	93,72	0,83
CIP-LDH 100	85,47	86,36	86,14	85,99	0,46
SAL-LDH 10	100,63	99,41	100,00	100,01	0,61
SAL-LDH 30	101,85	102,66	101,23	101,91	0,72
SAL-LDH 100	100,67	101,19	99,55	100,47	0,84
IBU-LDH 10	98,31	100,17	99,2	99,23	0,93
IBU-LDH 30	92,17	93,45	94,89	93,50	1,36
IBU-LDH 100	67,30	65,62	70,08	67,67	2,25

Phụ lục 30. Số liệu thí nghiệm tỷ lệ ức chế sinh NO

	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Trung bình	Độ lệch chuẩn
LPS	0,12	0,85	-0,97	0,00	0,92
Chứng (-)	101,35	98,76	99,9	100,00	1,30
Chứng (+) 0,3	43,67	45,96	47,91	45,85	2,12
Chứng (+) 3,0	86,34	88,04	86,40	86,93	0,96
LDH 10	27,00	27,93	28,26	27,73	0,65
LDH 30	29,90	32,11	30,73	30,91	1,12
LDH 100	46,12	45,69	47,28	46,36	0,82
LEV-LDH 10	29,10	29,17	29,62	29,30	0,28
LEV-LDH 30	33,00	32,30	33,75	33,02	0,73
LEV-LDH 100	52,27	52,82	52,78	52,62	0,31
CIP-LDH 10	10,00	11,40	9,63	10,34	0,93
CIP-LDH 30	19,84	19,88	20,05	19,92	0,11
CIP-LDH 100	29,84	30,95	30,52	30,44	0,56
SAL-LDH 10	22,35	22,41	22,37	22,38	0,03
SAL-LDH 30	29,80	30,12	30,10	30,01	0,18
SAL-LDH 100	44,78	45,92	44,74	45,15	0,67
IBU-LDH 10	28,51	27,81	29,98	28,77	1,11
IBU-LDH 30	36,19	36,00	36,90	36,36	0,47
IBU-LDH 100	50,21	50,88	51,98	51,02	0,89