

BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Nguyễn Minh Luân

**NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN VẬT LIỆU NANO LAI
CUTA/CUR@ZIF-8 DỰA TRÊN KHUNG HỮU CƠ-KIM
LOẠI VỚI ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG TRONG
ĐIỀU TRỊ UNG THƯ**

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Thành phố Hồ Chí Minh - Năm 2025

NGUYỄN MINH LUÂN

NGÀNH HÓA VÔ CƠ

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



Nguyễn Minh Luân

**NGHIÊN CỨU PHÁT TRIỂN VẬT LIỆU NANO LAI
CUTA/CUR@ZIF-8 DỰA TRÊN KHUNG HỮU CƠ-KIM LOẠI VỚI
ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ**

LUẬN VĂN THẠC SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Hóa vô cơ

Mã số: 8440113

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC :

1. TS. Trần Diệu Linh 

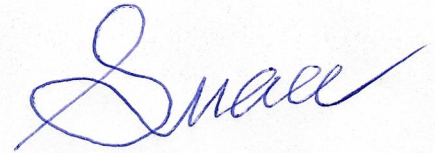
2. GS. TS. Nguyễn Đại Hải 

Thành phố Hồ Chí Minh - Năm 2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đề tài nghiên cứu trong luận văn này là công trình nghiên cứu của tôi dựa trên những tài liệu, số liệu do chính tôi tự tìm hiểu và nghiên cứu. Chính vì vậy, các kết quả nghiên cứu đảm bảo trung thực và khách quan nhất. Đồng thời, kết quả này chưa từng xuất hiện trong bất cứ một nghiên cứu nào. Các số liệu, kết quả nêu trong luận văn là trung thực nếu sai tôi hoàn chịu trách nhiệm trước pháp luật.

Tác giả luận văn



Nguyễn Minh Luân

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới TS. Trần Diệu Linh và GS. TS. Nguyễn Đại Hải, Viện Công nghệ tiên tiến, những người thầy đã trực tiếp định hướng khoa học, tận tình chỉ dẫn và luôn đồng hành trong suốt quá trình thực hiện cũng như hoàn thiện luận văn này.

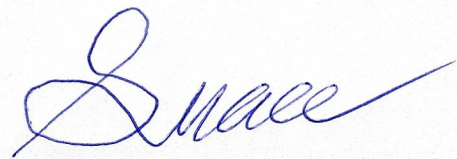
Tiếp theo, tôi xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ từ Ban Lãnh đạo Viện Công nghệ tiên tiến, cùng Ban Lãnh đạo, Phòng Đào tạo và các phòng chức năng của Học viện Khoa học và Công nghệ đã tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi có thể tập trung cho quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi cũng xin trân trọng cảm ơn nguồn hỗ trợ tài chính từ đề tài “Phát triển nhóm nghiên cứu xuất sắc hạng I về công nghệ chế tạo vật liệu nano lai thông minh ứng dụng trong lĩnh vực y sinh” (Mã số: NCXS01.01/24-26), yếu tố quan trọng góp phần vào việc triển khai và hoàn thành nghiên cứu này.

Cuối cùng, tôi xin dành lời cảm ơn sâu sắc tới gia đình, bạn bè và đồng nghiệp, những người luôn là chỗ dựa tinh thần, động viên và khích lệ tôi trong suốt hành trình học tập và nghiên cứu.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 15 tháng 09 năm 2025

Tác giả luận văn



Nguyễn Minh Luân

MỤC LỤC

Danh mục các ký hiệu, chữ cái viết tắt.....	i
Danh mục các bảng.....	iii
Danh mục các hình vẽ, đồ thị	iv
MỞ ĐẦU	1
Chương 1. TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU.....	5
1.1. Thực trạng ung thư hiện nay.....	5
1.1.1. Thực trạng ung thư trên thế giới	5
1.1.2. Thực trạng ung thư tại Việt Nam.....	6
1.2. Các phương pháp điều trị ung thư phổ biến hiện nay.....	7
1.2.1. Phẫu thuật	7
1.2.2. Xạ trị	8
1.2.3. Hóa trị	8
1.3. Curcumin trong hóa trị.....	9
1.4. Vật liệu khung hữu cơ-kim loại trong hóa trị liệu	10
1.5. Lớp phủ sinh học polyphenol-kim loại.....	12
1.6. Tình hình nghiên cứu vật liệu nano lai dựa trên cấu trúc MOF trên thế giới và tại Việt Nam.....	14
1.6.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới	14
1.6.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam	15
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	19
2.1. Đối tượng nghiên cứu	19
2.2. Hóa chất, dụng cụ và thiết bị thực nghiệm	19
2.2.1. Hóa chất	19
2.2.2. Dụng cụ.....	20
2.2.3. Thiết bị.....	21
2.3. Phương pháp tổng hợp vật liệu.....	22
2.3.1. Tổng hợp vật liệu ZIF-8.....	22
2.3.2. Tổng hợp vật liệu Cur@ZIF-8.....	23
2.3.3. Tổng hợp vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8.....	24
2.4. Phương pháp đánh giá đặc trưng hóa lý vật liệu	25
2.4.1. Tán xạ ánh sáng động (DLS).....	25
2.4.2. Kính hiển vi điện tử quét phát xạ trường (FE-SEM)	25
2.4.3. Phổ tia hồng ngoại biến đổi (FT-IR).....	25
2.4.4. Tán xạ năng lượng tia X (EDX)	25

2.4.5. Nhiễu xạ tia X (XRD).....	26
2.4.6. Phân tích nhiệt trọng lượng (TGA).....	26
2.4.7. Điện thế zeta	26
2.5. Phương pháp đánh giá tổng hàm lượng polyphenol (TPC).....	26
2.6. Phương pháp đánh giá hoạt động dọn gốc tự do (RSA).....	27
2.6.1. Thử nghiệm 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH).....	27
2.6.2. Thử nghiệm 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS)	27
2.7. Phương pháp đánh giá khả năng tải thuốc và giải phóng thuốc	28
2.7.1. Khả năng tải thuốc	28
2.7.2. Khả năng giải phóng thuốc	28
2.7.3. Mô hình động học	29
2.8. Phương pháp đánh giá khả năng phân hủy sinh học.....	30
2.9. Phương pháp đánh giá độc tính tế bào.....	31
2.9.1. Nuôi cấy tế bào	31
2.9.2. Thử nghiệm MTT	31
2.9.3. Thử nghiệm nhuộm sống/chết	32
2.10. Phương pháp xử lý hình ảnh và số liệu.....	32
Chương 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN	33
3.1. Thiết kế vật liệu	33
3.2. Đặc trưng cấu trúc vật liệu.....	34
3.2.1. Kích thước và hình thái	34
3.2.2. Phổ EDX.....	37
3.2.3. Phổ FT-IR	40
3.2.4. Giảm đồ XRD	41
3.2.5. Giảm đồ TGA	42
3.2.6. Thế zeta.....	43
3.2.7. Phân tích TPC và RSA	44
3.3. Khả năng tải và giải phóng thuốc	46
3.3.1. Khả năng tải thuốc	46
3.3.2. Khả năng giải phóng thuốc	47
3.3.3. Động học giải phóng thuốc.....	48
3.3.4. Cơ chế giải phóng thuốc đáp ứng pH	50
3.4. Khả năng phân hủy sinh học.....	51
3.5. Độc tính tế bào.....	52
3.5.1. Thử nghiệm MTT	52

3.5.2. Thử nghiệm nhuộm sống/chết	56
3.6. So sánh với các nghiên cứu khác.....	57
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	62
KẾT LUẬN	62
KIẾN NGHỊ.....	63
DANH MỤC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ.....	64
DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	65

Danh mục các ký hiệu, chữ cái viết tắt

STT	Từ viết tắt	Từ tiếng anh	Nghĩa tiếng việt
1	2-MIM	2-methylimidazole	-
2	ABTS	2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt	-
3	Cur	Curcumin	-
4	DDS	Drug delivery system	Hệ thống phân phối thuốc
5	DEE	Drug encapsulation efficiency	Hiệu suất nang hoá thuốc
6	DLC	Drug loading capacity	Khả năng tải thuốc của vật liệu
7	DLS	Dynamic light scattering	Tán xạ ánh sáng động
8	DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium	Môi trường nuôi cấy tế bào
9	DMSO	Dimethyl sulfoxide	-
10	DPPH	2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl	-
11	DRE	Drug release efficiency	Khả năng giải phóng thuốc
12	EPR	Enhanced permeability and retention	Hiệu ứng tăng cường tính thấm và lưu giữ
13	FA	Folic acid	Folic acid
14	FBS	Fetal bovine serum	Huyết thanh thai bò
15	F-C	Folin–Ciocalteu	-
16	FE-SEM	Field emission scanning electron microscope	Kính hiển vi điện tử quét phát xạ trường
17	FT-IR	Fourier – transform infrared spectroscopy	Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier
18	HA	Hyaluronic acid	-
19	MPS	Mononuclear phagocyte system	Hệ thống thực bào đơn nhân
20	MTT	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-	-

		diphenyltetrazolium bromide	
21	PBS	Phosphate-buffered saline	Dung dịch đệm PBS
22	PDI	Polydispersity index	Chỉ số phân tán
23	RES	Reticuloendothelial system	Hệ thống lưới nội mô
24	RT	Room temperature	Nhiệt độ phòng
25	RSA	Radical scavenging activity	Tỷ lệ bắt gốc tự do
26	TA	Tannic acid	-
27	TGA	Thermogravimetric analysis	Phân tích nhiệt trọng trường
28	TPC	Total polyphenol content	Tổng lượng polyphenol
29	UV – Vis	UV – Visible	Quang phổ tử ngoại khả kiến
30	XRD	X-ray diffraction	Nhiều xạ tia X
31	ZIF-8	Zeolitic imidazolate framework-8	-
32	EDX	Energy dispersive X-ray	Tán xạ tia X

Danh mục các bảng

Bảng 2.1 Danh sách hóa chất được sử dụng trong thực nghiệm.	19
Bảng 2.2 Danh sách dụng cụ được sử dụng trong thực nghiệm.	20
Bảng 2.3 Danh sách thiết bị được sử dụng trong thực nghiệm.....	21
Bảng 3.1 Kích thước trung bình của ZIF-8, Cur@ZIF-8, CuTA/Cur@ZIF-8 thông qua ảnh FE-SEM và DLS.	36
Bảng 3.2 Tóm tắt các thành phần nguyên tố của ZIF-8, Cur@ZIF-8, CuTA/Cur@ZIF-8 thông qua phổ EDX	39
Bảng 3.3 Tóm tắt kết quả động giải phóng Cur ở PBS pH 7,4 và PBS pH 5,5 của CuTA/Cur@ZIF-8.	50
Bảng 3.4 Tóm tắt kết quả thử nghiệm trên dòng tế bào RAW 264.7 của ZIF-8, Cur@ZIF-8, CuTA/Cur@ZIF-8	54
Bảng 3.5 Tóm tắt kết quả thử nghiệm trên dòng tế bào C26 của ZIF-8, Cur@ZIF-8, CuTA/Cur@ZIF-8	54
Bảng 3.6 So sánh qui trình tổng hợp, hiệu suất tải thuốc và độc tính tế bào của các hạt nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 với các nghiên cứu khác.....	59

Danh mục các hình vẽ, đồ thị

Hình 1.1 Sự phân bố của ung thư theo châu lục và vùng lãnh thổ. Trong đó, dữ liệu số ca mắc ung thư mới, số ca tử vong do ung thư và tổng số ca ung thư từ năm 2017 đến năm 2022 được trích xuất từ báo cáo của WHO về ung thư năm 2022.....	5
Hình 1.2 Tỷ lệ mắc các loại ung thư theo giới tính năm 2022 tại Việt Nam. Dữ liệu được trích xuất từ báo cáo của WHO về ung thư năm 2022.	6
Hình 1.3 Một số cơ chế tác dụng sinh học của curcumin trong điều trị ung thư.....	9
Hình 1.4 Quá trình hình thành tinh thể của vật liệu khung hữu cơ kim loại	10
Hình 1.5 Cấu trúc vật liệu ZIF-8	11
Hình 1.6 Một số ứng dụng của MPN trong y sinh.....	12
Hình 2.1 Quy trình tổng hợp ZIF-8	22
Hình 2.2 Quy trình tổng hợp Cur@ZIF-8.....	23
Hình 2.3 Quy trình tổng hợp CuTA/Cur@ZIF-8.....	24
Hình 3.1 Quy trình thiết kế vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8	33
Hình 3.2 Kích thước thủy động học của ZIF-8 (a), Cur@ZIF-8 (b) và CuTA/Cur@ZIF-8 (c) thông qua phương pháp DLS.	34
Hình 3.3 Kích thước hạt vật lý và hình thái bề mặt của ZIF-8 (a), Cur@ZIF-8 (b) và CuTA/Cur@ZIF-8 (c) thông qua phương pháp FE-SEM.....	35
Hình 3.4 Phổ EDX của ZIF-8 (a), Cur@ZIF-8 (b), và CuTA/Cur@ZIF-8 (c).....	37
Hình 3.5 EDX mapping thể hiện sự phân bố của các nguyên tố carbon (a), nitrogen (b), oxygen (c), zinc (d), copper (e) và tổng hợp tất cả các nguyên tố (f) trên CuTA/Cur@ZIF-8.	38
Hình 3.6 Phổ FT-IR của ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8	40
Hình 3.7 Giải đồ XRD của ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8	41
Hình 3.8 Giải đồ TGA của ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8.....	42
Hình 3.9 Thế zeta của ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8.....	43
Hình 3.10 Hoạt động dọn gốc tự do của CuTA/Cur@ZIF-8 và Cur@ZIF-8 thông qua thử nghiệm DPPH (a) và thử nghiệm ABTS (b).	44
Hình 3.11 Khả năng tải Cur (a) và giải phóng Cur ở PBS pH 7,4 (b), PBS pH 5,5 (c) của Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8.....	46
Hình 3.12 Động học giải phóng Cur của CuTA/Cur@ZIF-8 theo mô hình bậc không (b), bậc một (c), Higuchi (d), Korsmeyer-Peppas (e) và Hixson-Crowell (f).	48
Hình 3.13 Khả năng phân hủy sinh học của CuTA/Cur@ZIF-8 được minh họa qua ảnh FE-SEM, gồm: cấu trúc ban đầu (a) và sau 72 giờ giải phóng Cur ở pH 7,4 (b) và pH 5,5 (c).	51

Hình 3.14 Khả năng sống của tế bào RAW 264.7 (a), C26 (b), tỉ lệ sống của C26/RAW 264.7 (c) khi được ủ với ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 sau 24h. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ and *** $p < 0,001$ ($n = 3$).....	52
Hình 3.15 Khả năng sống của tế bào RAW 264.7 (a), C26 (b) khi được ủ với ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 sau 24h. Thanh tỷ lệ: 200 μm	55
Hình 3.16 Hình ảnh tế bào C26 quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang cho thấy tế bào sống có huỳnh quang màu xanh lá cây và tế bào chết có huỳnh quang màu đỏ thông qua thử nghiệm nhuộm sống/chết. Thanh tỷ lệ: 200 μm	56

MỞ ĐẦU

A. Lý do chọn đề tài

Ung thư hiện là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn cầu, đặt ra những thách thức lớn cho sức khỏe cộng đồng và sự phát triển kinh tế - xã hội. Các phương pháp điều trị truyền thống, đặc biệt là hóa trị, thường gặp nhiều hạn chế như độc tính toàn thân, khả năng chọn lọc kém và sự xuất hiện tình trạng kháng đa thuốc. Điều này làm giảm hiệu quả điều trị và ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng sống của bệnh nhân. Do đó, việc phát triển các hệ mang thuốc tiên tiến, có khả năng kiểm soát phân phối được chất, nâng cao hiệu quả điều trị và giảm thiểu tác dụng phụ đang trở thành một hướng nghiên cứu trọng tâm trong y học hiện đại.

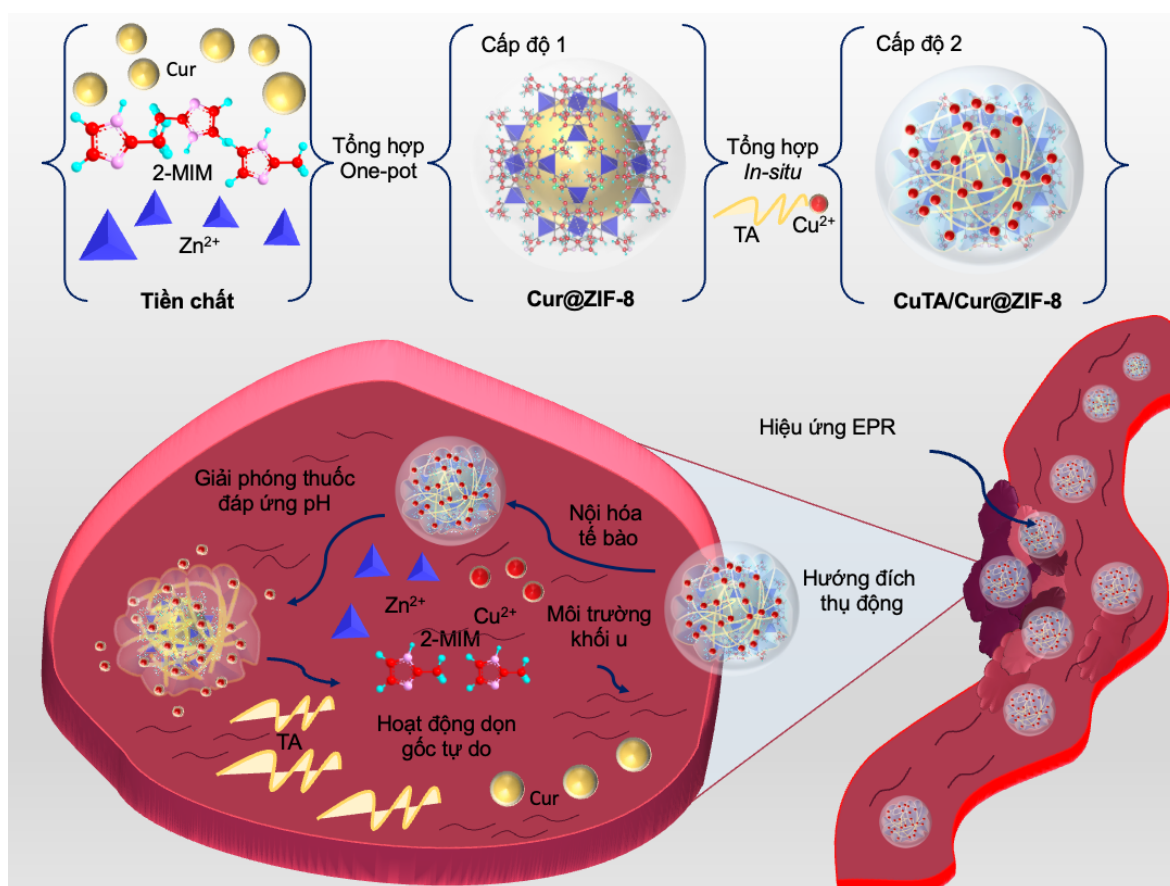
Trong số các vật liệu nano mang thể hệ mới, khung hữu cơ-kim loại (MOF) nổi bật nhờ cấu trúc tinh thể xốp, diện tích bề mặt lớn, độ xốp và đặc tính bề mặt có thể điều chỉnh. Đặc biệt, zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) là một trong những vật liệu MOF được quan tâm nhiều nhất, nhờ tính tương thích sinh học, khả năng nhạy pH và tính ổn định cấu trúc. Tuy nhiên, ZIF-8 cũng tồn tại hạn chế cố hữu là bề mặt tích điện dương cao, có khả năng tương tác với các thành phần tích điện âm trong máu, chẳng hạn protein huyết tương và màng tế bào. Hệ quả là hiện tượng này cản trở sự tuần hoàn trong máu và thậm chí có thể gây ra các tác dụng phụ liên quan đến độc tính tế bào.

Trên cơ sở đó, việc lựa chọn một lớp phủ để điều chỉnh điện tích dương quá mức của ZIF-8 là cần thiết. Nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên, phức hợp đồng-tannic acid (CuTA) là một chiến lược hợp lý vì nhiều lý do. Thứ nhất, CuTA thuộc loại mạng polyphenol-kim loại (MPN), đã được báo cáo có khả năng hình thành lớp phủ trên bề mặt nền trong thời gian ngắn. Thứ hai, CuTA mang điện tích âm trên bề mặt, có thể làm giảm đáng kể điện tích dương cao của ZIF-8 sau khi phủ. Thứ ba, các lớp phủ MPN cũng đã được chứng minh giúp cải thiện tính tương thích sinh học trên nhiều hệ mang thuốc khác nhau như silica mao quản, graphene oxide, chấm lượng tử carbon và zein. Cuối cùng, CuTA còn có khả năng chống oxy hóa mạnh mẽ nhờ sự hiện diện dồi dào của các nhóm hydroxyl trong cấu trúc, có thể hiến electron hoặc nguyên tử hydro để trung hòa gốc tự do, từ đó giảm stress oxy hóa tại vị trí khối u.

Song song với việc biến tính bề mặt, việc tích hợp thêm một tác nhân điều trị có hoạt tính sinh học mạnh là cần thiết để nâng cao hiệu quả điều trị. Curcumin (Cur), một hợp chất tự nhiên có nguồn gốc từ củ nghệ, được biết đến với nhiều đặc tính quý giá như chống viêm, chống oxy hóa và kháng ung thư. Tuy nhiên, hạn chế lớn nhất của Cur là độ tan trong nước kém và tốc độ chuyển hóa nhanh, dẫn đến sinh khả dụng

thấp trong ứng dụng lâm sàng. Việc tích hợp Cur vào hệ mang thuốc nano như ZIF-8 là một hướng đi triển vọng để cải thiện khả năng hòa tan, ổn định và giải phóng kéo dài của dược chất.

Từ những cơ sở trên, luận văn “Nghiên cứu phát triển vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 dựa trên khung hữu cơ-kim loại với định hướng ứng dụng trong điều trị ung thư” được thực hiện. Nghiên cứu tập trung vào việc phát triển hệ vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 với đặc tính đa chức năng. Trong đó, ZIF-8 đảm nhiệm vai trò mang và phân phối curcumin theo cơ chế đáp ứng pH, giúp thuốc được giải phóng ưu tiên trong môi trường khối u. Đồng thời, CuTA góp phần làm giảm stress oxy hóa và cải thiện tính tương thích sinh học. Các phân tích đặc trưng hóa lý, mô hình hóa động học giải phóng thuốc và đánh giá sinh học *in vitro* cũng được tiến hành nhằm làm rõ triển vọng ứng dụng của hệ vật liệu này như một hệ phân phối thuốc thế hệ mới (Sơ đồ 1).



Sơ đồ 1. Hình minh họa quy trình tổng hợp vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 và cơ chế tiềm năng trong ứng dụng điều trị ung thư.

B. Mục đích nghiên cứu

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm phát triển và đánh giá hệ vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 như một nền tảng phân phối thuốc thể hệ mới hướng đến điều trị ung thư. Mục đích chính bao gồm:

- Phát triển hệ vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8, trên cơ sở tích hợp Cur vào khung ZIF-8, đồng thời tiến hành biến tính bề mặt bằng phức hợp CuTA.
- Khắc phục hạn chế điện tích dương quá mức của ZIF-8, qua đó cải thiện tính ổn định và khả năng tương thích sinh học.
- Khai thác tính chất đáp ứng pH của ZIF-8 để đạt được sự phân phối và giải phóng Cur theo cơ chế kiểm soát, phù hợp với vi môi trường khối u.
- Tận dụng đặc tính chống oxy hóa của CuTA nhằm trung hòa gốc tự do và giảm stress oxy hóa trong quá trình điều trị.
- Đánh giá toàn diện hệ vật liệu, bao gồm phân tích đặc trưng hóa lý, mô hình hóa động học giải phóng thuốc và thử nghiệm sinh học *in vitro*, nhằm làm rõ tiềm năng ứng dụng trong y học ung thư.

C. Nội dung nghiên cứu

- Nội dung 1: Nghiên cứu tổng hợp và kiểm soát kích thước vật liệu ZIF-8.
- Nội dung 2: Nghiên cứu tổng hợp và kiểm soát kích thước vật liệu Cur@ZIF-8.
- Nội dung 3: Nghiên cứu tổng hợp và kiểm soát kích thước vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8.
- Nội dung 4: Nghiên cứu các đặc trưng hóa lý của vật liệu bằng các phương pháp phân tích hiện đại, bao gồm DLS, SEM, FT-IR, XRD, EDX và TGA.
- Nội dung 5: Nghiên cứu khả năng tải và giải phóng thuốc của vật liệu trong môi trường mô phỏng điều kiện sinh lý ở pH 5,5 và pH 7,4.
- Nội dung 6: Nghiên cứu đặc tính chống oxy hóa của vật liệu thông qua các phép thử DPPH, ABTS và Folin–Ciocalteu.
- Nội dung 7: Đánh giá đặc tính sinh học *in vitro* của vật liệu trên tế bào thường và tế bào ung thư thông qua phương pháp MTT, nhuộm sống/chết.

D. Cơ sở khoa học và tính thực tiễn của đề tài

Cơ sở khoa học của đề tài “Nghiên cứu phát triển vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 dựa trên khung hữu cơ-kim loại với định hướng ứng dụng trong điều trị ung thư” dựa trên đặc tính nổi bật của khung hữu cơ-kim loại, đặc biệt là ZIF-8. Vật liệu này có cấu trúc xốp, diện tích bề mặt lớn, khả năng phân hủy nhạy pH và

tính tương thích sinh học, nhờ đó phù hợp để mang và giải phóng dược chất trong điều kiện vi môi trường khối u. Tuy nhiên, một hạn chế lớn của ZIF-8 là điện tích bề mặt dương cao, có thể gây tương tác bất lợi với các thành phần sinh học và làm giảm tính an toàn. Việc biến tính bề mặt bằng phức hợp đồng-tannic acid (CuTA) được xem là giải pháp hợp lý vì vừa giúp trung hòa điện tích dương, vừa bổ sung đặc tính chống oxy hóa, từ đó góp phần giảm stress oxy hóa. Song song với đó, curcumin là một hoạt chất có tiềm năng kháng ung thư nhưng bị hạn chế bởi độ tan thấp và sinh khả dụng kém. Khi được nạp vào ZIF-8, curcumin không chỉ được bảo vệ trước sự phân hủy mà còn có thể được giải phóng hiệu quả hơn theo cơ chế đáp ứng pH.

Về mặt thực tiễn, sự kết hợp giữa ZIF-8, curcumin và CuTA cho phép hình thành hệ vật liệu nano lai đa chức năng. Hệ vật liệu này vừa có khả năng mang và giải phóng thuốc theo cơ chế kiểm soát, vừa làm giảm stress oxy hóa và cải thiện tính tương thích sinh học. Do đó, CuTA/Cur@ZIF-8 có triển vọng trở thành một hệ phân phối thuốc thế hệ mới trong điều trị ung thư, góp phần mở rộng các hướng tiếp cận an toàn và hiệu quả hơn so với những phương pháp trị liệu truyền thống.

E. Những đóng góp của luận văn

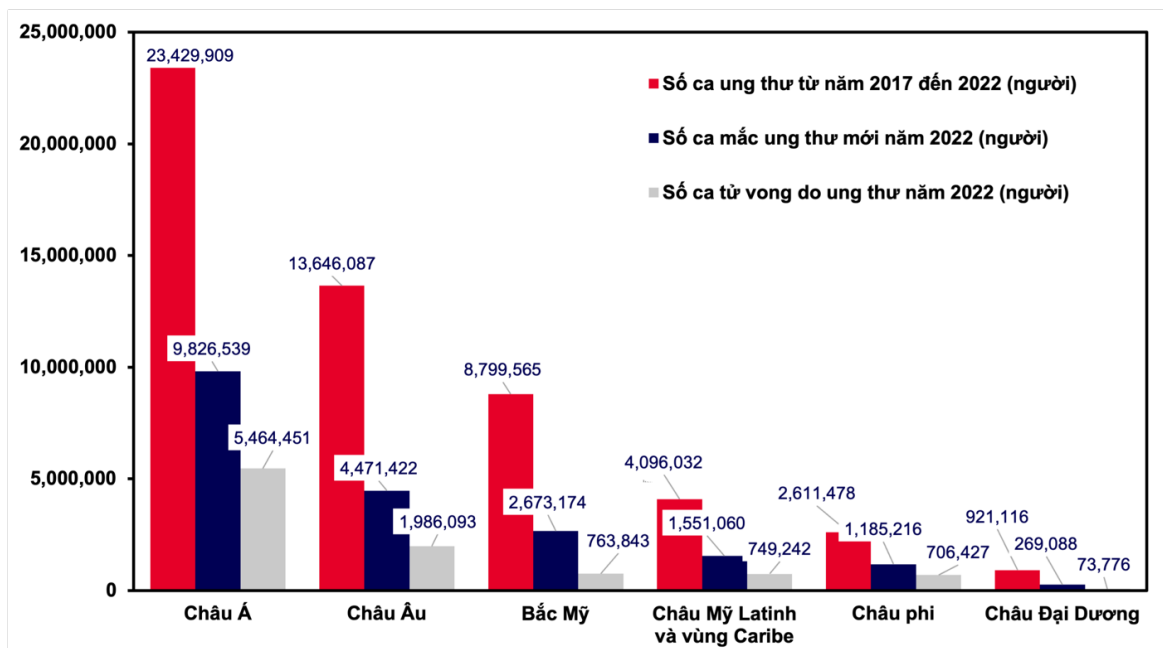
- Luận văn đã phát triển thành công hệ vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 bằng phương pháp tổng hợp nhanh trong thời gian ngắn (khoảng 20 phút), quy trình đơn giản và hiệu quả, cho thấy tiềm năng ứng dụng cao.
- Nghiên cứu đã chứng minh tính đa chức năng của CuTA/Cur@ZIF-8, vừa có khả năng mang và giải phóng curcumin theo cơ chế đáp ứng pH, vừa thể hiện đặc tính chống oxy hóa góp phần giảm stress oxy hóa.
- Hệ vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8 đã được đặc trưng toàn diện về cấu trúc, hình thái, kích thước và độ ổn định bằng các phương pháp phân tích hiện đại, cung cấp dữ liệu khoa học đáng tin cậy.
- Luận văn đã thực hiện các đánh giá *in vitro* về khả năng phân phối thuốc và đặc tính sinh học, chứng minh tiềm năng của CuTA/Cur@ZIF-8 như một hệ phân phối thuốc thế hệ mới trong điều trị ung thư.
- Kết quả nghiên cứu mở ra triển vọng cho việc công bố khoa học chất lượng cao trên các tạp chí quốc tế uy tín trong lĩnh vực vật liệu nano và y sinh học.

Chương 1. TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

1.1. Thực trạng ung thư hiện nay

1.1.1. Thực trạng ung thư trên thế giới

Ung thư là một căn bệnh liên quan đến sự tăng sinh không kiểm soát các tế bào, vượt qua cơ chế điều hòa tự nhiên trong cơ thể. Nguy hiểm hơn, ung thư còn có khả năng xâm lấn và phá hủy các mô lân cận, di căn đến các bộ phận khác của cơ thể thông qua hệ bạch huyết và mạch máu. Trong nhiều thập kỷ qua, ung thư vẫn luôn là một trong những vấn đề y tế nghiêm trọng trên toàn cầu, ảnh hưởng sâu sắc đến sức khỏe và chất lượng cuộc sống của con người. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2022, số ca mắc mới và tử vong do ung thư đang gia tăng nhanh chóng, với hàng triệu người được chẩn đoán mắc bệnh mỗi năm [1].



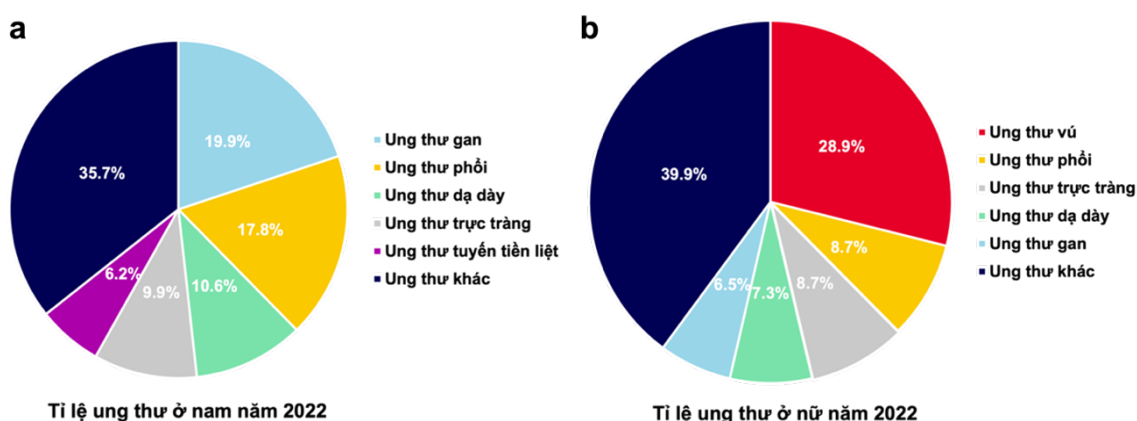
Hình 1.1 Sự phân bố của ung thư theo châu lục và vùng lãnh thổ. Trong đó, dữ liệu số ca mắc ung thư mới, số ca tử vong do ung thư và tổng số ca ung thư từ năm 2017 đến năm 2022 được trích xuất từ báo cáo của WHO về ung thư năm 2022 [1].

Cụ thể, WHO đã đề cập rằng từ năm 2017 đến năm 2022 toàn cầu có hơn 53,5 triệu ca ung thư, phân thành 36 loại ung thư chính và phân bố khắp các châu lục và vùng lãnh thổ (**Hình 1.1**). Đáng báo động, trong vòng 5 năm đã thực hiện thống kê, các quốc gia thuộc khu vực châu Á luôn xếp vị trí thứ nhất trên bản đồ ung thư thế giới với khoảng 23,4 triệu ca, cao gấp 1,7 lần châu Âu, 2,7 lần châu Mỹ và 25,4 lần châu Đại Dương. Riêng năm 2022, châu Á có thêm hơn 9,8 triệu ca mắc mới (chiếm 49,2 % toàn cầu) và 5,5 triệu ca tử vong (chiếm 56,1% toàn cầu) [1].

Trong đó, 5 loại ung thư có tỉ lệ mắc phải cao nhất ở cả nam và nữ có thể kể đến như ung thư phổi (~2,4 triệu ca), ung thư vú (~2,3 triệu ca), ung thư trực tràng (~1,9 triệu ca), ung thư tuyến tiền liệt (~1,5 triệu ca) và ung thư dạ dày (~968,8 nghìn ca). Mặt khác, tỉ lệ tử vong của các loại ung thư được sắp xếp theo thứ tự ung thư phổi (18,7%) > ung thư trực tràng (9,3%) > ung thư gan (7,8%) > ung thư vú (6,8%) > ung thư dạ dày (6,8%). Nhìn chung, các yếu tố dẫn đến sự tăng trưởng của số ca ung thư được đề cập đến bao gồm lối sống không lành mạnh, môi trường ô nhiễm, di truyền, và sự lão hóa dân số. Ngoài ra, sự phát triển của các công nghệ chuẩn đoán tiên tiến và tăng cường nhận thức của cộng đồng cũng góp phần phát hiện ung thư ở giai đoạn sớm hơn.

Các báo cáo về xu hướng của ung thư trong tương lai đều có kết luận là sự tăng trưởng vượt bậc nếu không có biện pháp kiểm soát hiệu quả [2–4]. Dự kiến vào năm 2070 số ca ung thư mắc mới có thể tăng gấp đôi so với năm 2018, cụ thể ung thư trực tràng tăng 61,7 %, ung thư vú tăng 55,3%, ung thư phổi tăng 55,3% và ung thư tuyến tiền liệt tăng 44,8% [2]. Tóm lại, sự gia tăng nhanh chóng về số ca mắc và tử vong do ung thư đã đặt ra nhiều thách thức đối với các hệ thống y tế, đồng thời nhấn mạnh nhu cầu cấp bách về nghiên cứu và phát triển các phương pháp điều trị hiệu quả.

1.1.2. Thực trạng ung thư tại Việt Nam



Hình 1.2 Tỉ lệ mắc các loại ung thư theo giới tính năm 2022 tại Việt Nam. Dữ liệu được trích xuất từ báo cáo của WHO về ung thư năm 2022 [1].

Hiện nay, tình hình ung thư ở Việt Nam đang trở thành mối quan tâm lớn với tỷ lệ mắc và tử vong ngày càng gia tăng đáng báo động. Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2022, Việt Nam có tổng 180.480 ca mắc ung thư mới, tăng gấp 2,26 lần so với tổng số ca ung thư trong 5 năm gần nhất [1]. Cụ thể, số ca ung thư mắc mới ở nam là 95.358 ca với các loại ung thư chủ yếu như ung thư gan (19,9%),

ung thư phổi (17,8%), ung thư dạ dày (10,6%), ung thư trực tràng (9,9%), ung thư tuyến tiền liệt (6,2%) và các loại ung thư khác (35,7%) (**Hình 1.2a**). Đối với nữ giới thì số ca mắc mới là 85.122 ca, trong đó ung thư vú chiếm tỉ lệ cao nhất 28,9%, cao gấp 3,3 lần so với ung thư phổi và ung thư đại trực tràng, gấp 4 lần so với ung thư dạ dày, gấp 4,4 lần so với ung thư gan (**Hình 1.2b**). Đáng báo động, riêng năm 2022 thì số ca tử vong do ung thư ở Việt Nam đã ghi nhận được là 120.184 ca, với tỉ lệ nam chiếm 59,4% và nữ chiếm 40,6% [1].

Với thực trạng hiện tại, Bộ Y tế Việt Nam đã ước tính được rằng cứ 100.000 người Việt Nam thì có 159 người được mắc mới ung thư và 106 người tử vong do ung thư [5]. Theo báo cáo của PGS. TS Phạm Văn Bình, Phó Giám đốc Bệnh viện K Trung ương tại hội thảo Ung thư Việt – Pháp với chủ đề “Kỷ nguyên mới trong chẩn đoán và điều trị ung thư” năm 2023 thì có khoảng 350.000 người Việt Nam đang phải sống chung với bệnh ung thư. Thêm vào đó, con số này ngày càng tăng và có xu hướng trẻ hóa. Tại hội nghị, GS. Lê Văn Quảng, Giám đốc Bệnh viện K cũng chia sẻ thực trạng Bệnh viện K mỗi năm phẫu thuật 26 nghìn trường hợp, điều trị xạ trị 17 nghìn bệnh nhân, điều trị hóa chất 18 nghìn bệnh nhân [6].

Dựa trên thực trạng phức tạp của căn bệnh ung thư trên trên thế giới và tại Việt Nam, nhiều phương pháp điều trị, hỗ trợ điều trị hoặc giảm thiểu các tác dụng phụ của ung thư đã được nghiên cứu. Tuy nhiên, hóa trị, xạ trị và phẫu thuật vẫn là ba phương pháp chính, đã được công nhận và ứng dụng thực tiễn trong điều trị lâm sàng.

1.2. Các phương pháp điều trị ung thư phổ biến hiện nay

1.2.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật là một trong những phương pháp điều trị ung thư phổ biến, hiệu quả cao và được ứng dụng thực tế trong lâm sàng. Thông thường, phẫu thuật tận dụng các tiến bộ của kỹ thuật ngoại khoa để loại bỏ khối u và các mô ung thư khỏi cơ thể bệnh nhân. Phẫu thuật có thể là lựa chọn điều trị chính cho nhiều loại ung thư, đặc biệt là khi ung thư được phát hiện ở giai đoạn sớm và khối u còn khu trú. Quá trình phẫu thuật thường bao gồm việc cắt bỏ khối u chính và nạo vét hạch bạch huyết xung quanh để đảm bảo không còn tế bào ung thư lan rộng [7].

Ưu điểm của phẫu thuật là có khả năng loại bỏ hoàn toàn khối u ung thư ở giai đoạn đầu, tế bào ung thư chưa lan rộng. Tuy nhiên, các biến chứng sau phẫu thuật có thể xảy ra như nhiễm trùng, rối loạn hô hấp, rối loạn hoạt động tim mạch. Nghiêm trọng hơn, tỉ lệ tử vong trong quá trình phẫu thuật vẫn có thể gặp phải. Các trường hợp bệnh nhân có sức khỏe kém, kích thước khối u hoặc vị trí khối u đặc biệt, cũng không phù hợp để phẫu thuật.

1.2.2. Xạ trị

Xạ trị là một phương pháp điều trị ung thư tiên tiến được ứng dụng phổ biến hiện nay. Theo đó, phương pháp xạ trị sử dụng các tia ion hóa (tia X hoặc tia gamma) nhằm phá hủy hoặc kiểm soát sự phát triển của tế bào ung thư [8]. Cụ thể, các tia ion hóa tác động vào các tế bào ung thư gây biến đổi về cấu trúc của DNA, ngăn chặn quá trình nhân đôi DNA, hoặc làm tổn thương và phá hủy DNA. Mặt khác, các tia xạ trị có thể tạo ra các loại tác động vật lý và hóa học trong tế bào ung thư, gây ra sự tổn thương trực tiếp hoặc gián tiếp cho chúng. Một số nghiên cứu cũng đề cập rằng xạ trị kích thích các phản ứng sinh ra gốc tự do trong tế bào ung thư, gây ra sự stress oxy hóa làm tổn thương và gây chết tế bào ung thư [9,10].

Tóm lại, xạ trị hiệu quả trong kiểm soát và tiêu diệt tế bào ung thư, không cần phẫu thuật, khả năng tập trung điều trị vào vị trí cụ thể mà không ảnh hưởng đến các cơ quan lân cận. So với phương pháp phẫu thuật truyền thống, xạ trị giúp giảm thiểu các rủi ro về nhiễm trùng. Thêm vào đó, thời gian phục hồi sau điều trị cũng có thể được rút ngắn. Bên cạnh các ưu điểm, hạn chế của xạ trị có thể đến từ độ phủ sóng của trang thiết bị điều trị do giá thành cao và đội ngũ chuyên gia giám sát vận hành. Ngoài ra, các tác dụng phụ tiềm ẩn của phương pháp hóa trị vẫn luôn cần được nghiên cứu đánh giá rõ ràng hơn.

1.2.3. Hóa trị

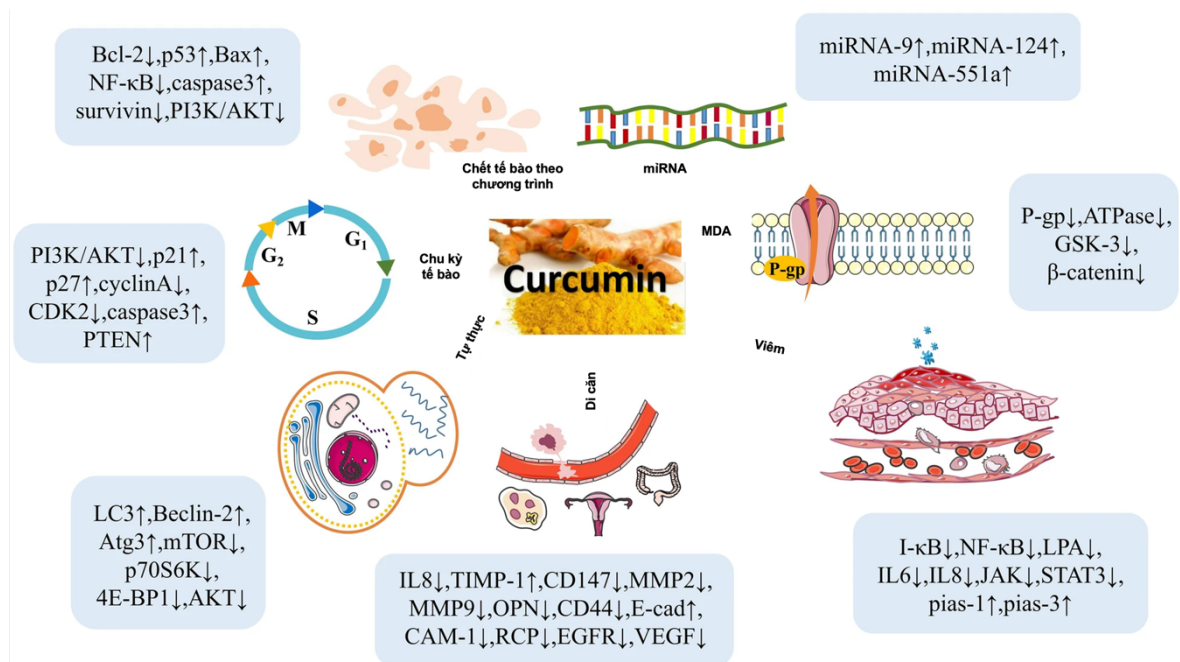
Hóa trị là một phương pháp điều trị ung thư linh hoạt, phổ biến và hiệu quả cao. Theo đó, hóa trị có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các phương pháp khác như phẫu thuật hoặc xạ trị để tăng hiệu quả trong việc kiểm soát và tiêu diệt tế bào ung thư. Cơ chế hoạt động chủ yếu của hóa trị dựa trên tác dụng của các loại thuốc trị liệu lên tế bào ung thư [11]. Tùy theo vị trí khối u ung thư, thuốc hóa trị được đưa vào trong cơ thể bệnh nhân thông qua các con đường khác nhau, bao gồm đường uống, đường tiêm (ví dụ, tĩnh mạch, động mạch, màng bụng, màng phổi), hay dùng tại chỗ (bôi trực tiếp lên vùng tổn thương do ung thư). Sau khi tiếp xúc được tế bào, các loại thuốc này sẽ tấn công, kiềm hãm hoặc tiêu diệt tế bào ung thư. Từ đó, có thể kiểm soát sự phát triển của tế bào, gây ra quá trình chết theo chu kỳ và giảm kích thước khối u [12,13].

Mặc dù có các kết quả lâm sàng ấn tượng, hóa trị vẫn luôn được cân nhắc kỹ lưỡng trước khi áp dụng để điều trị các loại ung thư do tác dụng phụ của chúng [14,15]. Các loại thuốc hóa trị thường thiếu tính nhắm mục tiêu, có nghĩa là chúng tiêu diệt cả tế bào thường và tế bào ung thư. Bệnh nhân hóa trị thường trải qua các triệu chứng nhẹ như buồn nôn và nôn mửa, do tác động của các thuốc hóa trị lên hệ

tiêu hóa và hệ thần kinh trung ương. Rụng tóc cũng là một tác dụng phụ phổ biến, xuất phát từ việc hóa trị làm tổn thương các nang tóc, khiến bệnh nhân mất đi tóc tạm thời. Tác dụng phụ nghiêm trọng hơn bao gồm suy giảm hệ miễn dịch, làm tăng nguy cơ nhiễm trùng do giảm số lượng bạch cầu. Các cơ quan nội tạng như tim, gan và thận cũng có thể bị ảnh hưởng nếu sử dụng hóa trị liệu liều cao hoặc kéo dài.

Về cơ bản, mỗi phương pháp điều trị ung thư đều có những ưu và nhược điểm. Tuy nhiên, xét về độ linh hoạt, giá thành và hiệu quả điều trị thì hóa trị sở hữu nhiều lợi thế so với xạ trị và phẫu thuật. Nhược điểm chủ yếu đến từ khả năng nhắm mục tiêu, độ hòa tan và độc tính tế bào toàn thân của các loại thuốc hóa trị. Để giải quyết các vấn đề trên, các nghiên cứu nhằm nâng cao tính sinh khả dụng và phân phối thuốc tại vị trí khối u cần được tiến hành.

1.3. Curcumin trong hóa trị



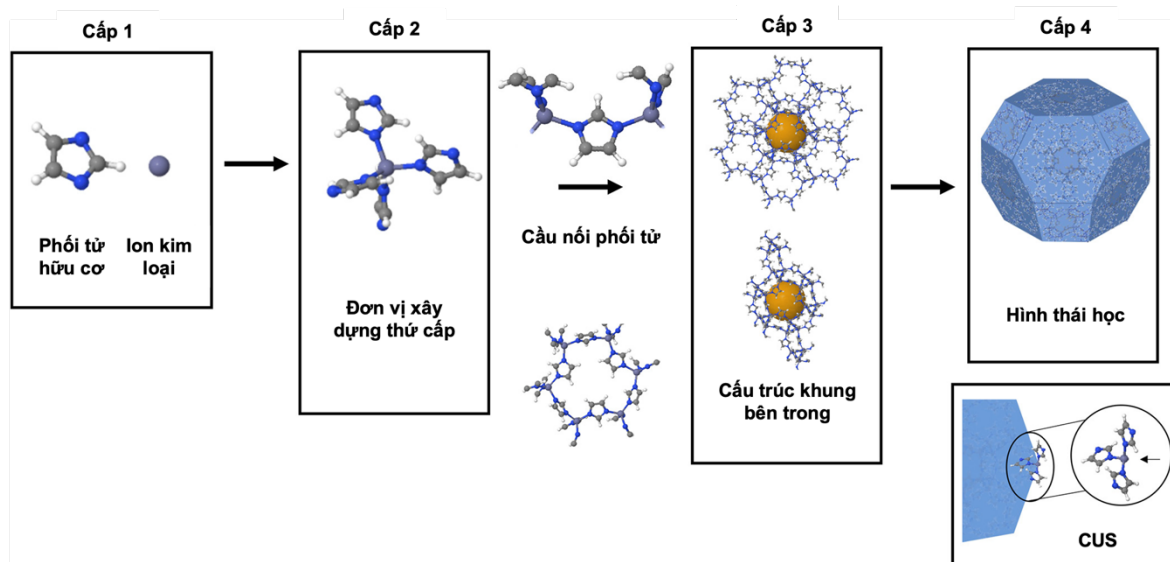
Hình 1.3 Một số cơ chế tác dụng sinh học của curcumin trong điều trị ung thư [16].

Curcumin (Cur) và các dẫn xuất từ chúng đã được nghiên cứu ứng dụng để trị liệu nhiều loại ung thư, phổ biến bao gồm ung thư vú, ung thư đại tràng, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư buồng trứng. Các cơ chế trị liệu ung thư khác nhau cũng đã được đề xuất (**Hình 1.3**) [16]. Thứ nhất, cơ chế trị liệu ung thư dựa trên hoạt động chống oxy hóa của hai nhóm hydroxyl (-OH) gắn vào các vòng benzene của Cur. Nhóm hydroxyl phenol này có khả năng cung cấp hydrogen để trung hòa các gốc tự. Từ đó, điều hòa các phản ứng, giảm tình trạng stress oxy hoá tại vị trí khối u. Thứ hai, Cur có thể ngăn chặn sự kích hoạt của NF-κB thông qua ức chế hoạt động IκKB, dẫn đến ức chế nhiều gen do NF-κB điều chỉnh liên quan đến nguyên nhân gây

khối u bao gồm TNF, COX-2, cyclin D1, c-myc, MMP-9 và interleukins. Thứ ba, Cur tham gia vào việc kiểm soát chu kỳ tế bào và kích thích quá trình apoptosis thông qua việc điều chỉnh lại protein p16 và p53. Cuối cùng, Cur cũng có thể ức chế sự hình thành mạch và di căn của khối u thông qua việc ức chế nhiều yếu tố tăng trưởng bao gồm VEGF, COX-2, MMP và ICAM.

1.4. Vật liệu khung hữu cơ-kim loại trong hóa trị liệu

Vật liệu khung hữu cơ-kim loại (metal-organic framework, MOF) là lớp vật liệu tiên tiến sở hữu cấu trúc xốp tiềm năng, được cấu tạo từ các ion kim loại và phối tử hữu cơ. So với các loại vật liệu truyền thống, thuần vô cơ hoặc hữu cơ, MOF nổi bật với khả năng tùy chỉnh linh hoạt, có thể kiểm soát kích thước và lỗ xốp dễ dàng. Ban đầu, MOF được ứng dụng rộng rãi trong lưu trữ và tách khí, xúc tác và hấp phụ. Gần đây, chúng còn được khám phá và phát triển mạnh mẽ trong lĩnh vực y sinh, đặc biệt là trong hệ thống phân phối thuốc (drug delivery system, DDS) [17,18].



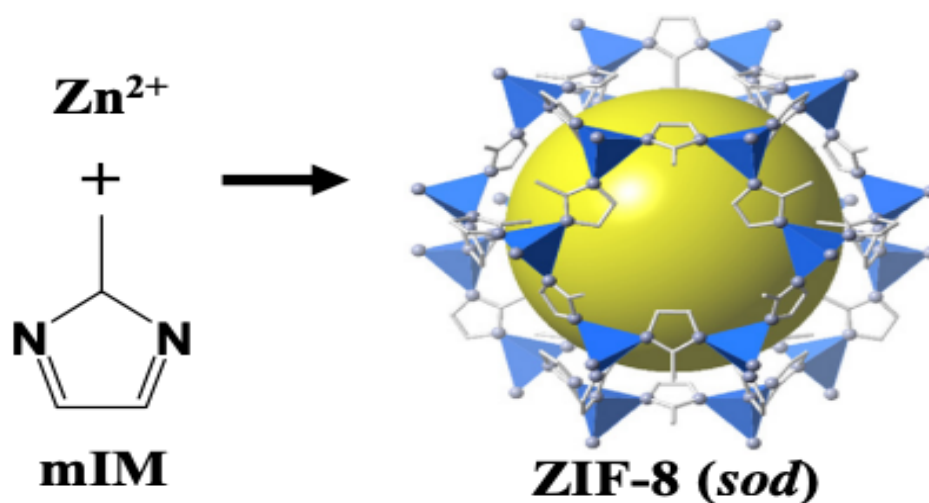
Hình 1.4 Quá trình hình thành tinh thể của vật liệu khung hữu cơ kim loại [19].

Về mặt cấu trúc, quá trình hình thành MOF có thể được chia thành 4 cấp độ (**Hình 1.4**) [19]. Cấp độ đầu tiên bắt đầu với các thành phần hóa học cơ bản, bao gồm các ion/cụm ion kim loại và các phối tử hữu cơ. Ở giai đoạn này, việc lựa chọn các thành phần có thể linh động tùy thuộc vào mục tiêu ứng dụng. Đối với các ứng dụng y sinh, các ion kim loại như Zn(II), Fe (III), Zr (IV), và Cu (II) cùng với các phối tử hữu cơ như trimesic acid, terephthalic acid, và 2-methylimidazole có tính tương thích sinh học thường được ưu tiên lựa chọn.

Cấp độ thứ hai đề cập đến sự kết nối giữa các phối tử hữu cơ và ion/cụm ion kim loại để hình thành các đơn vị cấu trúc cơ sở thứ cấp (secondary building unit,

SBU). SBU có thể được coi là đơn vị cơ bản cho sự phát triển của cấu trúc MOF. Ở cấp độ thứ ba, các SBU sẽ tiếp tục liên kết với nhau thông qua các cầu nối hữu cơ có chứa các nhóm chức chức năng (ví dụ, carboxyl, amine) có khả năng liên kết phối trí với ion kim loại. Từ đó, khung bên trong (inner-framework), còn được gọi là lỗ rỗng (pore) hoặc lồng (cage) của MOF được hình thành. Cấu trúc lỗ rỗng này thường có thể được xác định trước dựa trên các ion kim loại và phối tử hữu cơ được sử dụng.

Trong ba cấp độ đầu, cấu trúc đầu tiên của MOF chủ yếu được xác định bởi sự phối hợp giữa ion kim loại và ligand. Ở cấp độ 4, hình thái học bên ngoài (ví dụ, kích thước, hình dạng và hướng) phụ thuộc vào định hướng phát triển “inner-framework”. Ngoài ra, các điều kiện tổng hợp (ví dụ, nhiệt độ, thiết bị, dung môi, phối tử cạnh tranh) và/hoặc việc tải lên các phân tử trị liệu (ví dụ, thuốc, DNA, RNA, enzyme) trong quá trình tổng hợp cũng ảnh hưởng đến hình thái học bên ngoài của MOF. Hơn nữa, MOF chứa các vị trí kim loại không bão hòa (unsaturated metal site, CUS) có khả năng hoạt động như Lewis acid, hỗ trợ trong việc tải các phân tử lên bề mặt và chức năng hóa MOF. Dựa vào các luận điểm trên có thể nhận xét rằng cấu trúc MOF là lựa chọn lý tưởng để kiểm soát đa cấp độ các đặc điểm cấu trúc cho ứng dụng cụ thể.



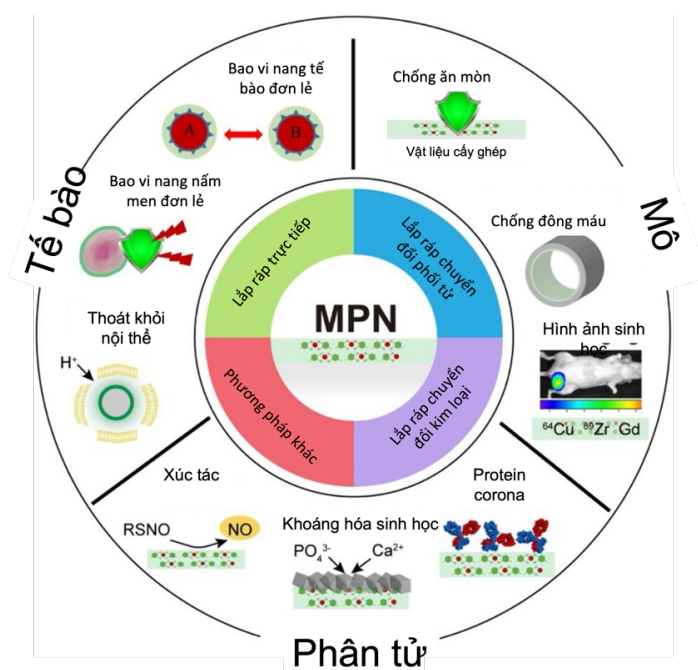
Hình 1.5 Cấu trúc vật liệu ZIF-8 [20].

Trong số các loại MOF được nghiên cứu ứng dụng trong y sinh, ZIF-8 là cấu trúc được nghiên cứu phổ biến, hình thành bởi liên kết phối trí giữa ion kẽm và phối tử hữu cơ 2-mIM (**Hình 1.5**) [20]. Xét về mặt cấu trúc, ZIF-8 thừa hưởng các đặc điểm cấu trúc của MOF bao gồm diện tích bề mặt riêng lớn, độ xốp cao và kích thước có thể điều chỉnh. Thêm vào đó, ZIF-8 với các liên kết Zn–N đã được chứng minh không bền trong điều kiện acid, tạo điều kiện thuận lợi cho hiệu ứng giải phóng thuốc đáp ứng pH tại môi trường khối u từ pH 5,0 đến 6,8. Kích thước của ZIF-8 cũng có

thể kiểm soát dễ dàng từ 50 đến 200 nm, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình biến tính bề mặt vật liệu phù hợp với mục tiêu trị liệu [21].

Về mặt sinh học, ZIF-8 là một trong số ít chất mang thuộc họ MOF sở hữu đặc tính tương thích sinh học cao. Điều này có thể được giải thích bởi nguồn gốc các khối xây dựng thứ cấp SBU. Cụ thể, kẽm được biết đến là nguyên tố vi lượng trong cơ thể, an toàn với tế bào tại nồng độ dưới 180 μM [22]. Các ion Zn^{2+} cũng được đề cập rằng cần thiết cho quá trình tăng sinh, biệt hóa tế bào, điều hòa quá trình tổng hợp và nguyên phân DNA [23]. Mặt khác, các phối tử hữu cơ 2-MIM của ZIF-8 cũng được chứng minh rằng có thể phân hủy trong điều kiện sinh lý thành các thành phần có độc tính thấp như purine ($\text{LD}_{50} = 800 \text{ mg/kg}$), benzimidazole ($\text{LD}_{50} = 445 \text{ mg/kg}$) và imidazole ($\text{LD}_{50} = 300 \text{ mg/kg}$) [24,25]. Điện thế zeta dương (khoảng $30,3 \pm 0,5 \text{ mV}$) trên bề mặt ZIF-8 cũng góp phần tăng hiệu quả tích tụ và xâm nhập màng tế bào. Ngược lại, đặc điểm này cũng có thể gây ra một bất lợi cho ZIF-8 trong quá trình di chuyển trong hệ thống tuần hoàn máu và tiếp cận mục tiêu trị liệu do khả năng tương tác các phân tử sinh học trong huyết tương (albumin, globulin, fibrinogen) [26,27]. Trên cơ sở đó, việc phủ lên bề mặt ZIF-8 một lớp phủ sinh học để cải thiện khả năng tương tác giữa vật liệu và môi trường sinh lý bên trong cơ thể là cần thiết.

1.5. Lớp phủ sinh học polyphenol-kim loại



Hình 1.6 Một số ứng dụng của MPN trong y sinh [28].

Trong lĩnh vực nghiên cứu và phát triển vật liệu sinh học, mạng lưới polyphenol-kim loại (Metal-phenolic network, MPN) đã thu hút sự chú ý lớn nhờ vào

sự đa dạng và khả năng ứng dụng rộng rãi của nó. Hệ thống này bao gồm hơn 8000 loại phối tử polyphenol tự nhiên có sẵn trong tự nhiên, giá thành thấp và dễ dàng tinh chế [28]. Nguồn ion kim loại với khả năng tương thích sinh học cao như Cu^{2+} , Zn^{2+} và Fe^{2+} có thể dễ dàng lựa chọn tùy theo mục tiêu trị liệu [29]. Các đặc tính sinh học nổi bật của MPN bao gồm kháng khuẩn, chống viêm, chống oxy hóa, chống ung thư, tương thích sinh học và phân hủy sinh học đã được đề cập trong các nghiên cứu [30,31].

Trong đó, phức hợp đồng-tannic acid (CuTA), một thành viên tiêu biểu của MPN, là một lựa chọn lý tưởng để cải thiện các đặc tính bề mặt của vật liệu ZIF-8. Sự kết hợp độc đáo giữa khả năng tổng hợp nhanh chóng, tính tương thích sinh học cao, và đặc tính chức năng đa dạng khiến CuTA trở thành một giải pháp hiệu quả, vượt trội hơn so với các lớp phủ vô cơ hoặc vô cơ truyền thống (**Hình 1.6**) [28].

Thứ nhất, CuTA thuộc nhóm MPN, nổi bật với khả năng hình thành lớp phủ chỉ trong vài giây nhờ các tương tác mạnh mẽ như chelate hóa kim loại, liên kết hydro, tương tác tĩnh điện và tương tác π - π . So với các lớp phủ polymer thường yêu cầu thời gian dài, nhiệt độ cao và các điều kiện phản ứng phức tạp, CuTA cung cấp một quy trình tổng hợp đơn giản hơn, thân thiện với môi trường hơn khi chỉ sử dụng nước làm dung môi và thực hiện ở nhiệt độ phòng. Điều này không chỉ giảm chi phí và năng lượng mà còn phù hợp với xu hướng hóa học xanh.

Thứ hai, CuTA sở hữu bề mặt mang điện tích âm, giúp khắc phục hiệu quả vấn đề điện tích bề mặt dương quá mức của ZIF-8. Trong khi các lớp phủ khác có thể yêu cầu điều chỉnh phức tạp để cân bằng điện tích, CuTA mang lại giải pháp tự nhiên và hiệu quả hơn. Sự thay đổi điện tích bề mặt này được kỳ vọng giảm nguy cơ kết tụ, nâng cao tính khả dụng của DDS trong điều kiện *in vitro* và *in vivo*.

Thứ ba, CuTA vượt trội nhờ khả năng nâng cao tính tương thích sinh học. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các lớp phủ MPN như CuTA không chỉ giảm độc tính tiềm tàng của vật liệu cơ bản mà còn hỗ trợ tăng cường sự tương tác với tế bào. So với lớp phủ từ polymer tổng hợp, vốn có thể gây phản ứng miễn dịch, CuTA sử dụng tannic acid – một polyphenol tự nhiên phổ biến, dễ tinh chế với chi phí thấp, đảm bảo an toàn hơn trong các ứng dụng y sinh học.

Cuối cùng, CuTA còn nổi bật với khả năng chống oxy hóa vượt trội nhờ vào các nhóm polyphenol trong cấu trúc của nó. Nhờ đặc tính chống oxy hóa, CuTA có khả năng trung hòa các gốc tự do, giảm stress oxy hóa tại môi trường khối u – một yếu tố quan trọng trong việc cải thiện hiệu quả điều trị ung thư. Đặc điểm này giúp CuTA không chỉ là lớp phủ đơn thuần mà còn đóng vai trò hỗ trợ tích cực trong cơ chế điều trị.

Tóm lại, lớp phủ CuTA không chỉ vượt trội về mặt đơn giản hóa quy trình tổng hợp, nâng cao tính ổn định bề mặt mà còn mang lại các giá trị chức năng vượt xa so với các lớp phủ khác. Với sự kết hợp độc đáo giữa khả năng chống oxy hóa, tính tương thích sinh học cao và quy trình thân thiện môi trường, CuTA mở ra một hướng tiếp cận đầy triển vọng trong việc phát triển các hệ thống DDS hiệu quả và bền vững.

1.6. Tình hình nghiên cứu vật liệu nano lai dựa trên cấu trúc MOF trên thế giới và tại Việt Nam

1.6.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

Trong những năm gần đây, việc phát triển các hệ thống phân phối thuốc nano lai, đa chức năng nhằm giảm thiểu tác dụng phụ và nâng cao hiệu quả điều trị luôn là một chủ đề nóng, được quan tâm của nhiều nhà khoa học. Đặc biệt, các hệ thống phân phối thuốc được phát triển và sửa đổi dựa trên cấu trúc của MOF đã thu hút được số lượng lớn các nghiên cứu. Điều này có thể đến từ đặc điểm cấu trúc của MOF, bao gồm diện tích bề mặt riêng lớn, lỗ xốp đa dạng, khả năng tương thích sinh học và phân hủy sinh học. Kích thước của các chất mang dựa trên cấu trúc của MOF cũng dễ dàng kiểm soát thông qua điều kiện phản ứng, tỉ lệ giữa phối tử hữu cơ và ion kim loại, các phối tử cạnh tranh (modulator) liên kết với ion kim loại. Đặc tính bề mặt của MOF cũng có thể sửa đổi thông qua các nhóm chức bề mặt (ví dụ, $-NH_2$, $-COOH$) và/hoặc các vị trí ion kim loại. Ngoài ra, các liên kết giữa M–N, M–O với M là các kim loại chuyển tiếp như Co, Zn, Cu thường kém bền trong điều kiện acid tạo điều kiện thuận lợi cho các nghiên cứu giải phóng thuốc tại vị trí khối u.

Khai thác các ưu điểm về mặt cấu trúc trên, Gao và cộng sự đã phát triển một hệ chất mang thông minh có cấu trúc lõi-vỏ $CaO_2@Dox@ZIF-67$ bao gồm doxorubicin (Dox) và canxi peroxide (CaO_2) tích hợp trong MOF tâm cobalt (ZIF-67) [32]. Hệ $CaO_2@Dox@ZIF-67$ thể hiện hoạt động tối ưu ở độ pH thấp 5,0 nhờ độ nhạy pH của ZIF-67. Trong khi chỉ có 30% Dox được giải phóng ở pH 6,5 – 7,4 thì hơn 90% được giải phóng trong vòng 15 phút ở pH 5,0. Hơn nữa, 1 mg $CaO_2@Dox@ZIF-67$ tạo ra 58,4 μmol H_2O_2 , nâng cao hiệu quả trị liệu hóa động học. Kết quả thử nghiệm với dòng tế bào ung thư MCF-7 chỉ ra rằng $CaO_2@Dox@ZIF-67$ có hiệu quả tiêu diệt tế bào khoảng 80%. Các nghiên cứu *in vivo* trên chuột mang khối u cũng đã chứng minh sự giảm đáng kể thể tích khối u khi sử dụng $CaO_2@Dox@ZIF-67$.

Tương tự, Wang và cộng sự đã phát triển hệ thống hạt nano lai (SMOF-NP) bằng cách tích hợp silica và MOF để cung cấp thuốc Dox và phân tử sinh học như DNA, mRNA, Cas9-sgRNA ribonucleoprotein và DNA. Kết quả chỉ ra rằng SMOF-

NP sở hữu khả năng tải thuốc Dox ~ 17% trọng lượng, trong khi khả năng tải các đại phân tử sinh học tối đa là ~9,8% trọng lượng. Các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh SMOF-NP độc tính không đáng kể đối với tế bào HEK 293, gần như 100% tế bào sống ở nồng độ vật liệu 200 $\mu\text{g/mL}$. Đáng chú ý, SMOF-NP được nạp mRNA đã chỉnh sửa hiệu quả bộ gen *in vivo* trong biểu mô sắc tố võng mạc ở chuột, làm nổi bật tính linh hoạt của việc kết hợp các nền tảng nano khác nhau để nâng cao hiệu quả điều trị [33].

Trong một nghiên cứu khác, Jiang và cộng sự đã chọn diclofenac sodium (DS), một loại thuốc chống viêm để tải lên cấu trúc MIL-125 (DS@MIL-125) [34]. Nghiên cứu của họ đã điều tra quá trình giải phóng DS@MIL-125 trong các dung dịch PBS ở các mức độ pH khác nhau (8,0, 7,4, 6,5 và 5,4). Ở pH 5,4, đại diện cho môi trường khối u, lượng thuốc giải phóng tích lũy đạt 80%, cao nhất trong các mức pH được thử nghiệm. Ngược lại, ở pH 6,5, 7,4 và 8,0, lượng thuốc giải phóng tích lũy lần lượt là 62%, 55% và 35%. Điều này nhấn mạnh đặc tính đáp ứng pH của DS@MIL-125, thúc đẩy giải phóng thuốc tại các vị trí bị viêm hoặc ung thư. Ngoài ra, các thử nghiệm về độ ổn định cho thấy MIL-125 duy trì cấu trúc tốt ở độ pH 8,0, nhưng bị suy giảm ở độ pH thấp hơn (5,4 và 4,0). Hơn nữa, MIL-125 thể hiện khả năng tương thích sinh học tốt, khả năng sống của tế bào khoảng 80% ngay cả ở nồng độ lên tới 200 $\mu\text{g/mL}$.

Dựa vào các kết quả trên có thể nhận định rằng MOF và các hệ thống phân phối thuốc dựa trên MOF là tiềm năng để ứng dụng trong y sinh. Tuy nhiên, để được ứng dụng trong lâm sàng cần có thêm những nghiên cứu chuyên sâu, khai thác nhiều khía cạnh khác nhau như đặc tính cấu trúc vật liệu, quá trình tương tác *in vitro* và *in vivo*. Nói cách khác, việc phát triển các đề tài về MOF định hướng trong y sinh là phù hợp với các xu hướng nghiên cứu trên thế giới và có ý nghĩa khoa học.

1.6.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam

Tại Việt Nam, cấu trúc MOF đã được nghiên cứu trong nhiều năm qua, tuy nhiên chủ yếu ở dạng chất hấp phụ hoặc chất xúc tác ứng dụng cho môi trường. Các nghiên cứu về vật liệu nano lai dựa trên cấu trúc MOF trong điều trị ung thư còn tương đối ít. Ở nước ta, các nghiên cứu về vật liệu mang thuốc, nano lai mang thuốc, vật liệu mang thuốc thông minh chủ yếu tập trung khai thác và biến đổi các vật liệu mang thuốc truyền thống, đã được FDA chứng minh là có độ tương thích sinh học cao. Nhóm nghiên cứu của PGS. TS. Trần Ngọc Quyển thuộc Viện Công nghệ tiên tiến – Viện Hàn lâm Khoa học Việt Nam là một trong những nhóm nghiên cứu tiên phong về vật liệu nano gel phân phối thuốc nhắm mục tiêu thông minh, nano gel cấu trúc lõi – vỏ. Cụ thể, hệ thống chất mang nano gel FA-Cs-P123 có khả năng nhắm

mục tiêu tế bào ung thư đã được tổng hợp thành công thông qua việc liên hợp trực tiếp folic acid (FA) với chitosan-Pluronic P123. Kết quả chỉ ra rằng nano gel FA-Cs-P123 không chỉ có hiệu suất tải thuốc chống ung thư Paclitaxel xấp xỉ $95,57 \pm 5,51$ wt/wt%, mà còn có khả năng giải phóng có kiểm soát theo pH. Thêm vào đó, đặc tính hấp thụ vào tế bào ung thư MCF-7 phụ thuộc vào hàm lượng FA trên bề mặt vật liệu [35]. Trong một nghiên cứu khác, nano gel GP-F127-nCur với cấu trúc lõi-vỏ được chế tạo thành công bằng các tương tác kỵ nước và tĩnh điện kép của chất đồng trùng hợp lưỡng tính GP-F127 tích điện dương và nano curcumin (nCur) hoạt tính sinh học kỵ nước và điện tích âm. Tại giá trị pH 5,5, nano gel cho thấy hiệu suất giải phóng nCur đạt xấp xỉ 90%, cao hơn 3,6 lần so với pH 7,4 [36]. Gần đây, chất mang nano PCAC-FA đã năng có khả năng nhắm mục tiêu dựa trên FA, giải phóng theo nhiệt độ dựa trên pluronic F127 cũng đã được báo cáo. Như mong đợi, nano PCAC-FA cho thấy khả năng thâm nhập tốt với các tế bào mô viêm và giải phóng thuốc trị liệu methotrexate có kiểm soát [37].

Tại Khoa Kỹ thuật Y sinh, Đại học Quốc Tế, Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, các nghiên cứu về vật liệu nano lai phân phối thuốc thông minh theo đường uống và tiêm tĩnh mạch cũng đang được phát triển mạnh mẽ. PGS. TS. Vòng Bính Long và cộng sự đã báo cáo tổng hợp thành công vật liệu nano siRNP có cấu trúc lõi – vỏ thông qua khả năng tự lắp ráp của co-polymer có tính chất lưỡng tính, trong đó, gốc nitroxide được gắn vào chuỗi bên của đoạn kỵ nước với khả năng chống oxy hóa. Các gốc silica trong lõi hình thành một liên kết chéo giữa các khối co-polymer tự lắp ráp để giúp hấp thụ thuốc ổn định, giúp vượt qua những điều kiện khắc nghiệt của đường tiêu hóa, mang đến tiềm năng trong việc vận chuyển thuốc theo đường uống. Dựa trên kết quả *in vitro*, các hạt nano siRNP có khả năng giải phóng hiệu quả thuốc Sorafenib, chống tăng sinh, chống xơ hóa đối với các tế bào hình sao ở gan và có độc tính thấp đối với các tế bào nội mô bình thường [38]. Tương tự, các hạt nano siRNP với kích thước khoảng 50 – 60 nm cho thấy hiệu suất tải cao đối với thuốc chống ung thư đại tràng Camptothecin (CPT). Kết quả điều trị trên mô hình chuột mang khối uC-26 đã chỉ ra rằng nano CPT@siRNP được sử dụng qua đường uống không những ức chế hiệu quả sự phát triển của khối u và còn hạn chế được tác dụng phụ so với CPT dùng trực tiếp [39]. Thêm vào đó, các hạt organosilica xốp có khả năng phân hủy sinh học được chức năng hóa với nhóm amin (BPMO-NH₂) cũng đã được nghiên cứu thành công. BPMO-NH₂ sở hữu khả năng giải phóng thuốc 5-fluorouracil (5-FU) cao ở pH 5,5 và bền vững ở pH 7,4. Đồng thời, khả năng tương thích sinh học của vật liệu BPMO-NH₂ đã được chứng minh với nguyên bào sợi L929 [40].

Tại Viện Công nghệ tiên tiến – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, nhóm nghiên cứu của GS. TS. Nguyễn Đại Hải nổi bật với việc ứng dụng thành công công nghệ nano để kiểm soát kích thước và đặc tính của các chất mang có khả năng tương thích sinh học cao nhằm hướng đến tính linh hoạt của vật liệu cho đa ứng dụng. Các cấu trúc vật liệu sinh học đã và đang được nhóm nghiên cứu phát triển bao gồm liposome, dendrimer, silica, MOF, nano lai dựa trên chúng. Đặc biệt, cấu trúc các chất mang có nguồn gốc từ silica đã được nhóm tối ưu cho nhiều hệ thống phân phối thuốc khác nhau. Nano silica đã được phát triển từ dạng cơ bản (pristine), rỗng (hollow), xốp (mesoporous), xốp rỗng (hollow mesoporous) đến gắn các nhóm chức lên bề mặt như $-NH_2$, $-COOH$. Sau khi chức năng hóa, các chất mang dựa trên nano silica đều được gia tăng hiệu suất tải và giải phóng được chất có kiểm soát [41,42].

Đồng thời, các đặc tính sinh học nâng cao của vật liệu nano cũng được đầu tư nghiên cứu. Trong đó, các lớp phủ nhằm tăng giao diện sinh học cho các hạt nano đã đạt những kết quả mong đợi. Ví dụ, lớp phủ phospholipid của liposome trên bề mặt lõi silica xốp (MSN) giúp tăng ổn định keo, giảm sự rò rỉ thuốc và phóng thuốc bền vững hơn so với vật liệu MSN ban đầu [43]. Tương tự, polyethylene glycol (PEG) được sử dụng làm chất bao bọc và kiểm soát độ dày lớp vỏ trung mô của các hạt MSN. Kết quả chỉ ra rằng, với sự tham gia phản ứng của hàm lượng PEG thấp hơn 2%, MSN đảm bảo được hình thái hình cầu đơn phân tán, kích thước hạt 95,40 nm, và độ dày vỏ khoảng 14,40 nm. Thêm vào đó, các thí nghiệm *in vitro* đã xác nhận rằng cả MSN và PEG@MNS đều có khả năng tương thích sinh học cao, tiềm năng cho các ứng dụng y sinh [44]. Trong một nghiên cứu khác, dendrimer polyamidoamine (PAMAM) cũng đã phủ thành công lên bề mặt MSN (PAMAM@MSN) với kích thước lớn nhất là 185,3 nm. Nghiên cứu tải thuốc lên PAMAM@MSN cho thấy hiệu quả đóng gói cao (85,8%) và khả năng giải phóng có kiểm soát so với các MSN thông thường, mở ra một hệ thống phân phối thuốc đầy hứa hẹn [45].

Tóm lại, các vật liệu mang thuốc hỗ trợ điều trị ung thư đã và đang được đẩy mạnh nghiên cứu tại Việt Nam. Tuy nhiên, các nghiên cứu về MOF, vật liệu lai dựa trên MOF như một hệ thống phân phối thuốc thông minh còn tương đối hạn chế. Trên cơ sở đó, việc đề xuất thực hiện đề tài “Nghiên cứu phát triển vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 dựa trên khung hữu cơ-kim loại với định hướng ứng dụng trong điều trị ung thư” là phù hợp với nhu cầu thực tế, góp phần đóng góp các nghiên cứu về hệ thống phân phối thuốc tiềm năng. Thêm vào đó, học viên là một thành viên trong nhóm nghiên cứu của TS. Trần Diệu Linh, dưới sự lãnh đạo của GS. TS.

Nguyễn Đại Hải, những chuyên gia trong lĩnh vực y sinh. Nói cách khác, đề tài có tính khả thi cao, đảm bảo về mặt học thuật và tính mới.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu trong luận văn này là vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8, bao gồm lõi ZIF-8, hoạt chất curcumin và lớp vỏ phức hợp đồng-tannic acid. Nghiên cứu tập trung vào việc đánh giá đặc trưng cấu trúc, hành vi giải phóng thuốc đáp ứng pH, tính tương thích sinh học và độc tính trên tế bào ung thư, nhằm làm rõ tiềm năng ứng dụng của vật liệu trong điều trị ung thư.

2.2. Hóa chất, dụng cụ và thiết bị thực nghiệm

2.2.1. Hóa chất

Bảng 2.1 Danh sách hóa chất được sử dụng trong thực nghiệm.

STT	Tên hóa chất	Độ tinh khiết	Hãng sản xuất	Xuất xứ
1	Zinc nitrate hexahydrate $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	99%	Thermo Fisher Scientific	Hoa Kỳ
2	Copper (II) sulfate pentahydrate $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	99%	Thermo Fisher Scientific	Hoa Kỳ
3	Ethanol	99%	Thermo Fisher Scientific	Hoa Kỳ
4	Methanol	99%	Thermo Fisher Scientific	Hoa kỳ
5	2-methylimidazole	99%	Sigma Aldrich	Hoa kỳ
6	Tannic acid	-	Sigma Aldrich	Hoa kỳ
7	Curcumin	94%	Sigma Aldrich	Hoa kỳ
8	Dimethyl sulfoxide	99%	Sigma Aldrich	Hoa Kỳ
9	2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt	98%	Tokyo Chemical Industry	Nhật Bản
10	3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide	98%	Tokyo Chemical Industry	Nhật Bản

11	2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl	-	Sigma Aldrich	Hoa Kỳ
12	Folin & Ciocalteu	-	Sigma Aldrich	Hoa Kỳ
13	Dulbecco's Modified Eagle Medium	-	Thermo Fisher Scientific	Hoa Kỳ
14	Fluorescein diacetate	-	Sigma Aldrich	Hoa Kỳ
15	Propidium iodide	-	Sigma Aldrich	Hoa Kỳ
16	Phosphate-buffered saline	-	Sigma Aldrich	Hoa Kỳ
17	Fetal bovine serum	-	Corning	Hoa Kỳ
18	0,05% Trypsin 0,53 mM EDTA 1X	-	Corning	Hoa Kỳ
19	Tế bào đại thực bào chuột RAW 264.7	-	Riken	Nhật Bản
20	Tế bào ung thư đại tràng C26	-	Riken	Nhật Bản

2.2.2. Dụng cụ

Bảng 2.2 Danh sách dụng cụ được sử dụng trong thực nghiệm.

STT	Tên dụng cụ	Nhà sản xuất	Xuất xứ
1	Bình trung tính (50 mL, 100 mL, 250 mL)	Duran Schott	Đức
2	Micropipette	Slamed	Đức
3	Falcon (15 mL, 50 mL)	SPL Life Sciences	Hàn Quốc
4	Eppendorf (1,5 mL)	Biologix	Hoa Kỳ
5	Màng thẩm tách cellulose (MWCO: 3.5 kDa; 6 – 8 kDa, 12 – 14 kDa)	Spectrum	Hoa Kỳ
6	Đĩa 96 giếng	SPL Life Sciences	Hàn Quốc
7	Pipette nhựa tiết trùng (5 mL, 10 mL, 25 mL)	SPL Life Sciences	Hàn Quốc
8	Dụng cụ hỗ trợ hút pipette	Biologix	Hoa Kỳ
9	Bình nuôi cấy tế bào	SPL Life Sciences	Hàn Quốc

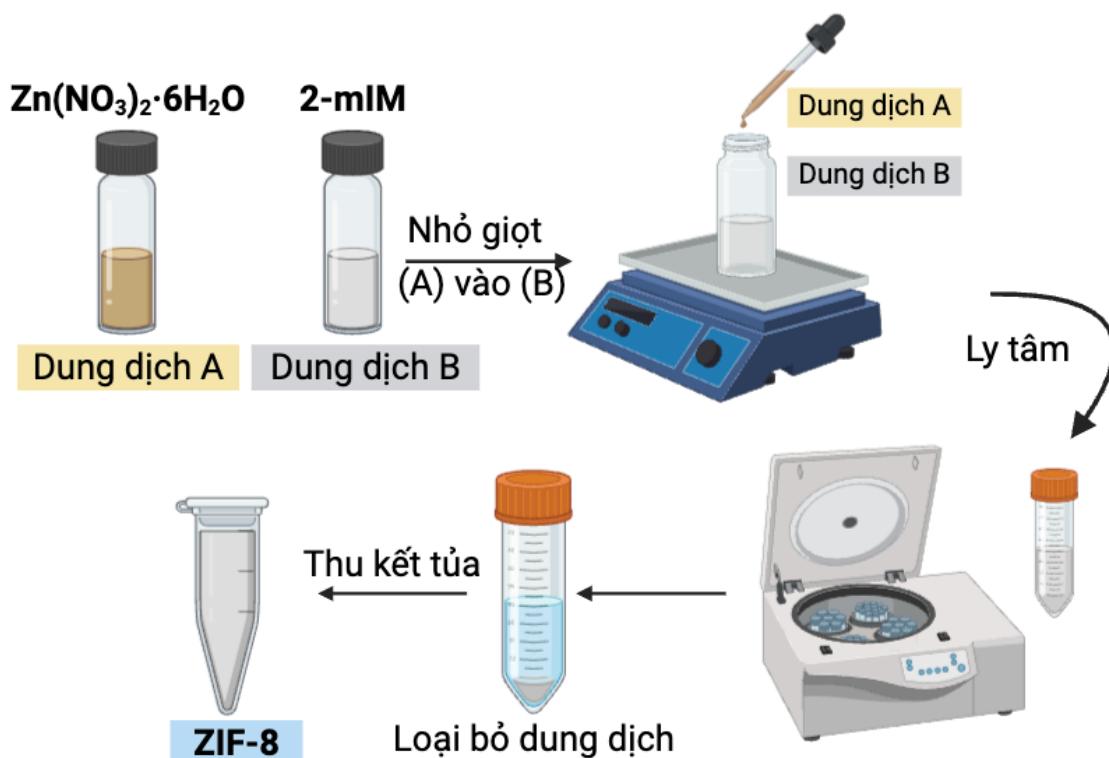
2.2.3. Thiết bị

Bảng 2.3 Danh sách thiết bị được sử dụng trong thực nghiệm.

STT	Tên thiết bị	Nhà sản xuất	Xuất xứ
1	Máy khuấy từ gia nhiệt	IKA	Đức
2	Máy ly tâm tốc độ cao HermLe Z32HK	HermLe	Đức
3	Cân phân tích 5 số lẻ	Sartorius	Đức
4	Bể rửa siêu âm S80H	Elmasonic	Đức
5	Máy đo kích thước hạt và thế zeta Zetasizer Nano ZS	Malvern	Anh
6	Máy quang phổ hồng ngoại biến đổi FT-IR	PerkinElmer Frontier	Hoa Kỳ
7	Máy quang phổ nhiễu xạ tia X D8 Advance Bruker	Bruker AXS	Đức
8	Thiết bị phân tích phổ tán xạ năng lượng tia X EDX H-7593	Horiba	Anh
9	Máy phân tích nhiệt trọng lượng Discovery TGA 55	TA instruments	Hoa Kỳ
10	Máy đọc vi đĩa Varioskan™ LUX multimode	Thermo Fisher	Hoa Kỳ
11	Máy quang phổ UV-Vis V-730	Jasco	Nhật Bản
12	Thiết bị sấy đông khô	EYELA	Nhật Bản
13	Kính hiển vi điện tử quét phát xạ trường Hitachi S-4800	Hitachi	Nhật Bản
14	Kính hiển vi đảo ngược Eclipse Ti-U	Nikon	Nhật Bản

2.3. Phương pháp tổng hợp vật liệu

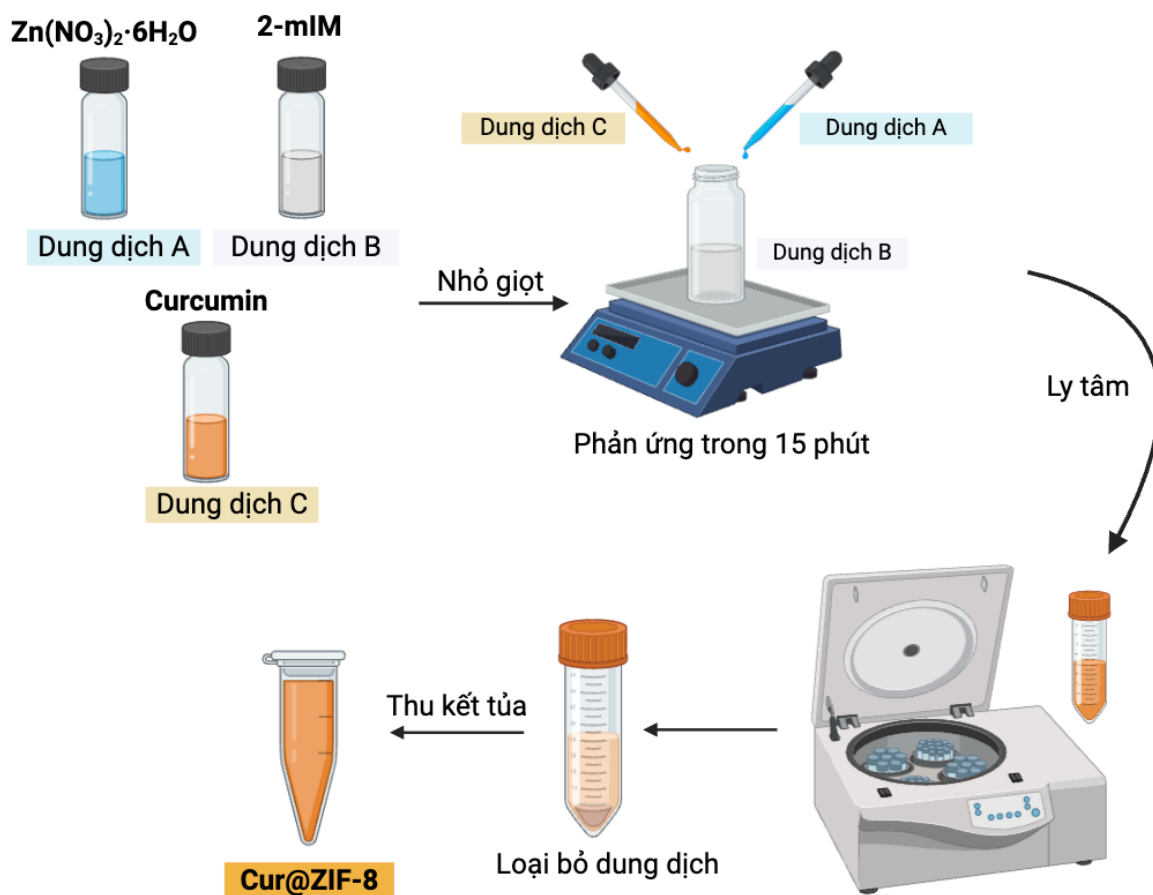
2.3.1. Tổng hợp vật liệu ZIF-8



Hình 2.1 Quy trình tổng hợp ZIF-8.

Quy trình tổng hợp hạt ZIF-8 được thực hiện thông qua các bước sau: đầu tiên, 0,6 g $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ được hòa tan hoàn toàn trong 20 mL nước cất để tạo thành dung dịch A, trong khi đó 1,32 g 2-MIM được hòa tan trong 20 mL MeOH để tạo thành dung dịch B (**Hình 2.1**). Tiếp theo, dung dịch A được nhỏ từ từ vào dung dịch B trong điều kiện khuấy đều ở tốc độ 500 vòng/phút, và hỗn hợp được để phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 15 phút nhằm thúc đẩy sự hình thành tinh thể ZIF-8. Sau khi phản ứng kết thúc, dung dịch chuyển sang trạng thái màu trắng đục, được đem ly tâm ở tốc độ 10.000 vòng/phút trong thời gian 15 phút để tách kết tủa. Phần kết tủa thu được chính là các tinh thể ZIF-8, sau đó được làm khô bằng phương pháp đông khô nhằm bảo quản và sử dụng cho các thí nghiệm kế tiếp.

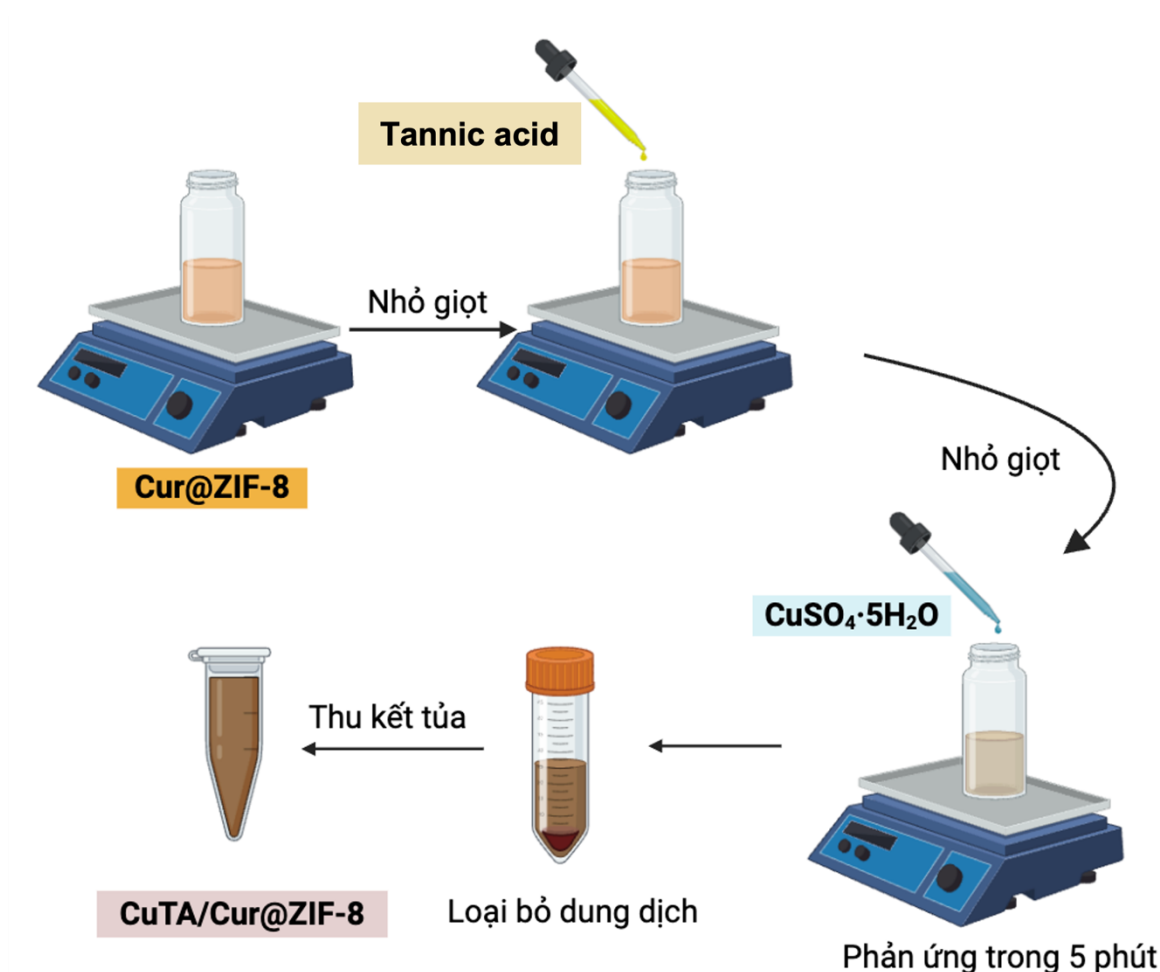
2.3.2. Tổng hợp vật liệu Cur@ZIF-8



Hình 2.2 Quy trình tổng hợp Cur@ZIF-8.

Vật liệu mang thuốc Cur@ZIF-8 được tổng hợp dựa trên phương pháp tổng hợp một bước (one-pot) (**Hình 2.2**). Quá trình này bắt đầu với việc hòa tan 0,6 g $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ trong 20 mL nước cất để tạo thành dung dịch A. Đồng thời, 1,32 g 2-MIM và 10 mg Cur được hòa tan trong 20 mL MeOH để lần lượt tạo thành dung dịch B và dung dịch C. Sau đó, dung dịch A và dung dịch C được nhỏ đồng thời vào dung dịch B trong điều kiện khuấy đều với tốc độ 500 vòng/phút, và hỗn hợp được để phản ứng trong thời gian 15 phút nhằm thúc đẩy sự hình thành của tinh thể Cur@ZIF-8. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp chuyển sang màu cam đặc trưng. Dung dịch này sau đó được ly tâm ở tốc độ 10.000 vòng/phút trong 15 phút để tách kết tủa. Phần kết tủa thu được, chính là các tinh thể Cur@ZIF-8, được làm khô bằng phương pháp đông khô để bảo quản và sử dụng trong các thí nghiệm tiếp theo.

2.3.3. Tổng hợp vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8



Hình 2.3 Quy trình tổng hợp CuTA/Cur@ZIF-8.

Vật liệu lai CuTA/Cur@ZIF-8 được tổng hợp thông qua hai bước chính, đảm bảo sự hình thành và kết hợp tối ưu giữa các thành phần (**Hình 2.3**). Bước đầu tiên là quá trình tổng hợp vật liệu mang thuốc Cur@ZIF-8, được thực hiện theo quy trình đã được mô tả ở trên. Quá trình này đảm bảo rằng Cur được tích hợp ổn định trong khung vật liệu ZIF-8. Ở bước tiếp theo, vật liệu lai CuTA/Cur@ZIF-8 được hình thành thông qua phương pháp tổng hợp *in situ*. Cụ thể, 0,1 g Cur@ZIF-8 được phân tán trong 50 mL nước cất. Tiếp theo, 0,027 g TA và 0,02 g CuSO₄·5H₂O lần lượt được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp này được khuấy đều trong 5 phút dưới các điều kiện kiểm soát giống như ở bước đầu tiên để thúc đẩy phản ứng tạo thành vật liệu lai. Sau khi phản ứng hoàn tất, kết tủa nâu được tách ra khỏi dung dịch bằng phương pháp ly tâm ở tốc độ 10.000 vòng/phút. Cuối cùng, sản phẩm thu được được làm khô bằng phương pháp đông khô, tạo ra các hạt nano CuTA/Cur@ZIF-8, sẵn sàng cho các ứng dụng và thử nghiệm tiếp theo.

2.4. Phương pháp đánh giá đặc trưng hóa lý vật liệu

2.4.1. Tán xạ ánh sáng động (DLS)

Kích thước thủy động lực học của hạt và sự phân bố kích thước được xác định bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS) trên thiết bị Zetasizer Nano ZS (Malvern Panalytical) tại khoa Kỹ thuật Y Sinh, trường Đại học Quốc Tế, ĐHQG TP. Hồ Chí Minh. Phương pháp DLS hoạt động dựa trên sự dao động của ánh sáng tán xạ khi các hạt chuyển động Brown trong dung dịch, từ đó cung cấp hai thông số quan trọng: kích thước trung bình (Z-average size) và chỉ số phân tán (PDI) để đánh giá độ đồng nhất của hệ hạt.

2.4.2. Kính hiển vi điện tử quét phát xạ trường (FE-SEM)

Kích thước, phân bố và hình thái bề mặt của hạt được phân tích thông qua kính hiển vi điện tử quét phát xạ trường FE-SEM Hitachi S-4800 (Hitachi) tại Viện Công nghệ tiên tiến, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, TP. Hồ Chí Minh. Kỹ thuật này sử dụng chùm điện tử có năng lượng cao để quét qua bề mặt mẫu, cung cấp hình ảnh có độ phân giải cao về cấu trúc và bề mặt vật liệu, giúp đánh giá sự đồng đều và các đặc điểm hình thái cụ thể của hạt.

2.4.3. Phổ tia hồng ngoại biến đổi (FT-IR)

Các nhóm chức trên bề mặt vật liệu được xác định sử dụng máy quang phổ biến đổi FT-IR (PerkinElmer) tại Viện Công nghệ tiên tiến, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, TP. Hồ Chí Minh. Phương pháp này dựa trên khả năng hấp thụ các bước sóng hồng ngoại đặc trưng của từng liên kết hóa học, từ đó giúp phân tích chi tiết cấu trúc phân tử và các tương tác trong hệ vật liệu.

2.4.4. Tán xạ năng lượng tia X (EDX)

Thành phần nguyên tố và sự phân bố các nguyên tố hóa học trong vật liệu được phân tích trên thiết bị phân tích phổ tán xạ năng lượng tia X EDX H-7593 (Horiba) tại Viện Công nghệ tiên tiến, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, TP. Hồ Chí Minh. Phương pháp này hoạt động dựa trên nguyên lý phát xạ tia X đặc trưng của từng nguyên tố khi bị kích thích bởi chùm điện tử, cung cấp thông tin định tính và định lượng về thành phần nguyên tố.

2.4.5. Nhiễu xạ tia X (XRD)

Cấu trúc tinh thể và thành phần pha của vật liệu được xác định thông qua sử dụng thiết bị phân tích nhiễu xạ tia X (XRD) D8 Advance Eco (Bruker AXS) tại Viện Công nghệ tiên tiến, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, TP. Hồ Chí Minh. Phương pháp này dựa trên hiện tượng nhiễu xạ của tia X khi chiếu qua mạng lưới tinh thể, cung cấp mô hình nhiễu xạ đặc trưng giúp xác định dạng pha và mức độ kết tinh của vật liệu.

2.4.6. Phân tích nhiệt trọng lượng (TGA)

Sự thay đổi khối lượng của vật liệu theo nhiệt độ được đánh giá thông qua máy phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) Discovery TGA 55 (TA Instruments) tại Viện Công nghệ tiên tiến, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, TP. Hồ Chí Minh. Phương pháp này cho phép xác định nhiệt độ phân hủy, mức độ bền nhiệt và các giai đoạn mất khối lượng của vật liệu, cung cấp thông tin quan trọng về tính chất nhiệt động học.

2.4.7. Điện thế zeta

Thế zeta của hệ vật liệu được xác định bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động trên thiết bị Zetasizer Nano ZS (Malvern) tại khoa Kỹ thuật Y Sinh, trường Đại học Quốc Tế, ĐHQG TP. Hồ Chí Minh. Thế zeta là một thông số quan trọng để đánh giá tính ổn định điện tích bề mặt của hạt, từ đó đưa ra dự đoán về khả năng phân tán và tương tác giữa các hạt trong môi trường dung dịch.

2.5. Phương pháp đánh giá tổng hàm lượng polyphenol (TPC)

Phương pháp xét nghiệm Folin–Ciocalteu (F–C) là một phương pháp dùng để định lượng tổng polyphenol (TPC) trong vật liệu, hoạt động dựa trên cơ chế khử của chất thử F–C do polyphenol gây ra [46]. Cụ thể, 80 μL mẫu CuTA/Cur@ZIF-8 (100 $\mu\text{g/mL}$) được ủ với 20 μL dung dịch Folin–Ciocalteu 50% ở nhiệt độ phòng. Sau 15 phút, 100 μL dung dịch Na_2CO_3 2% (w/v) được bổ sung vào hỗn hợp và tiếp tục ủ trong bóng tối trong 60 phút. Trong suốt quá trình này, các polyphenol trong mẫu sẽ tác dụng với chất thử Folin–Ciocalteu, gây ra sự thay đổi màu sắc của dung dịch từ xanh lục sang xanh lam đến vàng, với sự chuyển màu này tỉ lệ thuận với hàm lượng polyphenol được định lượng trong mẫu vật liệu. Sự chênh lệch về độ hấp thụ của mẫu sẽ được xác định thông qua kết quả đo UV-Vis tại bước sóng 765 nm. Cuối cùng, tổng polyphenol (TPC) được tính toán dưới dạng milligram TA tương đương mỗi

gram mẫu CuTA/Cur@ZIF-8 (mg TAE/g). Đường chuẩn được dựng dựa trên chất chuẩn TA ở các nồng độ khác nhau.

2.6. Phương pháp đánh giá hoạt động dọn gốc tự do (RSA)

2.6.1. Thử nghiệm 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)

Để thực hiện phép thử DPPH [46], 50 μ L mẫu vật liệu (với các nồng độ 12,5, 25, 50, 100, 200 μ g/mL) được thêm vào 200 μ L dung dịch DPPH (0,1 mM). Sau đó, hỗn hợp này được ủ trong bóng tối trong 60 phút. Trong suốt quá trình này, dung dịch có gốc tự do DPPH, vốn có màu tím đặc trưng, sẽ bị các chất chống oxy hóa trong mẫu khử làm nhạt màu dung dịch. Cuối cùng, độ hấp thụ (OD) được đo ở bước sóng 517 nm để xác định mức độ quét gốc tự do của mẫu bằng máy đọc đĩa UV-Vis. Kết quả của phép thử DPPH được tính toán thông qua khả năng loại bỏ gốc tự do, và tỷ lệ quét gốc tự do (RSA) được tính theo công thức sau:

$$\text{RSA (\%)} = \frac{\text{OD}_{\text{đối chứng}} - \text{OD}_{\text{mẫu}}}{\text{OD}_{\text{đối chứng}}} \cdot 100$$

Trong đó:

- $\text{OD}_{\text{đối chứng}}$: Độ hấp thụ của mẫu thuốc thử DPPH
- $\text{OD}_{\text{mẫu}}$: Độ hấp thụ của mẫu thuốc thử DPPH ủ cùng mẫu vật liệu.

2.6.2. Thử nghiệm 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS)

Để thực hiện phép thử ABTS [46], 7 mM acid 2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic) được pha trộn với 2,45 mM potassium persulfate để tạo thành cation gốc ABTS, gọi là dung dịch ABTS. Sau đó, 50 μ L mẫu vật liệu (với các nồng độ 12,5, 25, 50, 100, 200 μ g/mL) lần lượt được thêm vào 200 μ L dung dịch ABTS và được ủ trong bóng tối trong 60 phút. Quá trình này dẫn đến sự thay đổi màu sắc của dung dịch ABTS từ màu xanh lục lam ban đầu chuyển sang màu nhạt hơn, chứng tỏ rằng các gốc tự do ABTS đã bị khử bởi các chất chống oxy hóa có trong mẫu. Cuối cùng, độ hấp thụ của dung dịch được đo ở bước sóng 734 nm bằng máy đọc đĩa UV-Vis. Kết quả của phép thử ABTS được tính toán thông qua khả năng loại bỏ gốc tự do, và khả năng bắt gốc tự do (RSA) được tính theo công thức sau:

$$\text{RSA (\%)} = \frac{\text{OD}_{\text{đối chứng}} - \text{OD}_{\text{mẫu}}}{\text{OD}_{\text{đối chứng}}} \cdot 100$$

Trong đó:

- $\text{OD}_{\text{đối chứng}}$: Độ hấp thụ của mẫu thuốc thử ABTS

- OD_{mẫu}: Độ hấp thụ của mẫu thuốc thử ABTS ở cùng mẫu vật liệu.

2.7. Phương pháp đánh giá khả năng tải thuốc và giải phóng thuốc

2.7.1. Khả năng tải thuốc

Khả năng tải thuốc của vật liệu được đánh giá thông qua hai thông số quan trọng, đó là hiệu suất nang hoá thuốc (Drug Encapsulation Efficiency - DEE) và khả năng tải thuốc (Drug Loading Capacity - DLC). Đây là hai chỉ tiêu chính để xác định mức độ hiệu quả của vật liệu trong việc bao gói và mang thuốc, từ đó đánh giá tiềm năng ứng dụng của chúng trong các hệ thống vận chuyển thuốc tiên tiến.

Để xác định các giá trị DEE và DLC của hai loại vật liệu là Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8, quá trình phân tích được thực hiện dựa trên phương pháp phân hủy cấu trúc của chất mang [46]. Trước tiên, khoảng 10 mg mẫu vật liệu được xử lý bằng cách thêm 50 μ L dung dịch HCl (1 mol/L), nhằm phá vỡ cấu trúc của hạt nano để giải phóng thuốc. Dung dịch này sau đó được pha loãng với 2000 μ L nước cất để đạt được nồng độ phù hợp. Kế tiếp, hỗn hợp thu được được lọc qua màng lọc kích thước 0,45 μ m để loại bỏ các tạp chất không mong muốn và đảm bảo dung dịch phân tích có độ tinh khiết cao. Phần dung dịch đã lọc tiếp tục được phân tích thông qua thiết bị quang phổ UV-Vis tại bước sóng 425 nm, đây là bước sóng đặc trưng để đo lường nồng độ Cur trong mẫu. Quá trình đo lường này giúp xác định chính xác lượng thuốc được bao gói trong cấu trúc hạt nano, từ đó tính toán được các giá trị DEE và DLC thông qua các công thức sau:

$$DEE (\%) = \frac{W_t}{W_i} \cdot 100$$

$$DLC (\%) = \frac{W_t}{W_n} \cdot 100$$

Trong đó:

- W_t: Tổng lượng Cur thực sự được bao gói trong các hạt nano.
- W_i: Tổng lượng Cur được sử dụng trong quá trình tổng hợp vật liệu.
- W_n: Tổng lượng hạt nano được tạo thành sau quá trình tổng hợp.

2.7.2. Khả năng giải phóng thuốc

Để đánh giá khả năng giải phóng thuốc đáp ứng theo pH [46], một lượng thích hợp Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 được đặt trong các túi thẩm tách (MWCO = 3,5 kDa). Các túi này sau đó được ngâm trong dung dịch PBS với hai mức pH khác nhau: pH 5,5 (mô phỏng môi trường acid của vi môi trường khối u) và pH 7,4 (đại diện cho môi trường sinh lý bình thường). Thí nghiệm được tiến hành ở 37°C nhằm

giả lập nhiệt độ cơ thể, đảm bảo các điều kiện mô phỏng sát với môi trường sinh học thực tế. Tại các mốc thời gian định trước (0, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, và 72 giờ), lượng thuốc Cur giải phóng từ vật liệu được xác định bằng cách sử dụng quang phổ UV-Vis tại bước sóng 425 nm, là bước sóng đặc trưng của Cur. Hiệu suất giải phóng thuốc (Drug Release Efficiency - DRE) được tính toán theo công thức sau:

$$DRE (\%) = \frac{W_r}{W_t} \cdot 100$$

Trong đó:

- W_t : Tổng lượng Cur ban đầu được nạp vào hạt nano.
- W_r : Lượng Cur được giải phóng tại từng mốc thời gian cụ thể

2.7.3. Mô hình động học

Mô hình động học thuốc giải phóng Cur từ vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8 được phân tích thông qua năm mô hình động học bao gồm: bậc không (Zero-order), bậc một (First-order), Hixson – Crowell, Higuchi, và Korsmeyer – Peppas [46]. Các dữ liệu được tính toán và thể hiện thông qua đồ thị dựa trên các phương trình thông qua phần mềm Origin. Trong số đó, mô hình phù hợp nhất (dựa trên giá trị hệ số xác định R^2 cao nhất) được xác định là mô hình động học mô tả tốt nhất quá trình giải phóng.

➤ Mô hình động học bậc không (Zero-order)

Mô hình bậc không mô tả quá trình giải phóng thuốc với tốc độ không đổi theo thời gian, độc lập với nồng độ thuốc còn lại trong hệ:

$$C_t = C_0 + K_0 t$$

Trong đó:

- C_0 : lượng thuốc được giải phóng ban đầu (tại $t=0$)
- C_t : lượng thuốc được giải phóng tại thời điểm t
- K_0 : hằng số động học bậc không

➤ Mô hình động học bậc nhất (First-order)

Mô hình bậc nhất mô tả quá trình giải phóng thuốc với tốc độ giải phóng thuốc tỷ lệ thuận với lượng thuốc còn lại trong hệ:

$$\log C_t = \log C_0 + K_1 t$$

Trong đó:

- C_0 : lượng thuốc được giải phóng ban đầu (tại $t=0$)
- C_t : lượng thuốc được giải phóng tại thời điểm t
- K_1 : hằng số động học bậc nhất (h^{-1})

➤ Mô hình Hixson – Crowell

Mô hình Hixson – Crowell mô tả quá trình giải phóng thuốc phụ thuộc vào sự thay đổi diện tích bề mặt và kích thước hạt của hệ mang, thường áp dụng cho các hệ rắn có hiện tượng hòa tan kèm theo ăn mòn hoặc co rút.

$$\sqrt[3]{C_t} - \sqrt[3]{C_0} = K_{HC}t$$

Trong đó:

- C_0 : lượng thuốc được giải phóng ban đầu (tại $t=0$)
- C_t : lượng thuốc được giải phóng tại thời điểm t
- K_{HC} : hằng số động học Hixon – Crowell

➤ Mô hình Higuchi

Mô hình Higuchi mô tả quá trình giải phóng thuốc chủ yếu theo cơ chế khuếch tán (diffusion-controlled release).

$$C_t = C_0 + K_H t^{1/2}$$

Trong đó:

- C_0 : lượng thuốc được giải phóng ban đầu (tại $t=0$)
- C_t : lượng thuốc được giải phóng tại thời điểm t
- K_H : hằng số động học Higuchi

➤ Mô hình Korsmeyer – Peppas

Mô hình Korsmeyer – Peppas mô tả mối quan hệ hàm mũ giữa lượng thuốc được giải phóng và thời gian. Tham số n (hệ số giải phóng) giúp phân loại cơ chế khuếch tán thuốc là khuếch tán Fick hoặc không theo Fick :

$$C_t = K_{KP} t^n$$

Trong đó:

- C_0 : lượng thuốc được giải phóng ban đầu (tại $t=0$)
- C_t : lượng thuốc được giải phóng tại thời điểm t
- K_{KP} : hằng số Korsmeyer – Peppas.
- n : chỉ số giải phóng, xác định loại cơ chế khuếch tán.

2.8. Phương pháp đánh giá khả năng phân hủy sinh học

Khả năng phân hủy sinh học của vật liệu được đánh giá thông qua thí nghiệm ngâm mẫu trong dung dịch đệm PBS, mô phỏng điều kiện sinh lý [46]. Cụ thể, các mẫu vật liệu được ngâm trong dung dịch PBS tại 37°C ở hai mức pH khác nhau: pH 5,5 (mô phỏng môi trường acid của vi môi trường khối u) và pH 7,4 (đại diện cho

môi trường sinh lý bình thường) hai mốc thời gian là 0 và 72 giờ. Sau mốc thời gian trên, mẫu sẽ được quan sát bằng phương pháp FE-SEM để đánh giá khả năng phân hủy sinh học.

2.9. Phương pháp đánh giá độc tính tế bào

2.9.1. Nuôi cấy tế bào

Dòng tế bào đại thực bào chuột RAW 264.7 và dòng tế bào ung thư đại tràng C26 được thu nhận từ Riken, Nhật Bản. Các tế bào này được nuôi cấy trong môi trường DMEM, bổ sung 5% huyết thanh thai bò (FBS) và 1% hỗn hợp kháng sinh, bao gồm penicillin, streptomycin và neomycin. Quá trình nuôi cấy được thực hiện trong một môi trường đủ ẩm, với tỷ lệ CO₂ là 5%, ở nhiệt độ 37°C, nhằm đảm bảo điều kiện lý tưởng cho sự phát triển và sinh trưởng của tế bào [46].

2.9.2. Thử nghiệm MTT

Khả năng sống sót của các tế bào RAW 264.7 và C26 được đánh giá thông qua phương pháp xét nghiệm 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) [46]. Đầu tiên, các tế bào được cho vào các giếng của đĩa 96 giếng với mật độ 1×10^4 tế bào mỗi giếng và nuôi cấy trong 24 giờ để các tế bào có thời gian bám dính và phát triển. Sau khi các tế bào đã bám dính ổn định, các mẫu thử nghiệm gồm ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 được bổ sung vào các giếng với các nồng độ khác nhau (12,5, 25, 50, 100, 200 µg/mL). Mẫu tế bào với môi trường sẽ được sử dụng làm mẫu đối chứng âm, trong khi tế bào được ủ với 10% DMSO sẽ là đối chứng dương. Các mẫu này tiếp tục được nuôi cấy trong 24 giờ để tế bào có đủ thời gian tiếp xúc với các chất thử nghiệm. Sau 24 giờ nuôi cấy, môi trường nuôi cấy được loại bỏ hoàn toàn và các giếng được rửa sạch hai lần bằng dung dịch đệm PBS để loại bỏ các tạp chất và chất dinh dưỡng còn sót lại, giúp đảm bảo tính chính xác của kết quả. Tiếp theo, 50 µL dung dịch MTT (0,5 mg/mL) được bổ sung vào mỗi giếng và các giếng này được ủ trong 4 giờ tại 37°C. Trong suốt thời gian này, MTT sẽ được các tế bào hấp thụ và chuyển hóa thành các tinh thể formazan trong các tế bào sống. Sau khi quá trình ủ hoàn tất, các tinh thể formazan sẽ được hòa tan trong DMSO, và độ hấp thụ sẽ được đo ở bước sóng 540 nm để đánh giá khả năng sống sót của tế bào, được tính theo công thức:

$$\text{Tỉ lệ tế bào sống (\%)} = \frac{OD_{\text{mẫu}} - OD_{\text{mẫu trắng}}}{OD_{\text{đối chứng âm}} - OD_{\text{mẫu trắng}}} \cdot 100$$

Trong đó:

- OD_{mẫu}: Độ hấp thụ của các giếng tế bào được ủ với các mẫu vật liệu
- OD_{đối chứng âm}: Độ hấp thụ của các giếng tế bào được ủ với môi trường
- OD_{mẫu trắng}: Độ hấp thụ của thuốc thử MTT

2.9.3. Thử nghiệm nhuộm sống/chết

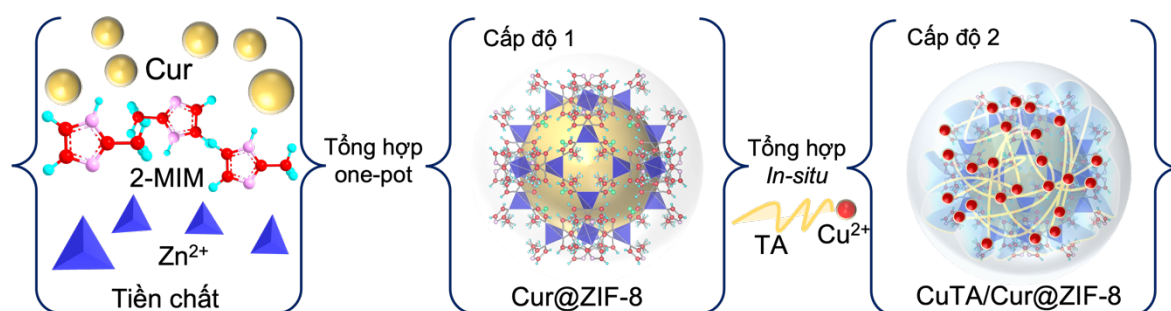
Khả năng sống của tế bào C26 được đánh giá thông qua phương pháp thử nghiệm nhuộm sống/chết, một phương pháp phổ biến để xác định tỷ lệ tế bào sống và chết [46]. Đầu tiên, các tế bào được đưa vào các giếng của đĩa 96 giếng với mật độ 1×10^4 tế bào mỗi giếng và được nuôi cấy trong 24 giờ, giúp tế bào có thời gian bám dính và thích nghi với môi trường. Khi các tế bào đã bám dính vững chắc, các mẫu thử nghiệm gồm ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 được bổ sung vào các giếng. Các giếng sau đó tiếp tục được nuôi cấy trong 24 giờ để tạo điều kiện cho tế bào tiếp xúc với các chất thử nghiệm. Sau khi kết thúc 24 giờ nuôi cấy, môi trường nuôi cấy được thay thế hoàn toàn và các tế bào được rửa sạch hai lần bằng dung dịch đệm PBS để loại bỏ các tạp chất và chất dinh dưỡng còn sót lại. Tiếp theo, dung dịch nhuộm được pha trong DMEM bao gồm fluorescein diacetate (FDA) với nồng độ 5 mg/mL để nhuộm các tế bào sống và propidium iodide (PI) với nồng độ 5 mg/mL để nhuộm các tế bào chết. 100 μ L dung dịch nhuộm này được thêm vào mỗi giếng và các giếng được ủ trong 5 phút để dung dịch thẩm thấu vào tế bào. Sau đó, các giếng được rửa sạch bằng dung dịch đệm PBS một lần nữa để loại bỏ lượng thuốc nhuộm không phản ứng để tránh gây nhiễu trong quá trình quan sát. Cuối cùng, PBS được bổ sung vào mỗi giếng để tế bào có thể tiếp tục được quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang soi ngược, cho phép đánh giá trực tiếp sự hiện diện của tế bào sống và chết.

2.10. Phương pháp xử lý hình ảnh và số liệu

Dữ liệu hình ảnh trong nghiên cứu được thiết kế bằng các phần mềm BioRender, ChemDraw và Vesta. Bảng biểu và đồ thị được phân tích và trình bày bằng Origin và Excel. Số liệu được xử lý và biểu diễn dưới dạng trung bình cộng $\pm$ độ lệch chuẩn (SD), với tất cả thí nghiệm được thực hiện ba lần lặp lại ($n = 3$). Để so sánh thống kê giữa các nhóm, phân tích được thực hiện bằng Microsoft Excel. Tất cả các giá trị $p < 0,05$ đều được coi là có ý nghĩa thống kê.

Chương 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Thiết kế vật liệu



Hình 3.1 Quy trình thiết kế vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8.

Vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8 được phát triển thành công thông qua một quy trình đơn giản, bao gồm hai giai đoạn như mô tả trong **Hình 3.1**. Trong giai đoạn đầu, cấu trúc lõi Cur@ZIF-8 được hình thành dựa trên sự kết hợp giữa Cur và khung hữu cơ-kim loại ZIF-8. Ở đây, phương pháp “one-pot” được áp dụng nhằm tích hợp đồng thời quá trình tạo hạt và tải hoạt chất trong một bước duy nhất, thay thế cho quy trình “step-by-step” truyền thống. Cơ chế tổng hợp lõi dựa trên phản ứng giữa ion kẽm (Zn^{2+}) và phối tử 2-MIM trong môi trường MeOH ở nhiệt độ phòng. Curcumin được bổ sung trực tiếp vào dung dịch phản ứng, đóng vai trò vừa là phối tử phụ vừa là hoạt chất trị liệu. Các nhóm hydroxyl và methoxy trong cấu trúc Cur có khả năng liên kết chelate với Zn^{2+} , hỗ trợ quá trình hình thành tinh thể ZIF-8 một cách hiệu quả. Việc tích hợp Cur vào cấu trúc ZIF-8 mang lại hai lợi ích chính. Thứ nhất, Cur được bảo vệ bên trong khung ZIF-8, giúp nâng cao tính sinh khả dụng và độ ổn định của hoạt chất này trong môi trường sinh học [21]. Thứ hai, phương pháp này giúp tiết kiệm thời gian tải thuốc, giảm thiểu dung môi và trang thiết bị, đồng thời đảm bảo tính đồng nhất của sản phẩm [47].

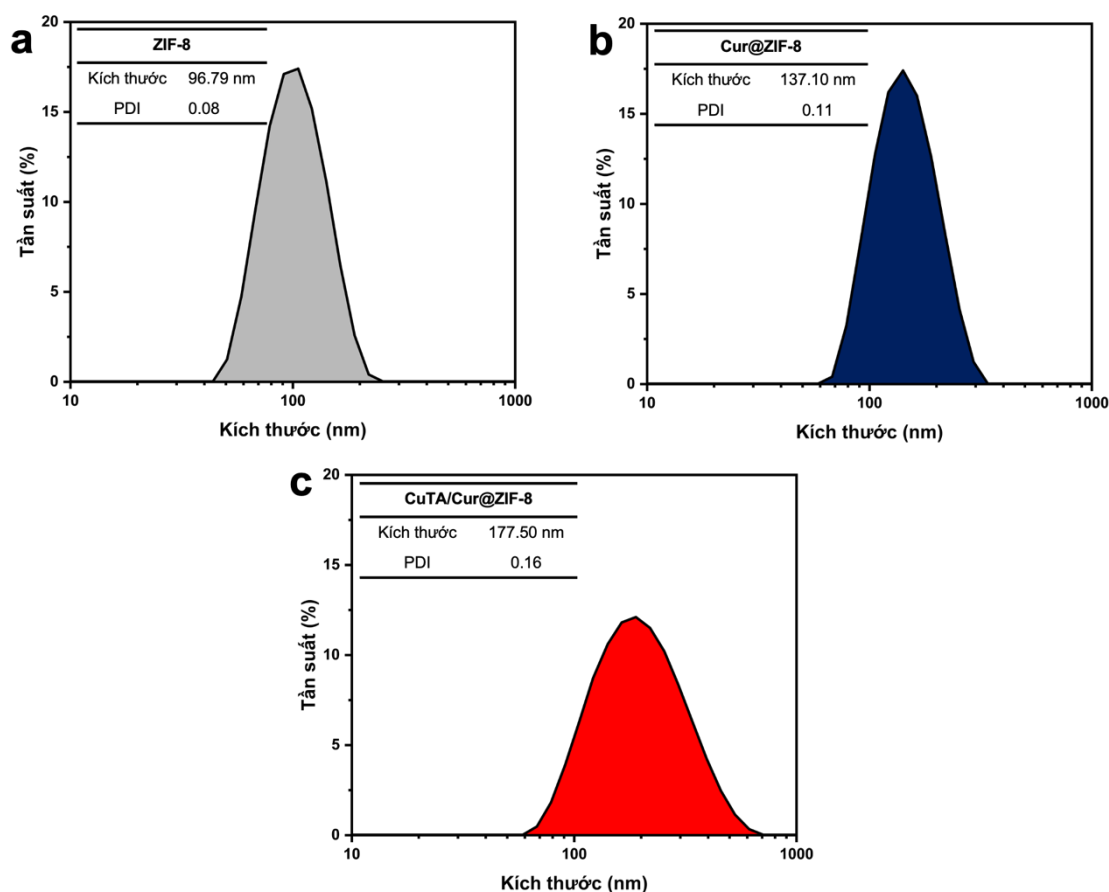
Sau khi hoàn thiện cấu trúc lõi Cur@ZIF-8, giai đoạn tiếp theo là tăng trưởng lớp vỏ CuTA trực tiếp lên bề mặt lõi. Lớp vỏ này không chỉ hoàn thiện cấu trúc vật liệu mà còn cải thiện các đặc tính sinh học, từ đó nâng cao hiệu quả trị liệu. Quá trình hình thành vỏ CuTA trên bề mặt Cur@ZIF-8 có thể được kiểm soát bởi tương tác tĩnh điện, tương tác π - π , và phản ứng chelate [48,49]. Cụ thể, lõi Cur@ZIF-8 mang điện tích dương mạnh nhờ ion Zn^{2+} , trong khi TA, một loại polyphenol giàu nhóm hydroxyl, mang điện tích âm. Tương tác tĩnh điện giữa hai thành phần này tạo nên sự gắn kết bền vững giữa lõi và vỏ. Đồng thời, các nhóm hydroxyl trong TA có thể phản ứng với ion kim loại (Cu^{2+} , Zn^{2+}), tạo thành mạng lưới chelate đồng nhất bao phủ trên bề mặt của Cur@ZIF-8. Ngoài ra, tương tác π - π giữa vòng benzene của TA và vòng

imidazolate của ZIF-8 cũng có thể đóng góp đáng kể vào quá trình hình thành hạt nano lai CuTA/Cur@ZIF-8.

Nhìn chung, quy trình tổng hợp CuTA/Cur@ZIF-8 là sự kết hợp hài hòa giữa phương pháp “one-pot” và các cơ chế hóa học đặc thù nhằm phát triển một vật liệu nano lai với cấu trúc tối ưu và tính năng vượt trội. Lõi ZIF-8 đóng vai trò là khung mang hoạt chất Cur hiệu quả, trong khi lớp vỏ CuTA không chỉ bảo vệ cấu trúc mà còn bổ sung đặc tính dọn các góc tự do. Cách tiếp cận này mở ra tiềm năng lớn cho các ứng dụng trị liệu thông minh và phân phối thuốc đáp ứng pH, đặc biệt trong điều trị ung thư.

3.2. Đặc trưng cấu trúc vật liệu

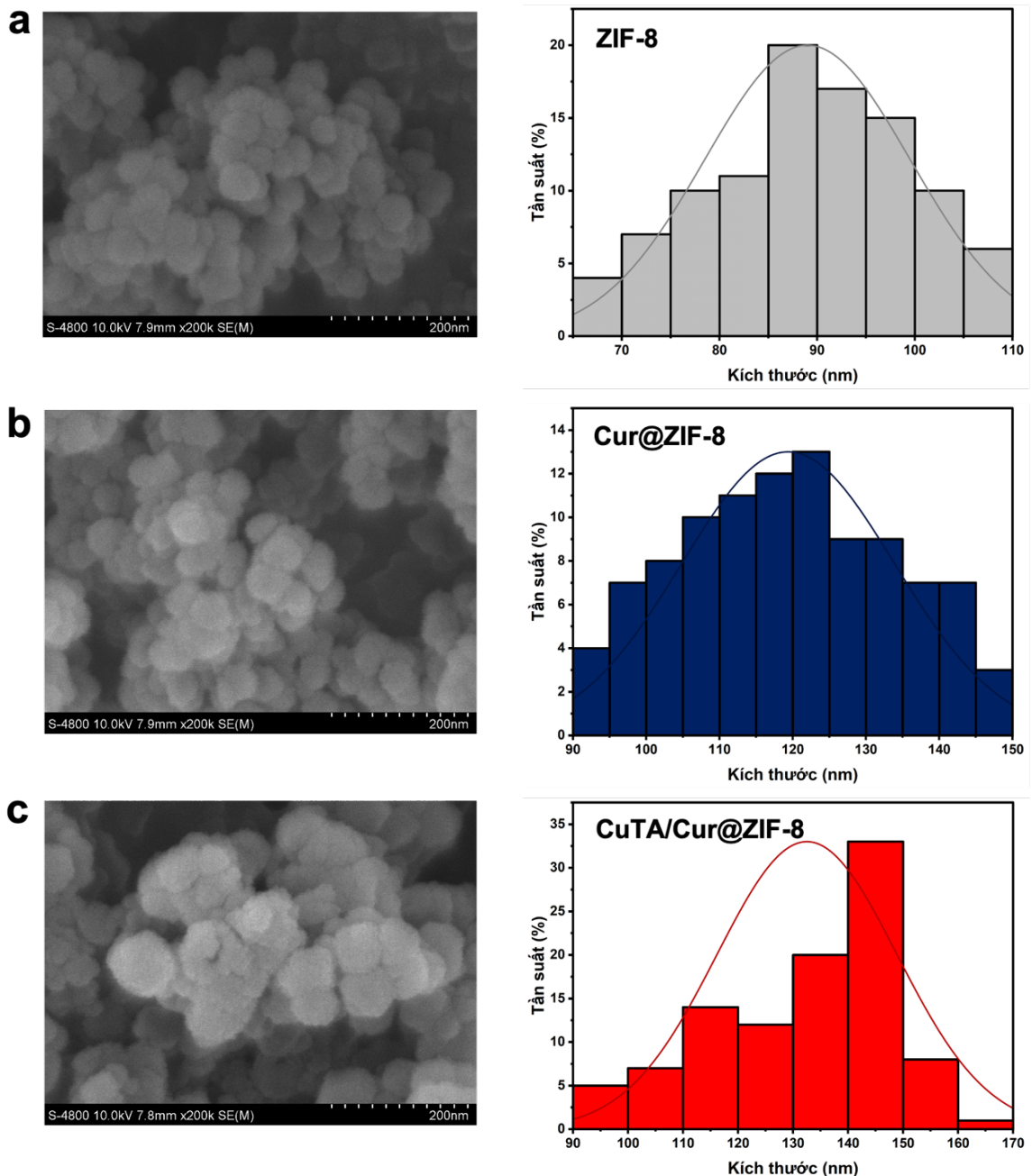
3.2.1. Kích thước và hình thái



Hình 3.2 Kích thước thủy động học của ZIF-8 (a), Cur@ZIF-8 (b) và CuTA/Cur@ZIF-8 (c) thông qua phương pháp DLS.

Trong hệ thống phân phối thuốc nano, sự phân bố kích thước của chất mang ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng lưu thông trong máu và tiếp cận vị trí khối u [50,51]. Cụ thể, các chất mang có kích thước từ 200 nm đến 400 nm có thể tránh được hệ

thống thực bào đơn nhân (mononuclear phagocyte system - MPS), nhưng lại dễ bị giữ lại bởi hệ thống lưới nội mô (reticuloendothelial system - RES), đặc biệt ở gan và lách. Các chất mang có kích thước từ 100 nm đến 200 nm không chỉ kéo dài thời gian bán hủy trong máu mà còn tận dụng hiệu quả hiệu ứng EPR để nhắm mục tiêu thụ động vào khối u. Ngược lại, các chất mang có kích thước từ 1 nm đến 100 nm có nguy cơ cao bị tích lũy và đào thải qua thận.



Hình 3.3 Kích thước hạt vật lý và hình thái bề mặt của ZIF-8 (a), Cur@ZIF-8 (b) và CuTA/Cur@ZIF-8 (c) thông qua phương pháp FE-SEM.

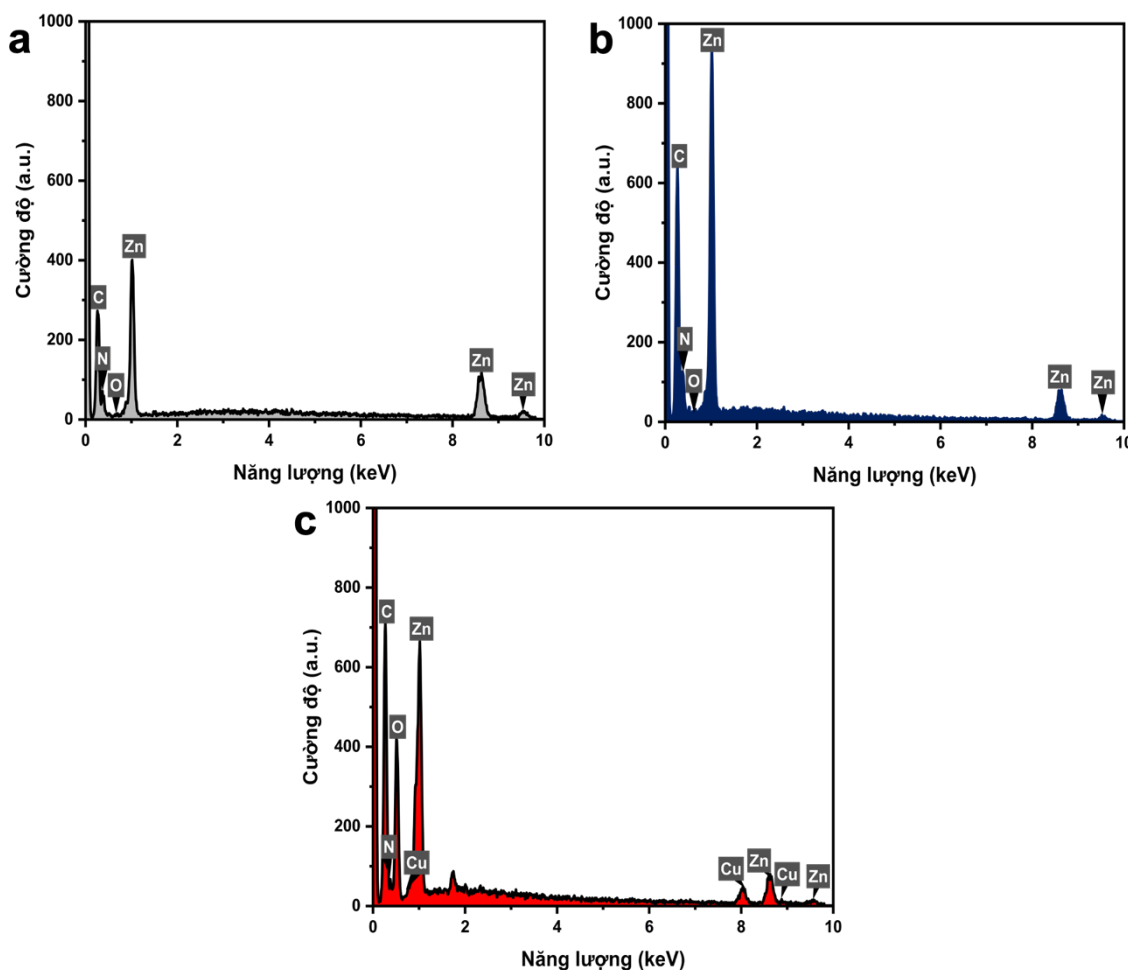
Nhận định được tầm quan trọng, kích thước hạt thủy động lực học của các hạt nano ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/CurZIF-8 đã được đánh giá thông qua phương pháp DLS và kích thước hạt vật lý thông qua ảnh FE-SEM (**Bảng 3.1**). Theo đó, kích thước hạt thủy động lực học và chỉ số đa phân tán PDI của ZIF-8 (96,79 nm, PDI = 0,08) < Cur@ZIF-8 (137,10 nm, PDI = 0,11) < CuTA/Cur@ZIF-8 (177,50 nm, PDI = 0,16) (**Hình 3.2a-c**). Kích thước hạt vật lý của ZIF-8 được ước tính là $89,0 \pm 10,53$ nm (**Hình 3.3a**), Cur@ZIF-8 là $119,36 \pm 14,52$ nm (**Hình 3.3b**) và CuTA/Cur@ZIF-8 là $132,52 \pm 16,39$ nm (**Hình 3.3c**). Nhìn chung, cả ba vật liệu đều có kích thước dưới 200 nm, được xem là an toàn trước RES và MPS, đồng thời hạn chế sự đào thải qua thận. Dựa trên kết quả DLS, cũng có thể nhận định rằng Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 có thể tận dụng hiệu quả hiệu ứng EPR để tích lũy và giải phóng kiểm soát Cur tại vị trí khối u.

Bảng 3.1 Kích thước trung bình của ZIF-8, Cur@ZIF-8, CuTA/Cur@ZIF-8 thông qua ảnh FE-SEM và DLS.

Tên vật liệu	FE-SEM	DLS	
	Kích thước (nm)	Kích thước (nm)	PDI
ZIF-8	$89,0 \pm 10,53$	96,79	0,08
Cur@ZIF-8	$119,36 \pm 14,52$	137,10	0,11
CuTA/Cur@ZIF-8	$132,52 \pm 16,39$	177,50	0,16

Về mặt thiết kế vật liệu, sự gia tăng kích thước của các vật liệu theo từng giai đoạn cũng ngụ ý rằng quá trình phát triển vật liệu thành công. Rõ ràng, khi so sánh kích thước thủy động lực học giữa chất mang ZIF-8 và chất mang bao bọc thuốc Cur@ZIF-8 có thể nhận thấy sự chênh lệch 40,31 nm. Điều này có thể được gán cho sự có mặt của Cur trong cấu trúc ZIF-8 góp phần làm tăng kích thước (**Hình 3.2a, b**). Tương tự, sự khác biệt 40,40 nm giữa Cur@ZIF-8 và CuTA/CurZIF-8 tương ứng với độ dày của lớp phủ CuTA trên Cur@ZIF-8 (**Hình 3.2b, c**). Ngoài ra, sự hoàn thiện của nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 cũng có thể được xác nhận thông qua sự khác biệt về hình thái bề mặt. Cụ thể, CuTA/Cur@ZIF-8 cho thấy hình dạng tròn với bề mặt thô (**Hình 3.3c**), so với bề mặt tương đối mịn của ZIF-8 và Cur@ZIF-8 (**Hình 3.3a, b**). Mặt khác, đây cũng có thể là nguyên nhân làm gia tăng PDI từ 0,08 lên 0,16, gấp 2 lần, giữa vật liệu đầu (ZIF-8) và vật liệu cuối (CuTA/Cur@ZIF-8). Tuy nhiên, các giá trị PDI này vẫn duy trì dưới 0,2, cho thấy sự phân bố kích thước hẹp, phù hợp cho việc ứng dụng như một hệ thống phân phối thuốc tiềm năng [52,53].

3.2.2. Phổ EDX

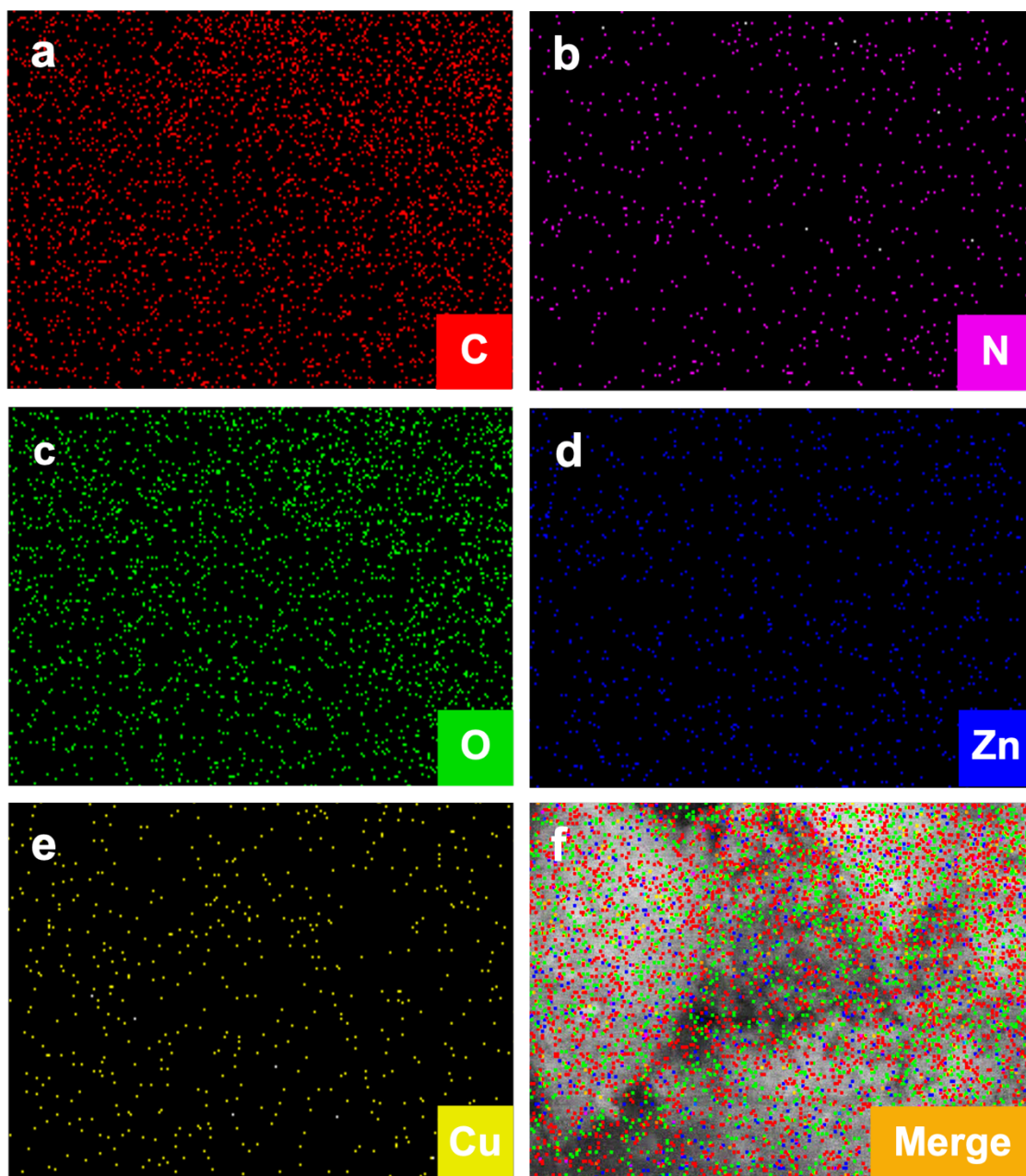


Hình 3.4 Phổ EDX của ZIF-8 (a), Cur@ZIF-8 (b), và CuTA/Cur@ZIF-8 (c).

Phổ EDX được sử dụng để khảo sát sự thay đổi các nguyên tố trên bề mặt của các hạt nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 trong quá trình lai hóa. Ở cấp độ 1, tương ứng với Cur@ZIF-8, Cur được bao gói bên trong cấu trúc ZIF-8. Do đó, về lý thuyết, không có sự khác biệt đáng kể về thành phần nguyên tố giữa Cur@ZIF-8 và ZIF-8. Theo đó, ZIF-8 chứa các nguyên tố Zn (7,45%), N (30,28%), C (60,66%) và O (1,61%) (**Hình 3.4a**, **Bảng 3.2**). Tương tự, Cur@ZIF-8 không xuất hiện các nguyên tố mới. Tuy nhiên, tỷ lệ nguyên tử vẫn có những biến đổi nhỏ, như sự giảm 0,98% của nitơ và sự gia tăng lần lượt 0,31% và 0,66% của kẽm và carbon (**Hình 3.4b**, **Bảng 3.2**). Những thay đổi này có thể là do tương tác giữa Cur, Zn^{2+} và 2-MIM trong quá trình phản ứng.

Các hạt nano lai ở cấp độ 2 tương ứng với CuTA/Cur@ZIF-8, nổi bật nổi bật với CuTA bao bọc bên ngoài Cur@ZIF-8. Quan sát **Hình 3.4c** và **Bảng 3.2** có thể nhận định rằng nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 đã được phát triển thành công. Theo đó, CuTA/Cur@ZIF-8 không chỉ giữ lại các nguyên tố đặc trưng của ZIF-8 và Cur@ZIF-

8 như C (59,16%), N (7,34%), O (25,34%) và Zn (5,78%), mà còn xuất hiện nguyên tố mới là Cu (2,39%). Hơn nữa, so sánh tỷ lệ nguyên tử giữa vật liệu cấp độ 1 và cấp độ 2 cho thấy sự gia tăng 15,74 lần của oxy, cùng với sự giảm lần lượt 3,99 lần và 1,34 lần của nitơ và kẽm. Điều này chỉ ra rằng mạng polyphenol TA, giàu các nguyên tử oxy, đã biến đổi thành công bề mặt của Cur@ZIF-8. **Hình 3.5** trình bày EDX mapping của các nguyên tố trên bề mặt hạt nano lai CuTA/Cur@ZIF-8.

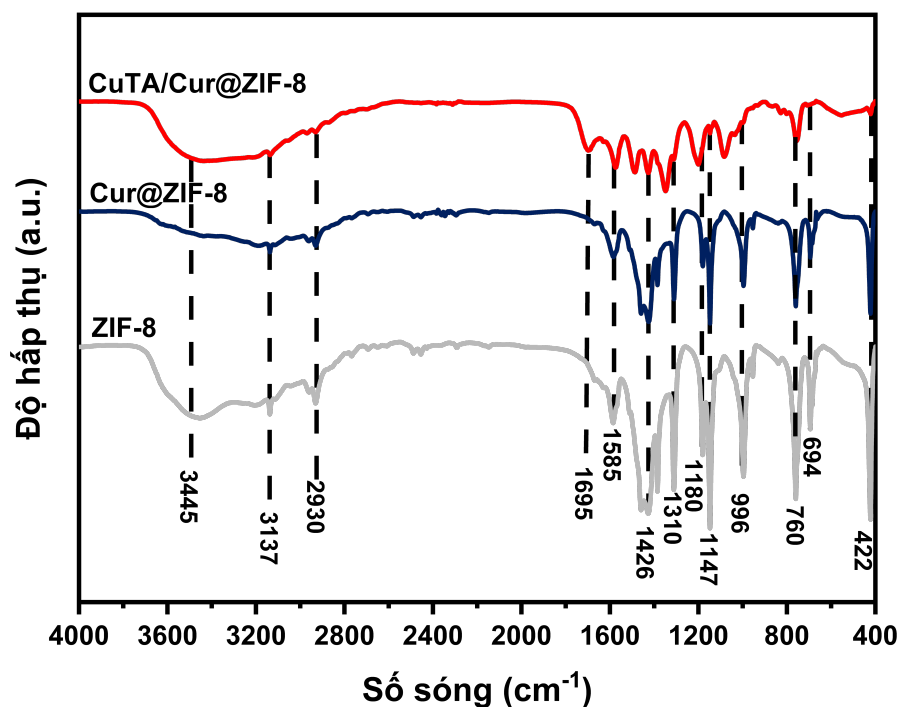


Hình 3.5 EDX mapping thể hiện sự phân bố của các nguyên tố carbon (a), nitrogen (b), oxygen (c), zinc (d), copper (e) và tổng hợp tất cả các nguyên tố (f) trên CuTA/Cur@ZIF-8.

Bảng 3.2 Tóm tắt các thành phần nguyên tố của ZIF-8, Cur@ZIF-8, CuTA/Cur@ZIF-8 thông qua phổ EDX.

ZIF-8		
Nguyên tố	Khối lượng (%)	Nguyên tử (%)
C	43,75	60,66
N	25,47	30,28
O	1,55	1,61
Zn	29,24	7,45
Cur@ZIF-8		
Nguyên tố	Khối lượng (%)	Nguyên tử (%)
C	43,83	61,32
N	24,42	29,30
O	1,53	1,61
Zn	30,21	7,76
CuTA/Cur@ZIF-8		
Nguyên tố	Khối lượng (%)	Nguyên tử (%)
C	40,65	59,16
N	5,88	7,34
O	23,19	25,34
Zn	21,60	5,78
Cu	8,68	2,39

3.2.3. Phổ FT-IR



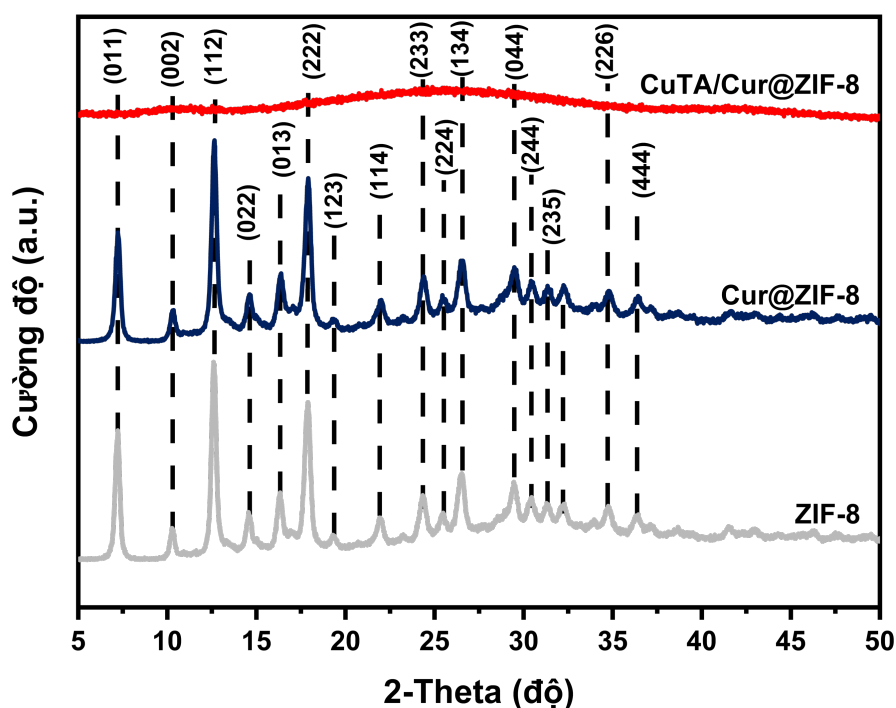
Hình 3.6 Phổ FT-IR của ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8.

Thành phần hóa học bề mặt của CuTA/Cur@ZIF-8, Cur@ZIF-8 và ZIF-8 đã được phân tích thông qua phổ FT-IR. Như được thể hiện trong **Hình 3.6**, phổ FT-IR của Cur@ZIF-8 và ZIF-8 có mức độ tương đồng cao, với các đỉnh đặc trưng trong khoảng từ 4000 cm^{-1} đến 400 cm^{-1} . Cụ thể, dải hấp thụ rộng tại 3445 cm^{-1} có thể được gán cho dao động kéo giãn --OH của polyphenol và/hoặc nước (do hiện tượng hút ẩm của KBr, lượng H_2O còn sót lại trong cấu trúc) [54]. Hai đỉnh tại 3137 cm^{-1} và 2930 cm^{-1} lần lượt tương ứng với dao động kéo giãn của C--H aromatic và C--H aliphatic [55]. Các dải hấp thụ tại 1585 , 1426 , 1310 và $1180\text{--}1147\text{ cm}^{-1}$ lần lượt liên quan đến dao động kéo giãn C=N , C=C , uốn cong bất đối xứng CH_2 , uốn bất đối xứng CH_3 , dao động lắc CH_2 và dao động biến dạng mặt trong của $=\text{C--H}$ [56]. Ngoài ra, các đỉnh tại 996 cm^{-1} và trong khoảng $760\text{--}694\text{ cm}^{-1}$ có thể được gán cho dao động uốn mặt trong của $=\text{C--H}$ và dao động uốn của C--H [57]. Đỉnh sắc nét tại 422 cm^{-1} đại diện cho dao động kéo giãn Zn--N , cho thấy sự hình thành liên kết giữa ion kẽm và nguyên tử nitơ của 2-MIM [58]. Dựa trên các kết quả này, có thể kết luận rằng cả ZIF-8 và Cur@ZIF-8 được tổng hợp trong nghiên cứu này đều thể hiện các nhóm chức đặc trưng của khung ZIF-8.

Trong trường hợp của các hạt nano lai CuTA/Cur@ZIF-8, mặc dù có các đỉnh tương tự như ZIF-8 và Cur@ZIF-8, nhưng cường độ suy giảm đáng kể. Hiện tượng này ngụ ý rằng lớp phủ CuTA đã được lắp ráp thành công trên bề mặt các hạt nano

Cur@ZIF-8. Cụ thể, sự hiện diện của TA trên bề mặt CuTA/Cur@ZIF-8 được xác nhận bởi dải rộng từ 3216 cm^{-1} đến 3615 cm^{-1} , đặc trưng cho các nhóm hydroxyl. Đỉnh sắc nét tại 1695 cm^{-1} được gán cho dao động kéo giãn C=O của nhóm carbonyl [59]. Ngoài ra, một loạt các đỉnh mới tại 1311 , 1201 , 1082 và 1036 cm^{-1} có thể đại diện cho dao động kéo giãn C–O [60,61]. Đỉnh nhỏ tại 553 cm^{-1} có khả năng liên quan đến liên kết Cu–O trong phức CuTA [62]. Hơn nữa, dải rộng từ $547\text{--}480\text{ cm}^{-1}$ có thể được gán cho dao động kéo giãn Zn–O, gợi ý sự hình thành liên kết giữa Zn^{2+} trong cấu trúc ZIF-8 và các nhóm phenolic trên cấu trúc CuTA [63,64]

3.2.4. Giải đồ XRD



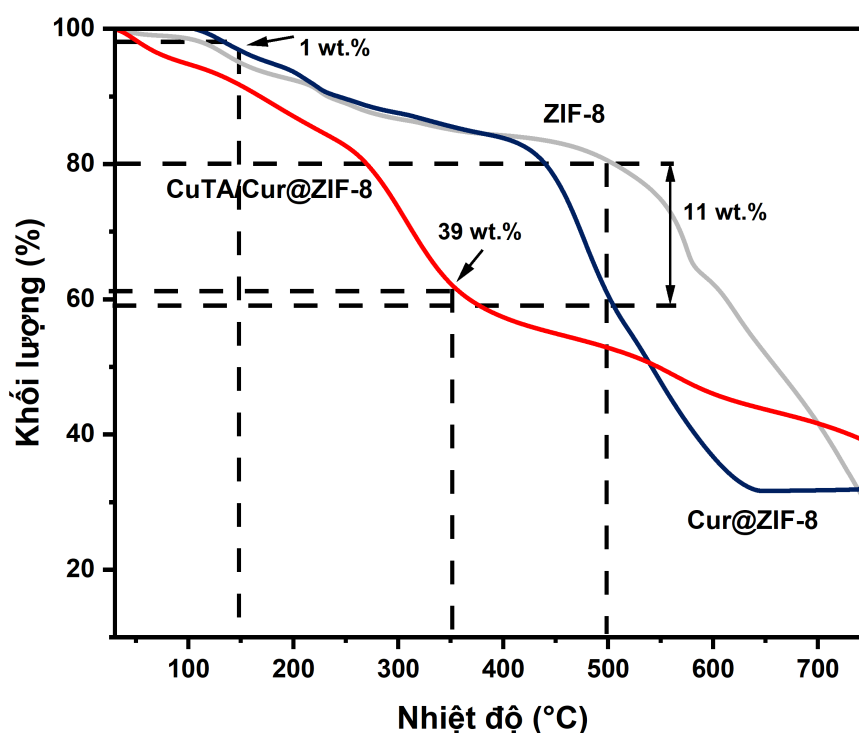
Hình 3.7 Giải đồ XRD của ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8.

Giải đồ XRD đã được sử dụng để kiểm tra cấu trúc tinh thể của ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 (**Hình 3.7**). Các đỉnh nhiễu xạ của ZIF-8 tương ứng với các hằng số mạng tại $7,22^\circ$ (011), $10,37^\circ$ (002), $12,67^\circ$ (112), $14,72^\circ$ (022), $16,35^\circ$ (013), $17,93^\circ$ (222), $19,47^\circ$ (123), $22,08^\circ$ (114), $24,49^\circ$ (233), $25,46^\circ$ (224), $26,53^\circ$ (134), $30,53^\circ$ (244), $31,42^\circ$ (235), $34,77^\circ$ (226), và $36,42^\circ$ (444). Các kết quả này phù hợp với dữ liệu của ZIF-8 chuẩn được công bố bởi Ủy ban Tiêu chuẩn Nhiễu xạ Bột (Joint Committee on Powder Diffraction Standards, JCPDS 00–062–1030). Do đó, có thể kết luận rằng ZIF-8 được tổng hợp trong nghiên cứu này đã được tổng hợp thành công, sở hữu cấu trúc tinh thể cao. Mặt khác, sự so sánh giải đồ XRD của Cur@ZIF-8 và ZIF-8 không cho thấy sự xuất hiện của các đỉnh tạp chất rõ rệt. Điều

này ngụ ý rằng việc tích hợp trực tiếp các phân tử thuốc Cur vào quá trình tổng hợp ZIF-8 không ảnh hưởng đáng kể đến độ kết tinh của vật liệu.

Ngược lại, CuTA/Cur@ZIF-8, sau khi được biến đổi bề mặt bằng mạng lưới kim loại-polyphenol, cho thấy sự giảm đáng kể cường độ các đỉnh nhiễu xạ. Như thể hiện trong **Hình 3.7**, các đỉnh đặc trưng của Cur@ZIF-8 và ZIF-8 hoặc không xuất hiện, hoặc xuất hiện không rõ ràng trên vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8. Hiện tượng này có thể là do lớp phức hợp CuTA, được đặc trưng bởi cấu trúc vô định hình, bao bọc chặt chẽ bề mặt của vật liệu nano lai. Kết quả tương tự cũng đã được báo cáo trong các nghiên cứu sửa đổi bề mặt vật liệu thông qua phức hợp giữa TA và các ion kim loại khác nhau (ví dụ: Cu^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+}) [65].

3.2.5. Giải đồ TGA



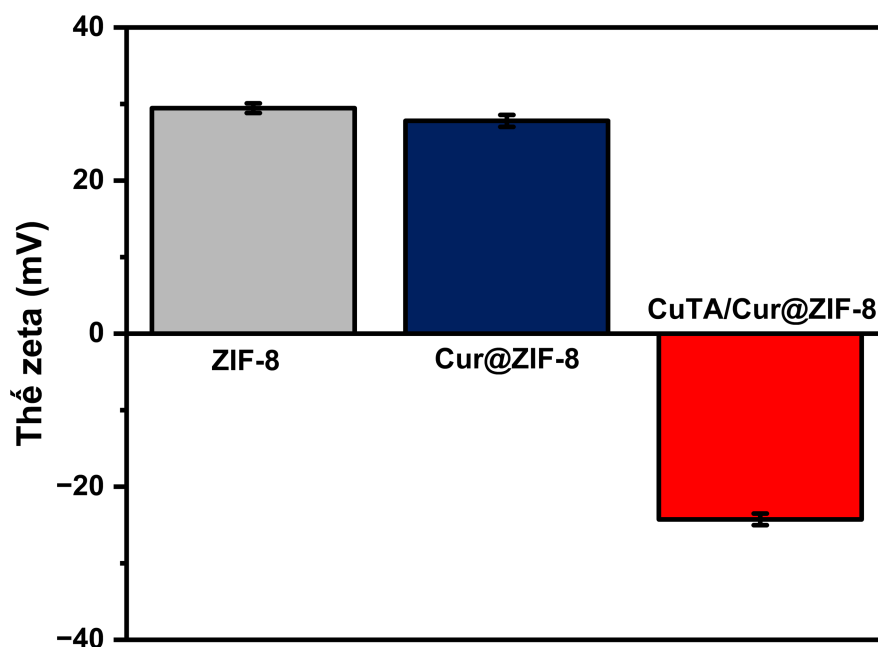
Hình 3.8 Giải đồ TGA của ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8.

Ảnh hưởng của nhiệt độ đối với các vật liệu tổng hợp được làm rõ thông qua phân tích TGA. **Hình 3.8** chỉ ra sự mất khối lượng theo nhiệt độ của CuTA/Cur@ZIF-8, Cur@ZIF-8 và ZIF-8. Như đã đề cập trước đó, Cur@ZIF-8 kế thừa các đặc tính cấu trúc của ZIF-8. Do đó, không có gì ngạc nhiên khi Cur@ZIF-8 thể hiện sự ổn định nhiệt tuyệt vời tương tự như ZIF-8. Thực tế, trong dải nhiệt độ từ 30–150°C, cả hai đường cong chỉ cho thấy sự giảm nhẹ (khoảng 1%), có thể là do các phân tử khách bị giữ lại trong cấu trúc hoặc hấp phụ trên bề mặt của ZIF-8 và Cur@ZIF-8. Từ 150–400°C, chúng tiếp tục thể hiện xu hướng giảm, có thể là do sự phân hủy một phần

của cấu trúc ZIF-8 và/hoặc một số phối tử 2-MIM bị mắc kẹt trên bề mặt của vật liệu mang nano [66,67]. Khi nhiệt độ vượt quá 400°C, có sự khác biệt giữa ZIF-8 và Cur@ZIF-8. Cụ thể, ZIF-8 duy trì sự ổn định nhiệt đến 500°C. Ngược lại, sự mất khối lượng khoảng 11% được quan sát ở Cur@ZIF-8. Điều thú vị là các nghiên cứu trước đây thường gán sự khác biệt này cho việc mất đi hàm lượng thuốc được bao bọc trong cấu trúc vật liệu mang nano [68,69].

So với các vật liệu nền, các hạt nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 có sự ổn định nhiệt thấp hơn. Cụ thể, CuTA/Cur@ZIF-8 trải qua sự mất khối lượng khoảng 20% trong dải nhiệt độ từ 30 – 250°C, có thể do mất các phân tử nước và một phần của TA [70]. Sau đó, đường cong cho thấy sự sụp đổ nhanh chóng của cấu trúc lớp phủ CuTA khi nhiệt độ tăng từ 250°C đến 350°C, tương ứng với sự mất khối lượng khoảng 39%. Những kết quả tương tự về ảnh hưởng nhiệt đối với cấu trúc của mạng polyphenol kim loại cũng đã được báo cáo trong các nghiên cứu khác [71,72]. Cuối cùng, xu hướng giảm chậm được quan sát đối với phần còn lại của chu kỳ nhiệt CuTA/Cur@ZIF-8. Hành vi này có thể liên quan đến sự tồn tại của ZIF-8 còn lại trong cấu trúc CuTA/Cur@ZIF-8.

3.2.6. Thế zeta



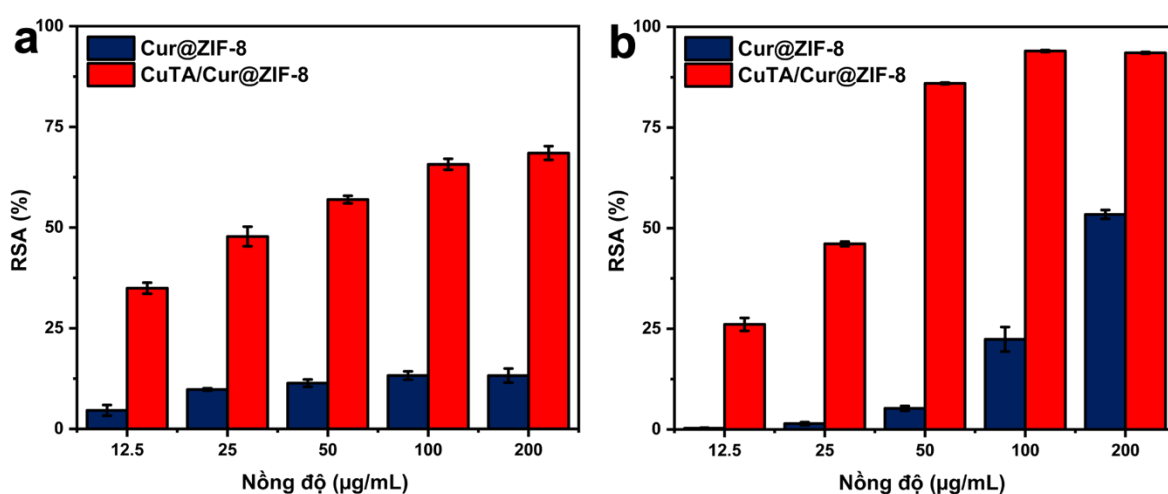
Hình 3.9 Thế zeta của ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8.

Điện tích bề mặt của ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 đã được nghiên cứu thông qua phân tích thế zeta. Các kết quả chỉ ra rằng điện tích bề mặt của ZIF-8, Cur@ZIF-8, và CuTA/Cur@ZIF-8 lần lượt là $28,77 \pm 0,56$, $28,30 \pm 1,27$ và $-24,27$

$\pm 0,76$ mV (**Hình 3.9**). Nhìn chung, cả ba vật liệu đều được tổng hợp thành công với điện tích bề mặt cao, điều này có thể cải thiện sự ổn định của vật liệu trong dung dịch thông qua hiện tượng đẩy tĩnh điện [73]. Nhận định này cũng phù hợp với các giá trị PDI của ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 thu được thông qua phân tích DLS (**Hình 3.2**).

Ngoài ra, khi so sánh điện tích bề mặt giữa ZIF-8 và Cur@ZIF-8, không có sự khác biệt đáng kể, điều này cho thấy các phân tử Cur đã được bao bọc tốt trong khung ZIF-8. Tuy nhiên, sau khi lớp phủ CuTA phát triển trên Cur@ZIF-8 để tạo thành vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8, đã xảy ra sự chuyển dịch rõ rệt từ điện tích dương sang điện tích âm. Kết quả này có thể xuất phát từ một số lượng lớn nhóm hydroxyl đã bị proton hóa trên cấu trúc CuTA, và các nhóm này đã được bao phủ thành công lên bề mặt của vật liệu nano lai. Về mặt y sinh, DDS mang điện tích âm như CuTA/Cur@ZIF-8 cũng đặc biệt quan trọng, vì nó có thể cải thiện khả năng tương thích sinh học bằng cách giảm thiểu sự tương tác với các protein huyết tương trong quá trình tuần hoàn máu và giảm sự bắt giữ của đại thực bào [74].

3.2.7. Phân tích TPC và RSA



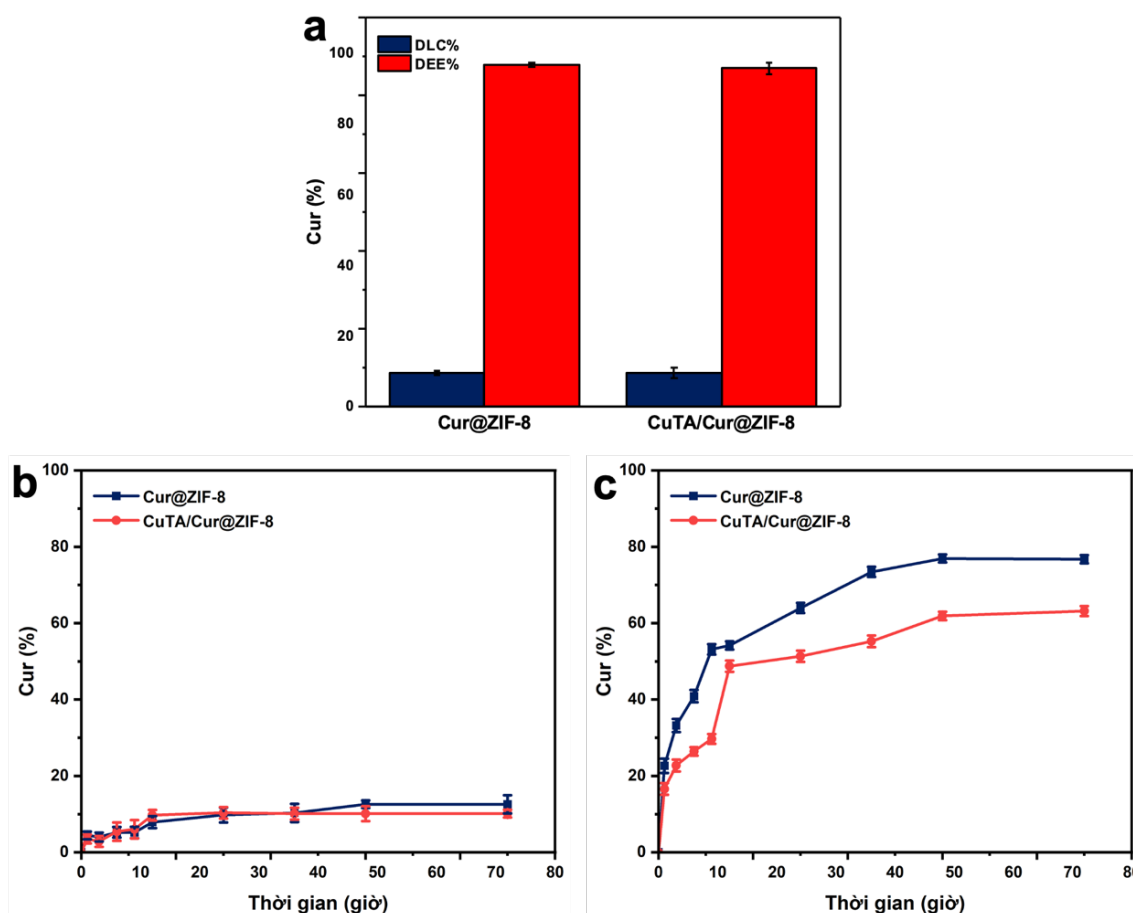
Hình 3.10 Hoạt động dọn gốc tự do của CuTA/Cur@ZIF-8 và Cur@ZIF-8 thông qua thử nghiệm DPPH (a) và thử nghiệm ABTS (b).

Như đã đề cập, thiết kế phức hợp kim loại-polyphenol CuTA bổ sung trên bề mặt của Cur@ZIF-8 nhằm mục đích tạo ra hạt nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 có khả năng chống oxy hóa, có khả năng cung cấp các nguyên tử hydro hoặc electron để trung hòa các gốc tự do quá mức được tạo ra tại các vị trí khối u. Trong bước đầu của nghiên cứu, sự tồn tại của polyphenol trên cấu trúc CuTA/Cur@ZIF-8 đã được xác nhận thông qua phương pháp F-C. Kết quả cho thấy tổng hàm lượng phenolic (total

phenolic content - TPC) của CuTA/Cur@ZIF-8 dao động trong khoảng $426,15 \pm 7,58$ mg TAE/g. Do đó, có thể kết luận rằng CuTA/Cur@ZIF-8 đã được chức năng hóa thành công với đặc tính chống oxy hóa.

Các thử nghiệm DPPH và ABTS được lựa chọn để ước tính hoạt tính bắt gốc tự do (radical scavenging activity - RSA) của các vật liệu nhờ tính đơn giản, nhanh chóng, nhạy và sự ổn định của các gốc tự do. Quan sát **Hình 3.10**, có thể nhận thấy rằng sự hiện diện của lớp phủ CuTA đóng vai trò quan trọng trong việc gia tăng hiệu quả RSA trong các thử nghiệm. Thật vậy, khi nồng độ CuTA/Cur@ZIF-8 trong thử nghiệm DPPH tăng từ 12,5 $\mu\text{g/mL}$ lên 200 $\mu\text{g/mL}$, giá trị RSA tăng từ $34,94 \pm 1,37\%$ lên $68,50 \pm 1,71\%$. Một xu hướng tương tự cũng được ghi nhận trong thử nghiệm ABTS, với CuTA/Cur@ZIF-8 ở các nồng độ 12,5, 25, 50, 100 và 200 $\mu\text{g/mL}$ tương ứng với hiệu quả RSA là $6,10 \pm 1,59\%$, $46,11 \pm 0,58\%$, $85,98 \pm 0,20\%$, $93,55 \pm 0,20\%$, và $93,99 \pm 0,23\%$. Thú vị là, mặc dù chứa Cur, một polyphenol có khả năng chống oxy hóa, Cur@ZIF-8 vẫn thể hiện hiệu quả RSA thấp hoặc không đáng kể ở các nồng độ này. Kết quả này một lần nữa khẳng định đặc tính bao phủ chặt chẽ các phân tử thuốc của ZIF-8. Những hiện tượng tương tự cũng đã được ghi nhận trong nghiên cứu trước đây về các hạt nano ZIF-8 bao bọc các phân tử thuốc thông qua phương pháp “one-pot” [75,76].

3.3. Khả năng tải và giải phóng thuốc



Hình 3.11 Khả năng tải Cur (a) và giải phóng Cur ở PBS pH 7,4 (b), PBS pH 5,5 (c) của Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8.

3.3.1. Khả năng tải thuốc

Để được xem xét là một hệ thống phân phối thuốc tiềm năng, các vật liệu thu được đã được đánh giá về hiệu quả bao phủ thuốc (drug encapsulation efficiency - DEE) và khả năng tải thuốc (drug loading capacity - DLC), với Cur là phân tử thuốc mục tiêu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã sử dụng quá trình phân hủy cấu trúc cho Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 trong dung dịch acid để xác định hàm lượng Cur (**Hình 3.11a**). Theo tính toán, Cur@ZIF-8 thể hiện DEE đạt 96,53% và DLC đạt 9,65%, CuTA/Cur@ZIF-8 có DEE và DLC lần lượt là 95,61% và 9,56%. Dựa trên kết quả DEE, có thể kết luận rằng Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 đã bao phủ Cur thành công với hiệu quả cao. Tuy nhiên, khoảng 1% Cur đã bị thất thoát khỏi cấu trúc ZIF-8 trong quá trình chuyển từ Cur@ZIF-8 (cấp độ 1) sang CuTA/Cur@ZIF-8 (cấp độ 2). Điều này có thể được quy cho một lượng Cur đã bị thoát ra khỏi cấu trúc ZIF-8 thông qua quá trình rửa vật liệu. Mặt khác, các giá trị DLC cao cho thấy phương

pháp tổng hợp “one-pot” đã giải quyết được những hạn chế vốn có của các phương pháp tổng hợp và tải thuốc truyền thống [77,78].

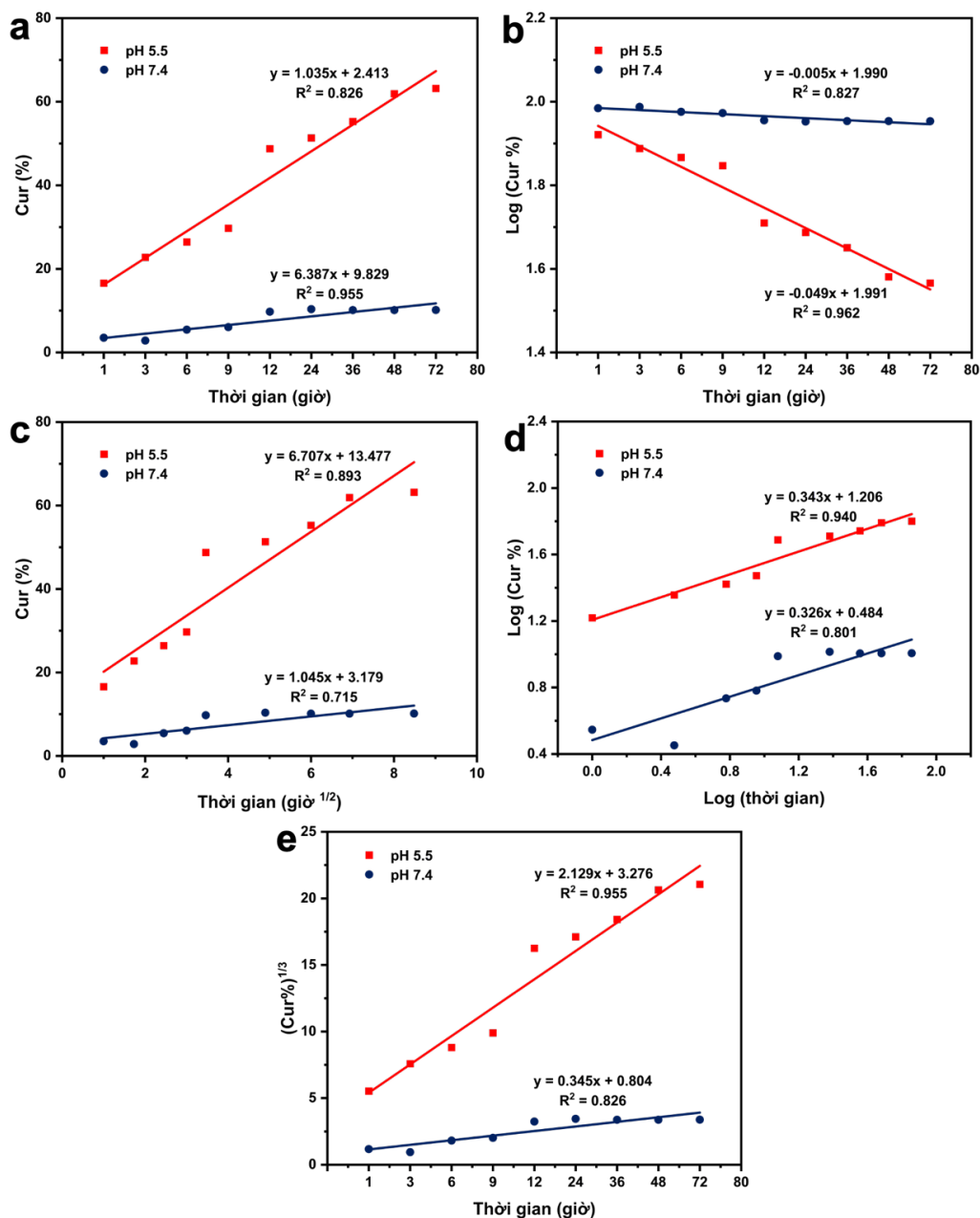
3.3.2. Khả năng giải phóng thuốc

Hành vi giải phóng thuốc từ cấu trúc chất mang là một trong những yếu tố then chốt quyết định hiệu quả và độ an toàn của liệu pháp điều trị ung thư dựa trên hệ thống phân phối thuốc. Việc giải phóng thuốc không kiểm soát được có thể dẫn đến nguy cơ gây độc tính toàn thân, trong khi giải phóng không đủ lại có thể cản trở các mục tiêu điều trị. Lý tưởng nhất là các chất mang nên bao bọc thuốc một cách ổn định trong môi trường sinh lý (pH 7,4) và giải phóng chúng trong môi trường khối u (pH 5,5) [79,80]. Dựa vào những giả thuyết trên, hành vi giải phóng thuốc của Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 đã được nghiên cứu trong dung dịch đệm PBS pH 7,4 và PBS pH 5,5 tại 37°C, mô phỏng môi trường *in vitro* của môi trường sinh lý và khối u.

Quan sát **Hình 3.11b** có thể nhận thấy rằng hiệu suất giải phóng Cur của Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 tỉ lệ thuận với thời gian và được kiểm soát chặt chẽ bởi giá trị pH. Cụ thể, tại PBS pH 7,4, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 thể hiện độ ổn định cao, không ghi nhận hiện tượng giải phóng bùng nổ. Trong suốt 72 giờ thử nghiệm, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 chỉ giải phóng lần lượt khoảng 12,58% và 10,15% lượng Cur khỏi cấu trúc của chúng.

Ngược lại, xu hướng giải phóng bùng nổ, được ghi nhận trong PBS ở pH 5,5 (**Hình 3.11c**). Quá trình giải phóng Cur từ Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 về cơ bản có thể chia thành bốn giai đoạn: giai đoạn 1 (0–9 giờ), giai đoạn 2 (9–12 giờ), giai đoạn 3 (12–36 giờ), và giai đoạn 4 (36–72 giờ). Đối với Cur@ZIF-8, hiệu suất giải phóng tích lũy của Cur ở các giai đoạn 1, 2, 3, và 4, lần lượt là 53,15%, 1,02%, 19,26%, và 3,33%. Trong khi đó, CuTA/Cur@ZIF-8 ghi nhận hiệu suất giải phóng Cur tương ứng là 29,70% (giai đoạn 1), 19,05% (giai đoạn 2), 6,51% (giai đoạn 3), và 7,91% (giai đoạn 4). Dựa vào các kết quả này có thể nhận định rằng ở giai đoạn 1 một lượng lớn Cur đã được giải phóng ra khỏi cấu trúc chất mang và khếch tán qua màng thẩm tách thông quaradient nồng độ. Ở giai đoạn từ 2–4, vẫn nhận định thấy sự tăng trưởng của lượng Cur trong dung ngoài màng, tuy nhiên xu hướng bão hòa đã dần diễn ra và kéo dài đến cuối thử nghiệm. Đồng thời, khi so sánh hiệu suất giải phóng thuốc ở mốc 72 giờ, cũng có thể kết luận rằng PBS 5,5 đã kích hoạt thành công hiệu ứng giải phóng theo pH của CuTA/Cur@ZIF-8 và Cur@ZIF-8, cho thấy kết quả tốt hơn xấp xỉ 6 lần so với PBS 7,4.

3.3.3. Động học giải phóng thuốc



Hình 3.12 Động học giải phóng Cur của CuTA/Cur@ZIF-8 theo mô hình bậc không (b), bậc một (c), Higuchi (d), Korsmeyer-Peppas (e) và Hixson-Crowell (f).

Dữ liệu động học của quá trình giải phóng Cur từ các hạt nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 đã được nghiên cứu thông qua các mô hình giải phóng thuốc nhằm tìm hiểu cơ chế giải phóng thuốc từ cấu trúc chất mang. Các kết quả và công thức tính toán được trình bày trong **Bảng 3.3** và minh họa qua **Hình 3.12**. Nhìn chung, phần lớn dữ liệu về giải phóng Cur cho thấy sự phù hợp tốt với các mô hình động học, mức độ phù hợp này được đánh giá bằng chỉ số thống kê R^2 (R-squared). Giá trị

R^2 dao động từ 0,715 đến 0,962, ngụ ý rằng có sự tương quan trực tiếp giữa kết quả thực nghiệm và lý thuyết. Ngoài ra, ở mỗi giá trị pH khác nhau thì CuTA/Cur@ZIF-8 thể hiện hành vi giải phóng Cur tương thích với các mô hình động học khác nhau, điều này nhấn mạnh ảnh hưởng đáng kể của môi trường pH đối với cơ chế giải phóng.

Cụ thể, tại môi trường pH 7,4, mức độ tương thích giữa dữ liệu động học và công thức tính toán được sắp xếp theo thứ tự từ cao đến thấp như sau: mô hình bậc không ($R^2 = 0,955$) > bậc một ($R^2 = 0,827$) > Hixson-Crowell ($R^2 = 0,826$) > Kosmeyer-Peppas ($R^2 = 0,801$) > Higuchi ($R^2 = 0,715$). Sự tương thích cao với mô hình bậc không trong điều kiện pH gần trung tính ngụ ý rằng quá trình giải phóng Cur từ cấu trúc CuTA/Cur@ZIF-8 diễn ra một cách liên tục, ổn định, và tốc độ không đổi [81]. Bên cạnh đó, sự thiếu sự phù hợp của mô hình Higuchi cho chỉ ra rằng cơ chế khuếch tán không đặc trưng cho quá trình giải phóng thuốc ở pH 7,4 [82].

Mặt khác, tại pH 5,5, xu hướng tương tương thích giữa động học giải phóng Cur và các mô hình động học thu được là: Bậc một ($R^2 = 0,962$) > Hixson-Crowell ($R^2 = 0,955$) > Kosmeyer-Peppas ($R^2 = 0,940$) > Higuchi ($R^2 = 0,893$) > Bậc không ($R^2 = 0,826$). Kết quả này cho thấy mô hình bậc một thể hiện ưu thế, chỉ ra rằng môi trường acid có khả năng kích thích việc phân hủy cấu trúc CuTA/Cur@ZIF-8 giải phóng các phân tử Cur theo cơ chế khuếch tán. Thêm vào đó, mức phù hợp cao với hình Hixson-Crowell và Higuchi gợi ý rằng quá trình giải phóng của CuTA/Cur@ZIF-8 có thể liên quan đến diện tích bề mặt lớn, trải qua quá trình phân hủy/hòa tan trong PBS pH 5,5 và tuân theo định luật khuếch tán của Fick [83].

Ngoài ra, giá trị n tính từ mô hình Korsmeyer-Peppas có thể dự đoán cơ chế giải phóng Cur qua cấu trúc chất mang CuTA/Cur@ZIF-8 [69–71]. Thứ nhất, $n < 0,5$ tương ứng với cơ chế giải phóng Quasi-Fickian, mô tả quá trình giải phóng thuốc dựa trên khuếch tán nhưng bị cản trở bởi cấu trúc chất mang. Thứ hai, $n = 0,5$ đại diện cho khuếch tán Fickian (case I), trong đó khuếch tán là cơ chế chính của quá trình giải phóng thuốc. Thứ ba, khi $0,5 < n < 1$, cơ chế vận chuyển di thường được kích hoạt, thường liên quan đến cả khuếch tán và cơ chế trương nở. Thứ tư, $n = 1$ chỉ ra vận chuyển không theo Fick (case II), trong đó sự giãn nở hoặc phân hủy/hòa tan cấu trúc chất mang hỗ trợ giải phóng thuốc. Cuối cùng, $n > 1$ mô tả vận chuyển cực đoan (super case II), thường bao gồm sự căng và phá vỡ cấu trúc chất mang. Trong nghiên cứu này, các giá trị n thu được là 0,326 (PBS pH 7,4) và 0,343 (PBS pH 5,5), đều dưới 0,5. Do đó, cơ chế giải phóng Cur có thể được giải thích là do sự thẩm thấu dần của dung dịch PBS vào cấu trúc CuTA/Cur@ZIF-8, kích hoạt quá trình giải phóng thuốc.

Bảng 3.3 Tóm tắt kết quả động giải phóng Cur ở PBS pH 7,4 và PBS pH 5,5 của CuTA/Cur@ZIF-8.

Mô hình động học	Công thức	Các tham số	PBS pH 7,4	PBS pH 5,5
Bậc không	$C_t = C_0 + K_0 t$	K_0	6,387	1,035
		R^2	0,955	0,826
Bậc một	$\log C_t = \log C_0 + K_1 t$	K_1	- 0,005	- 0,049
		R^2	0,827	0,962
Higuchi	$C_t = C_0 + K_H t^{1/2}$	K_H	1,045	6,707
		R^2	0,715	0,893
Kosmeyer–Peppas	$C_t = K_{HP} t^n$	n	0,326	0,343
		R^2	0,801	0,940
Hixson–Crowell	$\sqrt[3]{C_t} - \sqrt[3]{C_0} = K_{HC} t$	K_{HC}	0,345	2,129
		R^2	0,826	0,955

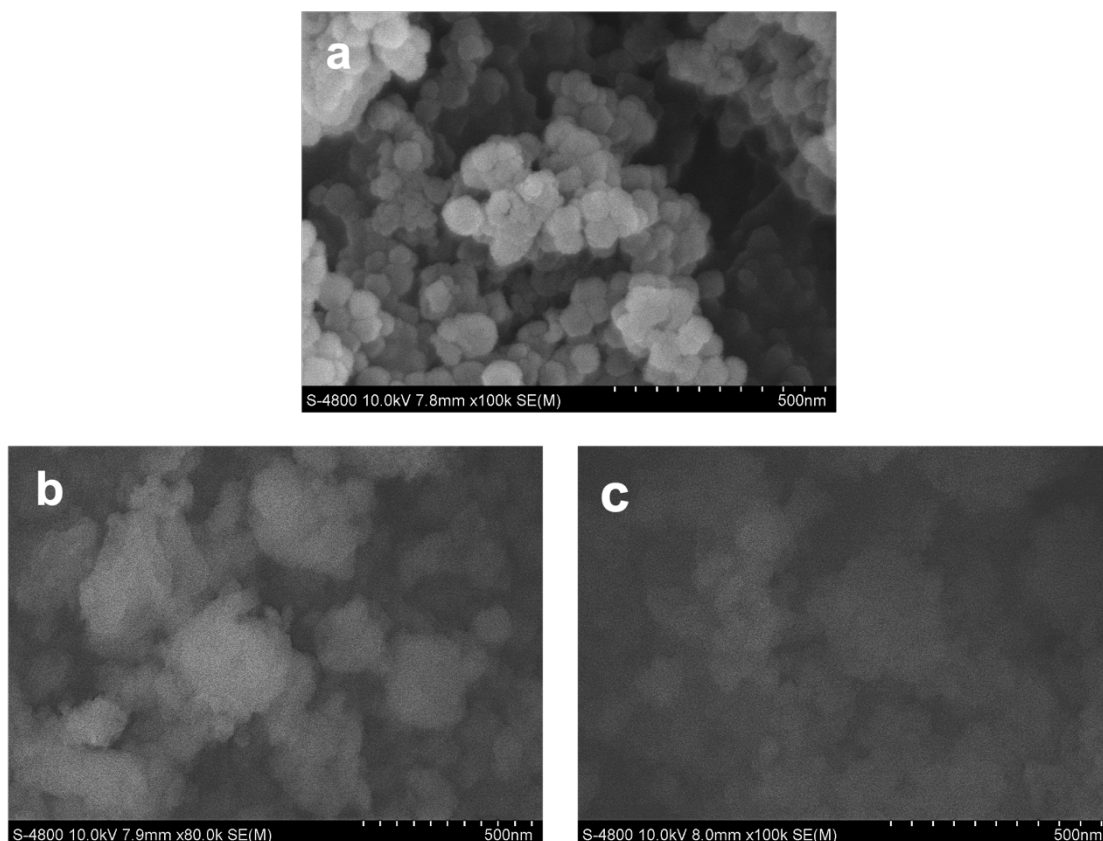
3.3.4. Cơ chế giải phóng thuốc đáp ứng pH

Dựa trên các kết quả thực nghiệm và tính toán, có thể nhận thấy rằng các hạt nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 thể hiện khả năng giải phóng Cur mạnh mẽ trong môi trường PBS pH 5,5 và bền vững trong môi trường PBS pH 7,4. Do đó, có thể giả thuyết rằng cấu trúc CuTA/Cur@ZIF-8 đã chịu ảnh hưởng tiêu cực từ một số tác nhân gây phân hủy cấu trúc trong điều kiện acid.

Cụ thể, về mặt cấu tạo, CuTA/Cur@ZIF-8 được hình thành từ ba thành phần chính là thuốc Cur, lõi ZIF-8 và lớp vỏ CuTA. Điều này cho phép dễ dàng nhận định rằng các liên kết phối trí giữa ion kim loại (Cu, Zn) và các phối tử hữu cơ (Cur, 2-MIM, TA) đóng vai trò cốt lõi trong việc tạo thành cấu trúc nano lai này. Tuy nhiên, để hình thành liên kết phối trí, các phối tử cần được khử proton trong môi trường trung tính hoặc kiềm, từ đó phản ứng mạnh mẽ với các cation kim loại. Nói cách khác, môi trường pH 7,4 trong thí nghiệm giúp tăng cường tính ổn định của các liên kết Cu–O, Zn–O và Zn–N giữa ion kim loại và phối tử.

Tuy nhiên, trong môi trường acid, quá trình proton hóa phối tử xảy ra, làm suy yếu hoặc phá vỡ các liên kết kim loại–phối tử trong khung CuTA/Cur@ZIF-8. Hiện tượng này dẫn đến sự giải phóng Cur được tăng cường ở các giá trị pH thấp. Các giả thuyết tương tự về hiệu ứng giải phóng thuốc đáp ứng pH của các vật liệu nano lai cũng đã được đề cập trong các nghiên cứu trước đó [84,85].

3.4. Khả năng phân hủy sinh học



Hình 3.13 Khả năng phân hủy sinh học của CuTA/Cur@ZIF-8 được minh họa qua ảnh FE-SEM, gồm: cấu trúc ban đầu (a) và sau 72 giờ giải phóng Cur ở pH 7,4 (b) và pH 5,5 (c).

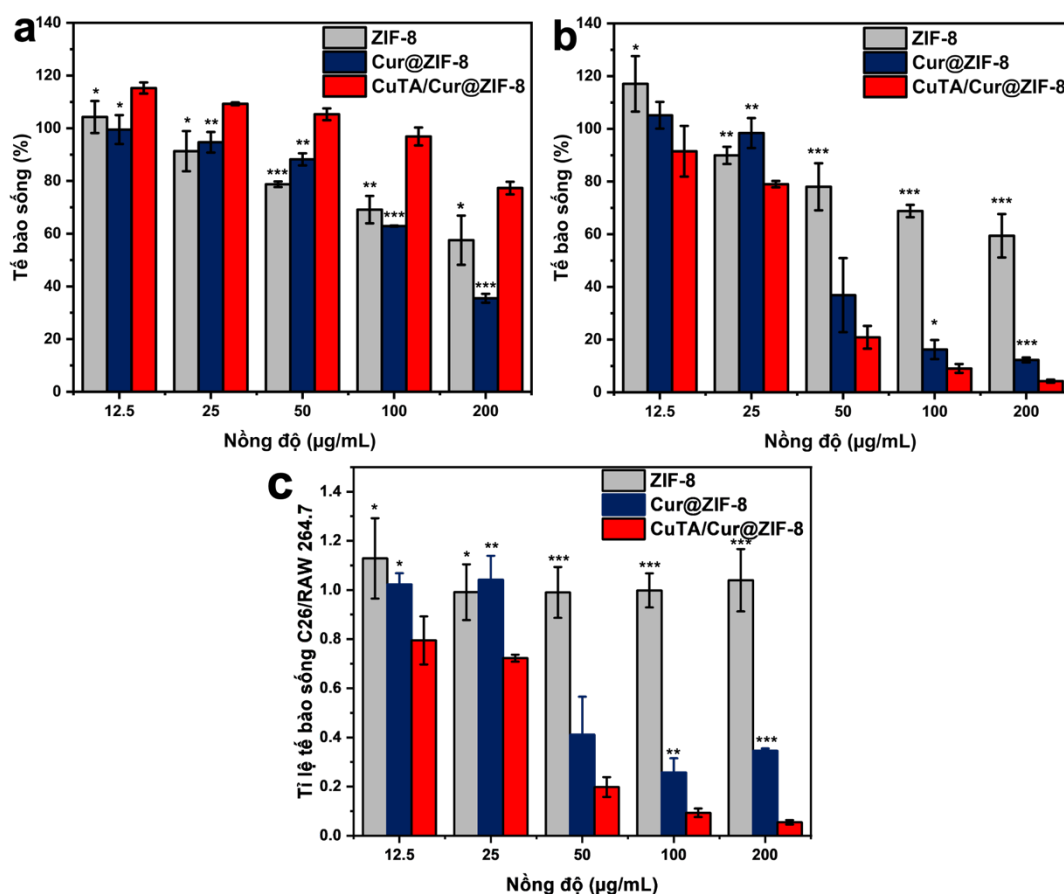
Việc phân tích khả năng phân hủy sinh học của vật liệu, đặc biệt là các vật liệu nano như CuTA/Cur@ZIF-8, đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá hiệu quả và tính an toàn của chúng trong các ứng dụng y sinh. Các vật liệu nano dùng trong hệ thống phân phối thuốc phải có khả năng phân hủy một cách có kiểm soát trong cơ thể, giúp giải phóng được chất theo yêu cầu, đồng thời tránh tích tụ trong các mô và gây tác hại lâu dài cho sức khỏe.

Khả năng phân hủy sinh học của vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8 được phân tích thông qua ảnh FE-SEM, với các mẫu được thu thập trong quá trình giải phóng thuốc ở các điều kiện pH khác nhau. Ảnh FE-SEM của vật liệu ban đầu (**Hình 3.13a**) cho thấy cấu trúc hạt nano đồng đều, bề mặt nhẵn mịn và toàn vẹn, minh chứng cho tính ổn định trước khi tiếp xúc với môi trường thử nghiệm. Sau 72 giờ trong dung dịch PBS pH 7,4 (**Hình 3.13b**), vật liệu chỉ xuất hiện các dấu hiệu phân hủy nhẹ với biến dạng bề mặt, gia tăng kích thước. Nói cách khác, môi trường trung tính tác động chậm đến quá trình phân hủy sinh học. Ngược lại, khi tiếp xúc với môi trường PBS pH 5,5

(Hình 3.13c), vật liệu phân hủy nhanh chóng, bề mặt bị ăn mòn nghiêm trọng, với các dấu hiệu phân mảnh và giảm kích thước hạt. Nhìn chung, các kết quả này phù hợp với đặc tính pH nhạy của CuTA/Cur@ZIF-8 đã được giải thích trước đó. Ngoài ra, các ion như Cl^- , Na^+ , H_2PO_4^- trong dung dịch PBS cũng có thể tham gia vào các phản ứng thay thế phối tử hoặc tạo phức mới với các ion kim loại trong khung CuTA/Cur@ZIF-8. Sự trao đổi này làm suy yếu cấu trúc ban đầu và thúc đẩy quá trình phân hủy sinh học [86].

3.5. Độ tính tế bào

3.5.1. Thử nghiệm MTT



Hình 3.14 Khả năng sống của tế bào RAW 264.7 (a), C26 (b), tỉ lệ sống của C26/RAW 264.7 (c) khi được ủ với ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 sau 24h. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ and *** $p < 0,001$ ($n = 3$).

Sau khi đạt được các mục tiêu thiết kế đề ra, CuTA/Cur@ZIF-8, Cur@ZIF-8, và ZIF-8 đã được đánh giá độc tính tế bào thông qua xét nghiệm MTT. Trong đó, chúng tôi sử dụng tế bào RAW 264.7 đại diện cho các dòng tế bào bình thường và tế

bào C26 đại diện cho các dòng tế bào ung thư. Quan sát ở **Hình 3.14** và **Hình 3.15** cho thấy CuTA/Cur@ZIF-8 thể hiện hiệu quả vượt trội so với ZIF-8 và Cur@ZIF-8.

Cụ thể, đối với dòng tế bào bình thường RAW 264.7, CuTA/Cur@ZIF-8 không chỉ không gây độc mà còn thúc đẩy sự tăng sinh nhẹ ở nồng độ 50 $\mu\text{g/mL}$. Trong khi đó, ZIF-8 và Cur@ZIF-8 gây suy giảm nhẹ khả năng sống của tế bào, lần lượt đạt $21,26 \pm 1,08\%$ và $11,78 \pm 2,30\%$ ở cùng nồng độ (**Bảng 3.4**). Xu hướng này có thể giải thích dựa trên tương tác giữa các hạt nano tích điện dương và màng tế bào tích điện âm, tạo ra tương tác tĩnh điện, tăng khả năng xâm nhập tế bào và gây độc tính nhẹ [87]. Mặt khác, khi so sánh độc tính tế bào giữa ZIF-8 và Cur@ZIF-8 trong khoảng nồng độ từ 12,5 – 200 $\mu\text{g/mL}$, sự chênh lệch không đáng kể, khẳng định rằng các phân tử Cur được giữ chặt trong cấu trúc ZIF-8 trong môi trường chứa tế bào bình thường.

Đối với tế bào ung thư C26, khả năng ức chế sự phát triển tế bào được xếp theo thứ tự CuTA/Cur@ZIF-8 > Cur@ZIF-8 > ZIF-8. Kết quả này cho thấy hiệu quả ức chế tế bào ung thư phụ thuộc vào hàm lượng dược chất tồn tại trong cấu trúc vật liệu. Cụ thể, các phân tử Cur đã được báo cáo có khả năng kích hoạt chết tế bào theo chu trình (apoptosis) thông qua điều chỉnh các con đường tín hiệu của tế bào ung thư [88]. Ngoài ra, TA được giải phóng từ CuTA/Cur@ZIF-8 cũng góp phần tăng cường hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư so với Cur@ZIF-8. Các nghiên cứu gần đây cũng đề cập đến vai trò của TA trong việc tiêu diệt tế bào ung thư, tuy nhiên, cần có nghiên cứu sâu hơn để làm rõ các tương tác sinh học liên quan [30,31]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung đánh giá đặc trưng cấu trúc và báo cáo sơ bộ về độc tính của hạt nano lai CuTA/Cur@ZIF-8. Ở nồng độ 50 $\mu\text{g/mL}$, CuTA/Cur@ZIF-8 tiêu diệt $79,13 \pm 4,31\%$ tế bào ung thư C26, cao hơn 1,25 lần so với Cur@ZIF-8 và 3.60 lần so với ZIF-8 (**Bảng 3.5**).

Bảng 3.4. Tóm tắt kết quả thử nghiệm trên dòng tế bào RAW 264.7 của ZIF-8, Cur@ZIF-8, CuTA/Cur@ZIF-8.

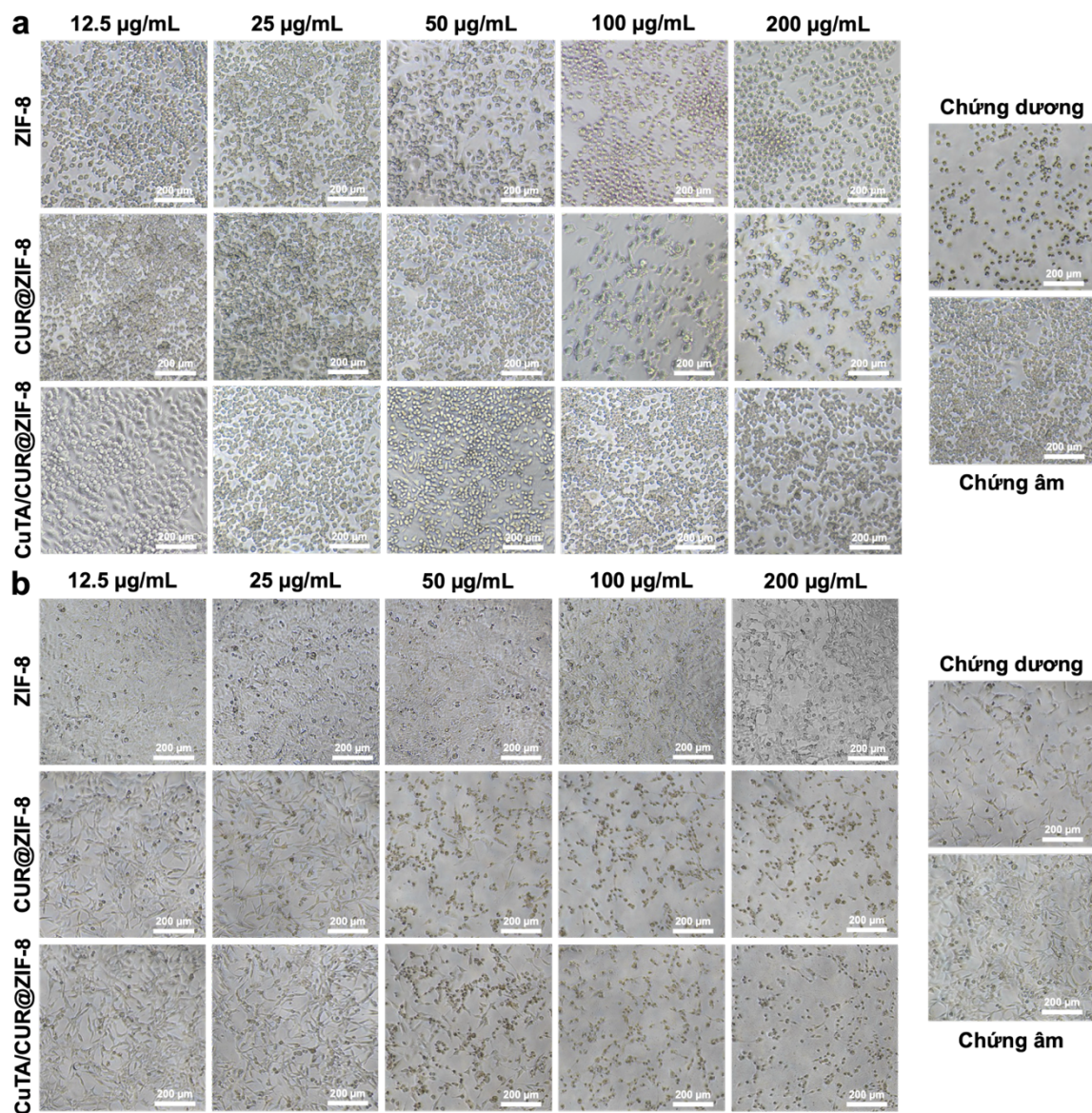
Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	ZIF-8		Cur@ZIF-8		CuTA/Cur@ZIF-8	
	Tế bào sống (%)	SD	Tế bào sống (%)	SD	Tế bào sống (%)	SD
12,5	104,278	6,078	99,503	5,478	115,274	2,132
25	91,306	7,621	94,688	3,897	109,287	0,516
50	78,742	1,075	88,215	2,297	105,309	2,244
100	69,116	5,190	62,911	0,187	96,888	3,414
200	57,511	9,345	35,501	1,683	77,306	2,378
IC50*	> 200 $\mu\text{g/mL}$		~ 152,583 $\mu\text{g/mL}$		> 200 $\mu\text{g/mL}$	

*IC50: Nồng độ tế bào chết đi một nửa (half-growth inhibition concentration)

Bảng 3.5 Tóm tắt kết quả thử nghiệm trên dòng tế bào C26 của ZIF-8, Cur@ZIF-8, CuTA/Cur@ZIF-8.

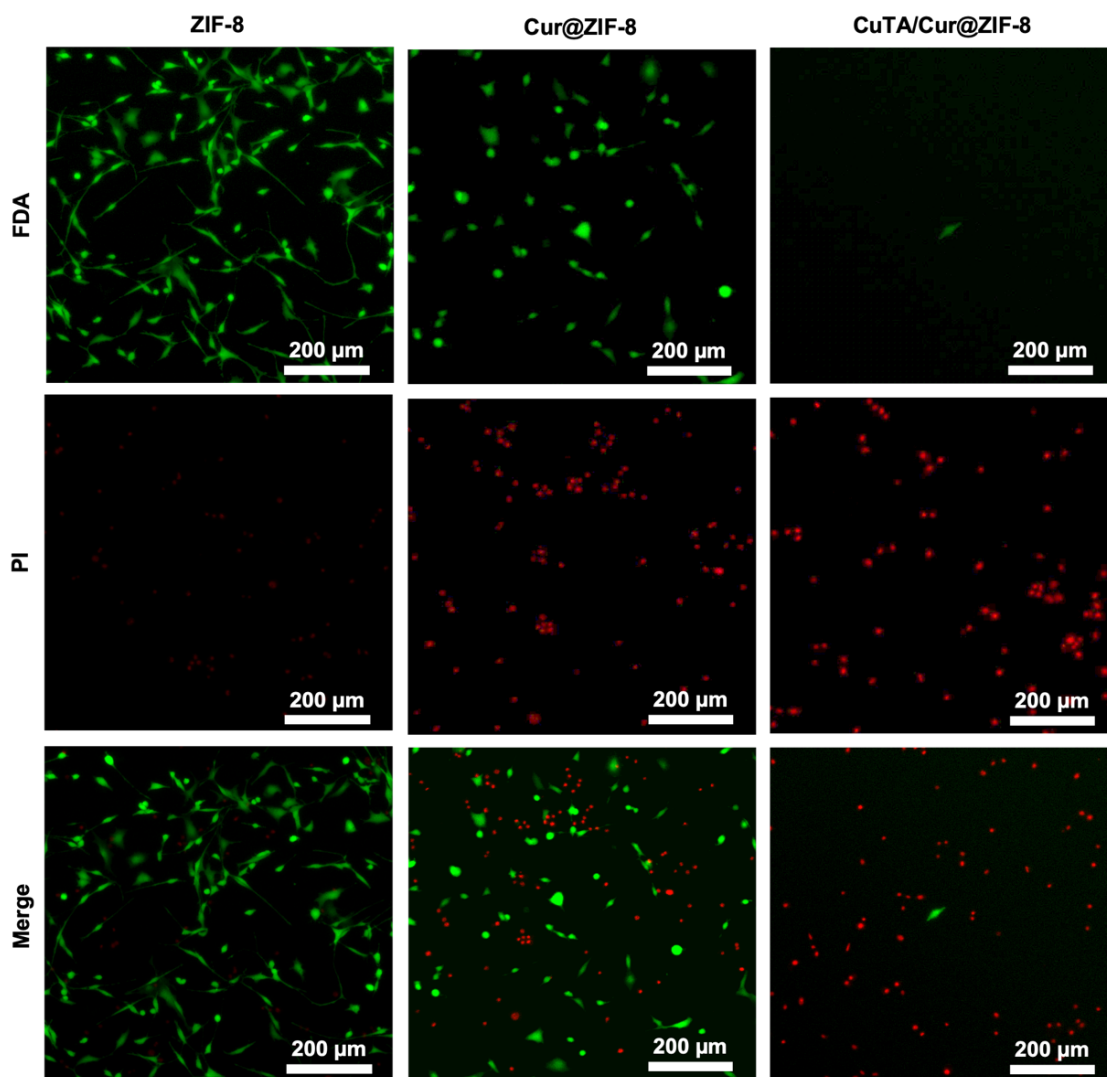
Nồng độ ($\mu\text{g/mL}$)	ZIF-8		Cur@ZIF-8		CuTA/Cur@ZIF-8	
	Tế bào sống (%)	SD	Tế bào sống (%)	SD	Tế bào sống (%)	SD
12,5	117,083	10,533	105,155	5,075	91,488	9,623
25	89,931	3,262	98,406	5,681	78,987	1,204
50	78,010	8,929	36,885	14,054	20,865	4,307
100	68,785	2,332	16,223	3,626	9,039	1,680
200	59,412	8,237	12,276	0,908	4,221	0,561
IC50*	> 200 $\mu\text{g/mL}$		~ 46,726 $\mu\text{g/mL}$		~ 27,721 $\mu\text{g/mL}$	

*IC50: Nồng độ tế bào chết đi một nửa (half-growth inhibition concentration)



Hình 3.15 Khả năng sống của tế bào RAW 264.7 (a), C26 (b) khi được ủ với ZIF-8, Cur@ZIF-8 và CuTA/Cur@ZIF-8 sau 24h. Thanh tỷ lệ: 200 µm.

3.5.2. Thử nghiệm nhuộm sống/chết



Hình 3.16 Hình ảnh tế bào C26 quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang cho thấy tế bào sống có huỳnh quang màu xanh lá cây và tế bào chết có huỳnh quang màu đỏ thông qua thử nghiệm nhuộm sống/chết. Thanh tỷ lệ: 200 μm .

Để trực quan hơn, thử nghiệm nhuộm sống/chết đã được thực hiện nhằm nghiên cứu ảnh hưởng của ZIF-8, Cur@ZIF-8, và CuTA/Cur@ZIF-8 đối với tế bào ung thư C26. Kết quả được trình bày trong **Hình 3.16**, với tín hiệu huỳnh quang xanh lục và huỳnh quang đỏ lần lượt đại diện cho tế bào sống và tế bào chết của mỗi mẫu ở nồng độ 50 $\mu\text{g/mL}$. Nhìn chung, các kết quả thu được hoàn toàn phù hợp với dữ liệu độc tính tế bào đã được trình bày trước đó. Cụ thể, vật liệu ZIF-8 thể hiện tín hiệu huỳnh quang xanh lục chiếm ưu thế, cho thấy sự tồn tại của tế bào khi tiếp xúc với mẫu thử. Ngược lại, Cur@ZIF-8 cho thấy sự chuyển đổi giữa tín hiệu huỳnh quang xanh lục và đỏ, gợi ý rằng hoạt tính chống ung thư đã được cải thiện nhờ sự

hiện diện của các phân tử thuốc Cur. Đúng như dự đoán, CuTA/Cur@ZIF-8 thể hiện sự vượt trội với tín hiệu huỳnh quang đỏ chiếm ưu thế hoàn toàn so với tín hiệu huỳnh quang xanh lục. Kết quả này một lần nữa khẳng định rằng việc tích hợp lớp phủ CuTA lên lõi Cur@ZIF-8 đã nâng cao đáng kể hiệu quả trị liệu ung thư.

3.6. So sánh với các nghiên cứu khác

Vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8 nổi bật nhờ nhiều ưu điểm vượt trội so với các hệ thống phân phối thuốc khác đã được công bố (**Bảng 3.6**). Đầu tiên, quy trình phủ phức hợp CuTA trên bề mặt Cur@ZIF-8 được thực hiện dễ dàng trong môi trường nước khử ion, thay vì sử dụng các dung môi hữu cơ độc hại như dimethyl sulfoxide, dimethyl formamide, chloroform, toluene thường dùng trong phủ vật liệu nano [89,90]. Điều này không chỉ làm giảm tác động tiêu cực tới môi trường mà còn tạo điều kiện thuận lợi để triển khai tổng hợp ở quy mô lớn, phù hợp với định hướng phát triển các vật liệu “xanh” trong nghiên cứu y sinh.

Thứ hai, thời gian phủ CuTA chỉ mất 5 phút, khuấy từ ở nhiệt độ phòng, ngắn hơn đáng kể so với nhiều nghiên cứu khác. Chẳng hạn như quá trình phủ màng tế bào thường đòi hỏi thời gian dài để thu thập và xử lý màng tế bào qua các bước đông lạnh, nghiền, siêu âm và ép đùn [91]. Tương tự, lớp phủ folic acid thường cần nhiều bước gắn kết hóa học phức tạp để tạo liên kết với bề mặt vật liệu, mất khoảng 3-4 ngày [92]. Trong khi phủ silk fibroin/polydopamine đòi hỏi thiết bị vi lưu tiên tiến, không phổ biến ở các phòng thí nghiệm quy mô nhỏ [93]. Nói cách khác, phủ phức hợp polyphenol-kim loại CuTA là một lựa chọn ưu việt để tối ưu hóa về thời gian, chi phí và trang thiết bị, hướng đến các nghiên cứu ứng dụng.

Thứ ba, CuTA/Cur@ZIF-8 đảm bảo khả năng tải thuốc tương đồng với nhiều nghiên cứu trước đây. Khung ZIF-8 được biết đến với khả năng hấp phụ và giữ thuốc nhờ diện tích bề mặt lớn, độ xốp cao. Trong hệ CuTA/Cur@ZIF-8, sự bổ sung của CuTA không làm giảm khả năng tải curcumin. So với các hệ ZIF-8@Cur phủ hyaluronic acid [94], β -cyclodextrin/lactose [95], CuTA/Cur@ZIF-8 duy trì hiệu suất tải thuốc ổn định, thậm chí còn đạt được những cải tiến nhờ các tính năng đặc trưng của lớp phủ CuTA.

Quan trọng hơn, hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư của CuTA/Cur@ZIF-8 không chỉ tương đồng mà còn vượt trội so với một số nghiên cứu khác [94], [92]. Các thí nghiệm trên dòng tế bào ung thư C26 cho thấy CuTA/Cur@ZIF-8 không chỉ gây độc tế bào hiệu quả mà còn tạo ra các cơ chế bổ sung, chẳng hạn như giảm stress oxy hóa nhờ sự hiện diện của CuTA. Điều này cho thấy hệ vật liệu không chỉ là một hệ dẫn

thuốc thụ động mà còn có thể kích hoạt các phản ứng sinh học có lợi, vượt qua giới hạn của nhiều hệ dẫn thuốc truyền thống.

Tuy nhiên, bên cạnh các ưu điểm trên, CuTA/Cur@ZIF-8 cũng tồn tại một số nhược điểm và hạn chế cần được cải thiện trong tương lai. Đầu tiên, hệ vật liệu này hiện chỉ mang một loại thuốc là Cur. Dù Cur là một tác nhân chống ung thư tiềm năng, khả năng cải tiến hiệu quả điều trị có thể được tăng cường nếu CuTA/Cur@ZIF-8 được phát triển để mang đa thuốc. Ví dụ, nghiên cứu kết hợp thêm các thuốc hóa trị khác như doxorubicin, methotrexate, paclitaxel, cisplatin vào hệ thống phân phối thuốc CuTA/Cur@ZIF-8. Điều này không chỉ giúp mở rộng phổ ứng dụng mà còn tăng tính linh hoạt của vật liệu trong điều trị ung thư.

Ngoài ra, CuTA/Cur@ZIF-8 mới chỉ được thử nghiệm trên dòng tế bào ung thư C26 và cần được kiểm tra trên nhiều dòng tế bào khác để đánh giá toàn diện hơn về hiệu quả và cơ chế tác động. Việc thử nghiệm trên các dòng tế bào ung thư phổi, vú, hay gan sẽ cung cấp thêm dữ liệu quan trọng để khẳng định tính đa năng của hệ vật liệu. Xa hơn, cần tiến hành các thí nghiệm *in vivo* trên mô hình động vật để đánh giá khả năng sinh khả dụng, độc tính hệ thống và hiệu quả điều trị thực tế. Đây là bước cần thiết để rút ngắn khoảng cách giữa nghiên cứu cơ bản và ứng dụng lâm sàng, hướng tới việc phát triển các hệ dẫn thuốc tối ưu cho điều trị ung thư.

Tóm lại, lớp phủ CuTA trong hệ CuTA/Cur@ZIF-8 là một bước tiến đáng kể so với các vật liệu phủ khác nhờ vào sự đơn giản trong tổng hợp, thân thiện với môi trường và hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư vượt trội. Tuy nhiên, để tối ưu hóa tiềm năng ứng dụng, các nghiên cứu tương lai cần tập trung phát triển các cải tiến về khả năng mang đa thuốc và đánh giá toàn diện hơn trên các mô hình ung thư khác nhau.

Bảng 3.6 So sánh qui trình tổng hợp, hiệu suất tải thuốc và độc tính tế bào của các hạt nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 với các nghiên cứu khác.

Tên vật liệu	Kích thước (nm)	Điều kiện lai hóa			DLC (%)	Tế bào ung thư	IC 50 (µg/mL)	Tài liệu
		Dung môi	Thời gian	Thiết bị				
CuTA/Cur@ZIF-8	132,5	DI	5 phút	Khuấy từ ở RT	9,5	C26	27,72	Nghiên cứu này
HA/Cur@ZIF-8	184,1	DI	30 phút	Khuấy từ ở RT	9,6	4T1	10 ^a	[94]
FA-GA/Cur@ZIF-8	383	DI, EtOH	15 phút	Khuấy từ ở RT	3,3	A549	75 ^a	[96]
FA-GA/Cur@ZIF-8	383	DI, EtOH	15 phút	Khuấy từ ở RT	3,3	Hela	55 ^a	[96]
CM/IQ@Cur@ZIF-8	164,5	PBS, FBS, DI	65 phút	Siêu âm, ép đùn	41,4	MCF-7	18,4	[91]
Alg@Se@Cur@ZIF-8	61,5	DI, MeoH	250 phút	Siêu âm, khuấy từ	18,74	MCF-7	13,63	[97]
Alg@Se@Cur@ZIF-8	61.5	DI, MeoH	250 phút	Siêu âm, khuấy từ	18.74	4T1	20,51	[97]
PDA/SF/Cur@ZIF-8	196	DI	60 phút	Thiết bị vi lưu, khuấy từ	8,32	MDA-MB-231	100 ^a	[93]

PDA/SF /Cur@Z IF-8	196	DI	60 phút	Thiết bị vi lưu, khuấy từ	8,32	MCF-7	100 ^a	[93]
CS- FA/Cur @ZIF- 8@mSi O ₂	-	EtOH, PBS	4 ngày	Khấy từ ở 70°C	39,23	Hela	50 ^a	[92]
CS- FA/Cur @DZIF- 8@PM O	-	EtOH, PBS	3 ngày	Nung 300°C trong N ₂ , Khuấy từ 70°C	19,80	Hela	100 ^a	[92]
M- Lactose @ZIF- 8-β-CD- DOX- Cur	2000 ^a	MeOH	24 giờ	Siêu âm, khuấy từ 80°C	6,5	MCF-7	8	[95]
FA-g- AZIF-8	356,1	DMSO , Tol, DI	22 giờ	Khuấy từ ở RT	91,6	Hela	25	[90]
mSiO ₂ @ZIF-8	150	DI, EtOH, MeOH	24 giờ	Siêu âm, khuấy từ ở RT	21,4	-	-	[98]
UCNP/ TiO ₂ /Cu r@ZIF- 8	100	CF, MeOH	2 ngày	Thủy nhiệt ở 180°C, khuấy	33	4T1	25 ^a	[89]

				từ ở 50°C				
--	--	--	--	--------------	--	--	--	--

Ký hiệu: Cur = curcumin; hyaluronic acid = HA; chitosan = CS; GA = gum arabic; FA = folic acid; Alg = alginate; CM = homotypic cancer cell membranes; IQ = imiquimod; Se = selenium; SF = silk fibroin; PDA = polydopamine; CF = chloroform, Tol = toluene, DZIF-8 = ZIF-8 sau khi nung; PMO = periodic mesoporous organic silica; mSiO₂ = mesoporous silica; FA-g-AZIF-8 = folic acid grafted aminated ZIF-8; 5-FU = 5-Fluorouracil; UCNP (NaGdF₄:Yb³⁺, Tm³⁺, Nd³⁺), ^a số liệu được tính toán dựa vào các thông tin được cung cấp trong bài.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

1. Luận văn đã phát triển thành công hệ vật liệu nano lai CuTA/Cur@ZIF-8 với kích thước trung bình 177,50 nm, chỉ số phân tán 0,16, được tổng hợp trong điều kiện nhẹ (nhiệt độ phòng, khuấy từ, thời gian phản ứng 20 phút).

2. Vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8 đã được đặc trưng toàn diện bằng các kỹ thuật hiện đại như FT-IR, XRD, EDX, TGA, SEM, DLS, thế zeta, cùng với các phép đánh giá sinh học DPPH, ABTS, TPC, MTT và nhuộm sống/chết. Kết quả cho thấy CuTA/Cur@ZIF-8 sở hữu các đặc tính vượt trội hơn các thành phần tạo nên nó.

3. Vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8 đạt hiệu quả nạp Cur cao với khả năng tải thuốc đạt 9,56% và hiệu suất tải đạt 95,61%, chứng minh ưu thế vượt trội trong khả năng bao gói dược chất.

4. Khảo sát giải phóng thuốc cho thấy vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8 thể hiện đặc tính phân phối thuốc nhạy pH. Ở môi trường PBS pH 7,4, Cur được giải phóng bền vững theo động học bậc không ($R^2 = 0,955$). Trong khi đó, ở môi trường PBS pH 5,5, sự proton hóa gây sụp đổ khung cấu trúc, dẫn đến giải phóng curcumin nhanh hơn theo động học bậc một ($R^2 = 0,962$).

5. Các thí nghiệm *in vitro* cho thấy vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8 biểu hiện đặc tính sinh học phụ thuộc nồng độ, tối ưu tại 50 $\mu\text{g/mL}$. Ở điều kiện này, CuTA/Cur@ZIF-8 ức chế khoảng 80% tế bào ung thư C26, thể hiện khả năng bắt gốc tự do khoảng 86%, trong khi duy trì tỷ lệ tăng trưởng tế bào bình thường RAW 264.7 ở mức 5%.

KIẾN NGHỊ

1. Cần mở rộng nghiên cứu *in vivo* trên mô hình động vật để đánh giá khả năng phân phối thuốc, tính an toàn và hiệu quả điều trị của hệ vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8.
2. Nên khảo sát thêm các dược chất khác ngoài Cur để chứng minh tính đa dụng của hệ vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8.
3. Cần nghiên cứu tối ưu quy trình tổng hợp ở quy mô lớn, nhằm đảm bảo độ lặp lại, ổn định và khả năng ứng dụng trong sản xuất thực tiễn.
4. Nên tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu hơn về các cơ chế tác động sinh học của vật liệu CuTA/Cur@ZIF-8.
5. Trong định hướng lâu dài, có thể xem xét kết hợp hệ CuTA/Cur@ZIF-8 với các phương pháp điều trị khác nhằm tạo ra hiệu ứng hiệp đồng, nâng cao hiệu quả trong điều trị ung thư.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ

1. **L.M. Nguyen**, G.T.-Q. Vu, T.-K.-C. Huynh, Q.T.H. Ta, N.H. Nguyen, D.L. Tran, D.H. Nguyen, Rapid synthesis of CuTA/Cur@ZIF-8 multifunctional drug delivery system towards cancer treatment, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 711 (2025) 136321. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2025.136321>. (First author, Q1, IF: 5.6)
2. **L.M. Nguyen**, Y. Wang, G.T. Quynh Vu, Q.T. Hoai Ta, D.L. Tran, N.H. Nguyen, T. Van Tran, C. Zhang, D.H. Nguyen, The synergy of metal–organic frameworks and biomaterials for bone tissue engineering: recent advances, challenges, and future recommendations, *Nanoscale Adv.* 7 (2025) 5479–5500. <https://doi.org/10.1039/D5NA00279F>. (First author, Q1, IF: 4.6)
3. G.T.-Q. Vu, **L.M. Nguyen**, K.N. Nguyen Do, D.L. Tran, T. Van Vo, D.H. Nguyen, L.B. Vong, Preparation of Metal–Polyphenol Modified Zeolitic Imidazolate Framework-8 Nanoparticles for Cancer Drug Delivery, *ACS Appl Bio Mater* 8 (2025) 2052–2064. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c01608>. (Co-first authors, Q1, IF:4.7)

DANH MỤC TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Cancer Today, (n.d.). <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-cancers> (accessed May 22, 2024).
- [2] I. Soerjomataram, F. Bray, Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070, *Nat Rev Clin Oncol* 18 (2021) 663–672. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00514-z>.
- [3] S. Pilleron, E. Soto-Perez-de-Celis, J. Vignat, J. Ferlay, I. Soerjomataram, F. Bray, D. Sarfati, Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050, *Int J Cancer* 148 (2021) 601–608. <https://doi.org/10.1002/ijc.33232>.
- [4] F.K. Palshof, L.S. Mørch, B. Køster, G. Engholm, H.H. Storm, T.M.-L. Andersson, N. Kroman, Non-preventable cases of breast, prostate, lung, and colorectal cancer in 2050 in an elimination scenario of modifiable risk factors, *Sci Rep* 14 (2024) 8577. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59314-x>.
- [5] Tình hình ung thư tại Việt Nam - Hoạt động của địa phương - Cổng thông tin Bộ Y tế, (n.d.). https://moh.gov.vn/hoat-dong-cua-dia-phuong/-/asset_publisher/gHbla8vOQDuS/content/tinh-hinh-ung-thu-tai-viet-nam (accessed May 24, 2024).
- [6] Những “trở ngại” trong điều trị ung thư tại Việt Nam, (n.d.). <https://baochinhphu.vn/nhung-tro-ngai-trong-dieu-tri-ung-thu-tai-viet-nam-10223110217443428.htm> (accessed May 24, 2024).
- [7] A.-M. Chiorcea-Paquim, A.M. Oliveira-Brett, Electrochemistry of chemotherapeutic alkylating agents and their interaction with DNA, *J Pharm Biomed Anal* 222 (2023) 115036. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115036>.
- [8] S.K. Vinod, E. Hau, Radiotherapy treatment for lung cancer: Current status and future directions, *Respirology* 25 (2020) 61–71. <https://doi.org/10.1111/resp.13870>.
- [9] L. Barazzuol, R.P. Coppes, P. van Luijk, Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects, *Mol Oncol* 14 (2020) 1538–1554. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12750>.
- [10] Y. Liu, C. Zheng, Y. Huang, M. He, W.W. Xu, B. Li, Molecular mechanisms of chemo- and radiotherapy resistance and the potential implications for cancer treatment, *MedComm (Beijing)* 2 (2021) 315–340. <https://doi.org/10.1002/mco2.55>.
- [11] F. Gharibzadeh, H. Shirkani, S. Karimi, M. Mehrabi, E. Labkhandepoor, CuS-NPs, GQD, MSN-NPs and doxorubicin: An excellent nano-compound for cancer treatment by chemo-photodynamic therapy, *J Alloys Compd* 980 (2024) 173624. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2024.173624>.
- [12] Y.-J. Cheng, J.-J. Hu, S.-Y. Qin, A.-Q. Zhang, X.-Z. Zhang, Recent advances in functional mesoporous silica-based nanoplatforms for combinational photo-

- chemotherapy of cancer, *Biomaterials* 232 (2020) 119738. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119738>.
- [13] H. Kaur, P. Kesharwani, Advanced nanomedicine approaches applied for treatment of skin carcinoma, *Journal of Controlled Release* 337 (2021) 589–611. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.08.003>.
- [14] S.S. Tasdemir, N. Sanlier, An insight into the anticancer effects of fermented foods: A review, *J Funct Foods* 75 (2020) 104281. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104281>.
- [15] M. Adeel, M. Khalid, A.H. Harrath, L. Mchiri, L. Mansour, Quantifying anticancer drug toxicity on white blood cell count in cancer patients: A mathematical and computational approach, *J King Saud Univ Sci* 36 (2024) 103024. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2023.103024>.
- [16] X. Liu, M. Qi, X. Li, J. Wang, M. Wang, Curcumin: a natural organic component that plays a multi-faceted role in ovarian cancer, *J Ovarian Res* 16 (2023) 47. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01120-6>.
- [17] L. Wang, P. Dai, H. Ma, T. Sun, J. Peng, Advancing biomedical applications of polyoxometalate-based metal–organic frameworks: from design to therapeutic potential, *Inorg Chem Front* 11 (2024) 1339–1365. <https://doi.org/10.1039/D3QI02414H>.
- [18] N. Yang, L. Wei, Y. Teng, P. Yu, C. Xiang, J. Liu, Cyclodextrin-based metal–organic frameworks transforming drug delivery, *Eur J Med Chem* 274 (2024) 116546. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116546>.
- [19] H.D. Lawson, S.P. Walton, C. Chan, Metal–Organic Frameworks for Drug Delivery: A Design Perspective, *ACS Appl Mater Interfaces* 13 (2021) 7004–7020. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c01089>.
- [20] Y.-R. Lee, M.-S. Jang, H.-Y. Cho, H.-J. Kwon, S. Kim, W.-S. Ahn, ZIF-8: A comparison of synthesis methods, *Chemical Engineering Journal* 271 (2015) 276–280. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.02.094>.
- [21] J.J. Beh, J.K. Lim, E.P. Ng, B.S. Ooi, Synthesis and size control of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8): From the perspective of reaction kinetics and thermodynamics of nucleation, *Mater Chem Phys* 216 (2018) 393–401. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2018.06.022>.
- [22] Q. Wang, Y. Sun, S. Li, P. Zhang, Q. Yao, Synthesis and modification of ZIF-8 and its application in drug delivery and tumor therapy, *RSC Adv* 10 (2020) 37600–37620. <https://doi.org/10.1039/D0RA07950B>.
- [23] V. Hoseinpour, Z. Shariatnia, Applications of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) in bone tissue engineering: A review, *Tissue Cell* 72 (2021) 101588. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101588>.
- [24] E. Shearier, P. Cheng, Z. Zhu, J. Bao, Y.H. Hu, F. Zhao, Surface defection reduces cytotoxicity of Zn(2-methylimidazole) 2 (ZIF-8) without

- compromising its drug delivery capacity, *RSC Adv.* 6 (2016) 4128–4135. <https://doi.org/10.1039/C5RA24336J>.
- [25] J.D. Martin-Romera, E. Borrego-Marin, P.J. Jabalera-Ortiz, F. Carraro, P. Falcaro, E. Barea, F.J. Carmona, J.A.R. Navarro, Organophosphate Detoxification and Acetylcholinesterase Reactivation Triggered by Zeolitic Imidazolate Framework Structural Degradation, *ACS Appl Mater Interfaces* 16 (2024) 9900–9907. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c18855>.
- [26] A.O. Oladipo, S.L. Lebelo, T.A.M. Msagati, Nanocarrier design–function relationship: The prodigious role of properties in regulating biocompatibility for drug delivery applications, *Chem Biol Interact* 377 (2023) 110466. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110466>.
- [27] S.H. Lim, T.W. Wong, W.X. Tay, Overcoming colloidal nanoparticle aggregation in biological milieu for cancer therapeutic delivery: Perspectives of materials and particle design, *Adv Colloid Interface Sci* 325 (2024) 103094. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2024.103094>.
- [28] Y. Zhang, L. Shen, Q.-Z. Zhong, J. Li, Metal-phenolic network coatings for engineering bioactive interfaces, *Colloids Surf B Biointerfaces* 205 (2021) 111851. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111851>.
- [29] N.T.T. Nguyen, L.M. Nguyen, T.T.T. Nguyen, T.T. Nguyen, D.T.C. Nguyen, T. Van Tran, Formation, antimicrobial activity, and biomedical performance of plant-based nanoparticles: a review, *Environ Chem Lett* 20 (2022) 2531–2571. <https://doi.org/10.1007/s10311-022-01425-w>.
- [30] R. A. Youness, R. Kamel, N. A. Elkasabgy, P. Shao, M. A. Farag, Recent Advances in Tannic Acid (Gallotannin) Anticancer Activities and Drug Delivery Systems for Efficacy Improvement; A Comprehensive Review, *Molecules* 26 (2021) 1486. <https://doi.org/10.3390/molecules26051486>.
- [31] N.P. Bona, N.S. Pedra, J.H. Azambuja, M.S.P. Soares, L. Spohr, N.E. Gelsleichter, B. de M. Meine, F.G. Sekine, L.T. Mendonça, F.H. de Oliveira, E. Braganhol, R.M. Spanevello, E.F. da Silveira, F.M. Stefanello, Tannic acid elicits selective antitumoral activity in vitro and inhibits cancer cell growth in a preclinical model of glioblastoma multiforme, *Metab Brain Dis* 35 (2020) 283–293. <https://doi.org/10.1007/s11011-019-00519-9>.
- [32] S. Gao, Y. Jin, K. Ge, Z. Li, H. Liu, X. Dai, Y. Zhang, S. Chen, X. Liang, J. Zhang, Self-Supply of O₂ and H₂O₂ by a Nanocatalytic Medicine to Enhance Combined Chemo/Chemodynamic Therapy, *Advanced Science* 6 (2019) 1902137. <https://doi.org/10.1002/advs.201902137>.
- [33] Y. Wang, P.K. Shahi, R. Xie, H. Zhang, A.A. Abdeen, N. Yodsanit, Z. Ma, K. Saha, B.R. Pattnaik, S. Gong, A pH-responsive silica–metal–organic framework hybrid nanoparticle for the delivery of hydrophilic drugs, nucleic acids, and CRISPR-Cas9 genome-editing machineries, *Journal of Controlled Release* 324 (2020) 194–203. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.04.052>.

- [34] K. Jiang, L. Zhang, Q. Hu, Y. Yang, W. Lin, Y. Cui, Y. Yang, G. Qian, A Biocompatible Ti-based metal-organic framework for pH responsive drug delivery, *Mater Lett* 225 (2018) 142–144. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2018.05.006>.
- [35] V.T. Nguyen, P. Doan, D.T. Nguyen, V.-D. Doan, T.P. Dao, V. Plavskii, B.T. Nguyen, N.Q. Tran, Effect of targeting ligand designation of self-assembly chitosan-poloxamer nanogels loaded Paclitacel on inhibiting MCF-7 cancer cell growth, *J Biomater Sci Polym Ed* 33 (2022) 426–442. <https://doi.org/10.1080/09205063.2021.1992587>.
- [36] D.T. Nguyen, V.T. Dinh, L.H. Dang, D.N. Nguyen, B.L. Giang, C.T. Nguyen, T.B.T. Nguyen, L. Van Thu, N.Q. Tran, Dual Interactions of Amphiphilic Gelatin Copolymer and Nanocurcumin Improving the Delivery Efficiency of the Nanogels, *Polymers (Basel)* 11 (2019) 814. <https://doi.org/10.3390/polym11050814>.
- [37] L.H. Dang, T.H.T. Do, T.K.T. Pham, P.T. Ha, T.P. Nguyen, T.P. Dao, N.Q. Tran, Injectable thermogel incorporating reactive oxygen species scavenger and nitric oxide donor to accelerate the healing process of diabetic wounds, *Int J Pharm* 648 (2023) 123576. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123576>.
- [38] H.T. Tran, L.B. Vong, Y. Nishikawa, Y. Nagasaki, Sorafenib-loaded silica-containing redox nanoparticles for oral anti-liver fibrosis therapy, *Journal of Controlled Release* 345 (2022) 880–891. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.04.002>.
- [39] Q.N. Nguyen-Trinh, K.X.T. Trinh, N.-T. Trinh, V.T. Vo, N. Li, Y. Nagasaki, L.B. Vong, A silica-based antioxidant nanoparticle for oral delivery of Camptothecin which reduces intestinal side effects while improving drug efficacy for colon cancer treatment, *Acta Biomater* 143 (2022) 459–470. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.02.036>.
- [40] N.X.D. Mai, H.-V.T. Nguyen, T.M. Phung, T.M. Le, H.T. Nguyen, L.B. Vong, T.L.H. Doan, Development of amine-functionalized porous organosilica nanoparticles as pH-responsive drug delivery system, *J Drug Deliv Sci Technol* 89 (2023) 104995. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104995>.
- [41] T.T. Hoang Thi, V. Du Cao, T.N.Q. Nguyen, D.T. Hoang, V.C. Ngo, D.H. Nguyen, Functionalized mesoporous silica nanoparticles and biomedical applications, *Materials Science and Engineering: C* 99 (2019) 631–656. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.129>.
- [42] N.H. Nguyen, N.-H. Truong-Thi, D.T.D. Nguyen, Y.C. Ching, N.T. Huynh, D.H. Nguyen, Non-ionic surfactants As co-templates to control the mesopore diameter of hollow mesoporous silica nanoparticles for drug delivery applications, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 655 (2022) 130218. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.130218>.

- [43] D.T.D. Nguyen, N.H. Nguyen, N. Truong-Thi, Y.C. Ching, T.P. Nguyen, D.H. Nguyen, Development of liposome capped mesoporous silica nanoparticle for anticancer drug delivery, *Vietnam Journal of Chemistry* 61 (2023) 51–58. <https://doi.org/10.1002/vjch.202300052>.
- [44] N.H. Nguyen, D.L. Tran, N. Truong-Thi, C.K. Nguyen, C.T. Tran, D.H. Nguyen, Simply and effectively control the shell thickness of hollow mesoporous silica nanoparticles by polyethylene glycol for drug delivery applications, *J Appl Polym Sci* 139 (2022) e53126. <https://doi.org/10.1002/app.53126>.
- [45] H.-C. Luu, C.Q. Ngo, N.H. Nguyen, D.L. Tran, D.H. Nguyen, C.K. Nguyen, Polyamidoamine dendrite-tailored mesoporous nanosilica surfaces for high drug loading and controlled release, *Ministry of Science and Technology, Vietnam* 65 (2023) 25–31. [https://doi.org/10.31276/VJSTE.65\(1\).25-31](https://doi.org/10.31276/VJSTE.65(1).25-31).
- [46] L.M. Nguyen, G.T.-Q. Vu, T.-K.-C. Huynh, Q.T.H. Ta, N.H. Nguyen, D.L. Tran, D.H. Nguyen, Rapid synthesis of CuTA/Cur@ZIF-8 multifunctional drug delivery system towards cancer treatment, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 711 (2025) 136321. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2025.136321>.
- [47] N. Parsana, H. Ukani, D.S. Chauhan, O. El Seoud, S. Mehra, A. Kumar, N. Raje, N. Malek, Biocompatible, injectable and self-healable MOF-based anti-freezing eutectogels for higher encapsulation and sustained release of the anticancer drug curcumin, *RSC Pharmaceutics* 1 (2024) 317–332. <https://doi.org/10.1039/D3PM00088E>.
- [48] Q. Wang, J. Chen, J. Ling, H. Zhao, X. Ouyang, N. Wang, Metal-polyphenol network coated photothermal nanocarriers for pH-activated drug delivery, *Mater Today Chem* 35 (2024) 101892. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2023.101892>.
- [49] C. Shan, X. Cui, Z. Gao, M. Li, X. Zhang, M. Ashokkumar, A. Song, J. Cui, Metal-Phenolic Network-Coated Nanoparticles as Stabilizers for the Engineering of Pickering Emulsions with Bioactivity, *ACS Appl Mater Interfaces* 16 (2024) 27988–27997. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c05824>.
- [50] M. Nowak, T.D. Brown, A. Graham, M.E. Helgeson, S. Mitragotri, Size, shape, and flexibility influence nanoparticle transport across brain endothelium under flow, *Bioeng Transl Med* 5 (2020) e10153. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/btm2.10153>.
- [51] C.-H. Lee, J.C. Tang, N.G. Hendricks, B. Anvari, Proteomes of Micro- and Nanosized Carriers Engineered from Red Blood Cells, *J Proteome Res* 22 (2023) 896–907. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.2c00695>.
- [52] S. Salehi, S. Boddohi, M. Adel Ghiass, M. Behmanesh, Microfluidic preparation and optimization of (Kollicoat® IR-b-PCL) polymersome for co-delivery of Nisin-Curcumin in breast cancer application, *Int J Pharm* 660 (2024) 124371. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124371>.

- [53] M. Danaei, M. Dehghankhold, S. Ataei, F. Hasanzadeh Davarani, R. Javanmard, A. Dokhani, S. Khorasani, M.R. Mozafari, Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems, *Pharmaceutics* 10 (2018). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>.
- [54] A. Chinnathambi, S.A. Alharbi, M. Ramar, P. Arulselvan, S. Muthusami, Fabrication of folic acid-embedded aminated drug encapsulated zeolitic imidazolate framework as promising drug delivery system for lung cancer, *J Mater Res* 39 (2024) 1537–1547. <https://doi.org/10.1557/s43578-024-01328-2>.
- [55] H. Namazi, M.R. Moghadam, S. Karimi, A biocompatible drug controlled release system based on β -cyclodextrin crosslinked magnetic lactose/ZIF-8 metal-organic frameworks for cancer treatment, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 703 (2024) 135227. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2024.135227>.
- [56] A. Awadallah-F, F. Hillman, S.A. Al-Muhtaseb, H.-K. Jeong, On the nanogate-opening pressures of copper-doped zeolitic imidazolate framework ZIF-8 for the adsorption of propane, propylene, isobutane, and n-butane, *J Mater Sci* 54 (2019) 5513–5527. <https://doi.org/10.1007/s10853-018-03249-y>.
- [57] Y.A.Y.A. Mohammed, A.M. Abdel-Mohsen, Q.-J. Zhang, M. Younas, L.-B. Zhong, J.-C.E. Yang, Y.-M. Zheng, Facile synthesis of ZIF-8 incorporated electrospun PAN/PEI nanofibrous composite membrane for efficient Cr(VI) adsorption from water, *Chemical Engineering Journal* 461 (2023) 141972. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.141972>.
- [58] M. Ahmad, R. Patel, D.T. Lee, P. Corkery, A. Kraetz, Prerna, S.A. Tenney, D. Nykypanchuk, X. Tong, J.I. Siepmann, M. Tsapatsis, J.A. Boscoboinik, ZIF-8 Vibrational Spectra: Peak Assignments and Defect Signals, *ACS Appl Mater Interfaces* 16 (2024) 27887–27897. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c02396>.
- [59] Y. Gao, F. Tang, J. Zhang, Metal-polyphenol network loaded ZIF-8 for efficient removal of fluoroquinolone antibiotics, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 702 (2024) 134950. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2024.134950>.
- [60] J. Kang, G. Bai, S. Ma, X. Liu, Z. Ma, X. Guo, X. Wang, B. Dai, F. Zhou, X. Jia, On-Site Surface Coordination Complexation via Mechanochemistry for Versatile Metal–Phenolic Networks Films, *Adv Mater Interfaces* 6 (2019) 1801789. <https://doi.org/10.1002/admi.201801789>.
- [61] T.A.G. Ferreira, M. da S. Campelo, D.R. Alves, W.M.B. da Silva, S.M. de Morais, K. Krambrock, N.M.P.S. Ricardo, J.E.S.A. de Menezes, F.L.F. da Silva, S. de O. Pinheiro, M.E.N.P. Ribeiro, Synthesis and characterization of tannic acid–copper complex: A promising anticholinesterase drug, *Polyhedron* 264 (2024) 117213. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2024.117213>.
- [62] X. Liu, H. Yang, J. Ni, X. Zheng, Z. Song, F. Gao, Q. Wang, Copper(II)-Tannic Acid@Cu with In Situ Grown Gold Nanoparticles as a Bifunctional Matrix for

- Facile Construction of Label-Free and Ultrasensitive Electrochemical cTnI Immunosensor, *ACS Appl Bio Mater* 7 (2024) 5258–5267. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c00438>.
- [63] C. Yu, X. Cen, D. Ao, Z. Qiao, C. Zhong, Preparation of thin-film composite membranes with ultrahigh MOFs loading through polymer-template MOFs induction secondary interfacial polymerization, *Appl Surf Sci* 614 (2023) 156186. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2022.156186>.
- [64] C. Guo, P. Zou, Y. Wang, R. Song, Z. Chen, pH-controlled release system based on the super-assembly of tannic acid and Cu²⁺ for metal protection, *J Mol Liq* 389 (2023) 122796. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122796>.
- [65] X. Liu, H. Yang, J. Ni, X. Zheng, Z. Song, F. Gao, Q. Wang, Copper(II)-Tannic Acid@Cu with In Situ Grown Gold Nanoparticles as a Bifunctional Matrix for Facile Construction of Label-Free and Ultrasensitive Electrochemical cTnI Immunosensor, *ACS Appl Bio Mater* 7 (2024) 5258–5267. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c00438>.
- [66] M. Taheri, I. Di Bernardo, A. Lowe, D.R. Nisbet, T. Tsuzuki, Green Full Conversion of ZnO Nanopowders to Well-Dispersed Zeolitic Imidazolate Framework-8 (ZIF-8) Nanopowders via a Stoichiometric Mechanochemical Reaction for Fast Dye Adsorption, *Cryst Growth Des* 20 (2020) 2761–2773. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00129>.
- [67] J. Yang, D. Gao, H. Zhang, Q. Yi, Construction of ZIF-8 and amino functionalized porous ionic liquids for efficient CO₂ capture, *Fuel* 366 (2024) 131351. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2024.131351>.
- [68] M. Saeinasab, S. Iranpour, N. Hosseini-Giv, A.Sh. Saljooghi, M.M. Matin, Tumor-targeted delivery of SNHG15 siRNA using a ZIF-8 nanoplatfrom: Towards a more effective prostate cancer therapy, *Int J Biol Macromol* 259 (2024) 129233. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129233>.
- [69] M. Xu, Y. Hu, W. Ding, F. Li, J. Lin, M. Wu, J. Wu, L.-P. Wen, B. Qiu, P.-F. Wei, P. Li, Rationally designed rapamycin-encapsulated ZIF-8 nanosystem for overcoming chemotherapy resistance, *Biomaterials* 258 (2020) 120308. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120308>.
- [70] P. Chowdhury, P.K.B. Nagesh, E. Hatami, S. Wagh, N. Dan, M.K. Tripathi, S. Khan, B.B. Hafeez, B. Meibohm, S.C. Chauhan, M. Jaggi, M.M. Yallapu, Tannic acid-inspired paclitaxel nanoparticles for enhanced anticancer effects in breast cancer cells, *J Colloid Interface Sci* 535 (2019) 133–148. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.09.072>.
- [71] F. Chen, S. Dong, Z. Wang, J. Xu, R. Xu, J. Wang, Preparation of mixed matrix composite membrane for hydrogen purification by incorporating ZIF-8 nanoparticles modified with tannic acid, *Int J Hydrogen Energy* 45 (2020) 7444–7454. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2019.04.050>.

- [72] C. Wang, J. Zhang, Z. Zhang, G. Ren, D. Cai, One-step conversion of tannic acid-modified ZIF-67 into oxygen defect hollow Co_3O_4 /nitrogen-doped carbon for efficient electrocatalytic oxygen evolution, *RSC Adv* 10 (2020) 38906–38911. <https://doi.org/10.1039/D0RA07696A>.
- [73] W. Jiang, Q. Wang, D. Cui, L. Han, L. Chen, J. Xu, N. Niu, Metal-polyphenol network coated magnetic hydroxyapatite for pH-activated MR imaging and drug delivery, *Colloids Surf B Biointerfaces* 222 (2023) 113076. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.113076>.
- [74] Y. Feng, G. Wang, W. Li, J. Yan, X. Yu, H. Tian, B. Li, Y. Dai, PhotoPyro-Induced cGAS-STING Pathway Activation Enhanced Anti-Melanoma Immunotherapy via a Manganese-Coordinated Nanomedicine, *Adv Healthc Mater* 13 (2024) 2302811. <https://doi.org/10.1002/adhm.202302811>.
- [75] S. Zhou, Y. Su, X. Yang, G. Liang, S. Luo, X. Song, W. Situ, Different molecular structure of zeolite imidazole acid framework with curcumin loading and its antibacterial property, *Food Biosci* 54 (2023) 102874. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.102874>.
- [76] J. Gong, H. Wang, C. Xie, Y. Dai, Y. Wang, W. Guo, A multifunctional injectable hydrogel for boosted diabetic wound healing assisted by Quercetin-ZIF system, *Chemical Engineering Journal* 495 (2024) 153425. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2024.153425>.
- [77] A. Vikal, R. Maurya, P. Patel, S.R. Paliwal, R.K. Narang, G. Das Gupta, B. Das Kurmi, Exploring metal-organic frameworks (MOFs) in drug delivery: A concise overview of synthesis approaches, versatile applications, and current challenges, *Appl Mater Today* 41 (2024) 102443. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2024.102443>.
- [78] I. Abánades Lázaro, X. Chen, M. Ding, A. Eskandari, D. Fairen-Jimenez, M. Giménez-Marqués, R. Gref, W. Lin, T. Luo, R.S. Forgan, Metal–organic frameworks for biological applications, *Nature Reviews Methods Primers* 4 (2024) 42. <https://doi.org/10.1038/s43586-024-00320-8>.
- [79] F. Xing, J. Xu, Y. Zhou, P. Yu, M. Zhe, Z. Xiang, X. Duan, U. Ritz, Recent advances in metal–organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery, *Nanoscale* 16 (2024) 4434–4483. <https://doi.org/10.1039/D3NR05776C>.
- [80] A. Adibifar, M. Salimi, N. Rostamkhani, Z. Karami, A.-H. Agh-Atabay, K. Rostamizadeh, Folic acid-conjugated bovine serum albumin-coated selenium-ZIF-8 core/shell nanoparticles for dual target-specific drug delivery in breast cancer, *Drug Deliv Transl Res* (2024). <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01714-7>.
- [81] S. Liu, Y. Xiong, F. Dong, Cyclodextrin metal–organic framework@ SiO_2 nanocomposites for poorly soluble drug loading and release, *RSC Adv* 14 (2024) 31868–31876. <https://doi.org/10.1039/D4RA04935G>.

- [82] A. Vikal, R. Maurya, P. Patel, S.R. Paliwal, R.K. Narang, G. Das Gupta, B. Das Kurmi, Exploring metal-organic frameworks (MOFs) in drug delivery: A concise overview of synthesis approaches, versatile applications, and current challenges, *Appl Mater Today* 41 (2024) 102443. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2024.102443>.
- [83] D.S.R. Khafaga, M.T. El-Morsy, H. Faried, A.H. Diab, S. Shehab, A.M. Saleh, G.A.M. Ali, Metal–organic frameworks in drug delivery: engineering versatile platforms for therapeutic applications, *RSC Adv* 14 (2024) 30201–30229. <https://doi.org/10.1039/D4RA04441J>.
- [84] W. Cai, W. Zhang, Z. Chen, Magnetic Fe₃O₄@ZIF-8 nanoparticles as a drug release vehicle: pH-sensitive release of norfloxacin and its antibacterial activity, *Colloids Surf B Biointerfaces* 223 (2023) 113170. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113170>.
- [85] Q. Sun, H. Bi, Z. Wang, C. Li, X. Wang, J. Xu, H. Zhu, R. Zhao, F. He, S. Gai, P. Yang, Hyaluronic acid-targeted and pH-responsive drug delivery system based on metal-organic frameworks for efficient antitumor therapy, *Biomaterials* 223 (2019) 119473. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119473>.
- [86] S.A. Butonova, E. V Ikonnikova, A. Sharsheeva, I.Yu. Chernyshov, O.A. Kuchur, I.S. Mukhin, E. Hey-Hawkins, A. V Vinogradov, M.I. Morozov, Degradation kinetic study of ZIF-8 microcrystals with and without the presence of lactic acid, *RSC Adv.* 11 (2021) 39169–39176. <https://doi.org/10.1039/D1RA07089D>.
- [87] D. Wang, Q. Wu, X. Ren, M. Niu, J. Ren, X. Meng, Tunable Zeolitic Imidazolate Framework-8 Nanoparticles for Biomedical Applications, *Small Methods* 8 (2024) 2301270. <https://doi.org/10.1002/smtd.202301270>.
- [88] X. Liu, X. Miao, S. Bo, X. Deng, Z. Zhang, Y. Zheng, Macrophage membrane-coated self-assembled curcumin nanoparticle missile for the treatment of colorectal cancer, *J Drug Deliv Sci Technol* 91 (2024) 105237. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105237>.
- [89] X. Wen, N. Liu, J. Ren, X. Jiao, J. Lv, M.H. Akhtar, H. Qi, J. Zhu, C. Yu, Y. Li, *In situ* synthesis of a functional ZIF-8 nanocomposite for synergistic photodynamic–chemotherapy and pH and NIR-stimulated drug release, *New Journal of Chemistry* 46 (2022) 6966–6970. <https://doi.org/10.1039/D2NJ00082B>.
- [90] R. R., J. K.R., S. S., A.S. Nair, Folic acid grafted aminated zeolitic imidazolate framework (ZIF-8) as pH responsive drug carrier for targeted delivery of curcumin, *J Drug Deliv Sci Technol* 79 (2023) 104098. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.104098>.
- [91] J. Liu, S. Liu, Y. Wu, X. Xu, Q. Li, M. Yang, A. Gong, M. Zhang, R. Lu, F. Du, Curcumin doped zeolitic imidazolate framework nanoplatfroms as

- multifunctional nanocarriers for tumor chemo/immunotherapy, *Biomater Sci* 10 (2022) 2384–2393. <https://doi.org/10.1039/D2BM00149G>.
- [92] H. Luo, M. Chen, F. Song, X. Cai, Y. Yan, T. Li, Songye Li, Y. Li, pH-Sensitive Stimulus Responsive ZIF-8 Composites Nanoparticles Coated with Folic Acid-Conjugated Chitosan for Targeted Delivery of Curcumin, *J Clust Sci* 35 (2024) 1533–1547. <https://doi.org/10.1007/s10876-024-02602-3>.
- [93] Z. Gao, M.H. Mansor, N. Winder, S. Demiral, J. MacInnes, X. Zhao, M. Muthana, Microfluidic-Assisted ZIF-Silk-Polydopamine Nanoparticles as Promising Drug Carriers for Breast Cancer Therapy, *Pharmaceutics* 15 (2023) 1811. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071811>.
- [94] S. Yu, S. Wang, Z. Xie, S. Yu, L. Li, H. Xiao, Y. Song, Hyaluronic acid coating on the surface of curcumin-loaded ZIF-8 nanoparticles for improved breast cancer therapy: An in vitro and in vivo study, *Colloids Surf B Biointerfaces* 203 (2021) 111759. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111759>.
- [95] H. Namazi, M.R. Moghadam, S. Karimi, A biocompatible drug controlled release system based on β -cyclodextrin crosslinked magnetic lactose/ZIF-8 metal-organic frameworks for cancer treatment, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp* 703 (2024) 135227. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2024.135227>.
- [96] S.F. Khalilian, M. Tohidi, B. Rastegari, Synthesis of Biocompatible Nanoporous ZIF-8-Gum Arabic as a New Carrier for the Targeted Delivery of Curcumin, *ACS Omega* 8 (2023) 3245–3257. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06705>.
- [97] E. Frouhar, A. Adibifar, M. Salimi, Z. Karami, N. Shadmani, K. Rostamizadeh, Novel pH-responsive alginate-stabilized curcumin–selenium–ZIF-8 nanocomposites for synergistic breast cancer therapy, *J Drug Target* 32 (2024) 444–455. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2024.2324935>.
- [98] M. Chen, F. Song, N. Wu, H. Luo, X. Cai, Y. Li, Corn-like mSiO₂@ZIF-8 Composite Load with Curcumin for Target Cancer Drug-Delivery System, *ChemistrySelect* 7 (2022) e202204213. <https://doi.org/10.1002/slct.202204213>.