

**BỘ GIÁO DỤC
VÀ ĐÀO TẠO**

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

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



NGUYỄN ĐÌNH TIẾN DŨNG

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VÀ BIẾN
TÍNH VẬT LIỆU LIPOSOME LAI NANO
SILICA XỐP ỨNG DỤNG MANG THUỐC
ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DOXORUBICIN**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ KHOA HỌC VẬT CHẤT

Ngành: Vật liệu cao phân tử và tổ hợp

Mã số: 9 44 01 25

TP. Hồ Chí Minh, Năm 2026

Công trình được hoàn thành tại: Học viện Khoa học và Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Người hướng dẫn khoa học:

Người hướng dẫn khoa học 1: GS.TS. Nguyễn Đại Hải

Người hướng dẫn khoa học 2: GS.TS. Ching Yern Chee

Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Quang Long

Phản biện 2: PGS.TS. Phạm Hữu Thiện

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện, họp tại Viện Công nghệ tiên tiến - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi ... giờ ..', ngày ... tháng ... năm 201....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ
- Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của đề tài: Hiện nay, ung thư là một trong những căn bệnh phổ biến và có tỉ lệ tử vong cao, gây ảnh hưởng lớn đến tính mạng, kinh tế, và chất lượng sống của hàng chục triệu bệnh nhân trên toàn thế giới. Vật liệu mang thuốc nano, mặc dù có nhiều ưu điểm vượt trội so với phương pháp hóa trị liệu truyền thống trong điều trị ung thư, vẫn tồn tại nhiều hạn chế. Việc phát triển các vật liệu lai từ những vật liệu nano điển hình, như nano silica xốp và liposome, đã được chứng minh có thể cải thiện đáng kể các hạn chế đồng thời phát huy ưu điểm của từng loại vật liệu thành phần, từ đó nâng cao khả năng vận chuyển thuốc và hiệu quả điều trị.

2. Mục tiêu của Luận án: Phát triển hệ vận chuyển nano lai đa chức năng dựa trên cấu trúc nano silica xốp - liposome (MSN-LP), được chức hóa bề mặt bằng các polymer tương thích sinh học gắn folate, nhằm nâng cao độ ổn định trong môi trường sinh lý, kiểm soát giải phóng thuốc, và cải thiện hiệu quả kháng ung thư.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn: Đóng góp các vật liệu mang thuốc nano mới MLBF, MLGPF, và MLCPPF có khả năng giữ thuốc, kiểm soát phóng thích thuốc, và xâm nhập tế bào ung thư được cải thiện so với MSN, có triển vọng phát triển thành vật liệu mang thuốc có thể ứng dụng trên lâm sàng trong điều trị ung thư.

4. Bố cục luận án: Luận án có 137 trang bao gồm Mở đầu; Chương 1: Tổng quan; Chương 2: Phương pháp; Chương 3: Kết quả và thảo luận: 3.1. Tổng hợp MSN-Liposome; 3.2. Tổng hợp MSN-Liposome phủ Brij-FA; 3.3. Tổng hợp MSN-Liposome

phủ Gelatin-PEG-FA; 3.4. Tổng hợp MSN-Liposome phủ Chitosan-PEG-FA. 3.5. Thảo luận; Kết luận và kiến nghị. Luận án có 3 bảng, 65 hình, 179 tài liệu tham khảo.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

Trong thập kỷ gần đây, sự bùng nổ của công nghệ nano đã mở ra thế hệ vật liệu mang thuốc mới với tính chất hóa-lý vượt trội, đặc biệt hứa hẹn trong điều trị ung thư. Trong số đó, hạt nano silica xốp (MSN) và liposome (LP) là hai trong số ít những loại vật liệu đã được đưa vào thử nghiệm lâm sàng, với nhiều thế mạnh: MSN có độ bền hóa lý cao, diện tích bề mặt và thể tích lỗ xốp lớn, cho phép nạp đa dạng dược chất, và có thể được tinh chỉnh về mặt kích thước/hình thái để tối ưu phân bố sinh học. Trong khi đó LP có cấu trúc tương tự màng tế bào, có tính tương thích sinh học cao, bao gói tốt thuốc kỵ nước trong lớp lipid kép và cải thiện tương tác với tế bào.

Tuy nhiên, mỗi hệ đơn lẻ đều có một số hạn chế: MSN với lỗ xốp mở có thể rò rỉ thuốc sớm trước khi đến mục tiêu, nhóm chức bề mặt có khả năng gây tan huyết, và có thời gian tồn tại trong hệ tuần hoàn ngắn. LP với bản chất thuần hữu cơ lại dễ mất ổn định trong điều kiện sinh lý. Vì vậy, vật liệu lai MSN-LP (ML) ra đời như một chiến lược tích hợp ưu điểm và khắc phục nhược điểm của hai loại vật liệu kể trên: lớp vỏ LP che phủ trên bề mặt lõi MSN giúp giảm rò rỉ thuốc, duy trì nửa thuốc kéo dài, tăng tương thích sinh học và mở rộng khả năng chức năng hóa bề mặt.

Trên nền vật liệu lai này, lớp phủ polymer tương thích sinh học như polyethylene glycol (PEG), hoặc các copolymer chứa PEG (ví dụ chitosan-PEG, gelatin-PEG) giúp hạn chế opsonin hóa và thực bào, cải thiện độ ổn định keo, giảm kết tụ và kéo dài

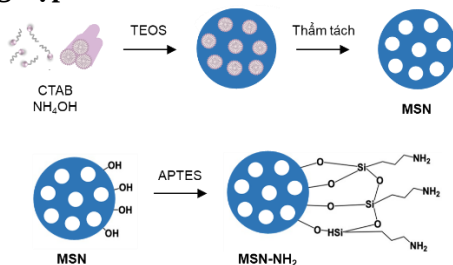
thời gian tồn tại trong hệ tuần hoàn. Đồng thời, việc gắn tác nhân hướng đích folic acid (FA) cho phép nhận diện thụ thể folate (FR) thường bộc lộ cao trên nhiều dòng tế bào ung thư, giúp tăng hiệu lực gây độc chọn lọc trên khối u. Ngoài ra, ML còn cung cấp khả năng kiểm soát phóng thích nhạy pH: màng lipid kép và lớp polymer có thể được thiết kế để ổn định ở pH sinh lý (7.4), hạn chế nhả thuốc sớm trong tuần hoàn, nhưng đáp ứng mạnh ở môi trường vi khối u hoặc nội bào ($\text{pH} \approx 5.0-6.5$).

Trên cơ sở đó, nghiên cứu về tổng hợp, biến tính bề mặt vật liệu lai MSN-LP, phủ polymer tương thích sinh học và gắn tác nhân hướng đích, cùng đánh giá cơ chế phóng thích nhạy pH và hiệu quả kháng ung thư *in vitro*, mang ý nghĩa khoa học và thực tiễn rõ rệt cho phát triển hệ mang thuốc nano thông minh hướng tới ứng dụng trong điều trị ung thư.

CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP

2.1. Các phương pháp tổng hợp

2.1.1. Tổng hợp MSN-NH₂

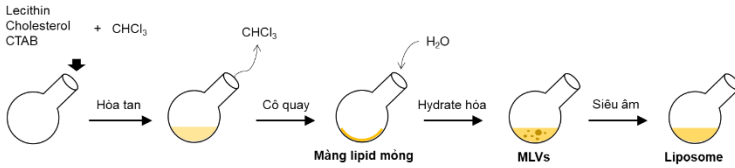


Hình 2.1. Quy trình tổng hợp MSN-NH₂

2.1.2. Tổng hợp LP

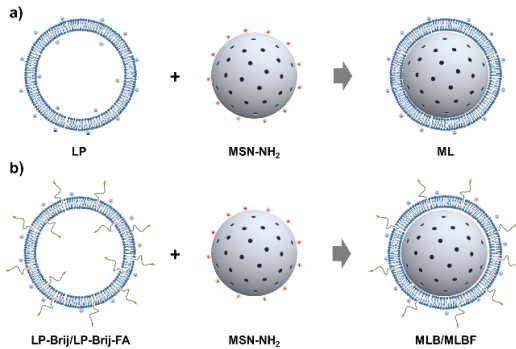
Liposome (LP) được tổng hợp bằng phương pháp hydrat hóa màng lipid mỏng kết hợp với đồng nhất hóa bằng siêu âm.

LP-Brij và LP-Brij-FA được tổng hợp bằng phương pháp tương tự, nhưng thêm Brij hoặc Brij-FA vào thành phần ban đầu.



Hình 2.2. Quy trình tổng hợp LP

2.1.3. Tổng hợp ML, MLB, và MLBF

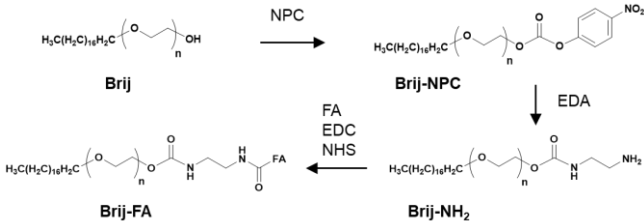


Hình 2.3. Quy trình tổng hợp ML (a), và MLB / MLBF (b)

ML, MLB, và MLBF được tổng hợp bằng cách kết hợp MSN-NH₂ với LP, LP-Brij, hoặc LP-Brij-FA (một cách tương ứng), khuấy từ, sau đó siêu âm. Sản phẩm được làm sạch bằng ly tâm.

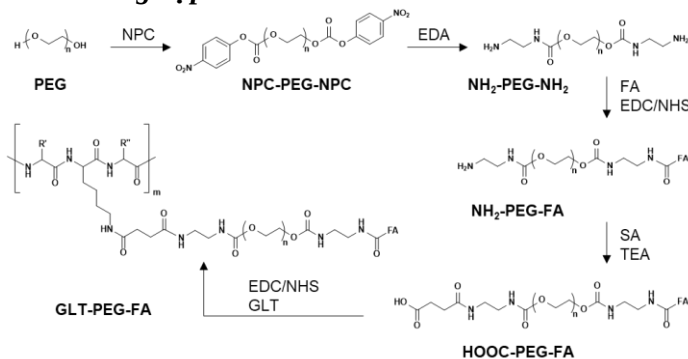
2.1.4. Tổng hợp copolymer

2.1.4.1. Tổng hợp Brij-FA



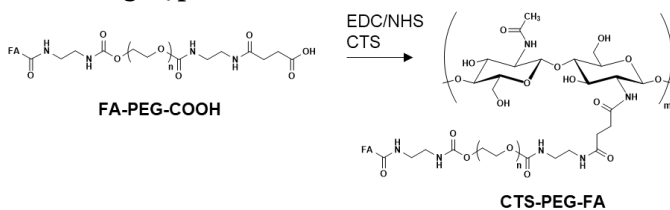
Hình 2.4. Sơ đồ phản ứng tổng hợp Brij-FA

2.1.4.2. Tổng hợp Gelatin-PEG-FA



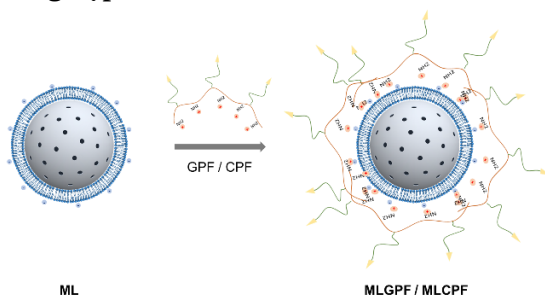
Hình 2.5. Sơ đồ phản ứng tổng hợp GLT-PEG-FA

2.1.4.3. Tổng hợp Chitosan-PEG-FA



Hình 2.6. Sơ đồ phản ứng tổng hợp CTS-PEG-FA

2.1.5. Tổng hợp MLGPF và MLCPF



Hình 2.7. Quy trình tổng hợp MLGPF và MLCPF

2.2. Phương pháp phân tích

Cấu trúc hóa học của copolymer được chứng minh bằng phổ NMR và FT-IR. Kích thước hạt của vật liệu nano được xác định bằng DLS, SEM, TEM. Thế zeta được xác định bằng DLS. Cấu trúc hóa học được chứng minh bằng FT-IR, EDX. Tính chất nhiệt được phân tích bằng TGA. Nồng độ thuốc được xác định bằng phương pháp trắc quang, sử dụng máy đọc đĩa ELISA.

2.3. Nang hóa và phóng thích thuốc

2.3.1. Nang hóa DOX

Doxorubicin (DOX) được nạp vào MSN-NH₂ bằng phương pháp khuếch tán trong dung môi nước, ly tâm ở 10.000 vòng/phút trong 30 phút. Phần dịch được dùng để xác định lượng thuốc dư bằng phương pháp trắc quang tại bước sóng 490 nm.

2.3.2. Phóng thích thuốc

Hồ sơ phóng thích thuốc được đánh giá bằng phương pháp thẩm tách trong hai môi trường pH 7.4 và pH 5.5. Lấy mẫu để xác định nồng độ thuốc tại 1, 3, 6, 12, 24, 48, và 72 giờ.

2.4. Độ tính tế bào và xâm nhập tế bào

Độc tính tế bào được đánh giá trên dòng tế bào ung thư cổ tử cung HeLa bằng phương pháp MTT. Xâm nhập tế bào được thử nghiệm bằng phương pháp nạp chất đánh dấu huỳnh quang.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tổng hợp MSN-LP

3.1.1. Tổng hợp MSN-NH₂

MSN đã được tổng hợp thành công với kích thước động học 139.9 nm, thế zeta -25.9 mV. Sau khi biến tính bề mặt với APTES, MSN-NH₂ thu được có kích thước động học tăng lên đến 153.2 nm. Do khả năng proton hóa của các nhóm chức amine, thế zeta từ -25.9 mV chuyển thành +42.2 mV.

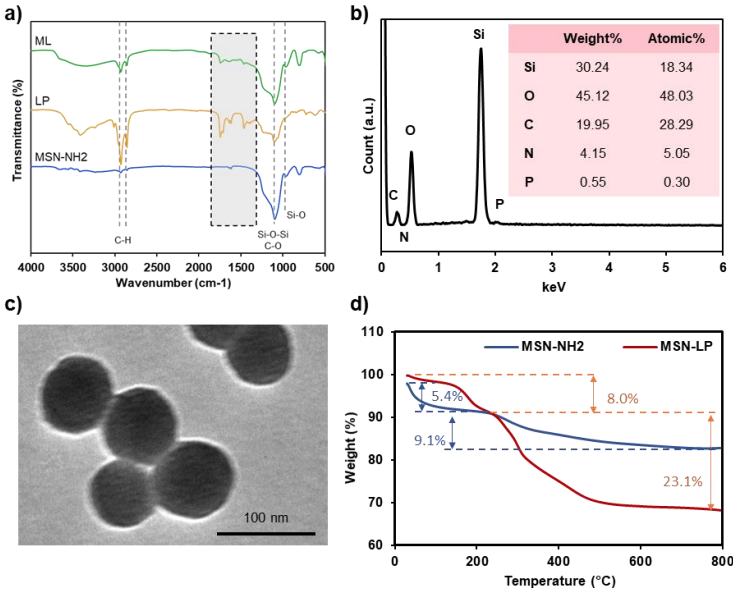
3.1.2. Tổng hợp LP

LP tổng hợp được có độ đơn phân tán cao, với kích thước động học 154.8 ± 1.4 nm, thế zeta -63.2 ± 1.2 mV.

3.1.3. Tổng hợp ML

ML đã được tổng hợp thành công bằng phương pháp trộn kết hợp siêu âm, với kích thước hạt tăng từ 153.2 nm đến 178 nm, thế zeta thay đổi từ +42.2 mV thành -38.2 mV.

3.1.4. Đánh giá tính chất hóa lý của ML



Hình 3.1. Phổ FT-IR của MSN-NH₂, LP, và ML (a). Phổ EDX (b) và ảnh TEM (c) của ML. Giảm đồ TGA của MSN-NH₂ và ML (d)

Phổ FTIR của ML thể hiện các đỉnh đặc trưng của cả MSN-NH₂ và các thành phần lipid (**Hình 3.1a**). Các đỉnh nổi bật bao gồm dao động kéo giãn bất đối xứng Si–O–Si tại 1096 cm^{-1} , dao

động uốn Si–O–Si tại 802 cm^{-1} và dao động kéo giãn Si–O tại 964 cm^{-1} . Các tín hiệu tại 1743 cm^{-1} (dao động kéo giãn C=O của este), 1634 cm^{-1} (C=C) và 1467 cm^{-1} (dao động lắc của nhóm CH_2) được quy cho lớp màng lipid kép.

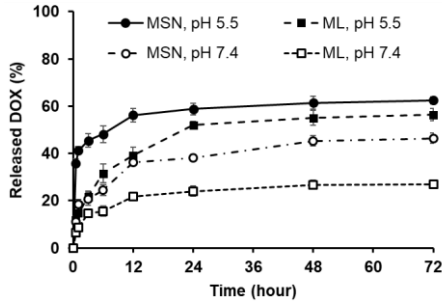
Phổ EDX của ML cho thấy sự hiện diện của các nguyên tố cấu thành lớp màng lipid kép của LP bao phủ bề mặt, với 28.29% carbon, 48.03% oxy, 5.05% nitơ và 0.30% phospho (**Hình 3.1b**). Bên cạnh đó, phần trăm nguyên tử của silica đã giảm từ 29,89% (trong MSN) xuống còn 18,34%, cho thấy bề mặt của các hạt MSN đã được bao phủ bởi LP.

Đối với mẫu MSN-NH₂, sự suy giảm khối lượng khoảng 5.4% tại 200 °C có thể do sự mất ẩm, sự suy giảm khối lượng thêm 9.1% ở 800 °C có thể là do sự phân hủy của các nhóm chức amine. Đối với mẫu ML, sự mất khối lượng 8.0% cũng xảy ra ở 200 °C tương tự như MSN-NH₂. Sự suy giảm khối lượng 23.1% tại 800 °C được cho là do sự phân hủy của lớp LP bao phủ trên bề mặt. Những kết quả trên đã góp phần chứng minh sự bao phủ thành công của LP trên các hạt MSN (**Hình 3.1d**).

Ảnh TEM cho thấy vật liệu lai ML có dạng hình cầu, kích thước hạt đồng đều khoảng 60-90 nm (**Hình 3.1c**).

3.1.5. Nạp và phóng thích thuốc

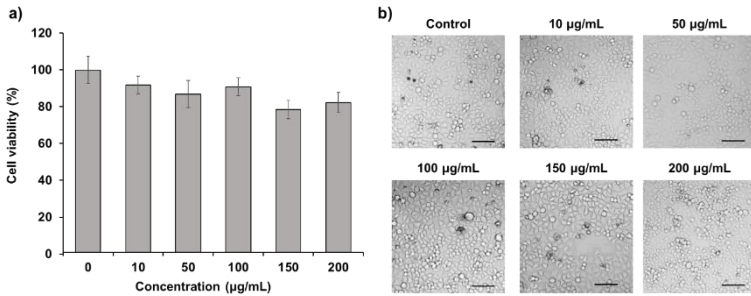
Hiệu suất nạp thuốc (EE) và hàm lượng thuốc (LC) khi nạp DOX vào ML lần lượt đạt $60.3 \pm 2.5\%$ và $11.1 \pm 0.7\%$. Cả MSN-NH₂ và ML đều thể hiện tốc độ giải phóng thuốc trong môi trường pH 5.5 cao hơn so với pH 7.4. Bên cạnh đó, ML có tốc độ giải phóng thuốc thấp hơn so với MSN-NH₂ ở cùng thời điểm.



Hình 3.2. Hồ sơ phóng thích thuốc DOX của DOX@MSN-NH₂ và DOX@ML trong PBS pH 5.5 và pH 7.4

3.1.6. Độ tính tế bào

ML không gây độc đối với tế bào HeLa ở nồng độ lên đến 200 $\mu\text{g/mL}$, với tỷ lệ sống sót của tế bào trên 80%.



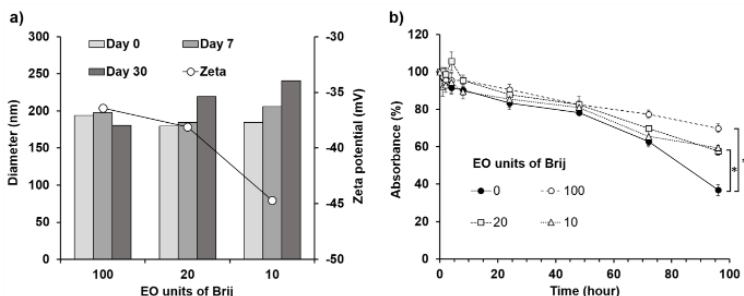
Hình 3.3. Độ tính tế bào (a) và ảnh hiển vi (b) của ML. Thanh kích thước 100 μm

3.2. Tổng hợp MSN-LP phủ Brij-FA

3.2.1. Tổng hợp ML phủ Brij

LP được phủ Brij (LB) với các tỉ lệ và loại Brij khác nhau có kích thước hạt dao động trong khoảng 140–180 nm. LB chứa 5–30% Brij có độ ổn định tốt; tuy nhiên tỉ lệ Brij 40% gây kết tụ.

3.2.1.1. Khảo sát các loại Brij



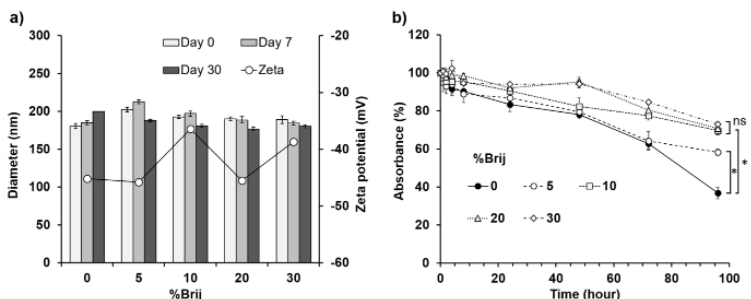
Hình 3.4. Kích thước hạt và thế zeta sau 30 ngày bảo quản (a) và độ ổn định trong môi trường FBS (b) của các mẫu MLB sử dụng các loại Brij khác nhau. (*) $p < 0.05$

Sự gia tăng độ dài chuỗi Brij từ 10 đến 20 và 100 đơn vị PEO dẫn đến sự tăng nhẹ kích thước hạt MLB từ 184.4 nm đến 179.7 nm và 194.2 nm, thế zeta tăng từ -44.7 mV lên -38.1 mV và -36.4 mV. Sau 30 ngày, kích thước hạt của MLB100 hầu như không thay đổi, trong khi kích thước của MLB10 và MLB20 tăng lên đến 240.4 nm và 219.3 nm. Sự có mặt của Brij làm tăng độ ổn định của hệ trong môi trường FBS, trong đó MLB100 chứa Brij với 100 đơn vị PEO có độ ổn định tốt nhất (**Hình 3.4**).

3.2.1.2. Khảo sát tỉ lệ Brij

Sự hiện diện của Brij làm tăng kích thước hạt của MLB từ 180.6 nm (0% Brij) lên 202.6 nm (5% Brij). Khi tăng tỷ lệ Brij lên 10, 20 và 30%, kích thước hạt giảm xuống lần lượt là 192.6 nm, 190.2 nm và 188.9 nm. Tăng tỉ lệ Brij giúp tăng độ ổn định của MLB trong FBS, tuy nhiên khi tăng tỉ lệ Brij từ 10% đến 30%, độ ổn định không có sự cải thiện đáng kể (**Hình 3.5**).

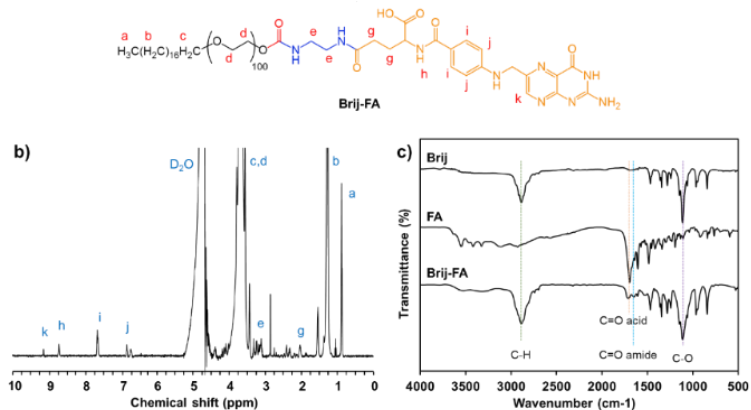
Từ các kết quả phân tích trên, Brij với 100 đơn vị PEO được lựa chọn và được liên hợp với FA.



Hình 3.5. Kích thước hạt và thế zeta sau 30 ngày bảo quản (a) và độ ổn định trong môi trường FBS (b) của các mẫu MLB sử dụng các tỉ lệ Brij khác nhau. (*) $p < 0.05$

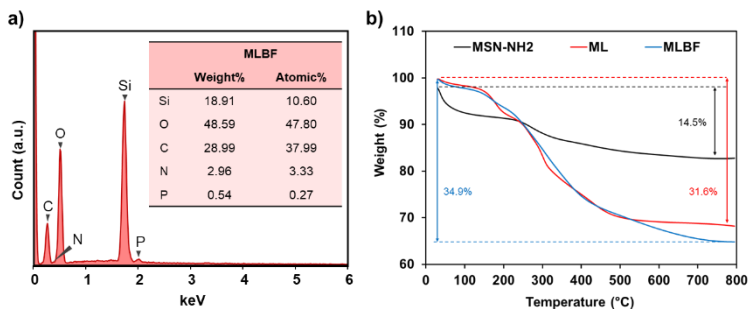
3.2.2. Tổng hợp Brij-FA

Brij-FA đã được tổng hợp thành công, được chứng minh bằng các tín hiệu đặc trưng trên phổ $^1\text{H-NMR}$ và FT-IR (**Hình 3.6**).



Hình 3.6. Cấu trúc hóa học của Brij-FA (a). Phổ $^1\text{H-NMR}$ của Brij-FA (b). Phổ FT-IR của Brij, FA, và Brij-FA (c)

3.2.3. Tổng hợp ML phủ Brij-FA



Hình 3.7. Phổ EDX của MLBF (a). Giải đồ TGA của MSN-NH₂, ML, và MLBF (b)

Các hạt nano ML được phủ Brij-FA (MLBF) đã được tổng hợp thành công, đường kính thủy động học đạt 191.8 ± 3.2 nm, thế zeta -24.4 mV. Ảnh SEM và TEM cho thấy các hạt nano MLBF có hình cầu, kích thước khoảng 60–90 nm.

Phổ EDX của MLBF cho thấy hàm lượng silic theo phần trăm khối lượng đạt 10.06%, thấp hơn so với ML (19.65%), trong khi hàm lượng carbon lại cao hơn đáng kể (37.99% so với 28.73% ở ML). Sự thay đổi này cho thấy sự hiện diện của lớp phủ Brij-FA bên ngoài lớp LP (**Hình 3.7a**)

Kết quả TGA cho thấy tại 800 °C, độ giảm khối lượng của MSN-NH₂, ML, và MLBF lần lượt là 14.5%, 31.6%, và 34.9%. Tỷ lệ giảm khối lượng của MLBF cao hơn so với ML, có thể được quy cho sự phân hủy nhiệt của các phân tử Brij-FA bên ngoài lớp LP, góp phần xác nhận sự hiện diện của lớp vỏ Brij-FA (**Hình 3.7b**).

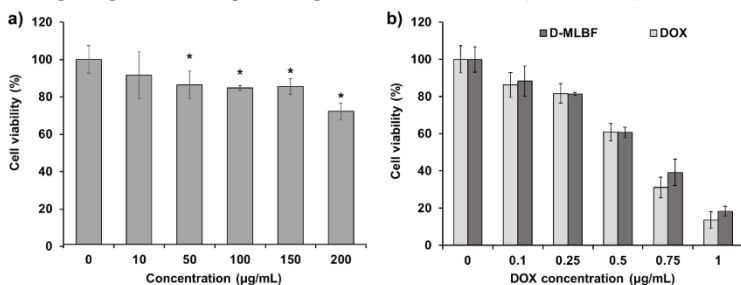
3.2.4. Nạp và phóng thích thuốc

MLBF nạp DOX đạt $EE = 58.4 \pm 2.9\%$, $LC = 10.45 \pm 0.2\%$. MLGPF mang DOX thể hiện khả năng kiểm soát phóng thích

thuốc nhạy pH, với lượng DOX giải phóng sau 72 giờ chỉ 25.26% ở pH 7.4 và đạt 49.74% ở pH 5.5.

3.2.5. Độc tính tế bào

MLBF có tính tương thích sinh học tốt và không gây độc tế bào trong khoảng nồng độ từ 10–200 $\mu\text{g/mL}$, với tỉ lệ tế bào sống trên 80%. MLBF mang DOX thể hiện độc tính tế bào trên dòng tế bào ung thư HeLa không khác biệt thống kê so với DOX tự do ở cùng nồng độ, cho thấy MLBF mang DOX vẫn duy trì hiệu quả chống ung thư tương đương với thuốc tự do (**Hình 3.8**).



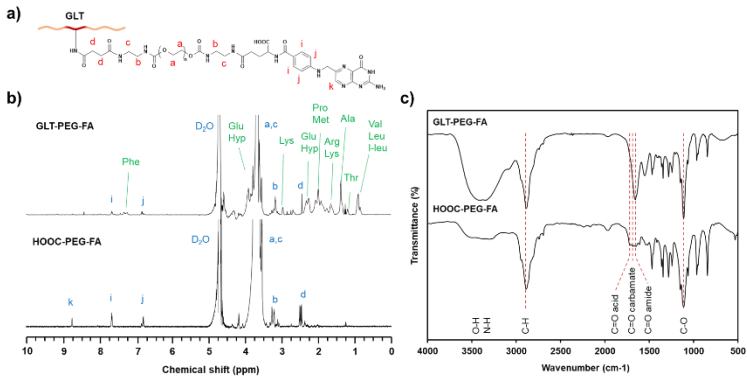
Hình 3.8. Độc tính tế bào *in vitro* của MLBF (a), DOX tự do và DOX@MLBF (b) trên dòng tế bào HeLa sau 48 giờ

3.2.6. Xâm nhập tế bào

Các tế bào được xử lý với DiO-MLBF thể hiện cường độ huỳnh quang cao hơn rõ rệt so với các tế bào xử lý bằng DiO-ML, cho thấy việc chức năng hóa Brij-FA giúp cải thiện đáng kể khả năng xâm nhập tế bào.

3.3. Tổng hợp MSN-LP phủ GLT-PEG-FA

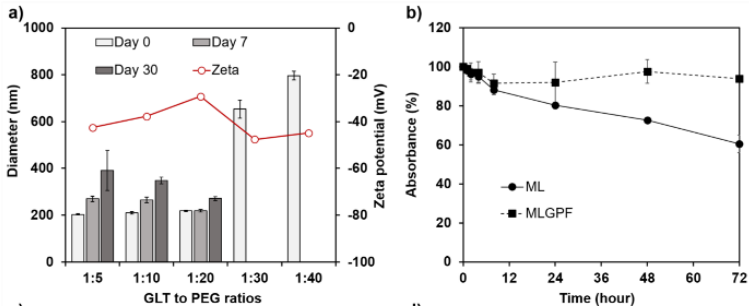
3.3.1. Tổng hợp GLT-PEG-FA



Hình 3.9. Cấu trúc hóa học của GPF (a). Phổ ^1H -NMR (b) và FT-IR (c) của HOOC-PEG-FA và GPF (c)

GLT-PEG-FA (GPF) đã được tổng hợp thành công, được chứng minh bằng các kết quả phổ ^1H -NMR và FT-IR (Hình 3.9).

3.3.2. Tổng hợp ML phủ GLT-PEG-FA



Hình 3.10. Độ ổn định của MLGPF với các tỷ lệ GLT:PEG (a) và độ ổn định của ML và MLGPF trong môi trường FBS (b)

Tỉ lệ ML:GPF, nồng độ GPF, và tỉ lệ gắn PEG trên GPF đều có ảnh hưởng đến độ ổn định và kích thước hạt của sản phẩm MLGPF. Kết quả khảo sát cho thấy ở tỉ lệ ML:GPF = 1:3 và nồng độ GPF = 2000 $\mu\text{g/mL}$ thu được MLGPF có kích thước hạt nhỏ nhất (218.8 ± 2.7 nm). Ở các tỉ lệ gắn PEG trên GPF (GPF:PEG)

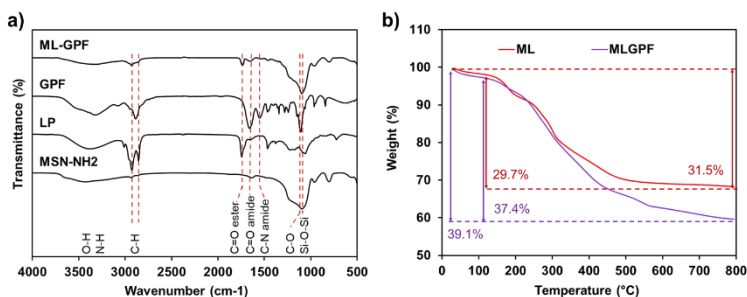
= 1:30 và 1:40, kích thước hạt của MLGPF rất lớn, trên 600 nm. Ở các tỉ lệ GPF:PEG = 1:5, 1:10, và 1:20, MLGPF thu được có kích thước thay đổi không đáng kể trong khoảng 203.5-218.8 nm. Sau 30 ngày, MLGPF với tỉ lệ GPF:PEG 1:20 có sự thay đổi kích thước hạt nhỏ hơn MLGPF với hai tỉ lệ còn lại (**Hình 3.10a**).

MLGPF với lớp phủ polymer có độ ổn định trong môi trường FBS cao hơn so với ML sau 72 giờ (**Hình 3.10b**).

3.3.3. Tính chất hóa lý của MLGPF

Lớp phủ LP và GPF trong cấu trúc của MLGPF được chứng minh bởi tín hiệu FT-IR của LP tại 1747 cm^{-1} và của GPF tại 1654 cm^{-1} (**Hình 3.11a**).

Kết quả TGA cho thấy tại $800\text{ }^{\circ}\text{C}$, độ giảm khối lượng của ML và MLGPF lần lượt là 31.5%, và 39.1%. Tỉ lệ giảm khối lượng của MLGPF cao hơn so với ML, có thể được quy cho sự phân hủy nhiệt của các phân tử GPF bên ngoài lớp LP, góp phần xác nhận sự hiện diện của lớp vỏ GPF (**Hình 3.11b**).

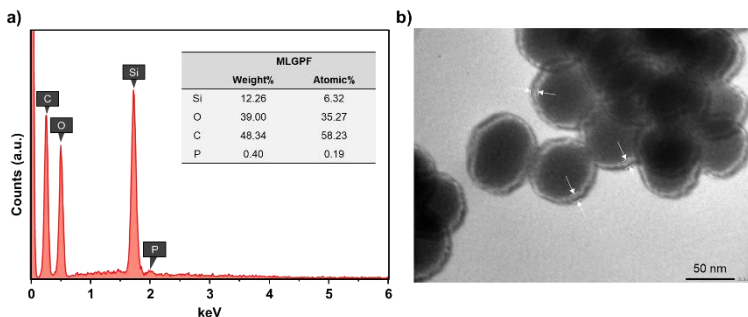


Hình 3.11. Phổ FT-IR của MSN-NH₂, GPF, LP, và ML-GPF

(a). Giảm đồ TGA của ML và MLGPF (b)

Phổ EDX của MLGPF cho thấy tỉ lệ của silic và oxy lần lượt là 6.32% và 35.27%, thấp hơn so với các giá trị tương ứng của ML (18.31% và 49.60%). Ngược lại, hàm lượng carbon trong

MLGPF cao hơn đáng kể (58.23% so với 26.63%), chứng minh sự hiện diện của GPF trên bề mặt hạt (**Hình 3.12a**)



Hình 3.12. Phổ EDX (a và c), và bản đồ nguyên tố (b và d) của ML và MLGPF

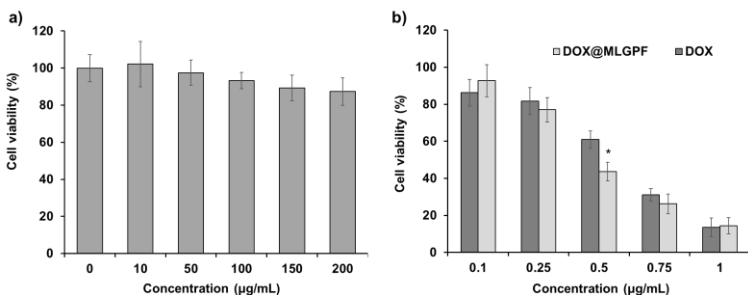
Kết quả TEM cho thấy MLGPF có hình dạng cầu, với kích thước khoảng 60-90 nm (**Hình 3.12b**).

3.3.4. Nạp và phóng thích thuốc

MLGPF nạp DOX đạt $EE = 52.5 \pm 1.6\%$, $LC = 9.82 \pm 0.4\%$. MLGPF mang DOX thể hiện khả năng kiểm soát phóng thích thuốc nhạy pH, với lượng DOX giải phóng sau 72 giờ chỉ 23.3% ở pH 7.4 và đạt 44.3% ở pH 5.5.

3.3.5. Độc tính tế bào

MLGPF có tính tương thích sinh học tốt và không gây độc tế bào trong khoảng nồng độ từ 10–200 $\mu\text{g/mL}$, với tỉ lệ tế bào sống trên 80%. MLGPF mang DOX thể hiện độc tính tế bào trên dòng tế bào ung thư HeLa cao hơn DOX tự do với $IC_{50} = 0.47 \mu\text{g/mL}$ so với 0.67 $\mu\text{g/mL}$ (**Hình 3.13**).



Hình 3.13. Độc tính tế bào *in vitro* của MLGPF (a), DOX tự do và DOX@MLGPF (b) trên dòng tế bào HeLa sau 48 giờ

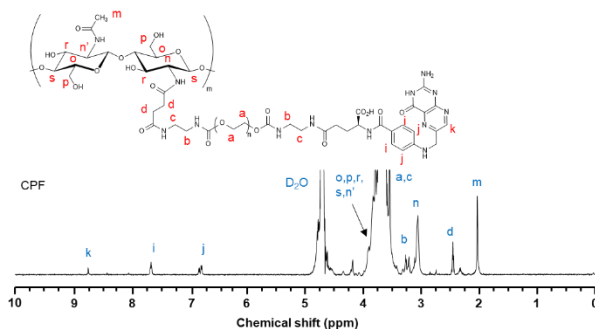
3.3.6. Xâm nhập tế bào

Các tế bào được xử lý với DiO-MLGPF thể hiện cường độ huỳnh quang cao hơn rõ rệt so với các tế bào xử lý bằng DiO-ML, cho thấy việc chức năng hóa GPF giúp cải thiện đáng kể khả năng xâm nhập tế bào.

3.4. Tổng hợp MSN-LP phủ CTS-PEG-FA

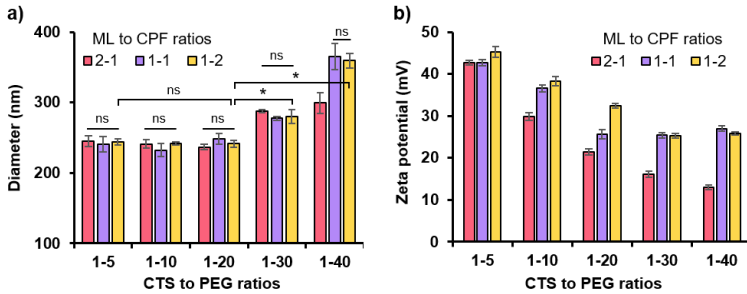
3.4.1. Tổng hợp CTS-PEG-FA

CTS-PEG-FA (CPF) đã được tổng hợp thành công, được chứng minh bằng các kết quả phổ $^1\text{H-NMR}$ (**Hình 3.14**).



Hình 3.14. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của CPF

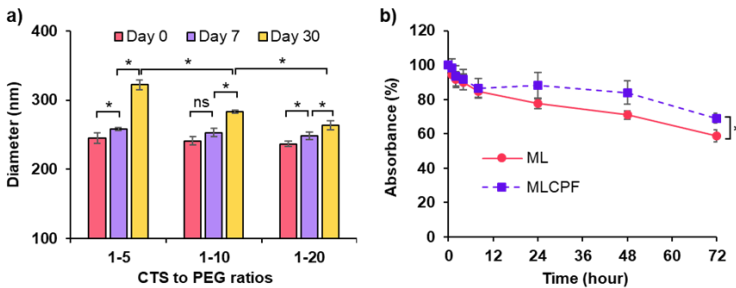
3.4.2. Tổng hợp ML phủ CPF



Hình 3.15. Kích thước hạt (a) và thế zeta (b) của MLCPF với các tỷ lệ ML:CPF và các tỷ lệ CTS:PEG

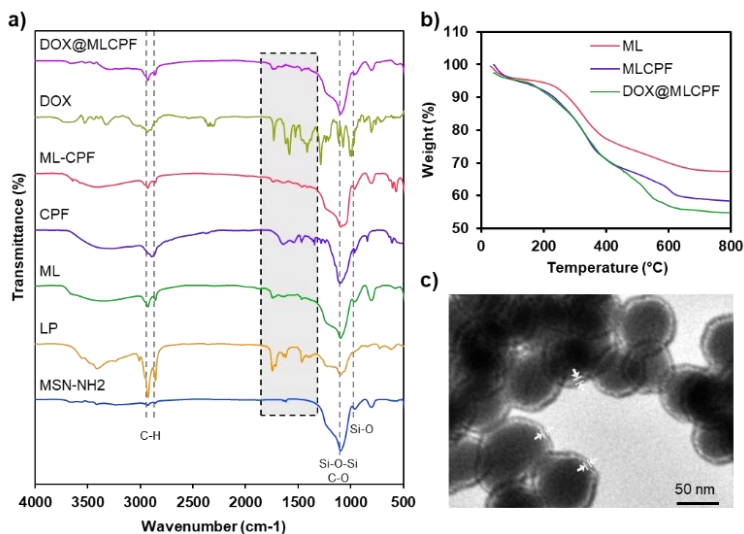
Tăng tỉ lệ CPF làm tăng nhẹ kích thước hạt và tăng thế zeta của MLCPF (**Hình 3.15**).

Kích thước hạt của MLCPF thay đổi không đáng kể ở tỉ lệ PEG thấp (1:5 đến 1:20) nhưng tăng lên rõ rệt ở các tỷ lệ PEG cao hơn (1:30 và 1:40). Ngược lại, thế zeta giảm dần khi tỉ lệ PEG tăng (**Hình 3.15**). Sau 30 ngày, MLCPF có tỉ lệ GLT:PEG 1:20 có độ tăng kích thước thấp hơn so với các tỉ lệ 1:5 và 1:10. MLCPF với lớp phủ polymer có độ ổn định trong môi trường FBS cao hơn so với ML sau 72 giờ (**Hình 3.16**).



Hình 3.16. Kích thước hạt của MLCPF sau 30 ngày (a). Độ ổn định của ML và MLCPF trong FBS (b)

3.4.3. Tính chất hóa lý của MLCPF



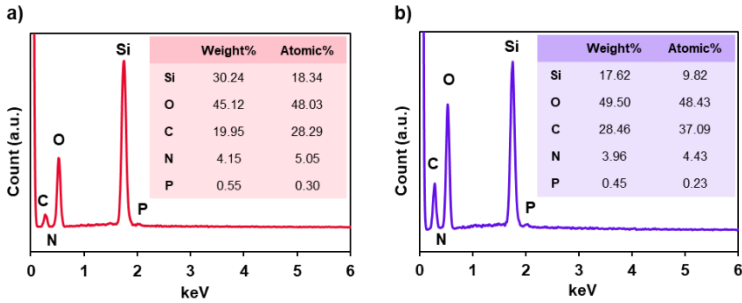
Hình 3.17. Phổ FT-IR của MLCPF và các tiền chất (a). Giảm đồ TGA của MLCPF và ML (b). Ảnh TEM của MLCPF (c)

Lớp phủ LP và CPF trong cấu trúc của MLCPF được chứng minh bởi tín hiệu FT-IR của LP tại 1743 cm^{-1} và sự tăng cường tín hiệu tại 1631 cm^{-1} được cho là tín hiệu của CPF (**Hình 3.17a**).

Kết quả TGA cho thấy tại $800\text{ }^{\circ}\text{C}$, độ giảm khối lượng của ML và MLCPF lần lượt là 32.6%, và 41.6%. Tỷ lệ giảm khối lượng của MLCPF cao hơn so với ML, có thể được quy cho sự phân hủy nhiệt của các phân tử CPF bên ngoài lớp LP, góp phần xác nhận sự hiện diện của lớp vỏ CPF (**Hình 3.17b**).

Ảnh TEM cho thấy MLCPF có hình cầu, kích thước hạt khoảng 60-90 nm. Trên bề mặt hạt quan sát thấy một lớp phủ với độ dày khoảng 5 nm, được cho là lớp CPF (**Hình 3.17c**).

Phổ EDX cho thấy sự suy giảm tín hiệu vô cơ của Si và sự gia tăng tín hiệu hữu cơ của C và O của MLCPF so với ML, chứng minh CPF đã được phủ thành công lên bề mặt ML (**Hình 3.18**).



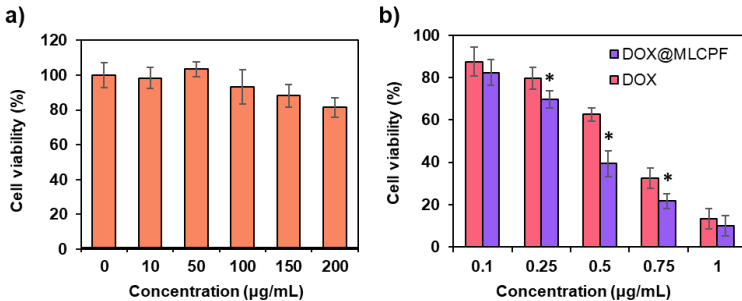
Hình 3.18. Phổ EDX của ML (a) và MLCPF (b)

3.4.4. Nạp và phóng thích thuốc

MLCPF nạp DOX đạt EE = 59.5, LC = 9.7%. MLCPF mang DOX thể hiện khả năng kiểm soát phóng thích thuốc nhạy pH.

3.4.5. Độc tính tế bào

MLCPF có tính tương thích sinh học tốt và không gây độc tế bào trong khoảng nồng độ từ 10–200 $\mu\text{g/mL}$, với tỉ lệ tế bào sống trên 80%. MLCPF mang DOX thể hiện độc tính tế bào trên dòng tế bào ung thư HeLa cao hơn DOX tự do với $\text{IC}_{50} = 0.41 \mu\text{g/mL}$ so với 0.60 $\mu\text{g/mL}$ (Hình 3.19).



Hình 3.19. Độc tính tế bào *in vitro* của MLCPF (a), DOX tự do và DOX@MLGPF (b) trên dòng tế bào HeLa sau 48 giờ

3.4.6. Xâm nhập tế bào

Các tế bào được xử lý với DiO-MLCPF thể hiện cường độ huỳnh quang cao hơn rõ rệt so với các tế bào xử lý bằng DiO-ML, cho thấy việc chức năng hóa CPF giúp cải thiện đáng kể khả năng xâm nhập tế bào.

3.5. Thảo luận

3.5.1. So sánh tính chất hóa lý

Kích thước thủy động học tăng dần theo thứ tự: ML (178 nm) < MLBF (191.8 nm) < MLGPF (218.6 nm) < MLCPF (236.7 nm). Sự gia tăng này tỷ lệ thuận với khối lượng phân tử của các tác nhân chức hóa (từ chuỗi ngắn Brij-FA đến các đại phân tử GPF và CPF). Tất cả các hệ đều nằm trong khoảng kích thước tối ưu (50–300 nm) cho dẫn truyền thuốc ung thư. Về điện thế zeta, vật liệu ML mang điện tích âm lớn (-38.2 mV), sau khi chức hóa với Brij-FA và GPF, thế zeta âm giảm xuống (lần lượt còn -24.4 mV và -29.2 mV) do hiệu ứng che lấp của lớp PEG. Đặc biệt, ở vật liệu MLCPF có sự đảo điện tích từ âm sang dương (+21.4 mV), chứng minh sự bao phủ hoàn toàn của lớp CPF.

Kết quả TGA tại 800 °C xác nhận sự hình thành các cấu trúc đa lớp. Sau khi loại bỏ lượng nước hấp phụ (khoảng 5.4%), độ giảm khối lượng của MSN-NH₂ là 7.6%. Chỉ số này tăng đáng kể ở hệ ML (26.1%). Đối với các hệ chức hóa, khối lượng mất đi tiếp tục tăng từ MLBF (28.8%) đến MLGPF (33.7%) và đạt cao nhất ở MLCPF (36.2%). Xu hướng tăng dần theo thứ tự MSN-NH₂ < ML < MLBF < MLGPF < MLCPF hoàn toàn tương thích với dữ liệu kích thước hạt, khẳng định sự hiện diện của các đại phân tử trên bề mặt vật liệu.

3.5.2. Mang và phóng thích thuốc

Hệ ML đạt hiệu suất nạp (EE) và hàm lượng nạp (LC) cao nhất (60% và 11%). Các hệ chức hóa polymer có EE thấp hơn (52–58%) do thất thoát qua các bước biến tính. Tất cả các hệ lai đều đáp ứng pH tốt: tại pH 7.4, tỷ lệ rò rỉ thuốc thấp (23–26%). Tại pH 5.5, lượng thuốc phóng thích tăng mạnh (50–60%) do sự biến đổi cấu trúc lớp lipid. Đặc biệt, hệ MLCPF giải phóng nhanh nhất nhờ sự proton hóa các nhóm amine gây trương nở lớp vỏ polymer.

3.5.3. Độc tính tế bào

Các vật liệu ML, MLBF, MLGPF, và MLCPF đều có tính tương thích sinh học cao với tỉ lệ tế bào sống trên 80% trong khoảng nồng độ 10–200 $\mu\text{g/mL}$. Độc tính đối với tế bào ung thư phụ thuộc vào nồng độ, trong đó giá trị IC_{50} cho thấy sự khác biệt rõ rệt về hiệu quả gây độc. DOX@MLBF ($\text{IC}_{50} = 0.625 \mu\text{g/mL}$) có hoạt tính mạnh hơn DOX@ML ($\text{IC}_{50} = 0.738 \mu\text{g/mL}$) nhờ được gắn folic acid giúp tăng cường khả năng nhập bào qua con đường thụ thể. Đáng chú ý, DOX@MLGPF ($\text{IC}_{50} = 0.450 \mu\text{g/mL}$) và DOX@MLCPF ($\text{IC}_{50} = 0.410 \mu\text{g/mL}$) cho hiệu quả diệt tế bào vượt trội so với DOX tự do ($\text{IC}_{50} = 0.585 \mu\text{g/mL}$). Kết quả này là do tác động cộng hưởng: lớp vỏ GPF chứa trình tự peptide RGD giúp liên kết đặc hiệu với thụ thể integrin, trong khi lớp CPF mang điện tích dương tạo lực hút tĩnh điện mạnh với màng tế bào. Việc biến tính bề mặt, đặc biệt là hệ MLCPF, đã tối ưu hóa nồng độ thuốc tại đích và nâng cao đáng kể hiệu quả diệt ung thư.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. Đã tổng hợp thành công vật liệu lai MSN-Liposome (ML) có kích thước hạt 178 nm và thế zeta -38.2 mV. Tổng hợp thành

công các vật liệu lai ML phủ polymer, bao gồm: (i) ML phủ Brij (MLB) có kích thước hạt 188-202 nm. (ii) ML phủ Brij-FA (MLBF) có kích thước hạt 191.8 ± 3.2 nm, thế zeta -24.4 mV. (iii) ML phủ GLT-PEG-FA (MLGPF) có kích thước hạt 218.6 nm, thế zeta -29.2 mV. (iv) ML phủ CLT-PEG-FA (MLCPF) có kích thước hạt 236.7 nm, thế zeta 21.4 mV.

2. Các hệ vật liệu lai phủ polymer đều thể hiện khả năng kiểm soát phóng thích thuốc đáp ứng pH, với tỉ lệ DOX phóng thích tối đa 30% sau 72 giờ ở pH 7.4, và tối thiểu 44% ở pH 5.5.

3. Các vật liệu lai ML và ML phủ polymer đều có tính tương thích sinh học cao. MLBF mang DOX thể hiện độc tính trên tế bào ung thư HeLa tương đương DOX tự do, trong khi MLGPF và MLCPF mang DOX có hiệu quả cao hơn.

4. Vật liệu lai phủ polymer chứa FA (MLBF, MLGPF, và MLCPF) đều thể hiện khả năng xâm nhập tế bào cao hơn so với vật liệu lai trần (ML).

5. Trong số các loại vật liệu được nghiên cứu, MLCPF thể hiện hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư HeLa cao nhất

Kiến nghị

1. Đánh giá độc tính bán trường diễn, dược động học, phân bố mô, thời gian thải trừ cũng như hiệu quả kháng u trên mô hình *in vivo*, làm sáng tỏ hơn tiềm năng điều trị và khả năng ứng dụng lâm sàng của các hệ nano dẫn đã được phát triển.

2. Một hạn chế của vật liệu lai trên nền MSN là tỷ lệ giải phóng thuốc tích lũy chỉ đạt trên 50%. Do đó, cần tiếp tục tối ưu hóa thiết kế nhằm nâng cao hiệu quả giải phóng thuốc.

3. Cải tiến thiết kế hệ nano lai với khả năng kiểm soát phóng thích đáp ứng đa kích thích, và hướng đích đặc hiệu đến từng loại khối u cụ thể.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Tổng hợp thành công và đánh giá tính chất của ba loại vật liệu nano lai vô cơ-hữu cơ mới ứng dụng trong phân phối thuốc ung thư: vật liệu nano silica xốp lai liposome (ML) phủ bề mặt với Brij-FA (MLBF), Gelatin-PEG-FA (MLGPF), và Chitosan-PEG-FA (MLCPF). Chứng minh sự cải thiện về độ ổn định, khả năng kiểm soát phóng thích thuốc đáp ứng pH, khả năng tiêu diệt tế bào ung thư, và hiệu quả xâm nhập tế bào ung thư của các vật liệu đã tổng hợp.

2. Cung cấp dữ liệu khảo sát sự ảnh hưởng của tỉ lệ Brij và độ dài chuỗi PEO đến độ ổn định và tính chất hóa lý của vật liệu MLBF. Phân tích sự ảnh hưởng của tỉ lệ polymer : ML, nồng độ polymer, và tỉ lệ PEG gắn trên polymer, đến tính chất hóa lý và độ ổn định của vật liệu MLGPF và MLCPF.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. **Nguyen-Dinh, Tien-Dung**, Ngoc Hoi Nguyen, Tan Phat Nguyen, Ngoc Thuy Trang Le, and Dai Hai Nguyen. "Enhancing Stability and Entrapment Efficiency of Liposome-Coated Mesoporous Silica Nanocarriers Using Polyoxyethylene Alkyl Ether as a Polyethylene Glycol Anchoring Agent." *ChemMedChem* 20, no. 22 (2025): e202500223. (**Q1, IF = 3.3**)

2. **Nguyen-Dinh, Tien-Dung**, Ngoc Hoi Nguyen, Pham Nguyen Dong Yen, Minh Hoang Vo Do, Dai Hai Nguyen, Ching Yern Chee, and Ngoc Thuy Trang Le. "Polymeric liposome-silica hybrid nanocarriers as stimuli-responsive systems for targeted drug delivery." *Journal of Polymers and the Environment* 33, no. 12 (2025): 5443-5459. (**Q1, IF = 6.1**)

3. **Nguyen-Dinh, Tien-Dung**, Ngoc Hoi Nguyen, Tan Phat Nguyen, Ching Yern Chee, and Dai Hai Nguyen. "Stealth Protocell System Based on Folated Poxoxyethylene Stearyl Ether-Modified Liposome-Encapsulated Mesoporous Silica for Active Tumor Targeting and pH-Responsive Releasing." *ACS Applied Engineering Materials* 4, no. 9 (2026): 5394-5406. (**Q2, IF = 3.5**)

4. **Nguyen-Dinh, Tien-Dung**, Ngoc Thuy Trang Le, Tan Phat Nguyen, Ching Yern Chee, and Dai Hai Nguyen. "Gelatin-Poly (Ethylene Glycol) Functionalized Lipid-Silica Hybrid Nanostructures With Enhanced Interfacial Properties and Colloidal Stability." *Journal of Applied Polymer Science* (2026): e71588. (**Q2, IF = 3.2**)