

TỔNG HỢP VÀ ĐẶC TRƯNG hydrogel glucomannan – poly(acrylic acid) NHẠY pH ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG TRONG HỆ THỐNG PHÂN PHỐI 5-aminosalicylic acid CÓ KIỂM SOÁT

Lê Lâm Sơn¹, Lê Thuỳ Trang¹, Trần Thị Văn Thi¹, Nguyễn Vĩnh Phú²,
Nguyễn Quang Mẫn², Lê Trung Hiếu^{1*}

¹ Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học, Đại học Huế, 77 Nguyễn Huệ, Huế, Việt Nam

² Khoa Cơ bản, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế, 06 Ngô Quyền, Huế, Việt Nam

* Tác giả liên hệ Lê Trung Hiếu <lthieu@hueuni.edu.vn>

(Ngày nhận bài: 08-12-2021; Ngày chấp nhận đăng: 21-12-2021)

Tóm tắt. Trong nghiên cứu này, hydrogel glucomannan-poly(acrylic acid) đã được tổng hợp ở các điều kiện khác nhau với mục đích ứng dụng vào hệ thống phân phối thuốc 5-aminosalicylic acid (5-ASA) có kiểm soát. Hydrogel được tạo thành từ glucomannan và acrylic acid với tác nhân liên kết *N,N*-methylene-bis-(acrylamide). Cấu trúc và hình thái của hydrogel được nghiên cứu bằng phổ hồng ngoại chuyển dịch Fourier (FT-IR) và kính hiển vi điện tử quét (SEM). Tỷ lệ trương nở, tính chất phân hủy sinh học và nhạy pH, mối quan hệ giữa tỷ lệ trương nở của hydrogel và khả năng hấp phụ-giải hấp 5-ASA, ảnh hưởng của pH môi trường đến khả năng giải hấp 5-ASA và động học hấp phụ 5-ASA đã được nghiên cứu. Kết quả cho thấy tỷ lệ trương nở của các mẫu hydrogel là 16,70–56,21 lần. Tỷ lệ trương nở của hydrogel thấp ở môi trường pH 1 và tăng lên đáng kể trong môi trường pH 7,4. Cellulase (400 U·mg⁻¹) trong môi trường đệm pH 7,4 ở 37 °C có khả năng phân hủy sinh học hydrogel (69,8% sau 10 ngày; nồng độ cellulase 1,5 g·L⁻¹). Hydrogel có cả khả năng hấp phụ và giải hấp tốt 5-ASA. Động học quá trình hấp phụ tuân theo mô hình biểu kiến bậc 1. Đây là vật liệu có tiềm năng ứng dụng trong phát triển hệ thống phân phối thuốc thông minh.

Từ khóa: hệ thống phân phối thuốc, glucomannan-poly(acrylic acid), hydrogel nhạy pH

Synthesis and characterization of pH-sensitive glucomannan-poly(acrylic acid) hydrogels for 5-aminosalicylic acid controlled delivery systems

Le Lam Son¹, Le Thuỳ Trang, Tran Thi Văn Thi, Nguyen Vinh Phu²,
Nguyen Quang Man², Lê Trung Hieu^{1*}

¹ University of Sciences, Hue University, 77 Nguyen Hue St., Hue, Vietnam

² University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 6 Ngo Quyen St., Hue, Vietnam

* Correspondence to Le Trung Hieu <lthieu@hueuni.edu.vn >

(Received: 08 December 2021; Accepted: 21 December 2021)

Abstract. In this study, glucomannan-poly(acrylic acid) hydrogels were synthesized under different conditions. The hydrogels consist of glucomannan and acrylic acid and are crosslinked by *N,N*-methylene-bis-(acrylamide). The structure and morphology of the hydrogels were investigated by using

Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR) and scanning electron microscope (SEM). The swelling ratio, biodegradation and pH-sensitive properties, relationship between hydrogel swelling rate and 5-ASA adsorption-desorption capacity, influence of medium pH on 5-ASA desorption, and 5-ASA adsorption kinetics were studied. The swelling ratio of the synthesized hydrogel samples is 16.70–56.21 times. This ratio is low in the pH 1.0 media and increases significantly in the pH 7.4 media. The hydrogels are biodegradable in the presence of cellulase ($400 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$) in a pH 7.4 phosphate buffer at $37 \text{ }^\circ\text{C}$ (69.8% after ten days; the cellulase concentration $1.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$). The hydrogels exhibit high adsorption and desorption capacities for 5-ASA. The adsorption kinetics follows the pseudo-first-order model. These hydrogels can be applied to smart drug delivery systems.

Keywords: drug delivery system, glucomannan-poly(acrylic acid), pH-sensitive, hydrogel

1 Mở đầu

Vật liệu hydrogel glucomannan – poly(acrylic acid) (GM-PAA) là một loại hydrogel “thông minh”, không những có khả năng hấp phụ một lượng nước lớn gấp nhiều lần so với khối lượng của chính nó, mà còn có những tính chất đặc biệt xuất phát từ các thành phần cấu tạo ban đầu. Hydrogel được tạo thành từ hai thành phần chính là glucomannan – một loại polysaccharide tách chiết từ củ của loài nưa (*Amorphophalus Konjac*) và acrylic acid. Phản ứng đồng trùng hợp gốc giữa acrylic acid (AA) và glucomannan (GM) với tác nhân khơi mào cerium ammonium nitrate (CAN) và tác nhân tạo liên kết ngang (cross-linker) *N,N*-methylene-bis-(acrylamide) (MBAA). Tác nhân khơi mào CAN với ion kim loại trung tâm Ce(IV) là tác nhân oxy hóa mạnh, dễ dàng oxy hoá GM tạo thành Ce(III) và gốc tự do ở các đơn vị saccharide. Các gốc tự do này khơi mào cho phản ứng trùng hợp monomer AA tạo thành copolymer. Sau đó, tác nhân liên kết ngang MBAA liên kết các copolymer thành mạng lưới polymer với cấu trúc không gian ba chiều, gọi là hydrogel [1, 2]. Vật liệu hydrogel glucomannan – poly(acrylic acid) có tính chất ưa nước, có khả năng tạo gel, khả năng phân hủy sinh học, không độc của GM [3-5] kết hợp với tính chất nhạy pH bắt nguồn từ bản chất polyelectrolyte của các phân đoạn poly(acrylic acid) [6]. Với những tính chất đó, hydrogel là một vật liệu tiềm năng trong việc ứng dụng vào hệ thống phân phối thuốc thông minh và ngày càng được các nhà khoa học quan tâm.

5-Aminosalicylic acid (5-ASA) là một dược phẩm kháng viêm, có hiệu quả trong điều trị viêm loét đại tràng khi thuốc ngấm trực tiếp vào lớp niêm mạc bị viêm. Khi sử dụng qua đường uống, 5-ASA bị hấp thu tại dạ dày và ruột non dẫn đến tác dụng không cao. Nếu sử dụng các hệ thống phân phối thuốc thông minh như hydrogel glucomannan – poly(acrylic acid) để vận chuyển 5-ASA đến nơi cần điều trị thì nồng độ thuốc sẽ ít bị thay đổi trong quá trình di chuyển. Sau khi người bệnh uống hydrogel chứa 5-ASA, theo cơ chế bình thường thì hydrogel sẽ đi đến dạ dày. Ở đó có môi trường pH thấp (khoảng 1~2), hydrogel trương nở không đáng kể, thuốc gần như được giữ nguyên vẹn. Khi hydrogel đến đại tràng nơi có môi trường pH 7,4, hydrogel trương nở, đồng thời bị phân hủy một phần bởi các enzyme β -glycosidase trong đại tràng dẫn đến sự giải hấp 5-ASA. Nhờ đó, thuốc được đưa đến đúng cơ quan cần điều trị mà gần như được bảo toàn nồng độ, đồng thời không gây tác dụng phụ đối với các mô và cơ quan lành khác [1, 7].

Trong phạm vi bài báo này, chúng tôi tổng hợp các mẫu vật liệu hydrogel glucomannan – poly(acrylic acid) ở một số điều kiện khác nhau, nghiên cứu các đặc trưng vật liệu và khảo sát các tính chất hóa lý, khả năng hấp phụ – giải hấp 5-ASA của vật liệu.

2 Thực nghiệm

2.1 Hóa chất và thiết bị

Hóa chất được sử dụng trong nghiên cứu gồm konjac glucomannan (GM, Shimizu Chemical Co., Japan), acrylic acid (AA), 5-aminosalicylic acid (5-ASA) (Quangzi, Trung Quốc), N,N-methylenebis(acrylamide) (MBAA) và cerium ammonium nitrate (CAN) (Sigma-Aldrich).

Các phương pháp phân tích bao gồm ảnh hiển vi điện tử quét (SEM): thiết bị JSM 5300LV, phổ hồng ngoại (IR): Nicolet 6700 FTIR Spectrometer và thiết bị quang phổ hấp thụ phân tử: T-80 UV-Vis Spectrophotometer.

2.2 Tổng hợp vật liệu hydrogel glucomannan – poly(acrylic acid)

Một lượng bột GM (0,162 g) được phân tán trong 20 mL nước cất; khuấy qua đêm tạo thành gel đồng nhất (500 vòng/phút). Hỗn hợp được tiếp tục khuấy ở 60 °C trong 30 phút để tăng khả năng tạo gel của GM. Các hóa chất CAN, AA và MBAA lần lượt được đưa vào với tỉ lệ số mol AA, MBAA thay đổi so với GM. Sục khí N₂ vào hỗn hợp trong 15–20 phút để loại bỏ khí O₂; khuấy trong 10 phút (500 vòng/phút). Hỗn hợp được gia nhiệt đến một nhiệt độ xác định và để yên trong ba giờ cho phản ứng xảy ra. Hỗn hợp được rửa nhiều lần bằng nước cất, đông khô thu được hydrogel khô [1, 2, 8]. Sau quá trình khảo sát sơ bộ, một số mẫu vật liệu hydrogel GM-PAA được tổng hợp ở các điều kiện khác nhau và được mô tả trong Bảng 1.

Bảng 1. Ký hiệu các mẫu vật liệu được tổng hợp ở các điều kiện khác nhau

Tên vật liệu	Tỉ lệ mol GM:CAN:AA:MBAA	Nhiệt độ (°C)
M1	1:0,01:10:0,07	60
M2	1:0,01:50:0,09	60
M3	1:0,01:50:0,07	60
M4	1:0,01:80:0,07	60
M5	1:0,01:80:0,07	70

2.3 Khảo sát các tính chất hóa lý của vật liệu

Tỷ lệ trương nở của hydrogel

Ngâm hydrogel khô vào dung dịch đệm phosphate (pH 7,4) trong 24 giờ, sau đó sử dụng giấy thấm để loại nước trên bề mặt hydrogel và cân. Tiếp tục ngâm hydrogel thêm 2–3 giờ và so sánh khối lượng để đảm bảo mẫu đã trương nở tối đa.

Tỷ lệ trương nở được tính theo công thức

$$SR = \frac{w_t - w_0}{w_0} \quad (2.1)$$

trong đó w_t là khối lượng hydrogel khi trương nở tối đa; w_0 là khối lượng hydrogel khô ban đầu [8].

Tính chất phân hủy sinh học của hydrogel

Mẫu vật liệu có tỷ lệ trương nở cao nhất (M5) được chọn để nghiên cứu khả năng phân hủy sinh học của hydrogel glucomannan – poly(acrylic acid). Vật liệu khô được ngâm trong 20 mL dung dịch đệm phosphate (pH 7,4, 37 °C) chứa enzyme cellulase nồng độ (x) mg·mL⁻¹, có khuấy nhẹ.

Sau một ngày, lọc loại bỏ dung dịch, rửa sạch bằng nước cất; thay dung dịch mới để đảm bảo khả năng hoạt động của enzyme. Sau (y) ngày, gel được rửa sạch nhiều lần bằng nước cất, sấy khô ở 45–60 °C đến khối lượng không đổi.

Công thức tính độ phân hủy sinh học (DR)

$$DR (\%) = \frac{m_0 - m_t}{m_0} \times 100 \quad (2.2)$$

trong đó m_0 là khối lượng gel khô ban đầu; m_t là khối lượng gel còn lại tại thời gian t [1, 8].

Tính chất nhạy pH

Mẫu hydrogel khô được ngâm trong dung dịch đệm phosphate (pH 7,4) ở 37 °C trong 24 giờ, sau đó được lau khô nước trên bề mặt bằng giấy thấm; tiến hành cân để xác định khối lượng và tính tỷ lệ trương nở của vật liệu.

Tiếp theo, mẫu được ngâm trong dung dịch đệm acetate (pH 4,7) ở 37 °C trong 24 giờ, sau đó

lau khô nước trên bề mặt; cân để xác định khối lượng và tính tỷ lệ trương nở.

Mẫu được tiếp tục ngâm trong dung dịch HCl (pH 1) ở 37 °C trong 24 giờ, sau đó lau khô nước trên bề mặt; cân để xác định khối lượng và tính tỷ lệ trương nở.

Tỷ lệ trương nở của mẫu vật liệu lần lượt được tính trong ba dung dịch với pH khác nhau và được xem là một chu kỳ. Tiến hành lặp lại với các mẫu ở chu kỳ 1 thu được chu kỳ 2 [1, 8].

Khả năng hấp phụ và giải hấp phụ 5-ASA

Khả năng hấp phụ 5-ASA: Nhúng hydrogel khô vào dung dịch bão hòa 5-ASA/đệm phosphate pH 7,4 trong 24 giờ. Xác định nồng độ dung dịch 5-ASA bão hòa ban đầu và nồng độ dung dịch 5-ASA sau hấp phụ bằng phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử UV-Vis ở bước sóng 331,4 nm. Tính dung lượng hấp phụ 5-ASA bằng biểu thức

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e) \cdot V}{m} \quad (\text{mg/g}) \quad (2.3)$$

trong đó C_e là nồng độ dung dịch 5-ASA tại thời điểm quá trình hấp phụ đạt cân bằng ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$); C_0 là nồng độ dung dịch ban đầu ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$); V là thể tích dung dịch 5-ASA (mL); m là khối lượng vật liệu hydrogel GM-PAA [8].

Khả năng giải hấp phụ 5-ASA [1, 8].

+ Chuẩn bị dung dịch mô phỏng:

Dung dịch môi trường dạ dày SGF (simulated gastric fluid) pH 1: chuẩn bị bằng cách lấy 3,5 mL dung dịch HCl (37%) và 1 g NaCl cho vào bình định mức 500 mL; sau đó bổ sung nước cất đến vạch mức.

Dung dịch môi trường ruột SIF (simulated intestinal fluid) pH 7,4: chuẩn bị bằng cách trộn 190 mL dung dịch KH_2PO_4 (0,1 M) với 810 mL dung dịch K_2HPO_4 (0,1 M); thêm enzyme cellulase ($400 \text{ U} \cdot \text{g}^{-1}$) nồng độ $0,266 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ và $0,6 \text{ mg}/25 \text{ mL NaN}_3$.

+ Thực hiện quy trình giải hấp phụ:

Hydrogel đã hấp phụ 5-ASA được chuyển sang cốc thủy tinh chứa 40 mL dung dịch mô phỏng SGF; sử dụng máy khuấy từ khuấy nhẹ và duy trì ở 37 °C trong một giờ. Sau đó, mẫu vật liệu chứa 5-ASA được chuyển sang một cốc thủy tinh khác chứa 40 mL dung dịch SIF, dùng máy khuấy từ khuấy nhẹ và duy trì ở 37 °C để tiếp tục thải thuốc tiếp trong 24 giờ. Lượng 5-ASA giải hấp phụ trong hai giai đoạn được xác định bằng phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử UV-Vis ở bước sóng 331,4 nm. Dung dịch thu được sau quá trình giải hấp 5-ASA ở pH 1 được điều chỉnh về pH 7,4 bằng dung dịch NaOH và đệm phosphate trước khi xác định nồng độ 5-ASA.

Động học quá trình hấp phụ 5-ASA lên vật liệu hydrogel KGM-PAA

Sử dụng dạng phi tuyến của mô hình động học biểu kiến bậc nhất và bậc hai để nghiên cứu động học quá trình hấp phụ 5-ASA lên vật liệu hydrogel KGM-PAA.

Mô hình động học biểu kiến bậc nhất [9]

$$q_t = q_e (1 - e^{-k_1 t}) \quad (2.4)$$

Mô hình động học bậc hai biểu kiến [9]

$$q_t = q_e \frac{q_e k_2 t}{1 + q_e k_2 t} \quad (2.5)$$

trong đó q_e là dung lượng hấp phụ tại thời điểm cân bằng ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$); q_t là dung lượng hấp phụ tại thời điểm t (giờ); k_1 là hằng số tốc độ hấp phụ biểu kiến bậc nhất (giờ^{-1}); k_2 là hằng số tốc độ hấp phụ biểu kiến bậc hai ($\text{g} \cdot \text{mg}^{-1} \cdot \text{giờ}^{-1}$).

Thực nghiệm: Mẫu vật liệu M5 được sử dụng để nghiên cứu động học hấp phụ 5-ASA lên vật liệu hydrogel GM-PAA. Tất cả các mẫu hydrogel khô được ngâm trong dung dịch đệm phosphate (pH 7,4) trong 24 giờ trước khi tiến hành nghiên cứu động học hấp phụ 5-ASA để loại bỏ yếu tố ảnh hưởng do sự trương nở.

Quá trình hấp phụ được tiến hành với các dung dịch 5-ASA có nồng độ 20, 50, 100 và 150 mg·L⁻¹ ở 303 K trong bóng tối; tốc độ khuấy là 600 vòng/phút; $V_{dd} = 20$ mL; $m_{\text{vật liệu}} = 5$ mg. Tại mỗi giá trị nồng độ dung dịch 5-ASA ban đầu, tiến hành 12 thí nghiệm đồng thời trong 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20 và 25 giờ; lần lượt tính các giá trị dung lượng hấp phụ tương ứng.

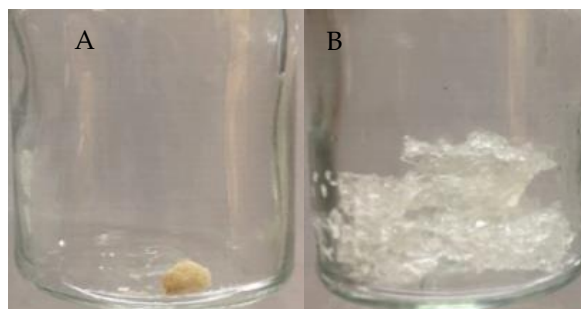
Xác định nồng độ 5-ASA (C_t) bằng phương pháp quang phổ hấp thụ phân tử UV-Vis trên thiết bị T-80 UV-Vis Spectrophotometer tại $\lambda_{\text{max}} 331,4$ nm. Dựa vào các giá trị nồng độ dung dịch 5-ASA ban đầu (C_0) và nồng độ dung dịch 5-ASA tại thời điểm t (C_t), chúng tôi tính dung lượng hấp phụ 5-ASA của vật liệu hydrogel GM-PAA ở các nồng độ khác nhau tại thời điểm nghiên cứu (q_t) theo biểu thức (2.3).

3 Kết quả và thảo luận

3.1 Ảnh hưởng của các điều kiện tổng hợp đến tỷ lệ trương nở của hydrogel GM-PAA

Đặc điểm hình thái hydrogel trước và sau khi trương nở

Hình 1 cho thấy hình thái của mẫu hydrogel GM-PAA sau khi đông khô, trước khi trương nở (A) và sau khi trương nở (B). Hydrogel khô có dạng xốp, màu trắng ngà. Khi đạt đến tỷ lệ trương nở cực đại, hydrogel có sự tăng về kích thước do sự trương nở, tăng khối lượng do sự hấp phụ nước, trong suốt, đặc biệt mềm dẻo, đàn hồi như cao su.



Hình 1. Ảnh mẫu hydrogel M5 trước (A) và sau khi trương nở (B)

Ảnh hưởng của các điều kiện tổng hợp đến tỷ lệ trương nở của hydrogel

Bảng 2 cho thấy, khi tỉ lệ mol AA/GM tăng, tương ứng với mẫu M1, M3 và M4, thì tỷ lệ trương nở của hydrogel cũng tăng. Khi thành phần acrylic acid tăng lên, ở pH 7,4, nhiều nhóm -COOH bị ion hóa thành -COO⁻, tính chất ưa nước của polyelectrolyte và lực đẩy tĩnh điện làm tăng tỷ lệ trương nở cũng như tính đàn hồi của vật liệu [5, 10]. Ở các mẫu có tỉ lệ mol MBAA/GM là 0,09 và 0,07 (mẫu M2 và M3), khi tăng nồng độ của tác nhân khâu mạch MBAA thì số lượng các liên kết ngang và độ đặc khít của hydrogel tăng, dẫn đến tăng độ bền và giảm tỷ lệ trương nở của vật liệu [1, 2, 8]. So với mẫu M4, mẫu M5 được tổng hợp ở nhiệt độ cao hơn nên hiệu suất phản ứng khâu mạch cao hơn và tạo điều kiện thuận lợi cho sự hình thành mạng lưới polymer, do đó tỷ lệ trương nở tăng. Tuy nhiên, nhiệt độ cao quá thúc đẩy quá trình khâu mạch, làm cho mạng lưới bền chặt và giảm khả năng trương [2].

Tỷ lệ trương nở lớn nhất của vật liệu hydrogel trong nghiên cứu này là 56,21 lần, lớn hơn nhiều so với 35,5 lần của Chen và cs. [8] và 41,97 lần của Liu và cs. [2].

Bảng 2. Ảnh hưởng của các điều kiện tổng hợp đến tỷ lệ trương nở của hydrogel

Ký hiệu mẫu	M1	M2	M3	M4	M5
Tỷ lệ trương nở (lần)	16,70	21,80	31,20	40,52	56,21

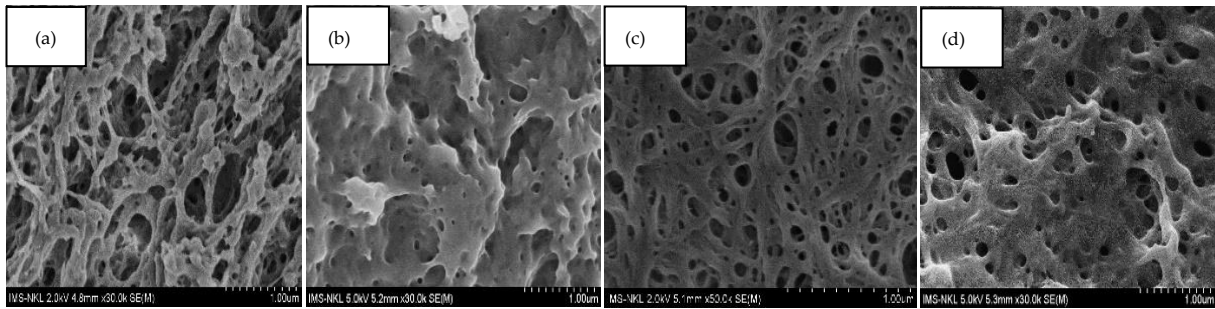
3.2 Đặc trưng vật liệu

Ảnh hiển vi điện tử quét (SEM)

Hình 2 cho thấy các mẫu hydrogel GM-PAA có hình thái khác hẳn so với GM ban đầu. Có thể thấy rõ, hydrogel thu được có sự kết nối chặt chẽ giữa các mạch polymer tạo thành cấu trúc xốp với độ xốp khác nhau, tùy theo điều kiện tổng hợp. Do

được tổng hợp với điều kiện sử dụng hàm lượng tác nhân khâu mạch lớn hơn, mẫu M2 có độ đặc khít cao hơn so với mẫu M4 và M5, với các lỗ có kích thước bé hơn. Các mẫu M4 và M5 có nhiều lỗ rỗng với kích thước khoảng 10–50 nm. Từ Bảng 2

và Hình 2 có thể thấy mối liên hệ giữa hình thái và tỷ lệ trương nở của hydrogel. Vật liệu hydrogel càng rỗng, kích thước các mao quản bên trong càng lớn thì tỷ lệ trương nở càng cao.

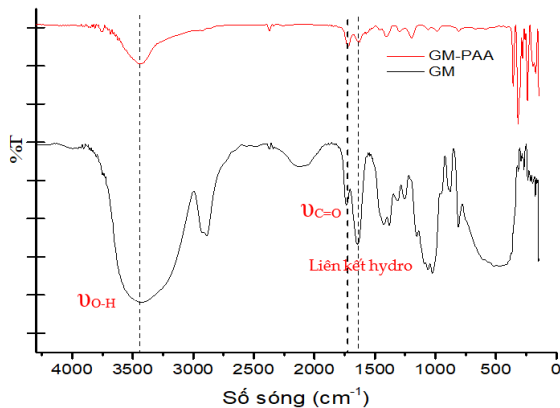


Hình 2. Ảnh SEM của GM (a); mẫu hydrogel GM-PAA M2 (b), M4 (c) và M5 (d)

Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR)

Hình 3 cho thấy trên phổ hồng ngoại của hai vật liệu hydrogel GM-PAA và GM đều xuất hiện peak tại số sóng ~3450 cm⁻¹, đặc trưng cho dao động hóa trị của liên kết –OH tự do. Peak tại số sóng 1720 cm⁻¹ đặc trưng dao động hóa trị của nhóm carbonyl (–C=O) và peak tại số sóng 1637

cm⁻¹ đặc trưng cho dao động của liên kết hydro liên phân tử [1, 2, 8]. Glucomannan chứa một lượng nhỏ nhóm acetyl nên cường độ peak tại số sóng 1720 cm⁻¹ nhỏ hơn nhiều so với hai peak ở số sóng 1637 cm⁻¹ và ~3450 cm⁻¹. Mẫu hydrogel GM-PAA chứa một lượng lớn nhóm carboxyl nên cường độ peak ở số sóng 1720 cm⁻¹ mạnh hơn nhiều so với peak ở số sóng 1637 cm⁻¹ và gần tương đương với peak ở số sóng ~3450 cm⁻¹.



Hình 3. Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier của GM và mẫu hydrogel GM-PAA (M5)

3.3 Tính chất hóa lý

Tính chất phân hủy sinh học của vật liệu

Vật liệu khô được ngâm trong 20 mL dung dịch đệm phosphate (pH 7,4, 37 °C) chứa enzyme cellulase ở các nồng độ khác nhau và khuấy nhẹ. Sau khi ngâm, gel được rửa sạch và sấy khô ở 45–60 °C đến khối lượng không đổi; cân khối lượng và tính độ phân hủy sinh học. Kết quả được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Độ phân hủy sinh học của mẫu M5 ở các nồng độ enzyme cellulase và thời gian khác nhau

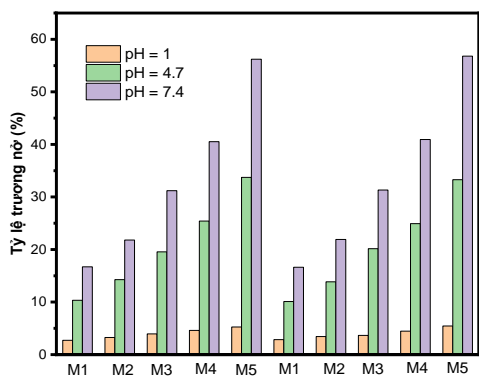
Nồng độ enzyme (g·L ⁻¹)	0,5			1,0			1,5		
Thời gian (ngày)	3	7	10	3	7	10	3	7	10
DR (%)	11,4	22,8	34,6	15,9	30,7	50,2	20,6	41,5	69,8

Ghi chú: DR là độ phân hủy sinh học.

Bảng 3 cho thấy hydrogel có khả năng phân hủy sinh học với sự có mặt của enzyme cellulase ($400 \text{ U}\cdot\text{mg}^{-1}$) trong môi trường nghiên cứu trong 3, 7 và 10 ngày. Sau ba ngày, độ phân hủy có giá trị 11,4–20,6% và sau 10 ngày, độ phân hủy sinh học tăng lên đáng kể, có giá trị 34,6–69,8% ứng với nồng độ cellulase 0,5–1,5 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. Nếu sử dụng vật liệu làm chất mang tải thuốc 5-ASA đến đại tràng thì các enzyme cellulase trong đại tràng sẽ phân hủy chất mang hydrogel, do đó làm tăng khả năng giải hấp 5-ASA.

Tính chất nhạy pH

Tiến hành khảo sát tỷ lệ trương nở của năm mẫu hydrogel trong ba môi trường với pH 1,0, 4,7 và 7,4. Hình 4 cho thấy, ở pH 1, hydrogel có tỷ lệ trương nở rất thấp, nhưng khi chuyển sang các môi trường đệm có pH 4,7 và 7,4 thì tỷ lệ trương nở của các mẫu hydrogel tăng đáng kể. Ở môi trường với pH thấp, hầu hết các nhóm carboxyl của hydrogel đều ở dạng $-\text{COOH}$ với liên kết hydro mạnh, do đó khả năng trương nở bị hạn chế. Khi pH môi trường tăng lên, nhiều nhóm carboxyl bị ion hóa chuyển thành $-\text{COO}^-$. Số lượng nhóm $-\text{COO}^-$ càng nhiều thì lực đẩy tĩnh điện càng mạnh làm cho mạng lưới hydrogel càng mở rộng, do đó tỷ lệ trương nở càng lớn [11]. Khi tiến hành lặp lại chu kỳ này lần 2 thì tỷ lệ trương nở của các mẫu hydrogel ở cả ba môi trường pH 1, 4,7 và 7,4 thay đổi không đáng kể. Vật liệu hydrogel tổng hợp được có tính chất nhạy pH.



Hình 4. Độ trương của năm mẫu hydrogel trong các dung dịch đệm pH 1, 4,7 và 7,4 ở 37 °C

Khả năng hấp phụ – giải hấp 5-ASA

Tiến hành quét phổ hấp thụ phân tử UV-Vis của dung dịch 5-ASA/đệm phosphate pH 7,4, chúng tôi xác định được cực đại hấp thụ tại bước sóng 331,4 nm. Sau đó, chúng tôi tiến hành các bước để xây dựng phương trình đường chuẩn định lượng 5-ASA và thu được phương trình có dạng $y = 0,021 \times x + 0,006$, ($R = 0,9999$). Phương trình đường chuẩn này được dùng để xác định nồng độ 5-ASA trong các dung dịch nghiên cứu, từ đó tính được dung lượng hấp phụ (q_e , $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$) và tỷ lệ giải hấp 5-ASA của hydrogel.

a. Ảnh hưởng của tỷ lệ trương nở đến khả năng hấp phụ – giải hấp 5-ASA

Bảng 4 cho thấy khi các mẫu hydrogel có tỷ lệ trương nở khác nhau thì dung lượng hấp phụ 5-ASA cũng khác nhau (từ 61,30 đến 256,20 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$), tương ứng với hàm lượng 5-ASA trong vật liệu từ 5,78 đến 20,39%. Cho đến lúc này, 20,39% là hàm lượng thuốc cao nhất được tải bằng hydrogel KGM-PAA được công bố. Tỷ lệ trương nở của vật liệu càng lớn thì dung lượng hấp phụ càng lớn. Tính chất này cũng lặp lại khi tiến hành giải hấp 5-ASA. Tỷ lệ giải hấp tăng dần theo tỷ lệ trương nở của vật liệu, có giá trị từ 19,30 đến 40,80% đối với mẫu từ M1 đến M5. Kết quả thực nghiệm cho thấy mối quan hệ giữa tỷ lệ trương nở và khả năng hấp phụ – giải hấp 5-ASA của hydrogel. Vật liệu có tỷ lệ trương nở càng lớn thì khả năng hấp phụ – giải hấp 5-ASA càng cao.

Vật liệu hydrogel trong nghiên cứu này có tỷ lệ trương nở 56,21 lần, cao hơn nhiều so với công bố của Chen và cs. (35,5 lần) [8]; vì vậy, khả năng hấp phụ 5-ASA cũng cao hơn nhiều; hàm lượng thuốc trong vật liệu đạt đến 20,39% khối lượng. Chen và cs. đã không sử dụng mẫu hydrogel có tỷ lệ trương nở nhất để hấp phụ 5-ASA mà sử dụng mẫu vật liệu có tỷ lệ trương nở là 22,41 lần để hấp phụ 5-ASA; hàm lượng thuốc thu được chỉ là 9,46% khối lượng [8].

Bảng 4. Khả năng hấp phụ – giải hấp 5-ASA của các mẫu hydrogel có tỷ lệ trương nở khác nhau

Các đại lượng nghiên cứu	M1	M2	M3	M4	M5
Tỷ lệ trương nở (lần)	16,70	21,80	31,20	40,52	56,21
q_e (mg·g ⁻¹)	61,30	90,80	126,40	189,70	256,20
Phần trăm khối lượng 5-ASA trong vật liệu (%)	5,78	8,32	11,22	15,95	20,39
Tỷ lệ 5-ASA giải hấp (%)	19,30	27,40	32,50	38,40	40,80

Tuy nhiên, tỷ lệ giải hấp 5-ASA trong nghiên cứu này lại chỉ đạt 40,80% so với công bố Chen và cs. là 94% [8]. Nguyên nhân chính của hạn chế này là chúng tôi không tìm được enzyme có hoạt độ cao hơn nên đã sử dụng môi trường SIF với enzyme có hoạt độ 400 U·g⁻¹ và tiến hành giải hấp trong 24 giờ. Trong khi đó, Chen và cs. tiến hành hấp phụ trong môi trường tương tự nhưng sử dụng enzyme có hoạt độ rất cao (15.000 U·g⁻¹) với nồng độ tương đương và giải hấp trong 36 giờ. Nếu thực hiện trong điều kiện tương tự, tỷ lệ giải hấp 5-ASA của vật liệu trong nghiên cứu này có thể cao hơn.

b. Ảnh hưởng của pH đến khả năng giải hấp 5-ASA

Mẫu vật liệu có tỷ lệ trương nở cao nhất (M5) được sử dụng để khảo sát ảnh hưởng của pH lên khả năng giải hấp 5-ASA. Trước tiên, lấy mẫu hydrogel hấp phụ tối đa 5-ASA, sau đó tiến hành giải hấp lần lượt trong môi trường SGF (pH 1) và môi trường SIF (pH 7,4) trong 24 giờ. Dung lượng hấp phụ 5-ASA và tỷ lệ 5-ASA giải hấp được trình bày trong Bảng 5.

Trong môi trường SGF (pH 1), chỉ một lượng nhỏ 5-ASA được giải phóng (2,5%). Trong môi trường SIF (pH 7,4), lượng 5-ASA được giải phóng cao hơn nhiều, lên đến 40,6%. Có thể thấy khả năng giải hấp 5-ASA của vật liệu phụ thuộc vào pH môi trường. pH ảnh hưởng đến tỷ lệ trương nở của hydrogel, và do đó, ảnh hưởng đến khả năng giải hấp của vật liệu. Vật liệu có khả năng giữ thuốc khi tải qua môi trường với pH 1 và giải phóng thuốc khi đi vào môi trường với pH 7,4.

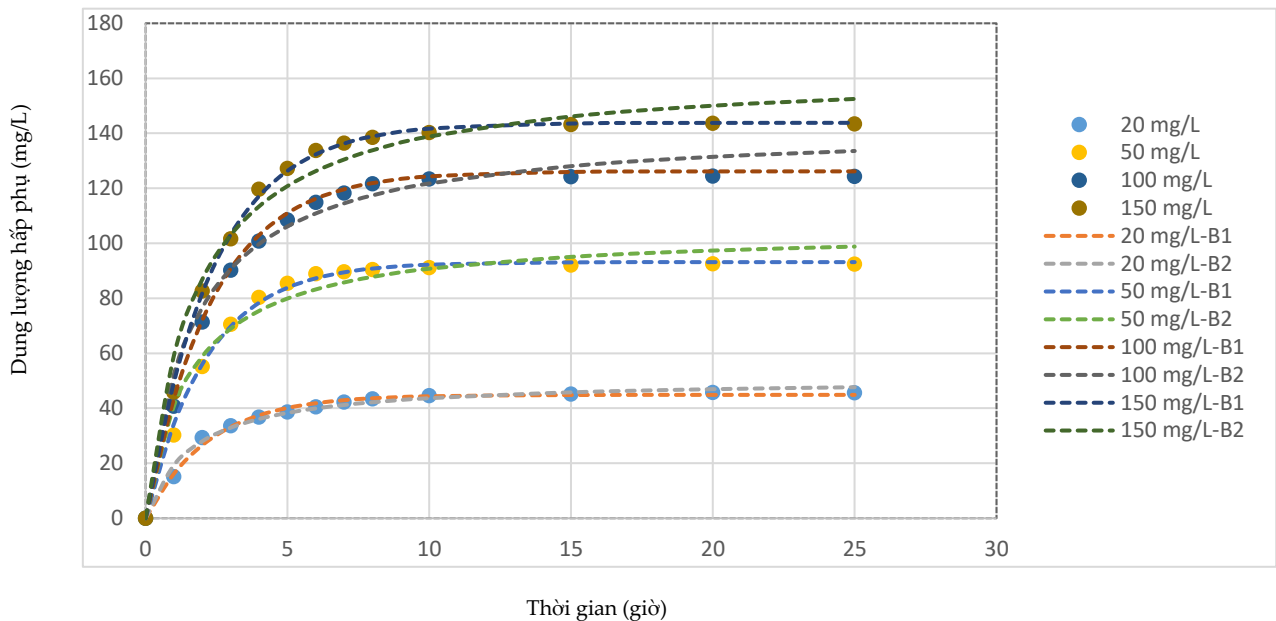
Bảng 5. Ảnh hưởng của pH đến khả năng giải hấp 5-ASA

Các đại lượng nghiên cứu	Giá trị
Tỷ lệ trương nở (lần)	56,21
Dung lượng hấp thu, q_e (mg·g ⁻¹)	256,2
Tỷ lệ 5-ASA giải hấp trong môi trường SGF (pH 1) (%)	2,5
Tỷ lệ 5-ASA giải hấp trong môi trường SIF (pH 7,4) (%)	40,6

Động học hấp phụ 5-ASA

Hình 5 cho thấy, các đường hấp phụ 5-ASA ở bốn nồng độ khác nhau có hình dạng giống nhau và có thể được chia thành ba giai đoạn. Giai đoạn 1: trong năm giờ đầu tiên của quá trình hấp phụ, dung lượng hấp phụ tăng lên rất nhanh do một lượng lớn 5-ASA bám vào bề mặt của chất hấp phụ một cách nhanh chóng. Giai đoạn 2: từ 5 đến 10 giờ, dung lượng hấp phụ tăng chậm, do sự khuếch tán và lượng tâm hấp phụ tự do giảm. Giai đoạn 3: từ 10 đến 25 giờ, dung lượng hấp phụ ngừng tăng; lúc này quá trình hấp phụ đạt đến cân bằng. Khi tăng nồng độ ban đầu của dung dịch 5-ASA, động lực của quá trình hấp phụ cũng tăng, làm tăng sự tương tác của phân tử 5-ASA với các tâm hấp phụ và làm tăng dung lượng hấp phụ. Vì vậy, nồng độ của 5-ASA càng cao thì dung lượng hấp phụ cân bằng càng lớn.

Chúng tôi sử dụng mô hình động học biểu kiến bậc nhất và bậc hai ở dạng phi tuyến để nghiên cứu động học quá trình hấp phụ 5-ASA lên vật liệu hydrogel GM-PAA.



Hình 5. Dung lượng hấp phụ 5-ASA của vật liệu hydrogel GM-PAA theo thời gian ở các nồng độ ban đầu khác nhau tại 30 °C

Bảng 6. Các tham số động học hấp phụ 5-ASA lên vật liệu hydrogel GM-PAA ở các nồng độ khác nhau ở 303 K

C_0 (mg·L ⁻¹)	Động học bậc nhất biểu kiến				Động học bậc hai biểu kiến		
	$k_1 \cdot 10^2$ (giờ ⁻¹)	$q_{e,cal}^1$ (mg·g ⁻¹)	R^2	$q_{e,exp}$ (mg·g ⁻¹)	$k_2 \cdot 10^3$ (g·mg ⁻¹ ·giờ ⁻¹)	$q_{e,cal}^2$ (mg·g ⁻¹)	R^2
20	44,85	44,87	0,9933	45,80	12,14	50,74	0,9863
50	46,02	93,15	0,9970	92,60	6,07	105,00	0,9689
100	42,32	126,15	0,9974	124,50	4,05	142,80	0,9707
150	42,12	143,81	0,9988	143,70	3,49	163,22	0,9778

Từ kết quả thu được trong Bảng 6 có thể thấy rằng, tại một giá trị C_0 xác định thì hệ số xác định R^2 của phương trình động học bậc nhất biểu kiến lớn hơn hệ số xác định R^2 của phương trình động học bậc hai biểu kiến. Khi so sánh với giá trị dung lượng hấp phụ cân bằng tính từ nồng độ đầu và nồng độ cân bằng theo thực nghiệm ($q_{e,exp}$) thì giá trị dung lượng hấp phụ cân bằng theo mô hình động học bậc nhất ($q_{e,cal}^1$) ít sai khác hơn so với mô hình động học bậc hai ($q_{e,cal}^2$). Từ đó, có thể cho rằng, mô hình động học biểu kiến

bậc nhất mô tả quá trình hấp phụ 5-ASA lên vật liệu hydrogel GM-PAA phù hợp hơn so với mô hình động học biểu kiến bậc hai.

4 Kết luận

Đã tổng hợp được vật liệu hydrogel GM-PAA ở các điều kiện khác nhau với tỷ lệ trương nở trong khoảng 16,70–56,21 lần. Vật liệu có cấu trúc xốp. Vật liệu hydrogel càng rỗng và kích thước các mao quản bên trong càng lớn thì tỷ lệ trương nở càng cao. Phổ FT-IR cho thấy cường độ peak tại số

sóng 1720 cm^{-1} đặc trưng dao động hóa trị của nhóm carbonyl (-C=O) trong mẫu GM-PAA lớn hơn nhiều so với trong mẫu GM do xuất hiện nhiều nhóm -COOH trong mạch poly(acrylic acid).

Vật liệu hydrogel GM-PAA có khả năng phân hủy sinh học dưới tác dụng của enzyme cellulase ($400\text{ U}\cdot\text{mg}^{-1}$) và thể hiện tính chất nhạy với pH môi trường. Trong môi trường có pH càng nhỏ thì tỷ lệ trương nở của hydrogel càng thấp và ngược lại. Vật liệu có khả năng giữ thuốc 5-ASA khi tải qua môi trường pH 1 và giải phóng thuốc khi đi vào môi trường pH 7,4. Vật liệu có tỷ lệ trương nở càng cao thì khả năng tải và giải hấp 5-ASA càng lớn. Động học hấp phụ 5-ASA lên vật liệu hydrogel GM-PAA tuân theo mô hình động học biểu kiến bậc hai. Vật liệu có tiềm năng ứng dụng để phát triển hệ thống phân phối thuốc thông minh.

Thông tin tài trợ

Nghiên cứu này được tài trợ bởi đề tài cấp Đại học Huế, mã số DHH2019-01-147.

Tài liệu tham khảo

1. Wen X, Cao X, Yin Z, Wang T, Zhao C. Preparation and characterization of konjac glucomannan-poly (acrylic acid) IPN hydrogels for controlled release. *Carbohydrate polymers*. 2009;78(2):193-198.
2. Liu ZL, Hu H, Zhuo RX. Konjac glucomannan-graft-acrylic acid hydrogels containing azo crosslinker for colon-specific delivery. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*. 2004;42(17):4370-4378.
3. Alonso SM, Teijeiro OD, Remunan LC, Alonso MJ. Glucomannan, a promising polysaccharide for biopharmaceutical purposes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009;72(2):453-462.
4. Du J, Sun R, Zhang S, Zhang LF, Xiong CD, Peng YX. Novel polyelectrolyte carboxymethyl konjac glucomannan-chitosan nanoparticles for drug delivery. I. Physicochemical characterization of the carboxymethyl konjac glucomannan-chitosan nanoparticles. *Biopolymers: Original Research on Biomolecules*. 2005;78(1):1-8.
5. Shabir F, Erum A, Tulain UR, Hussain MA, Ahmad M, Akhter F. Preparation and characterization of pH sensitive crosslinked Linseed polysaccharides-co-acrylic acid/methacrylic acid hydrogels for controlled delivery of ketoprofen. *Designed monomers and polymers*. 2017;20(1):485-495.
6. Zhang H, Zhai D, He Y. Graphene oxide/polyacrylamide/carboxymethyl cellulose sodium nanocomposite hydrogel with enhanced mechanical strength: preparation, characterization and the swelling behavior. *RSC Advances*. 2014;4(84):44600-44609.
7. Wang Y, Liu J, Li Q, Wang Y, Wang C. Two natural glucomannan polymers, from Konjac and Bletilla, as bioactive materials for pharmaceutical applications. *Biotechnology letters*. 2015;37(1):1-8.
8. Chen LG, Liu ZL, Zhuo RX. Synthesis and properties of degradable hydrogels of konjac glucomannan grafted acrylic acid for colon-specific drug delivery. *Polymer*. 2005;46(16):6274-6281.
9. Ho YS, McKay G. A comparison of chemisorption kinetic models applied to pollutant removal on various sorbents. *Process Safety and Environmental Protection*. 1998;76(4):332-340.
10. Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 2001;53(3):321-339.
11. Shah N, Patel K. Formulation and development of hydrogel for poly acrylamide-co-acrylic acid. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*. 2014;4(1):114-120.