



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0037884

(51)^{2020.01} B01J 20/22

(13) B

(21) 1-2021-08488

(22) 30/12/2021

(45) 25/12/2023 429

(43) 25/03/2022 408

(73) Viện Hóa học-Vật liệu, Viện Khoa học và Công nghệ Quân sự (VN)
17 Hoàng Sâm, Phường Nghĩa Đô, Quận Cầu Giấy, Thành Phố Hà Nội

(72) Ninh Đức Hà (VN); Nguyễn Thị Hoài Phương (VN); Lã Đức Dương (VN); Lê Thanh Bắc (VN).

(54) VẬT LIỆU KHUNG KIM LOẠI-HỮU CƠ ĐA PHỐI TỬ SẮT (III)-BENZEN TRICACBOXYLAT-POLY (ETYLEN GLYCOL)

(57) Sáng chế đề cập đến vật liệu lai ghép khung kim loại-hữu cơ trên cơ sở sắt (III) với đa phối tử hữu cơ dùng làm chất dẫn thuốc ứng dụng trong sản xuất thuốc điều trị ung thư được tổng hợp bằng phương pháp siêu âm bề từ các tiền chất hydrat nitrat sắt (III), axit benzen tricacboxylic và poly (etylen glycol). Vật liệu tổng hợp từ sáng chế này có khả năng mang tải hoạt chất 5-fluorouracil trong điều trị ung thư với hàm lượng cao, có hiệu quả ức chế tế bào ung thư trong thời gian điều trị cao bởi khả năng nhả chậm của khung cấu trúc vật liệu, giảm thiểu phản ứng phụ và an toàn với con người. Vật liệu này được tạo ra bằng phương pháp bao gồm các bước sau:

(i) trộn dung dịch sắt (III) nitrat vào dung dịch hỗn hợp chứa axit benzen tricacboxylic và poly (etylen glycol) và đặt trong bể siêu âm ở nhiệt độ phòng để thực hiện phản ứng;

(ii) thu kết tủa bằng cách ly tâm và rửa nhiều lần với etanol và nước; và

(iii) làm khô ở nhiệt độ phòng trong điều kiện chân không để tạo ra vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricacboxylat-poly (etylen glycol), trong đó: tỷ lệ của muối sắt (III) nitrat (tính theo g) : axit benzen tricacboxylic (tính theo g) : poly (etylen glycol) (tính theo ml) là 1 : 1 : 5.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricarboxylat-poly (etylen glycol) làm chất dẫn thuốc ứng dụng trong sản xuất thuốc điều trị ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh ung thư hiện nay là căn bệnh ngày càng gia tăng trong thế giới hiện đại. Một số biện pháp có thể được sử dụng để điều trị ung thư bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, các liệu pháp bổ trợ. Tuy nhiên, hiệu quả của các biện pháp này vẫn còn có những hạn chế. Trong số các biện pháp điều trị này, hóa trị được coi là phổ biến nhất. Mặc dù được chứng minh là một biện pháp điều trị ung thư hiệu quả, nhưng hóa trị lại thiếu tính chọn lọc đối với các tế bào và phân tử thuốc, điều này có thể gây ảnh hưởng xấu đến các tế bào bình thường, gây ra tác dụng phụ là làm suy yếu đáng kể các cơ quan khác. Hơn nữa, hiệu quả điều trị ung thư của hóa trị liệu cũng bị ngăn cản do độ hòa tan, tính ổn định và tính sinh khả dụng thấp. Vì thế, để khắc phục những hạn chế đó, hoạt chất điều trị ung thư được mang vào các chất mang nano và đưa đến đích là các khối u rồi giải phóng thuốc tại vị trí khối u giúp cho các tế bào khối u hấp thụ hiệu quả các phân tử thuốc.

Sự xuất hiện gần đây của vật liệu khung kim loại-hữu cơ nói chung và hợp chất khung kim loại-hữu cơ đa phối tử xốp (MOCs) nói riêng đã thu hút sự quan tâm của các nhà khoa học. MOCs là vật liệu tinh thể xốp tự lắp ráp bởi các ion hoặc cụm kim loại và các phối tử hữu cơ để tạo thành khung. MOCs được biết đến với diện tích bề mặt cao, kích thước lỗ và các đặc tính bề mặt có thể điều chỉnh được. Những tính năng này làm cho MOCs đầy hứa hẹn trong các ứng dụng khác nhau, chẳng hạn như hấp thụ/phân tách khí, xúc tác, làm chất dẫn thuốc... Các MOCs sở hữu một số đặc điểm nổi bật bao gồm khung rỗng của vật liệu có thể chứa một khối lượng tế bào lớn do diện tích bề mặt tương đối cao. Điều đó làm cho MOCs trở thành ứng cử viên tốt cho các ứng dụng công nghiệp, bao gồm cả chất dẫn thuốc. Do tổng hợp dễ dàng, dung lượng tải thuốc cao, có tính tương

thích sinh học và có khả năng phân hủy nên MOC đã được sử dụng rộng rãi như chất mang để phân phối thuốc.

Dù có nhiều ưu điểm nổi bật trên, nhưng MOCs có hạn chế là các đặc trưng bị thay đổi nhiều tùy theo điều kiện tổng hợp, làm ảnh hưởng đến khả năng ứng dụng của vật liệu. Do đó, có nhu cầu đối với vật liệu MOCs nền sắt và phương pháp sản xuất vật liệu này đáp ứng được các yêu cầu của vật liệu dùng mang thuốc chống ung thư có dung lượng mang cao, độ an toàn cao khi sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricacboxylat-poly (etylen glycol) (dưới đây, được gọi tắt là Fe-BTC-PEG) làm chất dẫn thuốc điều trị ung thư, và phương pháp sản xuất vật liệu này. Vật liệu này được tạo ra bằng phương pháp bao gồm các bước sau:

(i) trộn dung dịch sắt (III) nitrat vào dung dịch hỗn hợp chứa axit benzen tricacboxylic và poly (etylen glycol) và đặt trong bể siêu âm ở nhiệt độ phòng để thực hiện phản ứng;

(ii) thu kết tủa bằng cách ly tâm và rửa nhiều lần với etanol và nước; và

(iii) làm khô ở nhiệt độ phòng trong điều kiện chân không để tạo ra vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricacboxylat-poly (etylen glycol), trong đó:

tỷ lệ của muối sắt (III) nitrat (tính theo g) : axit benzen tricacboxylic (tính theo g) : poly (etylen glycol) (tính theo ml) là 1 : 1 : 5;

khối lượng phân tử trung bình khối của poly (etylen glycol) nằm trong khoảng từ 200 đến 300, tốt nhất nếu bằng 250.

Vật liệu Fe-BTC-PEG thu được có dạng hạt với độ kết tinh thấp và đường kính nằm trong khoảng từ 100 đến 200 nm có dung lượng hấp phụ cực đại đối với thuốc chống ung thư 5-fluorouracil (5-FU) là 364 mg/g. Đồng thời, Fe-BTC-PEG cũng cho thấy độ an toàn của vật liệu trong ứng dụng thực tế bằng phương pháp đánh giá độc tính cấp qua đường miệng đối với chuột.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Ảnh chụp hiển vi điện tử quét (SEM) và hiển vi điện tử truyền qua

(TEM) của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG.

Hình 2: Giản đồ nhiễu xạ tia X (XRD) và phổ hồng ngoại (FTIR) của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG.

Hình 3: Đường hấp phụ và giải hấp N_2 của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG.

Hình 4: Phổ hồng ngoại (FTIR) của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG trước và sau mang tải 5-fluorouracil.

Hình 5: Đồ thị biểu diễn quá trình nhả thuốc hai giai đoạn của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG mang tải 5-fluorouracil.

Hình 6: Hình ảnh chuột bạch BALB/c được điều trị bằng các liều khác nhau của hệ vật liệu Fe-BTC-PEG mang 5-fluorouracil trong 7 ngày.

Hình 7: Sự thay đổi trọng lượng cơ thể của chuột được điều trị bằng các liều hệ Fe-BTC-PEG mang 5-fluorouracil khác nhau trong 7 ngày.

Hình 8: Tỷ lệ ức chế tế bào ung thư dạ dày ở người của hệ vật liệu Fe-BTC-PEG mang 5-fluorouracil so sánh với 5-fluorouracil tự do ở các thời điểm khác nhau với nồng độ tương ứng là $10 \mu\text{g/mL}$.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG sử dụng làm chất dẫn thuốc điều trị ung thư. Vật liệu được tổng hợp bằng phương pháp siêu âm bề từ các tiền chất sau: (i) hydrat sắt (III) nitrat, các phối tử hữu cơ axit benzen tricacboxylic và poly (etylen glycol) theo các bước:

(i) trộn dung dịch sắt (III) nitrat vào dung dịch hỗn hợp chứa axit benzen tricacboxylic và poly (etylen glycol) và đặt trong bể siêu âm ở nhiệt độ phòng để thực hiện phản ứng;

(ii) thu kết tủa bằng cách ly tâm và rửa nhiều lần với etanol và nước; và

(iii) làm khô ở nhiệt độ phòng trong điều kiện chân không để tạo ra vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricacboxylat-poly (etylen glycol), trong đó:

tỷ lệ của muối sắt (III) nitrat (tính theo g) : axit benzen tricacboxylic (tính theo g) : poly (etylen glycol) (tính theo ml) là 1 : 1 : 5;

khối lượng phân tử trung bình khối của poly (etylen glycol) nằm trong từ 200 đến 300.

Sắt (III) nitrat, axit benzen tricacboxylic (BTX) là các hoá chất thông dụng có bán sẵn trên thị trường. Sắt (III) nitrat được pha vào nước trước khi sử dụng.

Poly (etylen glycol) (viết tắt là PEG) thích hợp dùng trong sáng chế này là loại có khối lượng phân tử trung bình khối nằm trong khoảng từ 200 đến 300, tốt hơn nếu bằng 250. Poly (etylen glycol) được dùng để không chế kích thước hạt vật liệu, đồng thời tham gia dưới vai trò là 1 phối tử hữu cơ hình thành nên khung mạng vật liệu cơ kim. Từ đó vật liệu thu được có nhiều đặc trưng được cải thiện, thích hợp để làm chất dẫn mang thuốc trong điều trị bệnh ung thư. Nếu khối lượng phân tử trung bình khối của PEG lớn hơn 300, do kích thước lớn nên PEG không tham gia vào sự hình thành khung kim loại - hữu cơ, và vật liệu thu được không thích hợp để dùng làm vật liệu mang thuốc. Trong trường hợp khối lượng phân tử trung bình khối của PEG nhỏ hơn 200, chẳng hạn như 150, vật liệu thu được cũng không ghi nhận sự tham gia vào khung mạng đủ lớn của PEG, dẫn đến không thể sử dụng làm chất mang thuốc. Tác giả sáng chế cho rằng, có hiện tượng như vậy có thể là do sự cạnh tranh ái lực giữa BTC và PEG. PEG và BTC được trộn cùng nhau trong dung dịch nước trước khi sử dụng.

Tỷ lệ giữa các nguyên liệu ban đầu có thể thay đổi tùy ý vì các phản ứng này sẽ thường xảy ra theo đương lượng mol. Tuy nhiên, để tránh lãng phí nguyên liệu đầu vào, tỷ lệ của muối sắt (III) nitrat (tính theo g) : axit benzen tricacboxylic (tính theo g) : poly (etylen glycol) (tính theo ml) tốt nhất là 1 : 1 : 5.

Việc sử dụng siêu âm giúp cung cấp năng lượng để phân tán đều các nguyên liệu trong quá trình phản ứng, giúp các hạt vật liệu thu được có kích thước đồng đều, đồng thời cung cấp năng lượng để phá vỡ liên kết giữa các nguyên liệu với nước giúp quá trình phản ứng xảy ra nhanh và hiệu quả. Tần số và công suất siêu âm không bị hạn chế và dễ dàng được điều chỉnh bởi kỹ thuật viên trong lĩnh vực này.

Sau khi kết thúc phản ứng, vật liệu được tạo ra dưới dạng kết tủa. Tiến hành thu kết tủa và rửa nhiều lần bằng nước và etanol.

Sau cùng, sấy khô, tốt nhất là sấy khô ở nhiệt độ thường và áp suất giảm để không làm ảnh hưởng đến tính chất của vật liệu.

Như thể hiện trên các Hình 1 đến Hình 4, vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG tổng hợp bằng năng lượng sóng siêu âm có dạng các hạt nhỏ với xu hướng kết tụ lại tạo thành các cụm hạt lớn hơn. Hình thái của vật liệu Fe-BTC-PEG tương đồng với Fe-BTC được tạo ra từ phương pháp siêu âm, tuy nhiên, kích thước hạt của Fe-BTC-PEG nhỏ hơn đáng kể so với Fe-BTC tổng hợp từ cùng phương pháp và điều kiện. Điều này cho thấy sự có mặt của PEG không chỉ là phối tử hình thành khung của vật liệu mà còn có thể làm chậm quá trình phát triển tinh thể của Fe-BTC và dẫn đến việc làm giảm kích thước hạt của vật liệu Fe-BTC-PEG. Vật liệu này có dạng hình cầu với đường kính trong khoảng từ 100 đến 200 nm được bao bọc bởi một lớp mỏng PEG bên ngoài các hạt kim loại-hữu cơ trên cơ sở Fe-BTC. Hình thái của vật liệu Fe-BTC-PEG đồng dạng và nhỏ hơn của vật liệu Fe-BTC.

Độ tinh thể của vật liệu Fe-BTC-PEG thể hiện bản chất bán vô định hình có thể do ảnh hưởng của lớp phủ hữu cơ PEG. Trong khi đó, cấu trúc hóa học và các nhóm chức trên bề mặt vật liệu được thể hiện ở các dao động uốn và dao động kéo giãn của O-H trong các phân tử BTC, PEG và hơi ẩm. Ngoài ra dao động không đối xứng và đối xứng của nhóm cacboxylat trong phân tử BTC thể hiện sự kết hợp giữa nhóm cacbonyl trong phối tử BTC với các ion/cụm sắt. Liên kết C-H của các vòng benzen trong BTC cũng được thể hiện rõ ràng bằng các dao động kéo giãn và sự hình thành liên kết Fe-BTC thể hiện từ dao động kéo giãn của Fe-O. Sự hiện diện của PEG trong phức chất được xác nhận bởi sự xuất hiện của các dải hấp thụ do dao động kéo căng C-O-C và C=O của các phân tử PEG.

Diện tích bề mặt của vật liệu là một trong những yếu tố quyết định để đánh giá khả năng tải để phân phối thuốc. Biểu đồ hấp phụ-giải hấp nitơ để tính diện tích bề mặt theo phương trình BET của vật liệu Fe-BTC-PEG được xác định cho kết quả lớn hơn 20 m²/g. Diện tích bề mặt tương đối thấp này có lẽ là do sự bao phủ của phân tử PEG bên trong và bên ngoài vi hạt Fe-BTC. Tuy nhiên, ngay cả với diện tích bề mặt thấp, khả năng hấp phụ thuốc bởi vật liệu khung kim loại-hữu cơ

đa phối tử Fe-BTC-PEG có thể được tăng cường đáng kể bởi các nhóm chức gây ra bởi sự biến đổi PEG. Ngoài ra, thể tích lỗ xốp của vật liệu Fe-BTC-PEG và đường kính lỗ tương ứng xấp xỉ $0,08 \text{ cm}^2/\text{g}$ và 25 nm giúp vật liệu phù hợp cho việc nạp hoạt chất điều trị ung thư 5-Fluorouracil.

Vật liệu thu được theo sáng chế thích hợp để mang dẫn thuốc vào cơ thể người. Cách thức mang thuốc tùy ý theo cách đã biết, đơn giản nhất là ngâm vật liệu vào trong dung dịch thuốc cần mang.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa rõ hơn dựa vào việc tham khảo các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn phạm vi bảo hộ sau đây.

Ví dụ 1: Tổng hợp vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG.

Vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG sử dụng làm chất dẫn thuốc điều trị ung thư được tổng hợp bằng phương pháp siêu âm bề từ các tiền chất với các thành phần dưới đây.

Ví dụ A là ví dụ so sánh (không theo sáng chế). Ví dụ 1 là thành phần tiền chất tổng hợp vật liệu theo sáng chế.

Bảng 1

Thành phần tiền chất	Ví dụ 1	Ví dụ A
Dung dịch A		
Hydrat nitrat sắt (III)	1 g	1 g
Nước cất	50 mL	50 mL
Dung dịch B		
Axit benzen tricacboxylic	1 g	1 g
Poly (etylen glycol) có khối lượng phân tử trung bình khối là 250	5 mL	-
Nước cất	50 mL	50 mL

Dung dịch A được trộn với dung dịch B trong bình phản ứng và đặt trong bể siêu âm trong 20 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó thu kết tủa bằng cách ly tâm và rửa nhiều lần với etanol và nước. Vật liệu được làm khô ở 70°C trong điều kiện

chân không trong 24 giờ.

Đặc trưng vật liệu ở ví dụ 1 được đánh giá và so sánh với vật liệu ở ví dụ A đối chứng ở các công bố trước đây.

Hình thái học của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG (ví dụ 1) tương tự/đồng dạng với vật liệu khung kim loại-đơn phối tử Fe-BTC (ví dụ A) được tạo ra từ cùng phương pháp và điều kiện nhưng vật liệu Fe-BTC-PEG có kích thước phân bố từ 100 nm đến 200 nm, nhỏ hơn đáng kể so với Fe-BTC phân bố kích thước từ 300 nm đến 400 nm.

Độ tinh thể của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG (ví dụ 1) có bản chất bán vô định hình so với vật liệu khung kim loại-đơn phối tử Fe-BTC (ví dụ A) có thể là do hiệu ứng của lớp phủ hữu cơ PEG. Cấu trúc hoá học của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG (ví dụ 1) thể hiện trên phổ FTIR có đầy đủ các dao động tương đồng với vật liệu khung kim loại-đơn phối tử Fe-BTC (ví dụ A) như: dao động uốn và dao động kéo giãn của O-H, dao động đối xứng và bất đối xứng của nhóm cacboxylat, dao động kéo giãn của liên kết C-H của vòng benzen trong BTC, dao động kéo giãn của Fe-O. Ngoài ra, sự hiện diện của PEG trong vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG (ví dụ 1) được xác định nhờ sự xuất hiện của các dao động kéo giãn C-O-C và C-O trong PEG.

Diện tích bề mặt của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG (ví dụ 1) được xác định đạt 21,4718 m²/g so với vật liệu khung kim loại-đơn phối tử hữu cơ Fe-BTC (ví dụ A) đạt 464,948 m²/g. Diện tích bề mặt của vật liệu Fe-BTC-PEG (ví dụ 1) tương đối thấp có thể là do sự lấp chỗ trống của phân tử PEG vào bên trong vật liệu và bên ngoài hạt Fe-BTC (ví dụ A) đơn lẻ. Tuy vậy, ngay cả với diện tích bề mặt thấp, khả năng hấp phụ thuốc của vật liệu Fe-BTC-PEG (ví dụ 1) vẫn có thể đáp ứng được yêu cầu khi hoạt chất thay thế dần phần PEG chiếm chỗ. Mặt khác, thể tích lỗ xốp và đường kính lỗ của vật liệu Fe-BTC-PEG (ví dụ 1) tương ứng là 0,078 cm³/g và 24,86 nm giúp cho cho việc nạp hoạt chất 5-fluorouracil khá thuận lợi.

Ví dụ 2: Thử nghiệm vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-

PEG mang-nhả hoạt chất điều trị ung thư 5-fluorouracil.

Nhiều loại thuốc đã được sử dụng hiệu quả để điều trị ung thư. Trong số đó, 5-fluorouracil (5-FU) có thể được sử dụng để điều trị nhiều loại ung thư như da, dạ dày, vú, hậu môn và đại trực tràng. Như đã đề cập ở trên, vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG (tổng hợp theo sáng chế) với các nhóm chức năng, kích thước hạt, đường kính lỗ và thể tích lỗ phù hợp để mang tải 5-FU hướng đích đến tế bào mục tiêu với tác dụng phụ tối thiểu. Trong ví dụ này, vật liệu Fe-BTC-PEG được tải 5-FU bằng kỹ thuật ngâm (ví dụ 2) và được đánh giá với hoạt chất 5-FU riêng rẽ (ví dụ B) để đối chứng.

Khả năng tải thuốc là một trong những đặc tính quan trọng để đánh giá khả năng ứng dụng của vật liệu để phân phối thuốc. Để xác định khả năng tải 5-FU tối đa của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG (được tổng hợp từ ví dụ 1), vật liệu này được ngâm vào dung dịch 5-FU trong 14 ngày để đạt trạng thái hấp phụ cân bằng. Kết quả cho thấy vật liệu Fe-BTC-PEG (ví dụ 1) có khả năng tải cao đối với 5-FU với dung lượng cực đại là 364 mg/g, chiếm 36,4% hàm lượng vật liệu mang, cao hơn khả năng tải thuốc của vật liệu khung kim loại-hữu cơ trên cơ sở kẽm là 32%.

Sự hiện diện của 5-FU trong cấu trúc vật liệu sau khi đóng gói đã được xác định bằng chụp phổ FTIR trên vật liệu Fe-BTC-PEG mang 5-FU (ví dụ 2) lẫn hoạt chất 5-FU đơn lẻ (ví dụ B). Hình thái bề mặt của vật liệu Fe-BTC-PEG mang hoạt chất 5-FU (ví dụ 2) không thay đổi đáng kể so với hình thái của vật liệu trước khi nạp thuốc (ví dụ 1). Diện tích bề mặt tính (theo phương trình BET), thể tích lỗ và đường kính lỗ của vật liệu Fe-BTC-PEG sau khi tải 5-FU (ví dụ 2) được xác định lần lượt là 17,4 m²/g, 0,034 cm³/g và 8,27 nm, giảm so với dữ liệu tương ứng của vật liệu Fe-BTC-PEG ban đầu (ví dụ 1) càng minh chứng cho sự thành công của việc nạp 5-FU trên vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử.

Quá trình giải phóng chậm hoạt chất ra khỏi khung vật liệu mang là một trong những đặc tính quan trọng khi sử dụng các vật liệu tiên tiến làm chất dẫn thuốc. Quá trình giải phóng hoạt chất 5-FU của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG mang 5-FU diễn ra qua hai giai đoạn rõ ràng và có thể quan

sát được bao gồm: Giai đoạn đầu tiên là giải phóng 5-FU ở dạng tự do, không tạo thành hoặc liên kết yếu với vật liệu và diễn ra rất nhanh; Giai đoạn thứ hai là quá trình giải phóng hoạt chất 5-FU chậm do tương tác mạnh với các nhóm chức trên bề mặt hoặc trong cấu trúc của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG.

Đối với hoạt chất 5-FU độc lập (ví dụ B) thì hơn 90% 5-FU có thể được giải phóng trong môi trường in vitro sau 30 phút. Trong khi đó, hệ vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG mang hoạt chất (ví dụ 2) thì chỉ 35% của 5-FU được giải phóng sau 2 giờ trong giai đoạn giải phóng đầu tiên. Trong giai đoạn thứ hai, tốc độ giải phóng giảm đáng kể, chỉ một vài phần trăm 5-FU được giải phóng sau mỗi lần ngâm tiếp theo. Sự giải phóng chậm của 5-FU được coi là do liên kết hoá học bền vững giữa 5-FU và vật liệu Fe-BTC-PEG. Việc giải phóng hoàn toàn 5-FU khỏi cấu trúc khung vật liệu trong dung dịch PBS (môi trường mô phỏng cơ thể sống) chỉ được thể hiện rõ ràng sau 14 ngày của thử nghiệm. Việc giải phóng 5-FU chậm này giảm thiểu tác dụng phụ của hoạt chất điều trị ung thư 5-FU riêng rẽ (ví dụ B) đối với các tế bào khỏe mạnh và nâng cao hiệu quả điều trị của thuốc.

Ví dụ 3: Thử nghiệm độc tính của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG

Việc đánh giá độc tính của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG (tổng hợp theo sáng chế) là rất quan trọng khi vật liệu này được sử dụng làm chất dẫn thuốc sẽ được vận chuyển trong cơ thể. Vật liệu Fe-BTC-PEG (tổng hợp ở ví dụ 1) được cho chuột bạch giống BALB/c uống với các liều lượng khác nhau bao gồm 2, 4, 6, 8 và 10 g vật liệu/kg chuột (ví dụ 3) được so sánh với nhóm chuột không sử dụng vật liệu làm đối chứng (ví dụ C). Kết quả cho thấy vật liệu Fe-BTC-PEG không gây ra bất kỳ độc tính nào ở chuột ngay cả ở liều cao nhất là 10 g/kg trọng lượng cơ thể. Tất cả những con chuột được điều trị bằng vật liệu Fe-BTC-PEG đều sống sót và không có bất kỳ triệu chứng nhiễm độc hoặc hành vi bất thường nào ở liều thử nghiệm trong 7 ngày theo dõi. Những con chuột thử nghiệm được điều trị bằng Fe-BTC-PEG (ví dụ 3) cho thấy ít thay đổi về trọng

lượng cơ thể, lượng thức ăn hoặc lượng nước tiêu thụ so với nhóm đối chứng (ví dụ C). Điều trị cấp tính bằng Fe-BTC-PEG cho thấy những con chuột bạch khỏe mạnh (sáu con đực và sáu con cái) di chuyển và ăn uống bình thường và phản ứng tốt với ánh sáng và âm thanh.

Sự thay đổi về trọng lượng cơ thể của chuột cũng được khảo sát để đánh giá độc tính qua đường miệng của vật liệu Fe-BTC-PEG (ví dụ 3) trong 7 ngày. Bằng chứng cho thấy những con chuột phát triển bình thường, trọng lượng cơ thể của những con chuột thử nghiệm (ví dụ 3) khi liều điều trị là từ 2 đến 6 g/kg trọng lượng cơ thể gần như tương đương với trọng lượng của chuột đối chứng trong thử nghiệm (ví dụ C). Sau 7 ngày điều trị với những liều này, trọng lượng cơ thể chuột đều xấp xỉ 24 g. Khi liều dùng vật liệu Fe-BTC-PEG (vật liệu trong ví dụ 1) tăng lên là 8 g/kg, trọng lượng cơ thể của chuột giảm nhẹ so với mẫu đối chứng trong thử nghiệm (ví dụ C) sau 7 ngày thí nghiệm đạt khoảng 22,4 g sau 7 ngày điều trị. Đặc biệt ở liều điều trị là 10 g/kg thì trọng lượng cơ thể của chuột giảm chỉ còn 21,9 g sau 7 ngày điều trị. Tuy nhiên, những con chuột được điều trị với liều lượng này vẫn khỏe mạnh không có dấu hiệu của các hành vi bất thường. Không có thay đổi nào được quan sát thấy trong việc tiêu thụ thức ăn và nước của những con chuột ở tất cả các nhóm điều trị với các liều lượng khác nhau và không sử dụng vật liệu (bao gồm chuột ở ví dụ 3 và ví dụ C) trong suốt thời gian thử nghiệm. Thử nghiệm đánh giá được vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG có thể là chất dẫn an toàn để mang thuốc điều trị ung thư sử dụng điều trị cho người.

Ví dụ 4: Thử nghiệm khả năng ức chế tế bào ung thư của hệ vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử Fe-BTC-PEG mang hoạt chất 5-fluorouracil.

Hiệu quả của ức chế tế bào ung thư dạ dày ở người vật liệu khung kim loại-hữu cơ Fe-BTC-PEG tải hoạt chất 5-FU (vật liệu mang thuốc ở ví dụ 2) so với 5-FU tự do (ví dụ B) sau các khoảng thời gian điều trị khác nhau đã được đánh giá. Đối với thuốc 5-FU tự do (ví dụ B), tỷ lệ phần trăm ức chế tế bào được xác định là khoảng 74% sau 24 giờ thời gian thử nghiệm và có xu hướng giảm cùng với sự gia tăng của thời gian thử nghiệm. Trong khi đó, vật liệu Fe-BTC-PEG mang 5-FU (ví

dụ 2) có tỷ lệ ức chế tăng lên cùng với thời gian thử nghiệm và giữ lại hiệu quả ức chế cao hơn 80% ngay cả sau 120 giờ thử nghiệm. Hiệu quả lâu dài này của hệ vật liệu Fe-BTC-PEG mang 5-FU (ví dụ 2) được đánh giá về việc giải phóng thuốc 5-FU chậm trong cấu trúc khung vật liệu Fe-BTC-PEG tạo nên hiệu quả ức chế và tiêu diệt tế bào ung thư của hoạt chất 5-FU.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricacboxylat-poly (etylen glycol) dùng làm chất dẫn thuốc điều trị ung thư, vật liệu này được tạo ra bằng phương pháp bao gồm các bước:

(i) trộn dung dịch sắt (III) nitrat vào dung dịch hỗn hợp chứa axit benzen tricacboxylic và poly (etylen glycol) và đặt trong bể siêu âm ở nhiệt độ phòng để thực hiện phản ứng;

(ii) thu kết tủa bằng cách ly tâm và rửa nhiều lần với etanol và nước; và

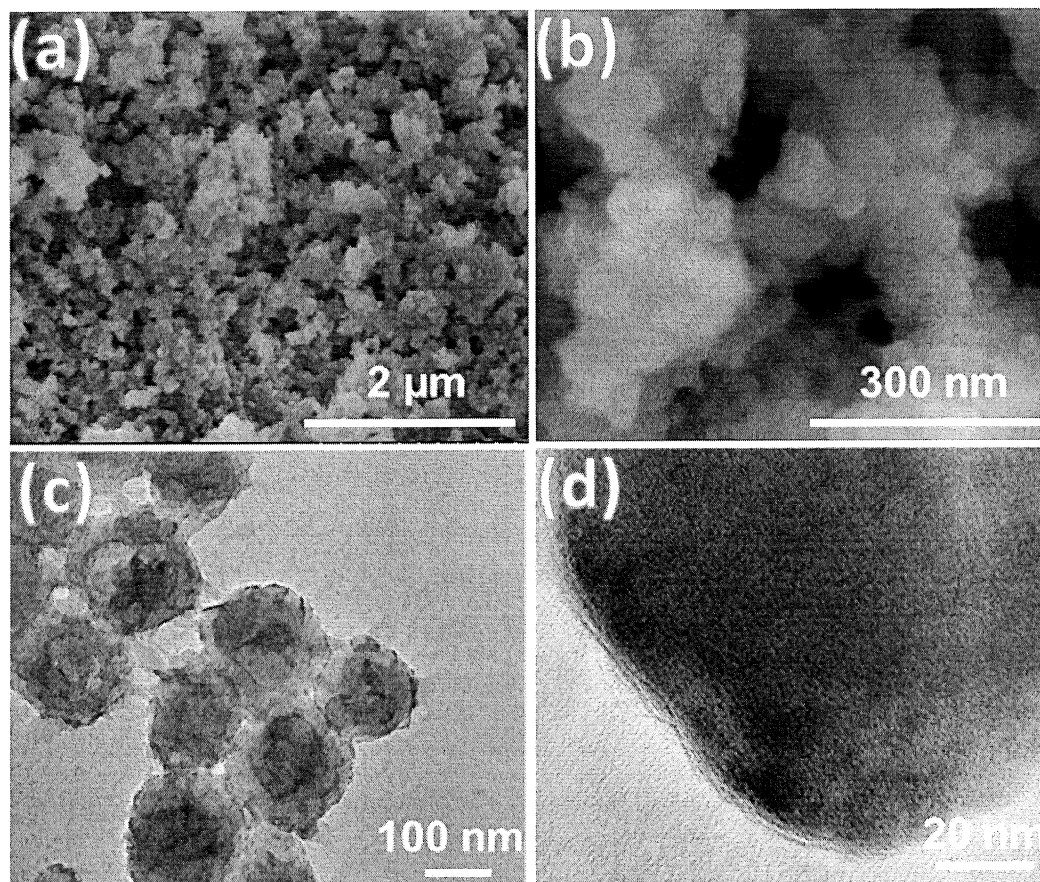
(iii) làm khô ở nhiệt độ phòng trong điều kiện chân không để tạo ra vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricacboxylat-poly (etylen glycol), trong đó:

tỷ lệ của muối sắt (III) nitrat (tính theo g) : axit benzen tricacboxylic (tính theo g) : poly (etylen glycol) (tính theo ml) là 1 : 1 : 5;

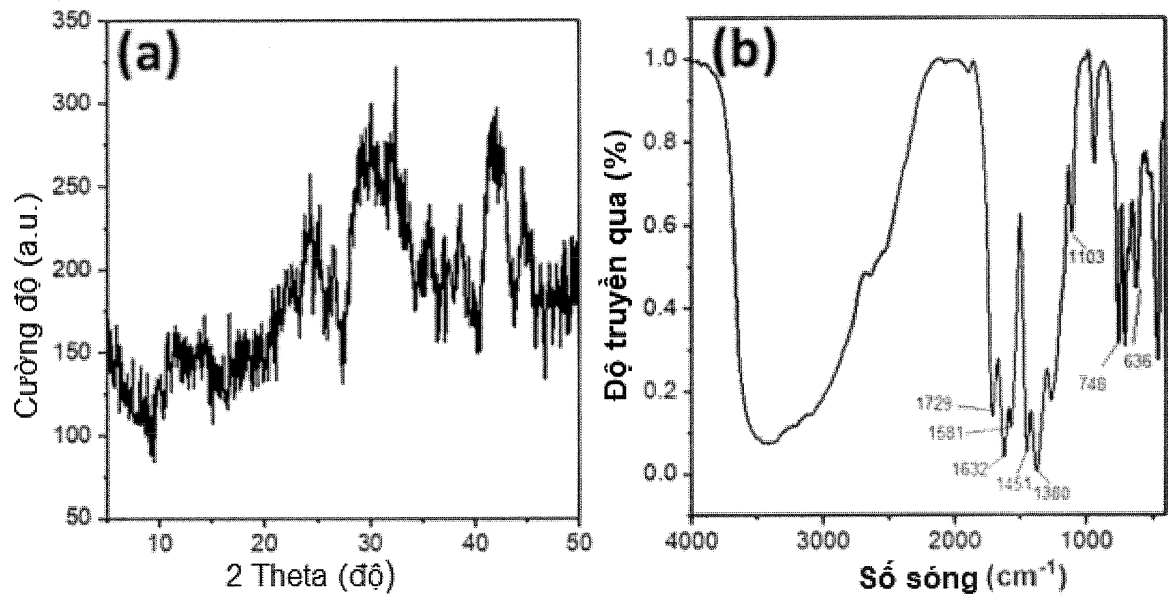
khối lượng phân tử trung bình khối của poly (etylen glycol) nằm trong khoảng từ 200 đến 300.

2. Vật liệu theo điểm 1, trong đó khối lượng phân tử trung bình khối của poly (etylen glycol) là 250.

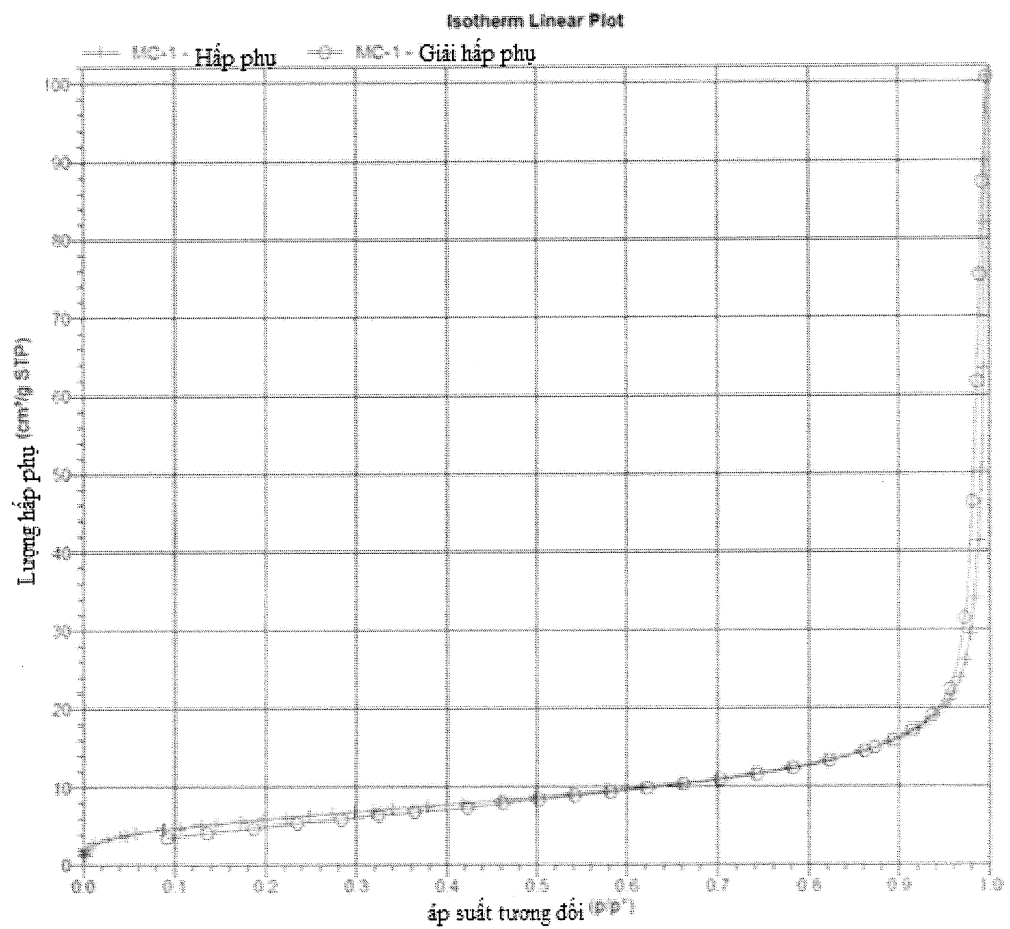
Hình 1: Ảnh chụp hiển vi điện tử quét (SEM) (a, b) và hiển vi điện tử truyền qua (TEM) (c, d) của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricarboxylat-poly (etylen glycol) Fe-BTC-PEG.



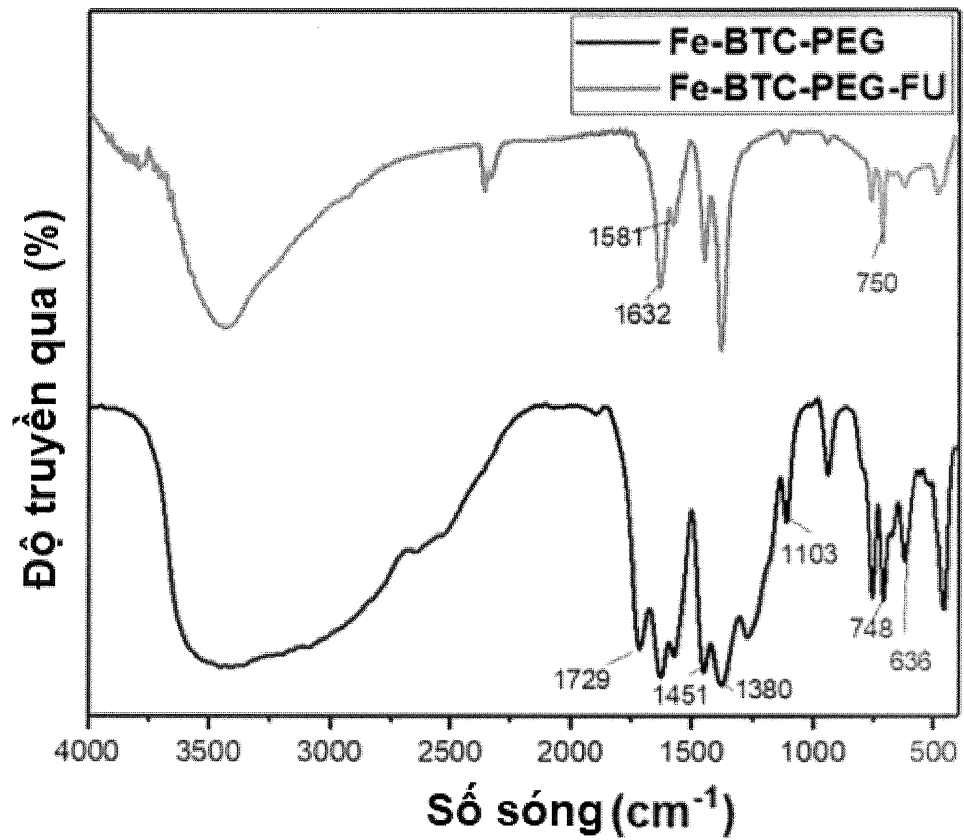
Hình 2: Giải đồ nhiễu xạ tia X (XRD) và phổ hồng ngoại (FTIR) của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricarboxylat-poly (etylen glycol) Fe-BTC-PEG.



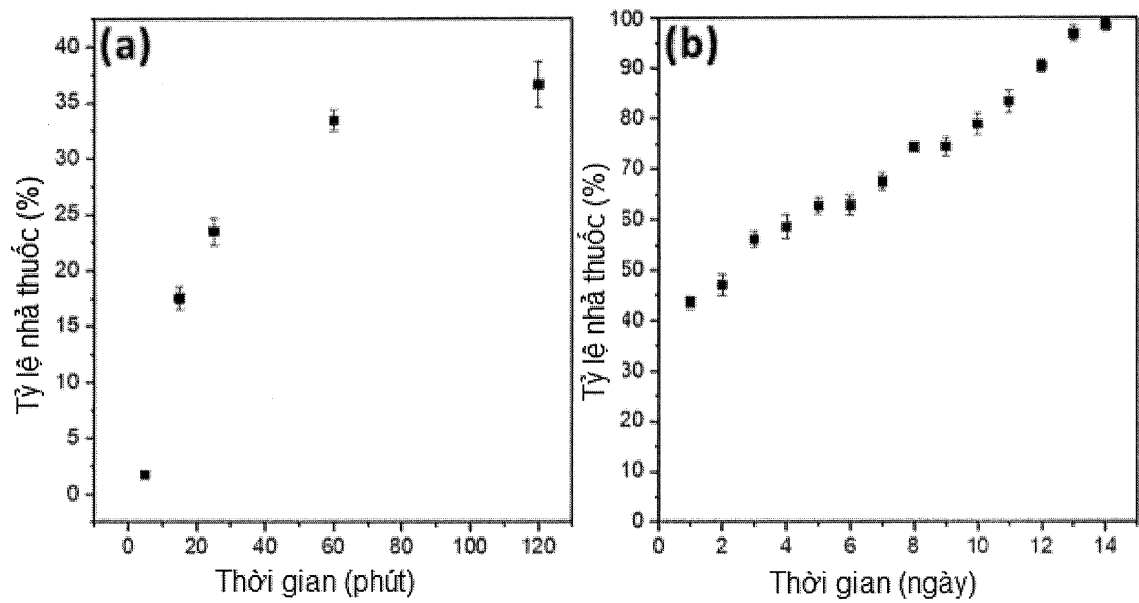
Hình 3: Đường hấp phụ và giải hấp N_2 của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricarboxylat-poly (etylen glycol) Fe-BTC-PEG.



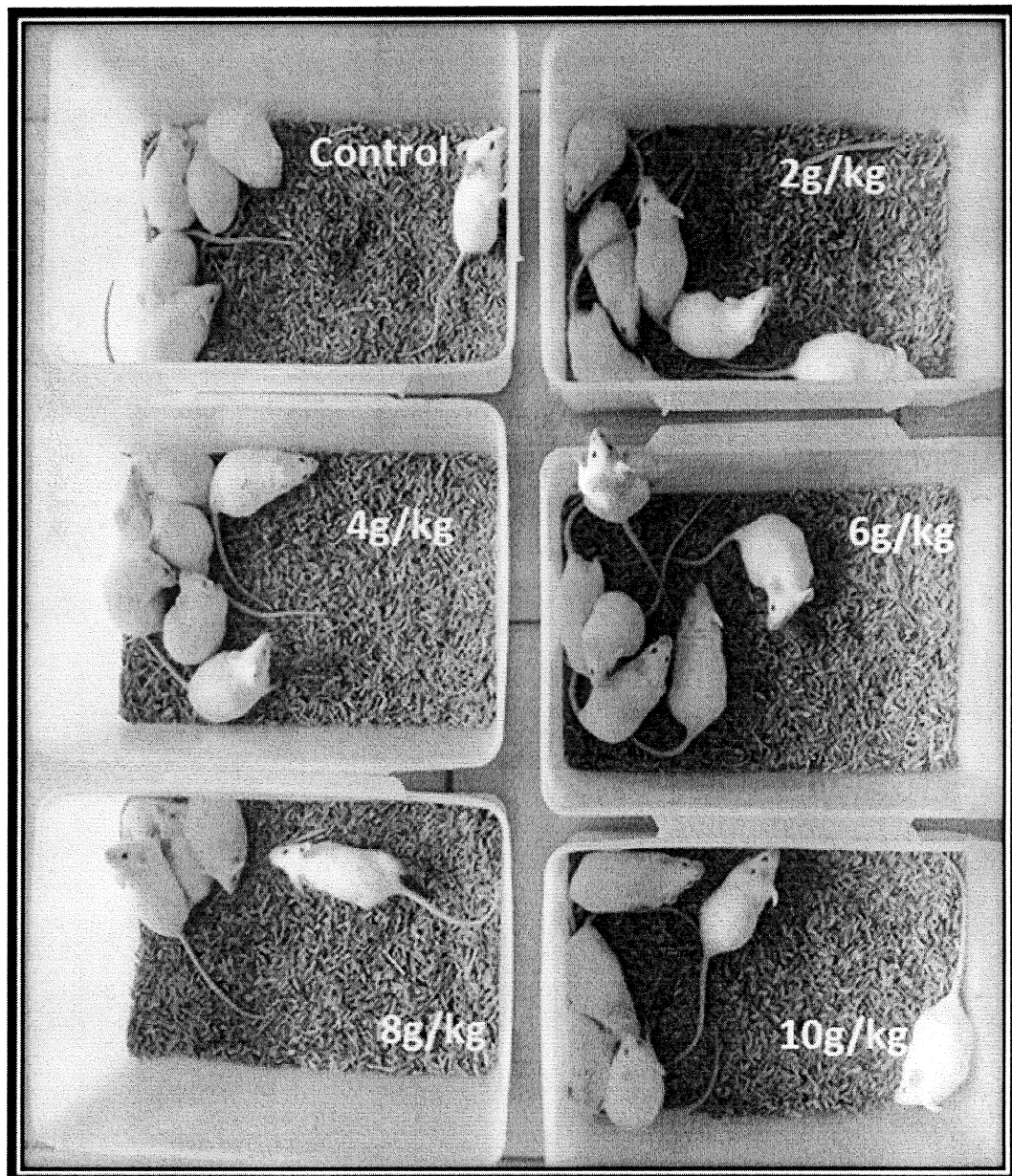
Hình 4: Phổ hồng ngoại (FTIR) của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricarboxylat-poly (etylen glycol) Fe-BTC-PEG trước và sau mang tải 5-fluorouracil.



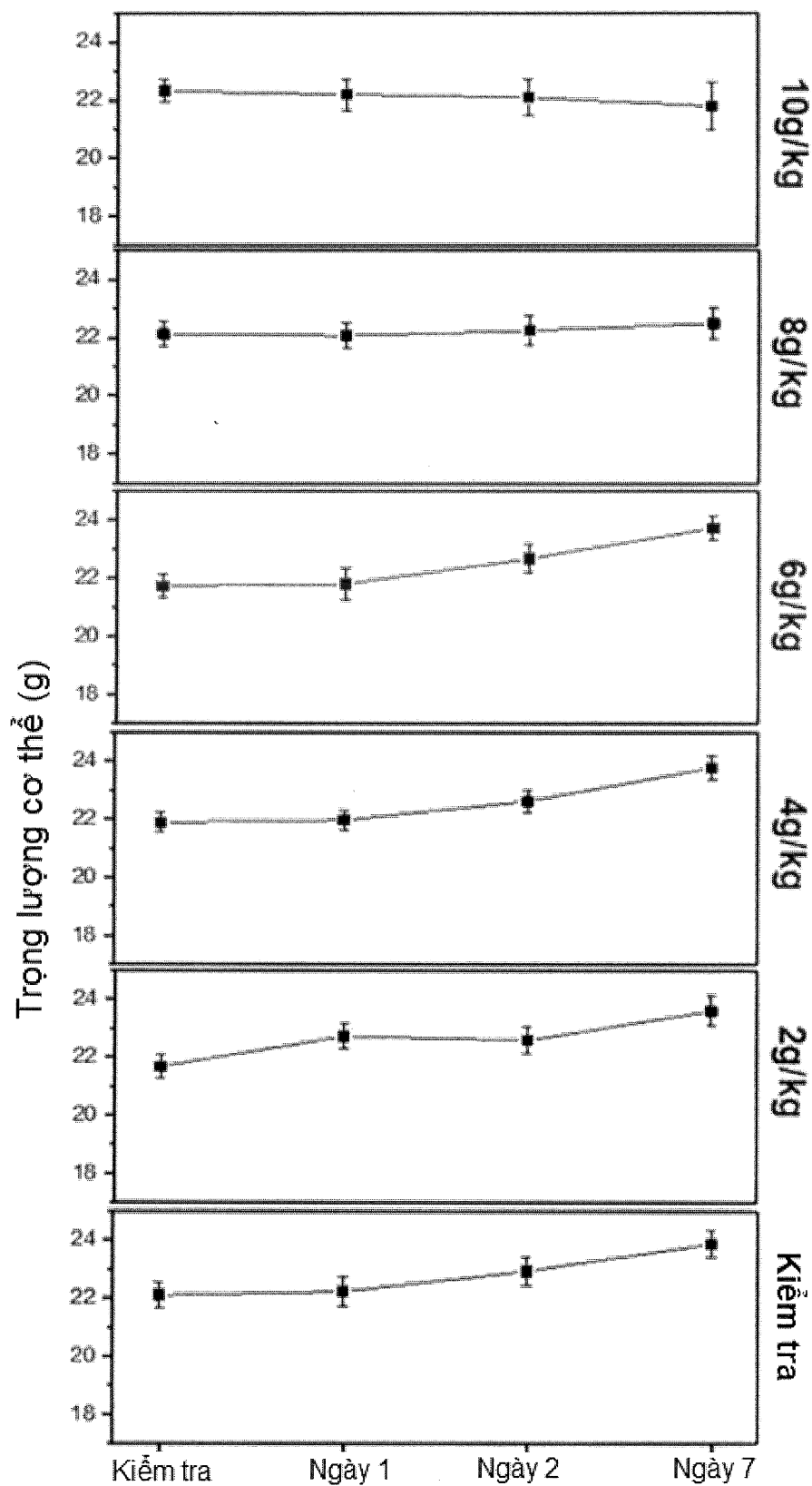
Hình 5: Đồ thị biểu diễn quá trình nhả thuốc hai giai đoạn của vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricacboxylat-poly (etylen glycol) Fe-BTC-PEG mang tải 5-fluorouracil.



Hình 6: Hình ảnh chuột bạch BALB/c được điều trị bằng các liều khác nhau của hệ vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricarboxylat-poly (etylen glycol) Fe-BTC-PEG mang 5-fluorouracil trong 7 ngày.



Hình 7: Sự thay đổi trọng lượng cơ thể của chuột được điều trị bằng các liều hệ vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricacboxylat-poly (etylen glycol) Fe-BTC-PEG mang 5-fluorouracil khác nhau trong 7 ngày.



Hình 8: Tỷ lệ ức chế tế bào ung thư dạ dày ở người của hệ vật liệu khung kim loại-hữu cơ đa phối tử sắt (III)-benzen tricarboxylat-poly (etylen glycol) Fe-BTC-PEG mang 5-fluorouracil so sánh với 5-fluorouracil tự do ở các thời điểm khác nhau với nồng độ tương ứng là 10 $\mu\text{g/mL}$.

