

Nghiên cứu đánh giá khả năng mang nhả hoạt chất 5-fluorouracil của vật liệu Fe-BDC-PEG

Ninh Đức Hà^{1*}, Nguyễn Quế Châu², Lê Thanh Bắc¹, Nguyễn Thị Hoài Phương¹

¹Viện Hóa học-Vật liệu, Viện Khoa học và Công nghệ quân sự;

²Đại học Dược Hà Nội.

*Email: nquechau@gmail.com

Nhận bài: 28/8/2022; Hoàn thiện: 02/11/2022; Chấp nhận đăng: 28/11/2022; Xuất bản: 20/12/2022.

DOI: <https://doi.org/10.54939/1859-1043.j.mst.FEE.2022.230-236>

TÓM TẮT

Bài báo nêu kết quả mang - nhả 5-fluorouracil của vật liệu khung sắt (III) với hai phối tử axit 1,4-benzendicacboxylic và polyethylene glycol diacid được tổng hợp bằng phương pháp siêu âm ở nhiệt độ thường. Vật liệu trước và sau mang 5-fluorouracil được xác định đặc trưng, tính chất bằng kỹ thuật chụp ảnh hiển vi điện tử quét (SEM), phổ hồng ngoại (FT-IR) cho thấy hoạt chất được hấp phụ toàn bộ vào trong khung cấu trúc của vật liệu mà không làm thay đổi hình thái và kích thước của vật liệu. Kết quả đánh giá cho khả năng mang 5-fluorouracil của vật liệu khung sắt (III) hai phối tử Fe-BDC-PEG cho thấy dung lượng hấp thu thuốc đạt 358,707 mg/g. Đặc trưng nhả chậm thuốc của vật liệu cũng đã được đánh giá cho thấy hiệu quả nhả hoạt chất đạt 94,42% sau 7 ngày và cực đại sau 10 ngày đạt 97,68%. Hệ vật liệu mang thuốc Fe-BDC-PEG@5-FU được nghiên cứu nhằm định hướng ứng dụng điều trị ung thư khi giảm thiểu được những tác dụng phụ dựa vào khả năng nhả chậm của hệ.

Từ khóa: Vật liệu khung kim loại - hữu cơ (MOF); Chất dẫn thuốc; 5-fluorouracil; Điều trị ung thư.

1. MỞ ĐẦU

Vật liệu khung kim loại - hữu cơ (metal organic frameworks, viết tắt là MOFs) là sự tự lắp ráp của các ion kim loại với vai trò là trung tâm phối trí và các phối tử hữu cơ với vai trò là cầu nối giữa các trung tâm kim loại [1]. Hiện nay, MOFs đã và đang thu hút sự quan tâm vì những ứng dụng tiềm năng của chúng. Trong đó, vật liệu khung sắt (III)-hữu cơ, với những ưu điểm như kích thước lỗ xốp và diện tích bề mặt lớn, độc tính thấp,... [2], đã được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực như xúc tác [3], hấp phụ [4], cảm biến [5] và y sinh học [6]. Nhiều phương pháp đã được sử dụng để tổng hợp vật liệu khung sắt (III)-hữu cơ như thủy nhiệt, vi sóng, siêu âm [6-8],...

5-fluorouracil là một trong những loại thuốc chống ung thư được sử dụng rộng rãi, điều trị nhiều loại u ác tính khác nhau [9]. Cơ chế hoạt động của thuốc này dựa vào sự ức chế không thuận nghịch enzyme thymidylate synthase, đồng thời gây tổng hợp sai ở tế bào ung thư thuộc nhóm chất chống chuyển hóa. Tuy nhiên, nó có nhược điểm là thời gian bán thải ngắn, kém ổn định trong môi trường sinh học [10], đòi hỏi một hệ thống dẫn - mang - truyền thuốc hiệu quả để khắc phục. Một trong những ứng dụng tiềm năng của vật liệu khung sắt (III)-hữu cơ là dùng trong dẫn - mang - truyền thuốc do khả năng tương hợp sinh học và khả năng hấp thu một lượng thuốc lớn. Khả năng này của nó đã được chứng minh với nhiều loại thuốc như busulfan, doxorubicin, ibuprofen, aspirin,... [11-14].

Bài báo này trình bày một số kết quả nghiên cứu về khả năng mang - nhả 5-fluorouracil của vật liệu khung sắt (III)-hữu cơ với hỗn hợp 2 phối tử là axit 1,4-benzendicacboxylic (H₂BDC) và polyethylene glycol diacid tổng hợp bằng kỹ thuật siêu âm ở nhiệt độ thường, định hướng ứng dụng trong điều trị ung thư.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hoá chất, thiết bị

- Hoá chất: Polyethylene glycol 250 diacid, 1,4-benzene dicarboxylic, sắt (III) clorua,

dimethyl-formamide, ethanol, 5-fluorouracil, đệm phosphate buffered saline đều theo chuẩn USP của Sigma-Aldrich.

- Dụng cụ, thiết bị: Bể siêu âm; Tủ gia nhiệt Ketong-101; Máy ly tâm tốc độ cao Hittech (Hà Lan); Máy sấy không khí khô Philip (Đài Loan).

2.2. Tổng hợp vật liệu Fe-BDC-PEG

- Hòa tan 1,35 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ($5 \cdot 10^{-3}$ mol) vào 25 ml DMF trong cốc nhựa 200 ml, khuấy đều.
- Thêm 0,42 g H_2BDC hoà tan trong 100 ml DMF, thêm 0,5 ml polyethylene glycol 250 diacid. Chuyển toàn bộ dung dịch vào cốc nhựa có chứa dung dịch FeCl_3 , tiến hành phản ứng với bể siêu âm trong 2 giờ.
- Ly tâm lọc lấy phần chất rắn trong hỗn hợp sau phản ứng. Rửa sản phẩm bằng dung môi DMF ở 50°C sau 30 phút ngâm. Rửa lại bằng hỗn hợp dung môi nước/etanol (tỷ lệ 1/1). Sấy khô sản phẩm ở 80°C trong 6 giờ.

2.3. Đánh giá đặc trưng tính chất vật liệu

Đánh giá đặc trưng vật liệu: Xác định nhóm chức và sự hình thành vật liệu thông qua phổ hồng ngoại FT-IR trên thiết bị Bruker tại Viện Hóa học - Vật liệu, Viện Khoa học và Công nghệ quân sự. Hình thái học và kích thước của vật liệu thông qua chụp ảnh hiển vi điện tử quét (SEM) tại Viện Khoa học Vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Thông số bề mặt vật liệu bằng phương pháp hấp phụ đẳng nhiệt N_2 (BET) trên thiết bị hấp phụ vật lý TriStar II Plus 2.03 tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.4. Nghiên cứu khả năng mang - nhả 5-fluorouracil

Xác định khả năng mang tải thuốc của vật liệu: 0,01 g Fe-BDC-PEG rỗng được ngâm trong 10 ml dung dịch hoạt chất 5-FU 1 g/l trong 72 giờ. Ly tâm tách vật liệu ra khỏi dung dịch và xác định nồng độ dung dịch 5-FU sau khi vật liệu lấy thuốc ra khỏi dung dịch. Mặt khác, ngâm vật liệu sau tải thuốc trong 10 ml dung dịch PBS ở 37°C sau các thời gian khác nhau lọc tách vật liệu và xác định nồng độ 5-FU. Đo phổ trắc quang UV-Vis đối với dung dịch PBS ngâm vật liệu tải thuốc ở $\lambda_{\text{max}} = 265$ nm trên thiết bị Drawell DV-8200 tại Viện Hóa học-Vật liệu, Viện Khoa học và Công nghệ quân sự. Phương trình đường chuẩn 5-FU được xây dựng thông qua sự phụ thuộc độ hấp thụ ánh sáng vào nồng độ của dung dịch tại bước sóng $\lambda = 265$ nm là: $C = 4.69 \cdot \text{Abs} + 1,003$ ($R^2 = 0,9918$).

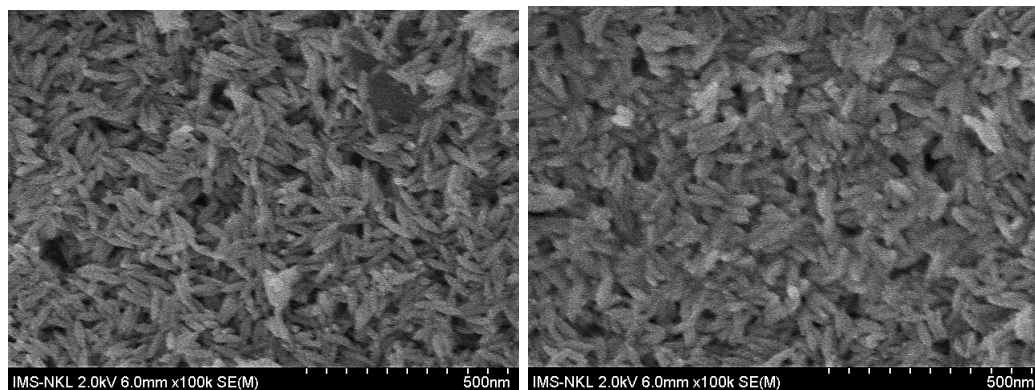
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Đặc trưng của vật liệu

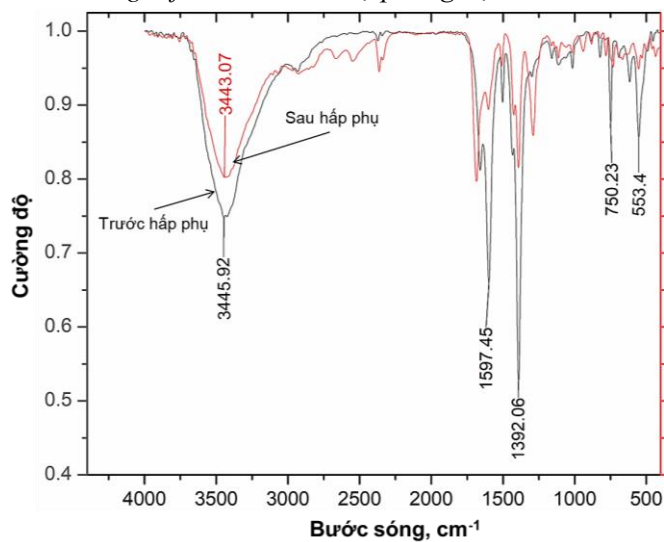
Hình thái học của vật liệu trước và sau khi mang 5-fluorouracil được quan sát thông qua ảnh hiển vi điện tử quét (SEM) được thể hiện trên hình 1 dưới đây cho thấy vật liệu trước và sau khi mang 5-FU có kích thước và hình thái gần như không thay đổi, hình thái học có dạng hạt thóc dài với chiều dài trong khoảng 100-120 nm và đường kính hạt thóc khoảng 15-20 nm. Điểm khác biệt có thể quan sát được qua hình ảnh SEM là vật liệu sau khi tải thuốc có xu hướng co cụm vào nhau. Đó có thể do ngoài lực liên kết giữa các tinh thể vật liệu còn có sự hình thành liên kết giữa các phân tử thuốc với các tinh thể vật liệu khung.

Phổ IR gần như không thể hiện sự có mặt của phân tử 5-FU trong Fe-BDC-PEG tải thuốc. Tuy nhiên một số sự dịch chuyển nhỏ của các pic có thể liên hệ đến tương tác giữa Fe-BDC-PEG và 5-FU mà không tham gia tạo liên kết, chỉ làm dịch chuyển dao động của liên kết. Điều này có thể dự đoán 5-FU đã đi vào bên trong lỗ rỗng của vật liệu, phần còn lại bám trên bề mặt với lượng nhỏ nên không đủ cường độ phát hiện dao động của các liên kết.

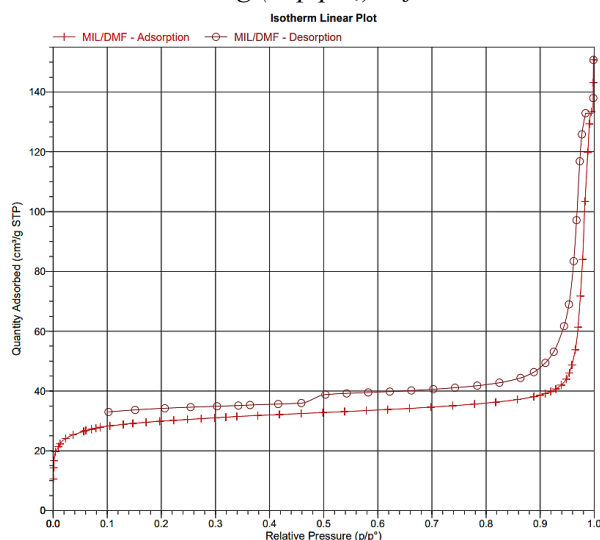
Đặc trưng bề mặt của vật liệu được đánh giá thông qua phương pháp đo đẳng nhiệt hấp phụ N_2 cho kết quả diện tích bề mặt, thể tích và đường kính lỗ xốp lần lượt tương ứng $108,967 \text{ m}^2/\text{g}$; $0,192 \text{ cm}^3/\text{g}$; $7,069$ nm. Với đặc trưng này, vật liệu hứa hẹn về khả năng mang hoạt chất hữu cơ với dung lượng cao.



Hình 1. Ảnh SEM của mẫu vật liệu Fe-BDC-PEG trước (trái) và sau (phải) khi mang 5-fluorouracil ở độ phóng đại 10.000 lần.



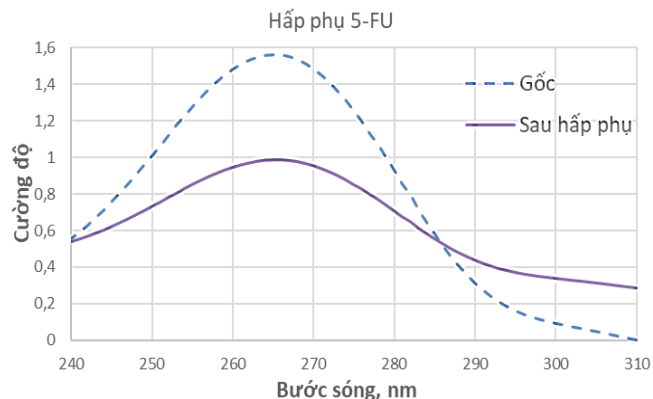
Hình 2. Phổ FT-IR của mẫu vật liệu Fe-BDC-PEG trước và sau khi mang (hấp phụ) 5-fluorouracil.



Hình 3. Đường hấp phụ đẳng nhiệt N₂ của vật liệu Fe-BDC-PEG.

3.2. Khảo sát khả năng mang 5-fluorouracil

Khả năng mang tải hoạt chất 5-FU được đánh giá thông qua dung lượng hấp phụ tối đa sau quá trình ngâm tải thuốc là 72 giờ bằng phương pháp trắc quang UV-Vis.



Hình 4. Phổ UV-Vis của dung dịch 5-FU sau tải thuốc và sau ngâm nhà vật liệu Fe-BDC-PEG.

Bảng 1. Kết quả đo trắc quang UV-Vis dung dịch 5-FU sau tải thuốc và sau ngâm nhà của vật liệu Fe-BDC-PEG.

Thông số \ Dung dịch	Gốc	Sau hấp phụ
Abs	1,5612	0,9891
C (pha loãng 30 lần), mg/l	32,599	14,686
C, mg/l	977,984	619,278
q, mg/g	-	358,707

Trong đó: Dung dịch gốc và dung dịch sau hấp phụ được pha loãng 30 lần trước khi đo.

Kết quả xác định nồng độ 5-FU trong dung môi ngâm nhà của vật liệu mang thuốc cho giá trị là 11,407 mg/l tương ứng với dung lượng tải thuốc tối đa của vật liệu Fe-BDC-PEG là:

$$Q_{\max} = C \cdot V / m_{\text{Fe-BDC-PEG}} = 358,707 \text{ mg/g}$$

Trong đó:

- C là độ chênh lệch nồng độ dung dịch -FU trước và sau khi hấp phụ bằng vật liệu Fe-BDC-PEG, giá trị xác định từ phương pháp phân tích trắc quang UV-Vis.
- V là thể tích dung dịch 5-FU sử dụng để ngâm vật liệu: 10 ml ~ 0,01 lít.
- $m_{\text{Fe-BDC-PEG}}$ là khối lượng vật liệu sử dụng để hấp phụ 5-FU: 0,01 g.

Kết quả thu được từ việc xác định nồng độ của 5-FU sau lọc tách vật liệu còn sai khác nhiều so với kết quả ngâm nhà có thể là do nồng độ dung dịch ban đầu khá cao (1 g/l) nên khi pha loãng với hệ số cao (30 lần) để phân tích sẽ có sự sai số nhất định. Dung dịch thu được sau khi để vật liệu hấp phụ cho thấy vật liệu Fe-BDC-PEG có khả năng mang tải 5-fluorouracil với dung lượng tương đối cao, khá tương đồng với các dòng vật liệu tương tự như MIL-53(Fe), MIL-88(Fe), MIL-100(Fe) đều có khả năng mang 5-fluorouracil với dung lượng từ 160 đến 300 mg/g [15]. The results showed that the MIL-53 (Fe), MIL-88 (Fe), and MIL-100 (Fe) are capable of carrying 5-FU with capacity exceeding 0.131 g/g, 0.28 g/g, 0.66 g/g.

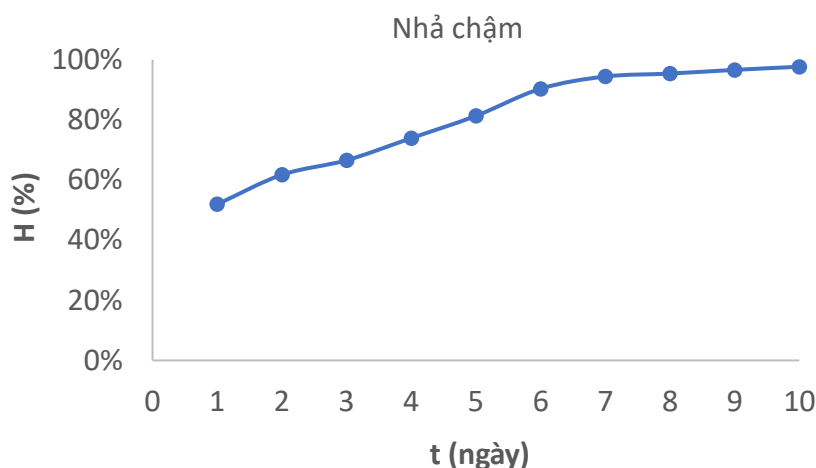
3.3. Khảo sát khả năng nhà 5-fluorouracil

Vật liệu mang hoạt chất Fe-BDC-PEG@5-FU được ngâm trong dung dịch mô phỏng cơ thể sống PBS trong các khoảng thời gian khác nhau với tỷ lệ 0,01 g vật liệu trong 10 ml dung dịch PBS. Nồng độ 5-FU trong dung dịch pha loãng 10 lần được xác định bằng phương pháp trắc quang UV-Vis cho kết quả ở bảng 2 dưới đây:

Bảng 2. Nồng độ 5-FU trong dung dịch PBS sau khoảng thời gian ngâm khác nhau.

TT	t, giờ	C _t , mg/l	Q, mg/g	Hiệu suất nhả, %
1	1	113,442	113,442	31,63
2	4	114,286	114,286	31,86
3	8	143,035	143,035	39,88
4	12	158,935	158,935	44,31
5	18	168,150	168,150	46,88
6	24	186,150	186,150	51,95
7	72	238,852	238,852	66,59
8	120	291,755	291,755	81,34
9	168	338,702	338,702	94,42
10	240	350,380	350,380	97,68

Kết quả khảo sát khả năng mang và nhả thuốc của Fe-BDC-PEG cho thấy, vật liệu có khả năng mang và nhả thuốc trong môi trường mô phỏng cơ thể sống. Hoạt chất được nhả khỏi khung cấu trúc vật liệu sau 1 giờ đã đạt hiệu suất nhả đến 31,63%, sau đó tiếp tục nhả chậm. Trong những ngày đầu, tốc độ giải phóng thuốc khá nhanh, hiệu suất giải phóng thuốc đạt 94,42% dung lượng mang sau 7 ngày. Tuy nhiên, tốc độ giải phóng thuốc giảm đi đáng kể vào các ngày cuối và đạt hiệu suất giải phóng thuốc là 97,68% sau 10 ngày. Lúc này lượng thuốc còn lại trong khung vật liệu gần như không còn.



Hình 5. Khả năng nhả chậm 5-FU theo thời gian của hệ vật liệu mang hoạt được Fe-BDC-PEG@5-FU.

4. KẾT LUẬN

Vật liệu Fe-BDC-PEG được tổng hợp bằng phương pháp siêu âm ở nhiệt độ thường có hình thái dạng hạt thóc với kích thước hạt có đường kính khoảng 15-20 nm và chiều dài 100-150 nm. Vật liệu có khả năng mang hoạt chất 5-fluorouracil với dung lượng mang là 358,707 mg/g. Hiệu quả nhả hoạt chất đạt 94,42% sau 7 ngày và cực đại sau 10 ngày đạt 97,68%. Với kết quả này, vật liệu Fe-BDC-PEG là một trong những lựa chọn tối ưu cho việc sử dụng làm chất dẫn thuốc cho hoạt chất 5-fluorouracil trong điều trị ung thư. Kỹ thuật tổng hợp vật liệu cũng như quy trình tải mang hoạt chất đơn giản, đi từ các tiền chất rẻ tiền là một trong những lợi thế của việc lựa chọn hệ vật liệu này ứng dụng trong dược phẩm điều trị.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được sự hỗ trợ kinh phí từ đề tài mã số: DTĐL.CN-72/19 thuộc Chương trình 562 (Chương trình “Nghiên cứu cơ bản định hướng ứng dụng trong lĩnh vực hoá học, khoa học sự sống, khoa học trái đất và khoa học biển giai đoạn 2017-tầm nhìn đến năm 2030”).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Mohadeseh Safaei, Mohammad Mehdi Foroughi, Nasser Ebrahimpoor, Shohreh Jahani, Ali Omid, Mehrdad Khatami, "A review on metal-organic frameworks: Synthesis and applications", Trends in Analytical Chemistry, **Vol 118**, pp. 401-425, (2019).
- [2]. Olivia L. RoseCerasela Zoica Dinu, "Analysis and correlations of metal-organic frameworks: applications and toxicity", Health and Environmental Safety of Nanomaterials (Second Edition), pp. 253-290, (2021).
- [3]. Danil N. Dybtsev, Konstantin P. Bryliakov, "Asymmetric catalysis using metal-organic frameworks", Coordination Chemistry Reviews, **Vol 437**, 213845, (2021).
- [4]. Xuanjie Huang, Lei Huang, Samuel Raj Babu Arulmani, Jia Yan, Qian Li, Jinfeng Tang, Kuilin Wan, Hongguo Zhang, Tangfu Xiao, Minhua Shao, "Research progress of metal organic frameworks and their derivatives for adsorption of anions in water: A review", Environmental Research, **Vol 204**, 112381, (2022).
- [5]. Xiaoying Huang, Zhengjun Gong, Yi Lv, "Advances in metal-organic frameworks-based gas sensors for hazardous substances", Trends in Analytical Chemistry, **Vol. 153**, 116644, (2022).
- [6]. Junaid Haider, Anum Shahzadi, Muhammad Usama Akbar, Izan Hafeez, Iram Shahzadi, Ayesha Khalid, Atif Ashfaq, Syed Ossama Ali Ahmad, S. Dilpazir, Muhammad Imran, Muhammad Ikram, Ghafar Ali, Maaz Khan, Qasim Khan, Muhammad Maqbool, "A review of synthesis, fabrication, and emerging biomedical applications of metal-organic frameworks", Biomaterials Advances, **Vol. 140**, 213049, (2022).
- [7]. Mohadeseh Safaei, Mohammad Mehdi Foroughi, Nasser Ebrahimpoor, Shohreh Jahani, Ali Omid, Mehrdad Khatami, "A review on metal-organic frameworks: Synthesis and applications", Trends in Analytical Chemistry, **Vol. 118**, pp. 401-425, (2019).
- [8]. Mahnaz Ahmadi, Maryam Ebrahimnia, Mohammad-Ali Shahbazi, Rüstem Keçili, Fatemeh Ghorbani-Bidkorbeh, "Microporous metal-organic frameworks: Synthesis and applications", Journal of Industrial and Engineering Chemistry, (2022).
- [9]. Brendon W.H. Lee, Amitouj S. Sidhu, Ian C. Francis, Minas T. Coroneo, "5-Fluorouracil in primary, impending recurrent and 2 recurrent pterygium: Systematic review of the efficacy 3 and safety of a surgical adjuvant and intralesional 4 antimetabolite", The Ocular Surface, (2022).
- [10]. Michal Hendrych, Kamila Řihov, Barbora Adamov, Vojtěch Hradil, Marek Stiborek, Petr Vlček, Markéta Hermanova, Jana Vašíčková, Petr Beneš, Jan Smarda, Viktor Kanický, Jan Preisler, Jarmila Navratilov, "Disulfiram increases the efficacy of 5-fluorouracil in organotypic cultures of colorectal carcinoma", **Vol. 153**, 113465, (2022).
- [11]. Christian Rafael Quijia, Camila Lima, Caroline Silva, Renata Carolina Alves, Regina Frem, Marlus Chorilli, "Application of MIL-100(Fe) in drug delivery and biomedicine", Journal of Drug Delivery Science and Technology, **Vol. 61**, 102217, (2021).
- [12]. Weronika Strzempka, Elżbieta Menaszek, Barbara Gil, "Fe-MIL-100 as drug delivery system for asthma and chronic obstructive pulmonary disease treatment and diagnosis", Microporous and Mesoporous Materials, **Vol. 280**, pp. 264-270, (2019).
- [13]. Brenda Singco, Li-Hao Liu, Ya-Ting Chen, Yung-Han Shih, Hsi-Ya Huang, Chia-Her Lin, "Approaches to drug delivery: Confinement of aspirin in MIL-100(Fe) and aspirin in the de novo synthesis of metal-organic frameworks", Microporous and Mesoporous Materials, **Vol. 223**, pp. 254-260, (2016).
- [14]. Christian Rafael Quijia, Marcela Tavares Luiz, Richard Perosa Fernandes, Rafael Miguel Sabio, Regina Frem, Marlus Chorilli, "In situ synthesis of piperine-loaded MIL-100 (Fe) in microwave for breast cancer treatment", Journal of Drug Delivery Science and Technology, **Vol. 75**, 103718, (2022).
- [15]. Hoai Phuong Nguyen Thi, Duc Ha Ninh, "Investigation in loading 5-fluorouracil ability of iron-organic frameworks", Vietnam Journal of Science and Technology, **Vol. 56**, pp. 219-227, (2018).

ABSTRACT

Study on evaluating 5-fluorouracil loading and releasing of Fe-BDC-PEG materials

This paper presents the results of 5 fluorouracil carrying-release of iron (III) framework materials with two ligands of 1,4-benzendicarboxylic acid and polyethylene glycol diacid synthesized by ultrasonic bath method at an average temperature. Materials before and after 5-fluorouracil were characterized; their properties by scanning electron microscopy (SEM) and infrared spectroscopy (FT-IR) techniques showed that the active ingredient was wholly absorbed into the structural framework of the material without changing the shape and size of the material. The evaluation results for the 5 fluorouracil carrying capacity of Fe-BDC-PEG two-ligand Fe-BDC-PEG framework material showed that the drug absorption capacity reached 358.707 mg/g. The slow release characteristics of the material were also evaluated, showing that the effective release of the active ingredient reached 94.42% after 7 days, and the maximum after 10 days reached 97.68%. The Fe-BDC-PEG@5-FU drug carrier material system is studied to orient the application of cancer treatment when minimizing side effects based on the slow release of the system.

Keywords: Metal - organic-framework; Drug delivery; 5-fluorouracil; Cancer treatment.