

POLYMER PHÂN HỦY SINH HỌC POLYLACTIDE VÀ NHỮNG ỨNG DỤNG TRONG HỆ DẪN THUỐC CẤU TRÚC NANO

HÀ PHƯƠNG THƯ, NGUYỄN HOÀI NAM, NGUYỄN XUÂN PHÚC, TRƯƠNG THỊ NHƯ HIẾU

Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam

LÊ MAI HƯƠNG

Viện Hóa học các hợp chất thiên nhiên, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam

HOÀNG THỊ MỸ NHUNG

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội

Cùng với sự phát triển mạnh mẽ của công nghệ nano, những hệ dẫn thuốc nano cũng đã thu hút được rất nhiều sự quan tâm của các nhà khoa học trên thế giới, đặc biệt là trong lĩnh vực điều trị ung thư. Những hệ dẫn thuốc nano không những cải thiện tính tan của những loại thuốc chống ung thư hiện hành mà còn nâng cao hiệu quả của phương pháp chữa trị và giảm thiểu tối đa những tác dụng phụ của phương pháp chữa trị. Bài báo giới thiệu một số kết quả đã đạt được trong việc chế tạo và thử nghiệm những hệ dẫn thuốc được tạo nên từ *polylactide (PLA)* - một loại polymer phân hủy sinh học được quan tâm hàng đầu trong những ứng dụng y sinh. PLA đã được kết hợp với những loại polymer ưa nước như polyethylene glycol (PEG), d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) để tạo nên những hệ mang thuốc chống ung thư gồm Curcumin (Cur) (Cur-PLA-PEG, Cur-PLA-TPGS) và Paclitaxel (PTX) (PTX-PLA-TPGS). Những hệ mang thuốc được tạo thành có kích thước rất nhỏ (40-300 nm) và cải thiện rõ rệt tính tan của thuốc: Cur (tăng 350 lần) và PTX (tăng 500 lần). Tác động nâng cao khả năng nhập tế bào cũng như khả năng ức chế sự phát triển của tế bào và khối u ung thư đã được chứng minh thông qua những thử nghiệm sinh học *in vitro*.

Từ khóa: *Polylactide (PLA), hệ dẫn thuốc cấu trúc nano.*

Giới thiệu chung về vật liệu và hệ dẫn thuốc

Ngày nay, trước những vấn đề về môi trường và sự phát triển bền vững, vật liệu polymer phân hủy đang được quan tâm nghiên cứu một cách sâu sắc. Vật liệu polymer phân hủy sinh học đang dần dần trở thành trọng tâm chính trong việc phát triển khoa học và công nghệ. Polymer phân hủy sinh học có thể được xem như là một trong những loại vật liệu phân tử tinh vi nhất, có thể dần dần “biến mất” sau khi thực hiện thành công các nhiệm vụ khác nhau trong các ứng dụng y sinh học và môi trường. Chúng đóng một vai trò quan trọng trong việc thiết kế các thiết bị y tế, đặc biệt là trong phân phối thuốc, kỹ thuật mô và phẫu thuật thẩm mỹ. Gần đây, polymer phân hủy sinh học đã được sử dụng trong các phương tiện mang thuốc kích thước nano khác nhau như hydrogel, micelle, liposome, polymer và dendrimer. Tất cả các

phương tiện này đều là trung tâm của sự phát triển y sinh học nano.

Công nghệ nano nghiên cứu những phương tiện mang thuốc có kích thước nano được bắt đầu từ hơn 20 năm về trước. Quá trình vận chuyển thuốc có thể được nâng cao hiệu quả nhờ những hệ mang thuốc (DDS) có kích thước nano như polymer cấu trúc nano, micelle và liposome [1]. Để đảm bảo an toàn, những hệ mang phải có dung lượng thuốc mang lớn, thời gian lưu thông trong hệ tuần hoàn đủ dài và tập trung được trong những khu vực có triệu chứng bệnh lý. Ban đầu ứng dụng của các chất mang này chỉ là để tăng độ tan và gắn kết các thuốc có hoạt tính sinh học nhưng độ tan rất thấp. Hiện nay, chúng được xem là các chất mang có tính hướng đích hiệu quả. Điều này đã được các nhà khoa học trên thế giới nghiên cứu và được gọi là “hiệu ứng tăng thấm và tích trữ EPR (enhanced permeability and retention effect)”

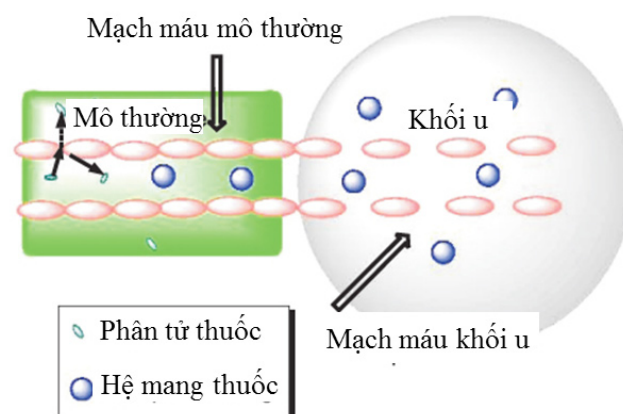
BIODEGRADABLE POLYMER POLYLACTIDE (PLA) AND ITS APPLICATIONS IN DRUG DELIVERY NANO-SYSTEMS

Summary

Along with the development of nanotechnology, drug delivery nano-systems (DDSs) have attracted a great deal of concern among scientists over the world, especially in cancer treatment. These DDSs not only improve water-solubility of anti-cancer drugs but also increase therapeutic efficacy and minimize side-effects of treatment method. In this article, the authors present some of their achievements in preparing and testing DDSs from polylactide (PLA) which is a favourite biodegradable polymer used in biomedical applications. PLA was modified by hydrophilic polymers such as polyethylene glycol (PEG), d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) to fabricate DDSs loading anti-cancer drugs including Curcumin (Cur) (Cur-PLA-PEG, Cur-PLA-TPGS) and Paclitaxel (PTX) (PTX-PLA-TPGS). These DDSs had very small size (40-300 nm) and highly improved water-solubility of drugs (Cur (350 folds), PTX (500 folds)). Enhancement of cell and tumor permeability as well as anti-proliferation of these DDSs was demonstrated by in vitro bioassays.

Key word: polylactide (PLA), drug delivery nano-systems.

[2]. Các nghiên cứu trên những khối u ung thư đã chỉ ra rằng, trên thành mạch máu của những khối u ung thư có những khe nang có kích thước từ 200-500 nm (thành mạch máu trong các cơ quan thường của cơ thể không có những khe nang có kích thước lớn như vậy), hơn nữa, những tế bào ung thư trong các khối u có cấu trúc không chặt khít so với trong các cơ quan thường. Vì vậy, những hệ dẫn thuốc có kích thước dưới 200 nm có khả năng được khuếch tán tập trung hơn tại những vùng khối u ung thư, qua đó làm tăng nồng độ thuốc, dẫn tới nâng cao khả năng tiêu diệt tế bào ung thư. Ngoài ra, với kích thước lớn hơn 4 nm, các hệ dẫn thuốc còn ngăn cản việc xâm nhập của thuốc vào những mô thường và do đó, giảm thiểu những tác dụng phụ.



Hình 1: hiệu ứng tăng thấm và tích trữ EPR [3]

Thêm vào đó, quá trình nhả thuốc có thể điều khiển theo phương thức mong muốn bằng cách sử dụng những vật liệu phân hủy sinh học, các polymer đáp ứng môi trường, pH, nhiệt độ hoặc từ trường... Dược tính của thuốc có thể được nâng cao nhờ sử dụng những hệ dẫn thuốc, với các chất mang nano cấu tạo từ lipid và polymer, bằng cách thay đổi được động học và độ phân tán sinh học của thuốc tương ứng. Mặc dù vậy, vấn đề cần giải quyết đối với các chất mang là độc tính, cơ chế chuyển hóa, thải loại hoặc phân hủy sinh học của chúng, các tính chất của chất mang nano như xu hướng làm tăng độ bền, độ tan, kích thước và điện tích là quan trọng nhất.

Trong số những loại vật liệu phân hủy sinh học, những polymer mà phân hủy tạo ra các sản phẩm an toàn đối với cơ thể luôn là đối tượng được quan tâm hàng đầu trong các ứng dụng y sinh. PLA là một polymer được tổng hợp từ những mono lactide, một sản phẩm của quá trình chuyển hóa xảy ra trong các cơ thể sống trong tự nhiên, nên rất an toàn khi được sử dụng trong các ứng dụng bên trong cơ thể [4]. Nó đã được cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê chuẩn và được sử dụng rộng rãi trong các ứng dụng y sinh. Tính kỵ nước của PLA giúp cho nó có khả năng vận tải tốt những loại thuốc chống ung thư ít tan trong nước. Tuy nhiên, cũng chính đặc tính này làm hạn chế khả năng phân tán của hệ dẫn thuốc trong hệ thống tuần hoàn của cơ thể. Vì vậy, những polymer ưa nước như polyethylene glycol (PEG), d-alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) đã được sử dụng để kết hợp với PLA tạo nên những copolymer PLA-PEG, PLA-TPGS. Những copolymer này có thể tạo nên những hệ dẫn thuốc có cấu trúc micelle với kích thước rất nhỏ, dưới 200 nm.

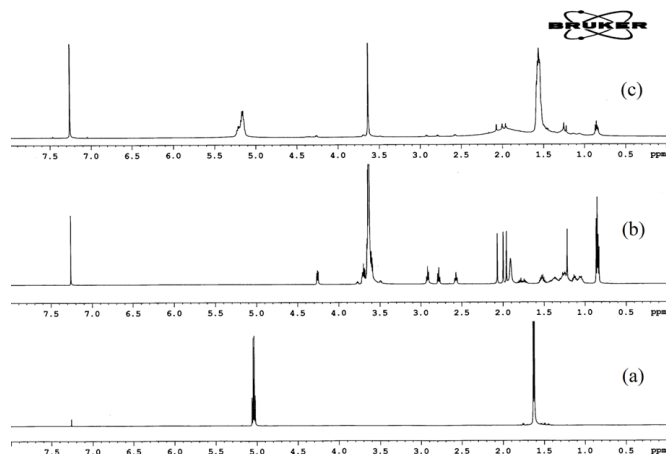
Những micelle này có cấu trúc lõi-vỏ [5] với phần lõi được tạo nên bởi PLA có nhiệm vụ vận tải những loại thuốc kỵ nước, phần vỏ PEG, TPGS giúp nâng cao khả năng phân tán của hệ dẫn thuốc, đồng thời bảo vệ thuốc bên trong tránh khỏi những sự tấn công của môi trường sinh lý, hệ thống bài tiết, miễn dịch của cơ thể.

Trên cơ sở những hiểu biết của mình, nhóm nghiên cứu đã tổng hợp hai loại copolymer: PLA-TPGS và PLA-PEG nhằm tạo nên những hệ dẫn thuốc có cấu trúc micelle mang những loại thuốc chống ung thư: Curcumin (Cur), Paclitaxel (PTX). Bài báo đưa ra những kết quả trong việc nghiên cứu tổng hợp, chế tạo những hệ dẫn thuốc và những kết quả thử nghiệm ban đầu trên một số dòng tế bào ung thư.

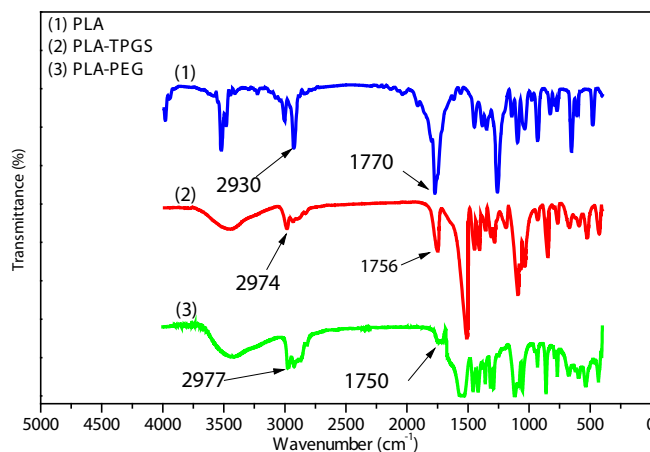
Nghiên cứu chế tạo và đặc trưng vật liệu

PLA-TPGS và PLA-PEG được tổng hợp bằng phương pháp polymer hóa mở vòng trong môi trường không phân cực (toluen) tại nhiệt độ cao [6]. Dưới sự có mặt của xúc tác stannous octoate - $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, các mono lactide sẽ được mở vòng và cộng hợp thành các mạch polylactide (PLA), các mạch này sau đó sẽ kết hợp với polymer TPGS và PEG thông qua phản ứng este hóa giữa nhóm cacboxyl (COO) của mạch PLA với nhóm hydroxyl (OH) của TPGS và PEG tạo nên những copolymer PLA-TPGS và PLA-PEG. Việc điều khiển kích thước cũng như khả năng mang thuốc của hệ dẫn thuốc dựa trên việc điều khiển độ dài của mạch PLA.

Cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR) và phân tích hồng ngoại (FTIR) đã được sử dụng để xác nhận sự hình thành của các copolymer đã được tổng hợp. Trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân (hình 2), những tín



Hình 2: phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H NMR của PLA (a), TPGS (b) và PLA-TPGS (c) [7]



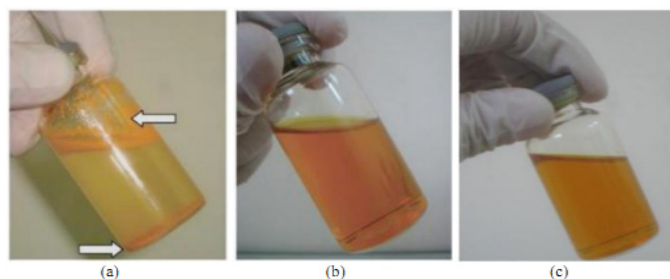
Hình 3: phổ hồng ngoại FTIR của PLA (1), PLA-TPGS (2) và PLA-PEG (3) [7]

hiệu đặc trưng cho những dao động của proton trong những nhóm $-\text{CH}$ (5.043 ppm), $-\text{CH}_3$ (1.630 ppm) của PLA và trong nhóm $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (3.641 ppm) của TPGS bị dịch chuyển tới những vị trí tương ứng 5.166, 1.562 và 3.639 ppm trong phổ ^1H NMR của copolymer PLA-TPGS.

PLA-TPGS và PLA-PEG là những polyester, vì vậy, liên kết este là liên kết đặc trưng của những copolymer này. Hình 3 cho thấy những tín hiệu tại 1756 cm^{-1} (của PLA-TPGS) và 1750 cm^{-1} (của PLA-PEG) đặc trưng cho những liên kết este được hình thành trong những copolymer.

Curcumin và Paclitaxel là hai loại thuốc chống ung thư đã được chúng tôi lựa chọn để tạo ra những hệ dẫn thuốc trong những thử nghiệm của mình. Để tải những loại thuốc này lên những hệ mang thuốc, chúng tôi sử dụng phương pháp “nhũ hóa và bay hơi dung môi”. Các loại thuốc này được hòa tan trong những dung môi hữu cơ dễ bay hơi, rồi chuyển sang môi trường nước có chứa các copolymer PLA-TPGS và PLA-PEG. Quá trình nhũ hóa được xảy ra trong một thời gian xác định. Sau đó, những dung môi hữu cơ được cho bay hơi. Để thu được những hệ dẫn thuốc cuối cùng, phương pháp ly tâm được sử dụng nhằm tách loại những phần thuốc chưa được bọc.

Khả năng phân tán của những loại thuốc kỵ nước sau khi được tải lên các hệ dẫn thuốc là một yếu tố cần được quan tâm. Một hệ dẫn thuốc tốt trước hết phải có được dung lượng mang thuốc cao. Sau khi được tải lên những hệ mang thuốc, khả năng phân tán của những loại thuốc này trong môi trường nước được tăng lên rất đáng kể. Độ tan của Paclitaxel trong nước là $0,4\text{ }\mu\text{g/ml}$, sau khi được bọc bởi PLA-TPGS,

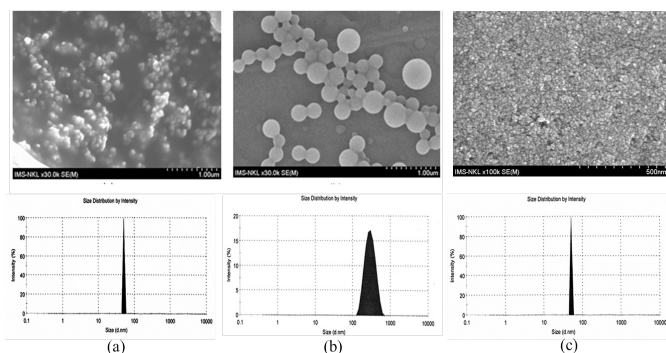


Hình 4: độ tan trong nước của Curcumin chưa bọc (a), bọc PLA-TPGS (b) và bọc PLA-PEG (c)

độ tan của nó tăng lên 500 lần tới 0,2 mg/ml [8]. Với Curcumin, độ tan trong nước là 6,79 $\mu\text{g/ml}$, sau khi được bọc bởi PLA-TPGS và PLA-PEG, độ tan tăng xấp xỉ 350 lần, lên 2,4 và 2,2 mg/ml [7] (hình 4).

Như đã được trình bày trong phần giới thiệu chung, kích thước của những hệ dẫn thuốc là một yếu tố quan trọng trong việc tiêu diệt tế bào và các khối u ung thư. Để khảo sát hình thái học cũng như sự phân bố kích thước của các hệ dẫn thuốc, phương pháp chụp ảnh hiển vi điện tử quét (FESEM) và phương pháp tán xạ laze động (DLS) đã được sử dụng.

Những hệ dẫn thuốc sử dụng PLA-TPGS là chất mang có kích thước và phân bố kích thước hạt nhỏ hơn so với hệ dẫn thuốc sử dụng PLA-PEG là chất mang. Hệ Cur-PLA-TPGS và PTX-PLA-TPGS có kích thước trung bình vào khoảng 40-50 nm, trong khi đó, hệ Cur-PLA-PEG có kích thước trung bình vào khoảng 200-300 nm (hình 5).

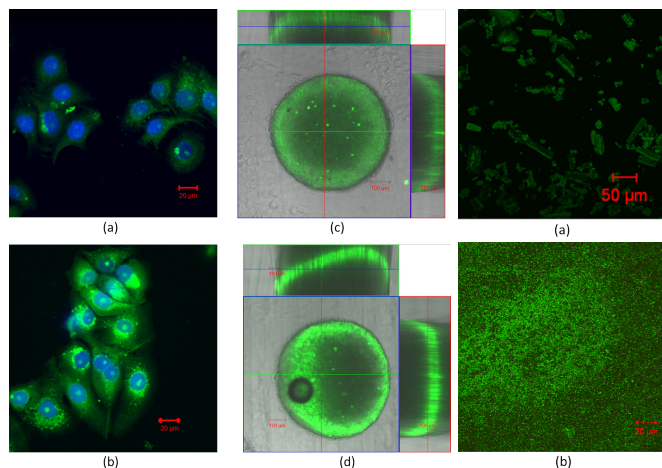


Hình 5: ảnh FESEM và phân bố kích thước hạt của các hệ Cur-PLA-TPGS (a), Cur-PLA-PEG (b) và PTX-PLA-TPGS (c) [7, 8]

Một số đặc trưng tiêu biểu và ứng dụng trong y sinh

Nâng cao sự thâm nhập tế bào và khối u ung thư của thuốc

Phần ánh sáng màu xanh lá cây trong hình 6 biểu thị cho sự có mặt của Curcumin bên trong tế bào



Hình 6: khả năng thâm nhập tế bào ung thư MCF7 sau 8 giờ (a,b) và khối u ung thư MCF7 sau 24 giờ (c,d) của Curcumin tinh chất và Cur-PLA-TPGS

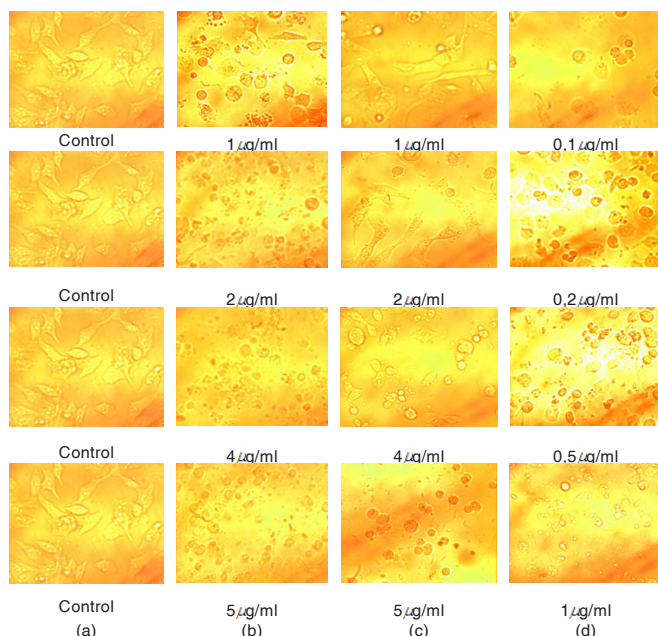
Hình 7: kích thước Curcumin tinh chất (a) và Cur-PLA-TPGS (b)

và khối u ung thư. So với Curcumin khi chưa được bọc, khả năng thâm nhập tế bào, khối u ung thư của Curcumin được bọc bởi copolymer PLA-TPGS đã tăng lên rất rõ rệt. Lý giải cho điều này, chúng tôi đã khảo sát kích thước của Curcumin tinh chất khi chưa được bọc và kích thước của hệ Cur-PLA-TPGS đã sử dụng. Chúng tôi nhận thấy rằng, Curcumin tinh chất có kích thước lớn hơn rất nhiều so với Cur-PLA-TPGS (hình 7). Điều này cho thấy rằng, với kích thước nhỏ, thuốc sẽ dễ dàng thâm nhập vào bên trong tế bào hay khối u, qua đó, sẽ nâng cao hiệu quả tác động của thuốc.

Ngoài ra, Curcumin, với khả năng phát huỳnh quang tự nhiên, có thể được sử dụng như một phương tiện đánh dấu hệ thuốc xâm nhập vào khối cầu đa bào ung thư [9].

Nâng cao khả năng ức chế sự phát triển tế bào và khối u ung thư

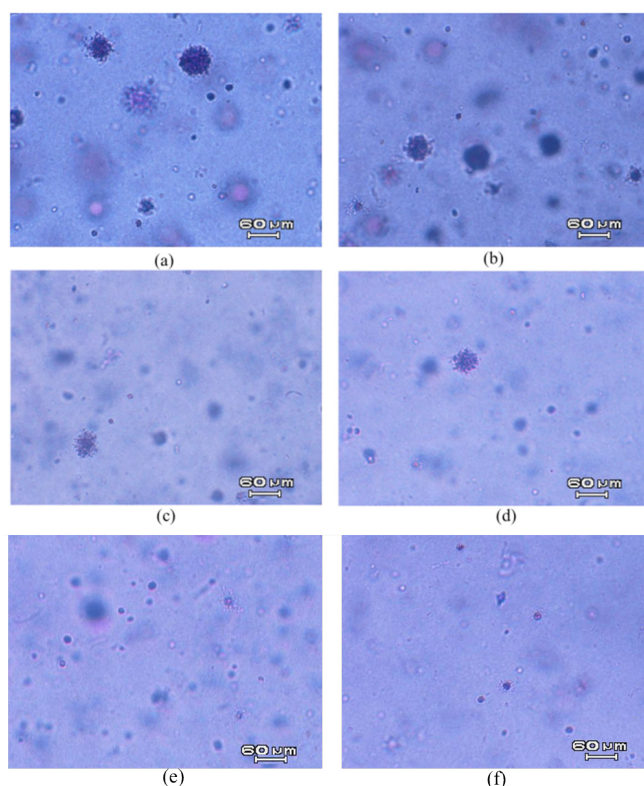
Dòng tế bào ung thư gan Hep-G2 đã được sử dụng để nghiên cứu khả năng ức chế tế bào ung thư của các loại hệ dẫn thuốc Cur-PLA-TPGS, Cur-PLA-PEG và PTX-PLA-TPGS. Kết quả thử nghiệm đã cho thấy, 3 loại hệ dẫn thuốc được sử dụng là Cur-PLA-TPGS, Cur-PLA-PEG và PTX-PLA-TPGS đã có tác động gây ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư (hình 8), trong khi đó, với những nồng độ tương tự, Curcumin và Paclitaxel gây ra sự ức chế không đáng kể (kết quả không được đưa ra trong bài). Sự ức chế này có thể được giải thích thông qua cơ chế gây chết tế bào ung thư theo chương trình (apoptosis) [7, 8]. Với cùng một loại chất mang là PLA-TPGS, các hệ Cur-PLA-TPGS và PTX-PLA-TPGS đều có cùng kích thước nằm trong khoảng 40-50 nm, tuy nhiên, hệ PTX-PLA-



Hình 8: ức chế sự phát triển của tế bào ung thư gan Hep-G2, mẫu đối chứng (a), xử lý với Cur-PLA-TPGS (b), Cur-PLA-PEG (c), PTX- PLA-TPGS (d) [7, 8]

TPGS gây ra khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư mạnh hơn so với hệ Cur-PLA-TPGS ngay cả khi được sử dụng với những nồng độ thấp hơn rất nhiều. Điều này có thể cho thấy Paclitaxel là thuốc có khả năng tác động tới sự phát triển của tế bào ung thư cao hơn so với Curcumin.

Thêm nữa, một yếu tố dẫn tới việc ức chế sự phát triển của tế bào ung thư mà chúng tôi rất quan tâm chính là kích thước của các hệ dẫn thuốc. Với kích thước rất nhỏ, những hệ dẫn thuốc này có thể dễ dàng thẩm thấu qua màng tế bào, vận chuyển thuốc thâm nhập vào bên trong tế bào, nhả thuốc và gây ra những tác động tới những quá trình chuyển hóa nội bào. Tác động của kích thước tới khả năng gây ức chế sự phát triển của tế bào ung thư được thể hiện rất rõ khi quan sát kết quả thử nghiệm của các hệ Cur-PLA-TPGS và Cur-PLA-PEG (hình 8 b, c). Tại những nồng độ giống nhau, với kích thước nhỏ hơn rất nhiều, 40-50 nm so với 200-300 nm của Cur-PLA-PEG (hình 5 a, b), hệ Cur-PLA-TPGS cho thấy khả năng gây ức chế sự phát triển của tế bào ung thư mạnh hơn hẳn so với hệ Cur-PLA-PEG, đặc biệt là tại các nồng độ thấp ($\leq 2 \mu\text{g/ml}$). Những kết quả này là cơ sở để chúng tôi tiếp tục thử nghiệm trên khối u ung thư rắn được nuôi cấy từ những tế bào ung thư gan Hep-G2 (hình 9). Những kết quả thử nghiệm trên khối u rắn hoàn toàn phù hợp với những gì đã quan sát được ở những thử nghiệm trên tế bào. So với mẫu



Hình 9: ức chế sự phát triển khối u ung thư vú Hep-G2, mẫu đối chứng (a), Curcumin tinh chất (b), Cur-PLA-TPGS (c), Cur-PLA-PEG (d), Paclitaxel (e), PTX-PLA-TPGS (f)

đối chứng và những mẫu được xử lý với Curcumin và Paclitaxel tinh chất, những mẫu được xử lý với những hệ dẫn thuốc đều đem lại những kết quả rất khả quan trong việc ức chế sự phát triển của khối u ung thư rắn. Những khối u bị ức chế phát triển mạnh nhất, rõ ràng nhất trong trường hợp sử dụng hệ PTX-PLA-TPGS.

Bàn luận chung và kết luận

Những loại thuốc chống ung thư hiện nay thường có tính tan trong nước rất thấp, do vậy chúng rất khó phân tán trong cơ thể, gây khó khăn lớn trong việc chế tạo các loại dược phẩm. Mặt khác, do tính kỵ nước cao nên chúng luôn có xu hướng bị các cơ quan trong cơ thể như gan, thận chuyển hóa thành các chất tan trong nước trước khi chúng tới được vùng bệnh làm giảm hiệu quả điều trị của thuốc, hay nói cách khác là chúng có sinh khả dụng thấp. Vì vậy, những hệ dẫn thuốc đóng vai trò rất quan trọng trong việc vận tải các loại thuốc này, giúp nâng cao khả năng phân tán của chúng trong môi trường nước, đồng thời bảo vệ chúng khỏi những quá trình chuyển hóa trong cơ thể. Hai hệ chất mang mà chúng tôi chế tạo là PLA-TPGS và PLA-PEG đã cải thiện đáng kể khả năng phân tán

trong nước của hai loại thuốc chống ung thư là Cur (tăng gần 350 lần) và PTX (tăng 500 lần).

Quá trình chữa trị ung thư bằng phương pháp hóa trị liệu hiện nay luôn gây ra rất nhiều hiệu ứng phụ ảnh hưởng nghiêm trọng tới chất lượng sống của người bệnh. Nguyên nhân là do tính thiếu chọn lọc của các hệ dẫn thuốc hiện nay, thuốc không những tiêu diệt tế bào ung thư mà còn tiêu diệt cả những tế bào khỏe mạnh. Cùng với sự phát triển của công nghệ nano, các nhà khoa học đã thấy rằng, kích thước của các hệ dẫn thuốc có tác động rất lớn tới việc nâng cao hiệu quả chữa trị và giảm những tác dụng phụ không mong muốn của phương pháp hóa trị liệu điều trị ung thư. Những thí nghiệm về khả năng thâm nhập tế bào của chúng tôi đã chứng minh rất rõ điều đó. Curcumin sau khi được bọc bởi hệ dẫn PLA-TPGS với kích thước nhỏ hơn rất nhiều so với dạng tinh chất đã cho thấy khả năng thâm nhập tế bào cũng như thâm nhập vào khối u rắn cao hơn hẳn so với Curcumin tinh chất. Sự phụ thuộc vào kích thước trong khả năng ức chế sự phát triển của tế bào, khối u ung thư cũng đã được chứng minh qua hai hệ Cur-PLA-TPGS và Cur-PLA-PEG. Đồng thời, hệ PTX-PLA-TPGS với cùng khoảng kích thước như hệ Cur-PLA-TPGS đã cho thấy hiệu quả ức chế sự phát triển của tế bào, khối u ung thư cao nhất trong số những hệ mà chúng tôi đã chế tạo.

Trên đây chỉ là những kết quả bước đầu trong việc nghiên cứu và phát triển những hệ dẫn thuốc có khả năng nâng cao hiệu quả điều trị của các loại thuốc chống ung thư hiện hành và giảm những tác động phụ không mong muốn cho người bệnh. Để thực sự có thể đưa những kết quả này vào ứng dụng, chúng tôi cần thêm thời gian để nghiên cứu những yếu tố tác động tới hiệu quả chữa trị của những hệ dẫn thuốc này như: dược động học, độ bền, khả năng phóng thích thuốc, khả năng tương hợp sinh học... thông qua những thử nghiệm *in vitro* và những thử nghiệm lâm sàng. Trên cơ sở những hệ dẫn thuốc này, những hệ dẫn thuốc "thông minh" hơn có thể được tạo ra thông qua cơ chế nhắm đích chủ động. Đó là những hệ dẫn thuốc có khả năng chủ động tìm tới những tế bào ung thư thông qua những liên kết đặc hiệu của những tác nhân nhắm đích với những thụ thể trên tế bào ung thư, ví dụ liên kết folate - thụ thể folate. Để đạt được những điều đó, ngoài những nỗ lực của nhóm nghiên cứu chúng tôi trên lĩnh vực vật liệu, rất cần sự hợp tác đa ngành với các nhóm nghiên cứu thuộc các lĩnh vực khác như: sinh học, dược học... trong việc thử nghiệm và đánh giá kết quả của các hệ mang thuốc ■

Tài liệu tham khảo

- [1] Kwanggae Cho, Xu Wang, Shuming Nie, Zhuo Chen and Dong Moon Shin. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer, *Clinical Cancer Research*, 14 (2008) 4-12.
- [2] Jun Fang, Hideaki Nakamura and Hiroshi Maeda. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63 (2011) 136-151.
- [3] Xu Wang, Yiqing Wang, Zhuo (Georgia) Chen and Dong Moon Shin. Advances of cancer therapy by nanotechnology, *Cancer Research and Treatment*, 41 (2009) 1-11.
- [4] Young Jung Wee¹, Jin Nam Kim, and Hwa Won Ryu. Biotechnological production of lactide acid and its recent applications, *Food Technology and Biotechnology*, 44 (2006) 163-172.
- [5] Uttam Kedar, Prasanna Phutane, Supriya Shidhaye, Vilasrao Kadam. Advances in polymerric micelles for drug delivery and tumor targeting, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 6 (2010) 714-729.
- [6] Phuong Thu Ha, Thi Minh Nguyet Tran, Hong Duong Pham, Quang Huan Nguyen and Xuan Phuc Nguyen. The synthesis of poly(lactide)-vitamin ETPGS (PLA-TPGS) copolymer and its utilization to formulate a curcumin nanocarrier, *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 1 (2010) 015012.
- [7] Ha Phuong Thu, Duong Tuan Quang, Mai Thi Thu Trang, Tran Thi Hong Ha, Nguyen Hoai Nam, Nguyen Xuan Phuc, Tran Thi Minh Nguyet, Phan Quoc Thong, Phan Thi Hong Tuyet, Vuong Thi Kim Oanh and Le Mai Huong. In vitro apoptosis enhancement of Hep-G 2 cells by PLA - TPGS and PLA - PEG block copolymer encapsulated Curcumin nanoparticles, *Chemistry Letters*, 42 (2013) 255 257.
- [8] Hoai Nam Nguyen, Hong Ha Tran Thi, Duong Le Quang, Toan Nguyen Thi, Nhu Hang Tran Thi, Mai Huong Le and Phuong Thu Ha. Apoptosis induced by paclitaxel-loaded copolymer PLA-TPGS in Hep-G2 cells, *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 3 (2012) 045005.
- [9] Ha Phuong Thu, Le Thi Thu Huong, Hoang Thi My Nhung, Nguyen Thi Tham, Nguyen Dac Tu, Ha Thi Minh Thi, Pham Thi Bích Hanh, Tran Thi Minh Nguyet, Nguyen Thi Quy, Pham Hong Nam, Tran Dai Lam, Nguyen Xuan Phuc, Duong Tuan Quang, Fe₃O₄/OCMCs/Cur-based Nano-Drug System for Chemotherapy and Fluorescence Imaging in HT29 Cancer Cell Line, *Chemistry Letters*, 40(2011) 1264-1266.