

ĐẶC TRƯNG HÌNH THÁI CẤU TRÚC CỦA VẬT LIỆU TỔ HỢP POLYLACTIC AXÍT/CHITOSAN/QUININ SULFAT CHẾ TẠO THEO PHƯƠNG PHÁP VI NHŨ

CHARACTERISTICS STRUCTURAL MORPHOLOGY OF THE COMPOSITE MATERIALS POLYLACTIC ACID/CHITOSAN/QUININE SULFATE MANUFACTURING BY MICRO-EMULSION METHOD

Hoàng Thanh Đức^{1,*},
Nguyễn Thị Thu Trang², Nguyễn Anh Tuấn¹

TÓM TẮT

Vật liệu tổ hợp polylactic axit/chitosan mang thuốc quinin sulfat 10 - 50% được chế tạo theo phương pháp vi nhũ nước/dầu/nước nhằm để nghiên cứu sự giải phóng quinin sulfat trên vật liệu tổ hợp mang hàm lượng quinin sulfat khác nhau. Đặc trưng, hình thái cấu trúc của các mẫu vật liệu tổ hợp mang thuốc quinin sulfat được xác định bằng các phương pháp phổ hồng ngoại biến đổi Fourier, ảnh SEM và phân tích nhiệt lượng vi sai quét. Kết quả phân tích đã cho thấy vật liệu hợp polylactic axit/chitosan/quinin sulfat chế tạo theo phương pháp vi nhũ có cấu trúc dị thể hai pha. Pha nền là polylactic axit, pha phân tán là chitosan và quinin sulfat. Ở pha phân tán, các hạt quinin sulfat đã liên kết với các hạt chitosan hình thành nên các hạt hình cầu có kích thước nhỏ, cỡ micro mét, phân tán đều trong nền polylactic axit. Liên kết giữa các pha trong vật liệu tổ hợp polylactic axit/chitosan/quinin sulfat là liên kết hydro giữa các nhóm hydroxyl của polylactic axit, chitosan và quinin sulfat. Tương tác pha trong vật liệu tổ hợp là tương tác lưỡng cực giữa các nhóm chức C=N của quinin sulfat và nhóm NH₂ của chitosan, nhóm cacboxyl của polylactic axit.

Từ khóa: Vật liệu tổ hợp, polylactic axit, chitosan, quini sunfat.

ABSTRACT

Composite materials polylactic acid/ chitosan contains 10 - 50% quinine sulfate was synthesized by emulsion method of water/oil/water, aim to study the release of quinine sulfate on composite materials carrying different quinine sulfate content. Characteristics, structural morphology of the sample composite materials carry quinine sulfate drug was determined by the method of Fourier transform infrared spectrum, SEM image and analysis of differential scanning calorimetry. Composite materials polylactic acid/chitosan/quinine sulfate has heterogeneous structure, two-phase. The base is polylactic acid, dispersed phase is chitosan and quinine sulphate. The quinine sulfate particles has small size, combined with chitosan particles, dispersed evenly in polylactic acid phase. Bonding between phases in composites materials polylactic acid/chitosan/quinine sulfate is the hydrogen bond between hydroxyl groups of polylactic acid, chitosan and quinine sulfate. The phase interaction in the composite material is the dipole interaction between the C=N group of quinine sulphate and the NH₂ group of chitosan with the carboxyl group of polylactic acid.

Keyword: Composite materials, polylactic acid, chitosan, quinine sulfate.

¹Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội

²Viện Kỹ thuật nhiệt đới, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

*Email: duht68@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 12/01/2019

Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 02/5/2019

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2019

1. MỞ ĐẦU

Polylactic axit (PLA) và chitosan (CS) là hai polyme thiên nhiên được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực khác nhau [1, 2, 3, 6]. Tổ hợp PLA/CS được sử dụng có hiệu quả để làm chất mang thuốc hỗ trợ cho điều trị ung thư, tăng huyết áp, tim mạch [3, 4, 5]. Nhờ khả năng tương tác của thuốc với hai polyme, nhất là khi tổ hợp polyme PLA/CS/thuốc có kích thước nano, thuốc sẽ giải phóng nhanh ở giai đoạn đầu và có kiểm soát ở giai đoạn sau, vì thế góp phần giảm liều dùng, giảm số lần sử dụng thuốc trong ngày. Vật liệu tổ hợp PLA/CS mang thuốc quinin sulfat với hàm lượng quinin sulfat khác nhau từ 0 - 50%, được chúng tôi chế tạo theo phương pháp vi nhũ tương tự như phương pháp trình bày trong tài liệu tham khảo [7, 8, 9, 10]. Xác định hình thái cấu trúc của vật liệu tổ hợp mang thuốc quinin sulfat (PCQS) theo phương pháp phân tích hóa lý: Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR), dữ liệu nhiệt lượng vi sai quét (DSC) và ảnh SEM trên thiết bị hiển vi điện tử quét trường phát xạ.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất và thiết bị

Các hóa chất dùng để chế tạo vật liệu tổ hợp PCQS, bao gồm: Polylactic axit có độ nhớt là 2dL/g, Mw = 260g/mol, Mw/Mn = 1,5, ở dạng hạt; Chitosan có độ axetyl hóa > 77%, độ nhớt là 1220cP, Mn = 1,61x105 Da; Polyetylen oxit (PEO) có Mw = 100.000, nhiệt độ thủy tinh hóa T_g = -67,0°C và quinin sulfat do hãng Sigma-Aldrich sản xuất

Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR) ghi trên thiết bị quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier Impact 410 - Nicolet. Mật độ quang đo trên thiết bị phổ hấp thụ tử ngoại. Ảnh SEM hình thái cấu trúc của mẫu vật liệu tổ hợp PCQS được quan sát trên thiết bị hiển vi điện tử quét trường phát xạ (FESEM S-4800, Hitachi, Nhật Bản).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chế tạo các mẫu vật liệu tổ hợp PCQS với các hàm lượng quinin sulfat từ 10% đến 50% theo phương pháp vi nhũ có sử dụng chất tương hợp Polyetylen oxit (PEO), tương tự như tài liệu tham khảo [7, 8, 9]. Sử dụng các phương pháp phân tích vật lý như phương pháp phổ hồng ngoại biến đổi Fourier, ảnh SEM và phân tích nhiệt lượng vi sai quét để xác định đặc trưng hình thái cấu trúc của mẫu vật liệu tổ hợp mang thuốc quinin sulfat.

2.3. Chế tạo vật liệu tổ hợp polylactic axit/chitosan/quinin sulfat theo phương pháp vi nhũ nước/dầu/nước (n/d/n):

Hòa tan 0,24g PLA trong 20ml dung môi diclometan trong một cốc thủy tinh dung tích 200ml thu được dung dịch n₁ (nước 1). Trong một cốc thủy tinh khác hòa tan 0,12g chitosan và 0,4g PEO (Polyetylen oxit) trong 20ml dung môi axitaxetic 1% thu được dung dịch n₂ (nước 2). Cân chính xác lượng quinin sulfat (0, 10, 20, 30, 40 và 50% so với khối lượng PLA) và hòa tan trong 10ml etanol tuyệt đối thu được dung dịch d (dầu). Trộn hai dung dịch n₁, d với nhau và siêu âm 5 phút rồi khuấy 10 phút, tiến hành 3 lần như vậy thu được dung dịch đồng nhất (n₁,d). Tiếp tục trộn dung dịch n₂ và dung dịch đồng nhất (n₁,d) ở trên với nhau rồi siêu âm 5 phút, sau đó khuấy 10 - 15 phút để thu được dung dịch đồng nhất (n₁, n₂, d). Thêm 200ml nước cất vào dung dịch rồi tiếp tục siêu âm 5 phút và khuấy từ khoảng 10 phút nữa. Làm lạnh hỗn hợp dung dịch thu được trong khoảng 2 giờ, sau đó đem ly tâm thu lấy chất rắn. Rửa chất rắn thu được bằng nước cất hai lần trên máy ly tâm, sau đó tiến hành đông khô chất rắn rồi đem nghiền nhỏ, thu được các mẫu vật liệu tổ hợp PLA/CS/quinin sulfat (PCQS) với các hàm lượng quinin sulfat khác nhau 0 - 50% theo khối lượng PLA. Mẫu vật liệu chế tạo được ký hiệu lần lượt là PCQS0, PCQS10, PCQS20, PCQS30, PCQS40 và PCQS50.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Phổ FTIR của vật liệu tổ hợp PLA/CS/QS (PCQS)

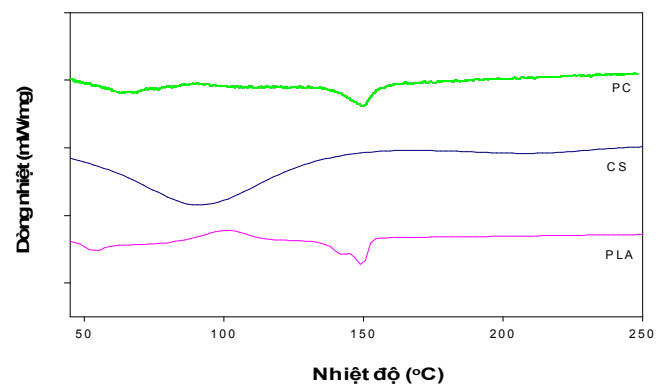
Trên phổ FTIR của các mẫu vật liệu tổ hợp PCQS xuất hiện các pic đặc trưng của nhóm liên kết C=N, C-N, C=C, trên phổ của mẫu PLA/CS (PC) không có các pic này. Ngoài ra, có sự dịch chuyển số sóng của các nhóm chức như pic đặc trưng của nhóm C=O, C-O-C trong PLA/CS lần lượt ở 1770cm⁻¹ và 1081cm⁻¹ đã dịch chuyển về 1760cm⁻¹ và 1091cm⁻¹ trong vật liệu tổ hợp PCQS, pic đặc trưng dao động của nhóm C-N trong quinin sulfat ở 1230cm⁻¹ dịch chuyển về vị trí 1131cm⁻¹ trong tổ hợp PCQS (bảng 1). Điều này có thể giải thích bởi tương tác lưỡng cực - lưỡng cực giữa các nhóm amin trong CS và nguyên tử nitơ trong QS với nhóm cacboxyl trong PLA và liên kết hydro giữa các nhóm hydroxyl trong CS, quinin sulfat và PLA (hình 3 (a), (b)).

Bảng 1. Vị trí các pic dao động đặc trưng của một số nhóm chức trong quinin sulfat, vật liệu tổ hợp PLA/CS (PC) và PLA/CS /quinin sulfat (PCQS)

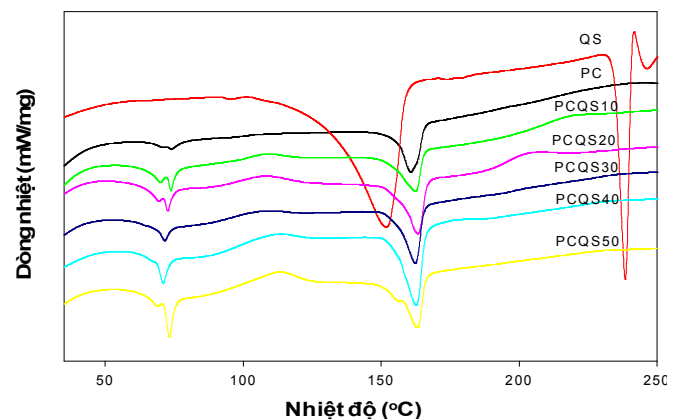
| Mẫu \ Dao động | Số sóng (cm ⁻¹) | | | | | | |
|--------------------|-----------------------------|------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | QS | PC | PCQS10 | PCQS20 | PCQS30 | PCQS40 | PCQS50 |
| V _{C=O} | - | 1758 | 1759 | 1751 | 1756 | 1759 | 1758 |
| V _{C-O-C} | 1089 | 1081 | 1088 | 1090 | 1091 | 1090 | 1092 |
| V _{C-N} | 1197 | - | 1103 | 1107 | 1122 | 1126 | 1130 |

3.2. Kết quả phân tích nhiệt lượng vi sai quét (DSC)

Kết quả phân tích nhiệt vi sai (hình 1) của PLA, CS và tổ hợp PLA/CS cho nhiệt độ thủy tinh hoá (T_g) của PLA ở 54,7°C, nhiệt độ nóng chảy (T_m) ở 150,5°C, nhiệt T_g của CS ở 90,5°C. Khi phối hợp CS với PLA, nhiệt độ T_g của vật liệu tổ hợp chuyển dịch về phía lớn hơn so với T_g của PLA (hình 2). Điều này chứng tỏ PLA và CS đã có sự tương hợp với nhau. Sự dịch chuyển T_g có thể giải thích bởi các tương tác lưỡng cực - lưỡng cực và liên kết hydro giữa nhóm amin và hydroxyl trong CS với nhóm cacboxyl trong PLA, cũng như sự sắp xếp lại cấu trúc tinh thể của PLA.



Hình 1. Giản đồ DSC của PLA, CS, và vật liệu tổ hợp PLA/CS (PC)



Hình 2. Giản đồ DSC của quinine sulfat và vật liệu tổ hợp PCQS với các hàm lượng QS khác nhau

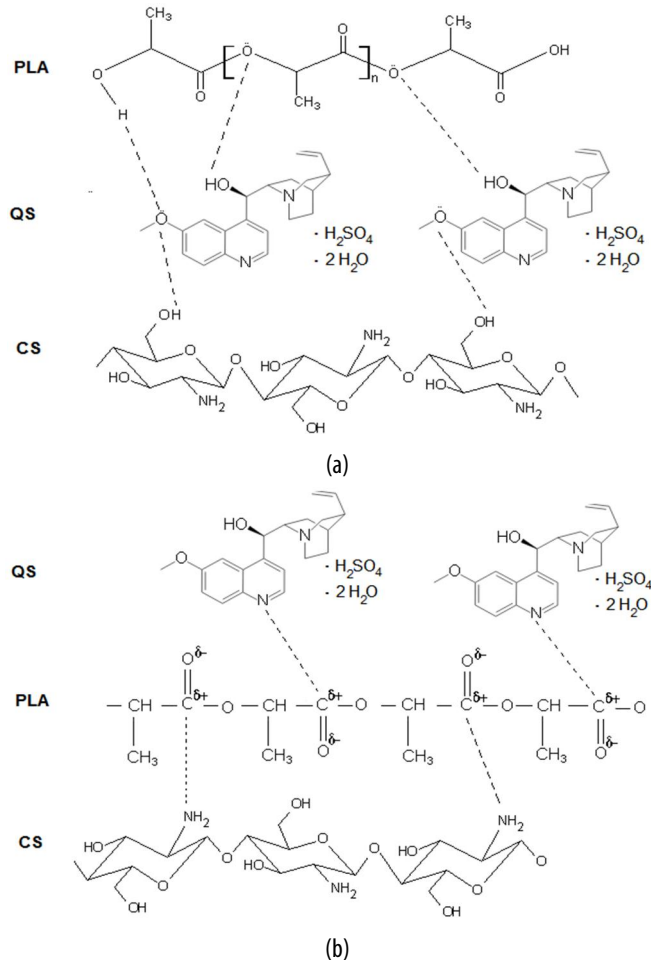
Giản đồ DSC của quinin sulfat và các vật liệu tổ hợp PCQS với hàm lượng QS khác nhau (hình 2) cho thấy quinin sulfat có T_m ở 238,5°C, các giá trị T_m của vật liệu tổ hợp PCQS đều dịch chuyển về phía lớn hơn T_m của PLA và nhỏ hơn T_m của quinin sulfat. Điều này chứng tỏ quinin sulfat đã

tương hợp với CS và PLA. Sự dịch chuyển T_m của PCQS là do có tương tác lưỡng cực - lưỡng cực và liên kết hydro giữa nhóm $>C=N-$ và hydroxyl trong quinin sulfat với nhóm cacboxyl trong PLA, cũng như có sự sắp xếp lại cấu trúc tinh thể của PLA. Các giá trị đặc trưng DSC của PLA, CS và các vật liệu tổ hợp PCQS với các hàm lượng QS khác nhau được liệt kê trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc trưng DSC của PLA, CS và các vật liệu tổ hợp PCQS với các hàm lượng QS khác nhau

| Mẫu | T_g (°C) | T_m (°C) | ΔH_m (J/g) | χ_c (%) |
|--------|------------|------------|--------------------|--------------|
| PLA | 54,7 | 150,5 | 8,5 | 9,1 |
| CS | 90,6 | 205,3 | 18,5 | - |
| QS | - | 238,5 | 57,8 | - |
| PPC | 64,8 | 151,1 | 16,0 | 17,2 |
| PCQS10 | 73,8 | 162,3 | 34,8 | 37,4 |
| PCQS20 | 72,6 | 163,2 | 27,1 | 29,1 |
| PCQS30 | 69,3 | 162,3 | 30,5 | 32,7 |
| PCQS40 | 70,9 | 162,6 | 32,9 | 35,3 |
| PCQS50 | 73,2 | 163,9 | 33,7 | 36,2 |

Trong đó: Độ kết tinh χ_c (%) = $\Delta H_m \times 100 / \Delta H_m^*$, với $\Delta H_m^* = 93,1$ J/g (PLA); T_g : Nhiệt độ thủy tinh hoá; T_m : Nhiệt độ nóng chảy; ΔH_m : Entanpi nóng chảy.

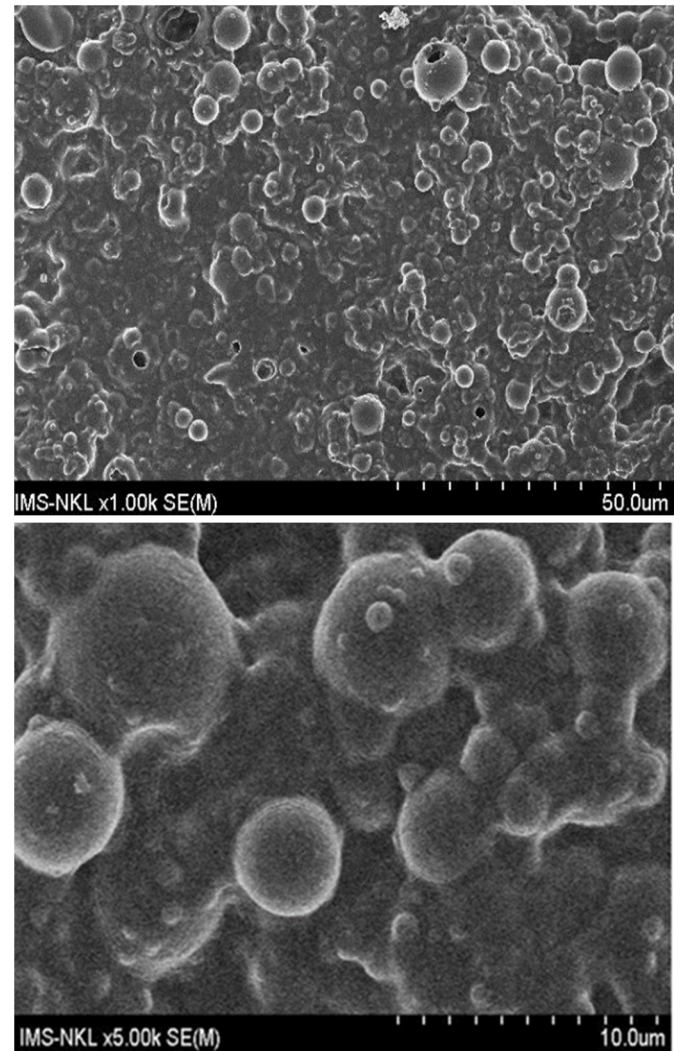


Hình 3. Giả thiết về (a) liên kết hydro và (b) tương tác lưỡng cực lưỡng cực giữa các nhóm chức của PLA, CS và quinon sulfat trong vật liệu tổ hợp PCQS

Từ các dữ kiện phân tích nhiệt vi sai và phổ FTIR có thể giả thiết sự liên kết pha trong vật liệu tổ hợp PCQS là liên kết hydro giữa các nhóm hydroxyl của polylactic acid, chitosan và quinon sulfat. Tương tác pha trong vật liệu tổ hợp PCQS là tương tác lưỡng cực giữa các nhóm chức $>C=N-$ của quinon sulfat, nhóm NH_2 của chitosan và nhóm cacboxyl của polylactic acid như hình 3 (a) và (b).

3.3. Hình thái cấu trúc của vật liệu tổ hợp PCQS

Ảnh SEM của mẫu vật liệu tổ hợp PCQS10 (hình 4) cho thấy vật liệu có cấu trúc dị thể với hai pha: Pha nền là PLA và pha phân tán là CS và QS. Sự phân tán của chitosan và quinon sulfat trong nền PLA khá đồng đều. Những hạt quinon sulfat đã kết tụ với chitosan tạo thành các hạt hình cầu, liên kết chặt chẽ với nền polylactic acid.



Hình 4. Ảnh SEM phóng đại 1000 lần và 5000 lần của mẫu vật liệu tổ hợp PCQS10

Trên ảnh SEM cho thấy sự kết tụ giữa chitosan với quinon sulfat trong vật liệu PCQS10 đã tạo ra các hạt phân tán có kích thước từ 50 đến 200µm, phân tán đều trên bề mặt polylactic acid. Giống như mẫu vật liệu PCQS10, các mẫu vật liệu PCQS20, PCQS30, PCQS40, PCQS50 cũng có hình thái cấu trúc bề mặt tương tự như mẫu vật liệu PCQS10. Trong cấu trúc của các mẫu vật liệu tổ hợp PCQS

có sự tăng kích thước của pha phân tán hơn so với vật liệu chỉ gồm PLA và CS (PC), điều này là do quinin sulfat đã kết tụ với chitosan và polylactic axit thông qua liên kết hydro giữa các nhóm hydroxyl (hình 3a). Đồng thời, với tác dụng của chất PEO trong quá trình tổng hợp vật liệu PCQS đã làm tăng khả năng tương hợp và sự liên kết giữa PLA với CS và QS. Như vậy, có thể khẳng định rằng đã có sự liên kết hydro và tương tác lưỡng cực giữa các nhóm chức của polylactic axit, chitosan và quinin sulfat trong vật liệu tổ hợp PCQS (hình 3 (a) và (b)). Đó cũng chính là sự liên kết pha và tương tác pha trong vật liệu tổ hợp PCQS đã chế tạo được.

4. KẾT LUẬN

Vật liệu tổ hợp mang thuốc quinin sulfat với hàm lượng 10 đến 50% theo khối lượng polylactic axit (PCQS) có thể chế tạo theo phương pháp vi nhũ nước/dầu/nước. Vật liệu tổ hợp PCQS có cấu trúc dị thể hai pha, pha phân tán là chitosan và quinin sulfat, pha nền là polylactic axit. Pha phân tán có kích thước hạt từ 50 đến 200 μ m, được phân tán đều trên pha nền. Các pha trong cấu trúc vật liệu có sự liên kết hydro và tương tác lưỡng cực giữa các nhóm chức của polylactic axit, chitosan và quinin sulfat.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Nguyễn Thúy Chinh, 2016. *Nghiên cứu sự giải phóng thuốc nifedipin được mang bởi vật liệu tổ hợp polylactic axit /chitosan*. Luận án tiến sĩ hóa học, Hà Nội.
- [2]. Kumar R., Muzzarelli R.A.A., Muzzarelli C., Sashiwa H., 2004. *Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives*. Chem. Rev., 104, pp.6017- 6084.
- [3]. GiitaSilverajah V.S., Nor A.I., Norhazlin Z., Wan M., Wan Y. and Hazimah A.H., 2012. *Mechanical, thermal and morphological properties of poly (lactic acid)/ epoxidized palm olein blend*. Molecules, 17, 11729.
- [4]. Gavhane Yogeshkumar N., Gurav Atul S and Yadav Adhikrao V., 2013. *Chitosan and its applications: A review of literature*. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences, 4(1), pp. 312-331.
- [5]. Dev A., Binulal N.S., Anitha A., Nair S.V., Fruike T., Tamura H., Jayakumar R., 2010. *Preparation of poly(lactic acid) /chitosan nanoparticles for anti-HIV drug delivery applications*. Carbohydrate Polymers, 80, pp. 833-838.
- [6]. Harvie B.F., 2000. *Poly-L-lactic acid (PLA) in surgery, Philosophy Doctor Thesis, Smith Nephew. First choice in Endoscopy*.
- [7]. Namdev B.S., Tejraj M.A., 2007. *Synthesis and characterization of novel poly (sebacic anhydride-co-Pluronic F68/F127) biopolymeric microspheres for the controlled release of nifedipine*. International Journal of Pharmaceutics, 345(1-2), pp. 51-58.
- [8]. Prabakaran M., Rodriguez Perez M.A., de Saja J.A., Mano J.F., 2007. *Preparation and characterization of poly (D,L-lactic acid)/chitosan hybrid scaffold with drug release capability*. J. Biomed Mater Res B Appl Biomater, 81(2), pp. 427-434.

[9]. Praveen B.K., Lata S.M., Tejraj M.A., 2013. *Novel blend microspheres of poly(vinyl alcohol) and succinyl chitosan for controlled release of nifedipine*. Polymer Bulletin, 70, pp. 3387-3406.

[10]. Nanda R., Sasmal A., Nayak P.L., 2011. *Preparation and characterization of chitosan-poly lactide composites blended with Cloisite 30B for control release of the anticancer drug Paclitaxel*. Carbohydrate Polymers, 83, pp. 988-994.

AUTHORS INFORMATION

Hoang Thanh Duc¹, Nguyen Thi Thu Trang², Nguyen Anh Tuan¹

¹Hanoi University of Industry,

²Institute of Tropical Technology, Vietnam Academy of Science and Technology