

TỔNG HỢP HYDROGEL TỪ α -CYCLODEXTRIN KẾT HỢP VỚI AXIT FOLIC VÀ POLY(ETHYLENE GLYCOL) METHYL ETHER, ỨNG DỤNG LÀM CHẤT MANG THUỐC ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

SYNTHESIS OF HYDROGEL BASED ON α -CYCLODEXTRIN CONJUGATED WITH FOLIC ACID AND POLY(ETHYLENE GLYCOL) METHYL ETHER APPLIED AS DRUG CARRIER FOR CANCER TREATMENT

Trương Lê Bích Trâm¹, Nguyễn Thanh Hội²

¹Đại học Đà Nẵng; tlbtram@ac.udn.vn

²Trường Cao đẳng Công nghệ - Đại học Đà Nẵng

Tóm tắt - Trong nghiên cứu này, một loại chất mang thuốc mới được tạo thành bằng cách sử dụng axit folic liên kết đồng hóa trị vào mạng lưới hydrogel siêu phân tử. Trong đó, axit folic được liên kết với α -CD tạo thành α -CD-FA và sau đó tạo hydrogel siêu phân tử với Poly(ethylene glycol) methyl ether trong môi trường nước. Cấu trúc của hydrogel siêu phân tử, động học của gel hóa, độ bền cơ học, tính chất trượt dính mỏng và tính xúc biến đã được khảo sát bằng phương pháp phân tích phổ ¹H NMR, phương pháp nhiễu xạ tia X (WAXD) và phương pháp phân tích phổ hồng ngoại (FT-IR) nhiều hàm lượng khác nhau của MPEG và α -CD-FA. Đồng thời, khả năng sử dụng hydrogel này làm chất mang thuốc trong tiêm chích thông qua kim tiêm cũng được nghiên cứu. Từ việc thử nghiệm in vitro và xét nghiệm khả năng tế bào, nhận thấy rằng vật liệu hydrogel này có tiềm năng rất lớn để hoạt động như một chất mang trong việc đóng gói và giải phóng lâu dài thuốc doxorubicin hydrochloride (Dox) qua đường tiêm chích.

Từ khóa - hydrogel; chất mang thuốc; α -Cyclodextrin; axit folic; Poly(ethylene glycol) methyl ether

1. Đặt vấn đề

Gần đây, nhiều nhà khoa học chú ý đến phương pháp chế tạo ra các chất dùng để mang thuốc điều trị đưa thuốc trực tiếp đến tế bào ung thư nhằm giảm bớt ảnh hưởng đến những tế bào sống khác, giúp bệnh nhân giữ được sức đề kháng tốt [1-3]. Đây là một hướng nghiên cứu mới ở cả Việt Nam và thế giới về vấn đề nâng cao hiệu quả trong điều trị ung thư bằng phương pháp sử dụng chất mang. Các nghiên cứu này đã đánh giá tính khả thi của vật liệu về vấn đề an toàn và hiệu quả để áp dụng lâm sàng trong các lĩnh vực y sinh học và dược phẩm. Trong đó, các vật liệu là phức của CD kết hợp với polymer như hydrogel, nano/microparticles và mixen, thường xuyên được nghiên cứu và ứng dụng trong dược phẩm và y sinh học dựa vào khả năng giải phóng thuốc kéo dài và đúng mục tiêu của các chất hoạt tính sinh học.

Trong những năm gần đây, hydrogel siêu phân tử đã thu hút được sự chú ý đáng kể vì các ứng dụng tiềm năng trong phân phối thuốc và kỹ thuật mô [4-6]. Việc thiết kế và điều chế hệ thống hydrogel siêu phân tử dưới dạng tương tác chủ thể - khách thể đã được nghiên cứu rộng rãi. Trong số tất cả các loại hydrogel, các hydrogel siêu phân tử được tạo thành từ phức hợp giữa chủ thể α -CD và các khách thể polyme khác nhau đã thu hút sự quan tâm của các nhà khoa học ngày càng tăng trong những năm gần đây, ví dụ như: Li và cộng sự [7] đã nghiên cứu sử dụng poly(ethylene oxide) và α -CD để tạo thành các chất hydrogel siêu phân tử cho các hệ thống dẫn truyền thuốc tiêm; Wang và cộng

Abstract - In this study, a new drug carrier obtained by using folic acid (FA) covalently incorporated into a supramolecular hydrogel network. For this attempt, FA is first conjugated with α -Cyclodextrin (α -CD) to form α -CD-FA and then used to interact with Poly(ethylene glycol) methyl ether (MPEG) in an aqueous solution. The formation of the supramolecular hydrogel, its gelation kinetics, mechanical strength, shear-thinning behavior and thixotropic response are investigated using nuclear magnetic resonance (¹H NMR), wide angle X-ray diffraction (WAXD), Fourier-transform infrared (FT-IR) and rheological measurements with respect to the effects of MPEG and α -CD-FA amounts. Meanwhile, the possibility of using this hydrogel matrix for an injectable drug delivery system is also explored. From in vitro release and cell viability tests, it is found that the resultant hydrogel material has a great potential to act as an injectable matrix for the encapsulation and sustained release of the modelled drug, doxorubicin hydrochloride (Dox).

Key words - hydrogel; drug carrier; α -Cyclodextrin; folic acid; Poly(ethylene glycol) methyl ether

sự [8] đã nghiên cứu sử dụng α -CD và block copolymer poly(ethylene oxide) -b- poly(ϵ -caprolacton) để tổng hợp các hydrogel siêu phân tử cho các phân phối cục bộ erythropoietin tái tổ hợp của người trong cơ tim ổn định; Ma và cộng sự [9] đã nghiên cứu sử dụng liên hợp MPEG-heparin và α -CD để chế tạo chất hydrogel siêu phân tử có hoạt tính sinh học phân phối và kiểm soát thuốc kép; Zhu và cộng sự [10] đã dùng các hạt nano block copolymer có chứa cisplatin và α -CD để thu được những chất hydrogel siêu phân tử với tính chất dẫn truyền từng bước trong điều trị ung thư.

Mặc dù phức chất của hydrogel siêu phân tử với cyclodextrin có vai trò như chất mang với nhiều tính chất hấp dẫn trong việc giải phóng các thuốc điều trị có được tính cao, chỉ số điều trị thấp và tính chất hóa lý kém nhưng không thể được sử dụng cho các loại thuốc có hoạt tính tại chỗ bởi nó có tác động như nhau đến các khối u cũng như tế bào lành. Vì vậy, để tạo ra phức của cyclodextrin như hệ dẫn truyền thuốc đúng mục tiêu, thì siêu phân tử cần có cấu trúc của oligosaccharide chức hóa với peptide, hormones, vitamin, các mảnh kháng thể, ... Axit folic là một loại vitamin nhỏ và có thể tương tác riêng với các folate protein (FBP) nằm trong ống *caveolae* trên bề mặt tế bào tiếp nhận [10, 11]. Khi tương tác tiếp nhận, các phức hợp folate axit-FBP được thu nhận bởi các tế bào và di chuyển qua nhiều bào quan bao gồm vận chuyển endocytotic cung cấp cho chất dịch bào tương tích tụ. [12]. Các thụ thể axit folic được biểu hiện tập trung bởi nhiều loại tế bào ung thư bao gồm

buồng trứng, nội mạc tử cung, đại trực tràng, vú, phổi, thận, ung thư biểu mô thần kinh nội tiết, và não metastases [13] Các folate thụ thể qua trung gian endocytosis đã được nghiên cứu để chủ yếu mở rộng các khả năng điều trị của thuốc bằng cách tăng dẫn truyền cho các mô mục tiêu cũng như tỷ lệ mô mục tiêu/không mục tiêu. Khi axit folic (FA) được gắn vào vị trí carboxyl, các folate vẫn giữ chuẩn liên kết ái lực với thụ thể và do đó, có thể được tiếp nhận bởi thụ thể trung gian endocytosis [14]. Nguyên tắc này đã được áp dụng cho việc phân phối có chọn lọc các tác nhân tạo ảnh, gen tác nhân trị liệu, mixen của block copolyme, và phức hợp khác của phân tử có kích thước macro, các tế bào khối u/ ung thư.

Doxorubicin hydroclorid (Dox) là một loại thuốc được sử dụng rộng rãi trong việc điều trị bệnh ung thư bằng phương pháp hóa trị. Tuy nhiên, Dox cũng là một hợp chất gây độc mạnh cho tế bào (mô) bình thường và tạo ra những tác hại về sinh lý của bệnh nhân. Để giảm độc tính của Dox, dẫn truyền mục tiêu thuốc bằng cách sử dụng các hydrogel siêu phân tử sẽ là một lựa chọn hiệu quả thay thế trong điều trị ung thư.

Trong nghiên cứu này, folic acid được gắn vào α -CD và sau đó được tạo hydrogel siêu phân tử với Poly(ethylene glycol) methyl ether trong môi trường nước. Phương pháp này tạo ra hydrogel siêu phân tử có hoạt tính sinh học đa chức năng. Để hiểu và điều chỉnh quá trình gel hóa này, động học của gel hóa, độ bền hydrogel, shear thinning rheological behavior và tính chất thixotropic đã được nghiên cứu bởi động lực và ổn định lưu biến học dưới nhiều hàm lượng khác nhau của MPEG và α -CD-FA. Ngoài ra, thành phẩm hydrogel được nghiên cứu đến đặc điểm dẫn truyền có kiểm soát thuốc Doxorubicin hydrochloride và hoạt động sinh học của sản phẩm này.

2. Thực nghiệm

2.1. Hóa chất

FA, N-hydroxysuccinimide (NHS), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC), MPEG có trọng lượng phân tử là 5000, Bovine serum albumin (BSA), và Dox được mua của hãng Sigma-Aldrich. α -Cyclodextrin được mua của hãng Acros. Tất cả các dung môi và thuốc thử phân tích được mua từ nhà cung cấp thương mại khác.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Tạo liên hợp của FA và α -CD (α -CD-FA)

NHS (1 mg, 0,009 mmol) và EDC (1,7 mg, 0,009 mmol) được cho vào dung dịch FA (4 mg, 0,009 mmol) hòa tan trong 20 ml nước. Hỗn hợp được khuấy trong bóng tối ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ và sau đó dung dịch được ly tâm và đem kết tủa thu được cho vào dung dịch α -CD 10 mg trong 10 ml nước. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong bóng tối trong ít nhất 12 giờ để có được một dung dịch màu vàng-cam rõ rệt. Dung dịch sản phẩm này sau đó đã được lọc, sấy để thu được sản phẩm tinh khiết. Cấu trúc của nó được khảo sát đặc trưng bởi các phép đo phổ hồng ngoại FTIR.

2.2.2. Tổng hợp hydrogel siêu phân tử từ phức hợp của MPEG với α -CD-FA

Hydrogel siêu phân tử đã được tổng hợp bởi phức hợp của MPEG với α -CD-FA trong dung dịch nước. Trong các

thí nghiệm triển khai, dung dịch MPEG (1, 2 hoặc 3% trọng lượng) được hòa tan trong dung dịch nước và sau đó cho vào dung dịch α -CD-FA 7% trọng lượng ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy mạnh, sau một thời gian, hỗn hợp đặc lại dần và hình thành một hydrogel giữa MPEG và α -CD-FA. Để xác định cấu trúc hydrogel từ các phức hợp của MPEG và α -CD-FA, các phép đo phương pháp nhiễu xạ tia X (WAXD) và phổ hồng ngoại FT-IR đã được thực hiện.

Máy đo phổ hồng ngoại FT-IR được đo bằng quang phổ kế Nicolet iS10 FT-IR, phần mềm OMNICTM 9.2.9. Các quang phổ được ghi nhận tại 30°C với 64 lần quét (đặt tại Trường Đại học Bách khoa – Đại học Đà Nẵng).

Máy nhiễu xạ tia X (XRD) được thực hiện bằng hệ thống phân tích nhiễu xạ tia X SmartLab X-Ray Diffractometer của hãng Rigaku, sử dụng phần mềm đo SmartLab Guidance v 2.1.0.0 và phần mềm phân tích PDXL 2 v. 2.4.2.0 (đặt tại Trường Đại học Bách khoa – Đại học Đà Nẵng).

Để nghiên cứu động học gel hóa của MPEG/ α -CD-FA trong nước, các phân tích đã được thực hiện bởi một máy đo điện kế MCR (seri MCR 102, Anton Paar Co.) hoạt động ở chế độ dao động hình học của đĩa song song (50 Mm, khoảng cách 1.0mm) ở 25°C (đặt tại Trường Đại học Khoa học Kỹ thuật và Công nghệ Quốc gia Đài Loan).

2.2.3. Sử dụng hydrogel làm chất mang Dox và khảo sát khả năng giải phóng thuốc trong vitro

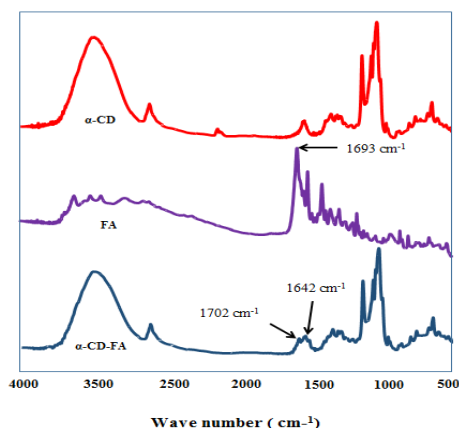
0,2% Dox được hòa tan trong dung dịch α -CD-FA 7% sau đó dùng dung dịch này để tạo ra gel siêu phân tử với MPLG có các hàm lượng khác nhau (1, 2 và 3%) ở nhiệt độ phòng. Để nghiên cứu khả năng giải phóng thuốc in vitro, 1,0 ml dung dịch hỗn hợp trên được cho vào một ống 10 ml và sau đó đặt qua đêm để hình thành hydrogel. Dung dịch muối photphat (PBS, 4 ml, 0,01 mol /l, pH 7,4) được thêm vào mỗi ống như môi trường phóng thích. Các ống này sau đó được đặt trong một máy lắc với tốc độ 60 lần/phút ở 37°C trong suốt quá trình thử. Tại mỗi thời điểm khảo sát, trích ra 2,0 ml từ mỗi ống, sau đó đã được thay thế bằng cùng một lượng thể tích PBS với nồng độ như trên. Thời gian lấy mẫu được xác định là 30 giây. Máy đo quang phổ UV-Vis JASCO V-670 được sử dụng để đo hàm lượng Dox ở 482nm, phần trăm tích lũy của Dox đã được tính toán bằng cách sử dụng đường chuẩn. Tất cả các thí nghiệm được thực hiện lặp lại ba lần.

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Cấu trúc của hydrogel siêu phân tử tổng hợp được từ phức hợp của MPEG với α -CD-FA

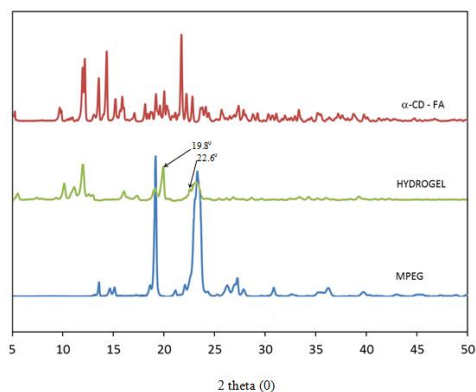
Kết quả khảo sát phổ hồng ngoại của α -CD; FA và α -CD-FA thể hiện trong Hình 1. Ta thấy, những vạch mới (peak) là rất rõ nét trong phổ hồng ngoại của α -CD-FA đặc biệt là trong vùng 1000-1700 cm^{-1} . Peak có đỉnh tại 1702 cm^{-1} trong phổ FT-IR của sản phẩm cuối cùng α -CD-FA là của nhóm không đối xứng của C = O, với đỉnh tại 1642 cm^{-1} được gán cho nhóm O-H. Trong khi đó, nhóm carboxylic C = O của FA chỉ xuất hiện tại đỉnh 1693 cm^{-1} . Bên cạnh đó, các nhóm O-H của α -CD có sự dịch chuyển lên một tần số cao hơn 14 cm^{-1} , sau khi chức hóa. Hơn nữa,

tất cả phổ của nhóm C = C của α -CD-FA chuyển sang một tần số thấp hơn khi so sánh với FA ban đầu. Kết quả này cho rằng FA đã liên hợp thành công với α -CD bởi sự hình thành của liên kết este khi tạo thành α -CD-FA.

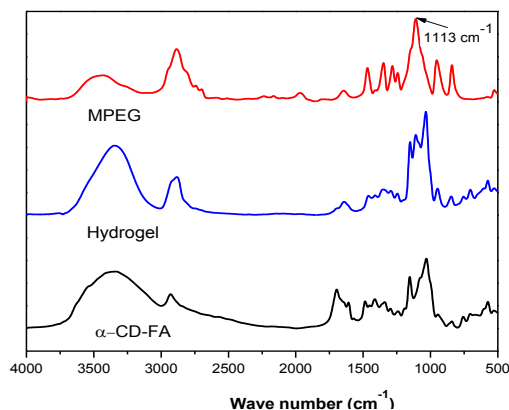


Hình 1. Phổ hồng ngoại FTIR của α -CD; FA và α -CD-FA

Từ phổ XRD thể hiện trong Hình 2, ta thấy mẫu hydrogel có hai đỉnh nhiễu xạ đặc trưng tại $2\theta = 19,8^\circ$ ($d = 4,44 \text{ \AA}$) và $22,6^\circ$ ($d = 3,94 \text{ \AA}$), 2 đỉnh này không tìm thấy trong các phổ XRD của MPEG và α -CD-FA. Hai đỉnh này là đại diện cho cấu trúc channel của MPEG/ α -CD-FA [15]. Đây có thể được gán cho sự phản xạ {210} và {300} từ các mạng tinh thể hình lục giác với $a = 13,6 \text{ \AA}$. Đỉnh đặc trưng cho phản xạ mạnh {210} được hiển thị cho các phức hợp polyme với α -CD. Những kết quả này chứng minh sự tồn tại của phức hợp MPE/ α -CD-FA, phức hợp đóng vai trò như các điểm hoặc cụm liên kết vật lý và sau đó kết nối với mạng hydrogel siêu phân tử trải rộng toàn bộ mẫu.



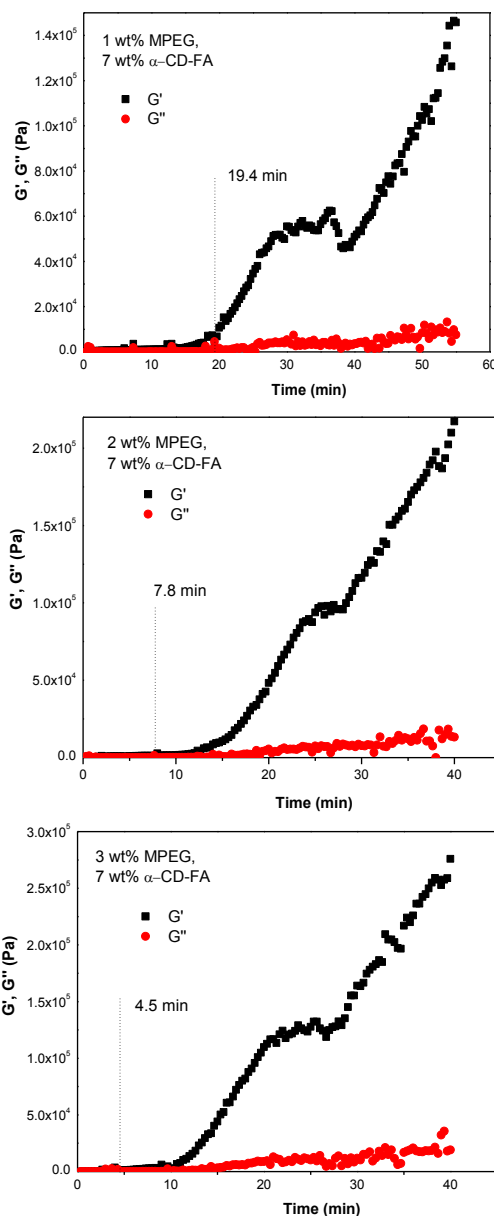
Hình 2. Phổ nhiễu xạ tia X của MPEG, α -CD-FA và hydrogel



Hình 3. Phổ hồng ngoại của MPEG, α -CD-FA và hydrogel

Ngoài ra, quan sát phổ hồng ngoại ta thấy cả hai đỉnh peak của α -CD-FA và MPEG trong phổ FT-IR của hydrogel dịch chuyển thay đổi đáng kể như trong Hình 3. Cụ thể, phổ của O-H đã dịch chuyển sang một tần số thấp hơn khoảng 35 cm^{-1} so với α -CD-FA. Một sự thay đổi tần số thấp như vậy có thể là do liên kết hydro giữa các phân tử trong phức. Tương tự, các liên kết C-O-C (1113 cm^{-1}) của MPEG đã chuyển sang một tần số thấp hơn khoảng 8 cm^{-1} , được giải thích là do các chuỗi MPEG đã nằm bên trong khoang α -CD.

3.2. Động học của hydrogel siêu phân tử



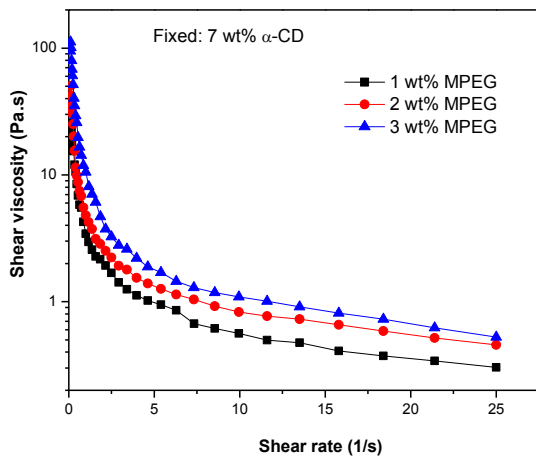
Hình 4. Ảnh hưởng của hàm lượng MPEG lên động học xúc tác gel hóa siêu phân tử cho các hệ thống MPEG/ α -CD-FA.

Điều kiện thí nghiệm: tần số: $1,0 \text{ rad/s}$; độ biến dạng: $0,05\%$

Để hiểu được động học gel hóa của MPEG/ α -CD-FA trong dung dịch nước, nghiên cứu đã tiến hành đo thời gian gel hóa của các mẫu MPEG/ α -CD-FA có hàm lượng khác nhau, trong đó các mô đun lưu trữ (G') và mô đun tổn hao (G'') được theo dõi như là một biến số theo thời gian. Hình 4 cho thấy sự phụ thuộc thời gian của G' và G'' đối với các

mẫu MPEG/ α -CD-FA khác nhau. Trong mỗi trường hợp, quan sát điểm giao nhau giữa G' và G'' , là điểm thể hiện sự chuyển tiếp sol-gel. Sau điểm giao nhau, giá trị G' trở nên lớn hơn giá trị G'' , chứng tỏ hệ thống gel đã trở nên đàn hồi hơn. Thời gian tương ứng của điểm giao nhau được coi là thời gian gel hóa. Từ Hình 4 có thể thấy rằng thời gian gel hóa giảm khi hàm lượng MPEG tăng. Các kết quả này chỉ ra rằng nồng độ của MPEG cao sẽ thuận lợi cho sự gel hóa của hydrogel siêu phân tử, có thể là do sự tăng cường tạo phức chất giữa MPEG và α -CD-FA.

Tính chất trượt dính mỏng và tính xúc biến (tính sol-gel thuận nghịch) là những thuộc tính quan trọng cần khảo sát để một chất có thể ứng dụng làm chất mang thuốc. Để tìm hiểu khả năng sử dụng hydrogel siêu phân tử như một loại chất mang thuốc, đề tài đã tiến hành khảo sát tốc độ ổn định của các mẫu hydrogel. Hình 5 biểu diễn độ nhớt trượt cân bằng như là một hàm số của tốc độ trượt đối với hydrogel siêu phân tử được hình thành tại chỗ với các hàm lượng MPEG khác nhau.

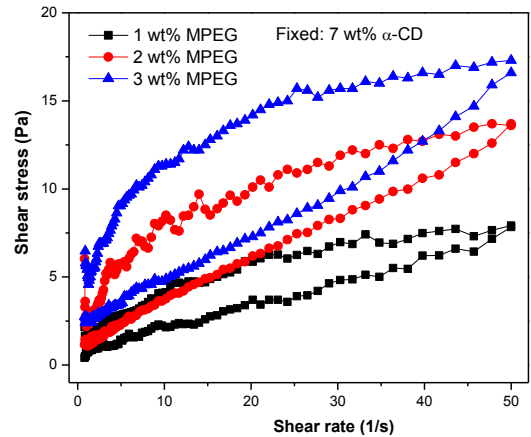


Hình 5. Sự thay đổi độ nhớt trượt cân bằng của các hydrogel siêu phân tử với các hàm lượng MPEG (độ biến dạng: 0,05%; 25° C)

Kết quả khảo sát trên Hình 5 cho thấy rằng, tất cả các mẫu hydrogel đều thể hiện tính trượt dính mỏng, bất kể hàm lượng MPEG hoặc α -CD-FA thay đổi. Nói cách khác, độ nhớt của mẫu hydrogel giảm đáng kể khi bị trượt, không phụ thuộc vào hàm lượng MPEG hoặc α -CD-FA. Đặc tính lưu biến này cho thấy hydrogel siêu phân tử có thể dùng trong tiêm chích thông qua kim tiêm. Nghiên cứu sâu hơn đã được tiến hành đối với các tính chất xúc biến của các mẫu hydrogel ở 25° C. Với mục đích này, các đường cong dòng chảy được đo trong khi tăng tốc độ trượt từ tối thiểu là 0,8 s⁻¹ đến tối đa là 50 s⁻¹ và sau đó giảm tỷ lệ trượt tại các bước bằng nhau. Thời gian trượt tại mỗi bước là 60 giây. Phương pháp này cũng tương tự như phương pháp của Saunders [16] đã nghiên cứu tính chất xúc biến của nhũ dịch polystyrene. Nếu hydrogel siêu phân tử khảo sát thể hiện tính xúc biến, có thể thu được một vòng lặp trễ từ các đường cong "trở lên" và "trở xuống" được tạo ra trong quá trình thuận nghịch tốc độ ứng suất trượt.

Hình 6 cho thấy các tính xúc biến của hydrogel siêu phân tử được hình thành dưới nhiều hàm lượng MPEG khác nhau trong dung dịch nước. Kết quả thí nghiệm cho thấy tính xúc biến của hydrogel siêu phân tử tạo thành sẽ tăng lên khi hàm lượng MPEG tăng lên. Tính xúc biến của

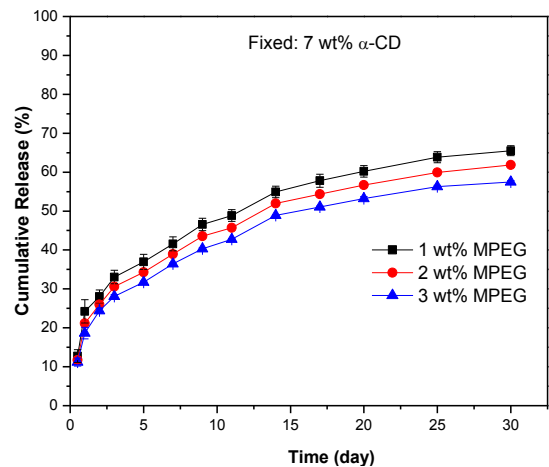
một vật liệu có thể được định lượng bởi khả năng lấy lại cấu trúc gel của nó sau khi được phép đứng yên trong một khoảng thời gian sau khi đạt được giai đoạn sol. Do đó, có thể thấy rằng trong nghiên cứu này, cấu trúc của hydrogel siêu phân tử được hình thành từ sol đến gel, đặc biệt là trong trường hợp hàm lượng MPEG cao.



Hình 6. Tính xúc biến của hydrogel siêu phân tử với các hàm lượng MPEG khác nhau (độ biến dạng: 0,05%; 25° C)

3.3. Quá trình giải phóng Dox từ hydrogel siêu phân tử đã tổng hợp trong vitro

Nghiên cứu đã khảo sát tiềm năng của hydrogel siêu phân tử MPEG/ α -CD-FA sử dụng làm chất mang trong hệ thống phân phối thuốc và giải phóng thuốc kéo dài. Với mục đích này, Dox đã được sử dụng làm thuốc mô hình và được đóng gói trong hydrogel trong quá trình chuẩn bị. Trong mỗi trường hợp, nồng độ ban đầu của Dox là như nhau. Hình 7 cho thấy các quá trình giải phóng thuốc in vitro đối với Dox được giải phóng từ hydrogel siêu phân tử MPEG/ α -CD-FA ở pH 7,4 PBS ở 37° C. Tùy thuộc vào lượng MPEG được sử dụng cho sự hình thành hydrogel, tỷ lệ giải phóng khác nhau đã được tìm thấy cho Dox. Tốc độ giải phóng Dox giảm khi tăng hàm lượng MPEG.



Hình 7. Sự giải phóng thuốc Dox từ hydrogel siêu phân tử MPEG/ α -CD-FA với hàm lượng khác nhau của MPEG trong vitro

4. Kết luận

Hydrogel siêu phân tử từ polymer sinh học với đặc tính đa chức năng được tạo ra bởi sự liên hợp của FA với α -CD và sự tương tác với MPEG trong dung dịch nước. Quá trình gel hóa này được thực hiện trong điều kiện thường, không

đòi hỏi nhiệt độ cao hoặc sử dụng chất nhũ hoá học hoặc chất liên kết chéo. Sự hình thành hydrogel là do sự tạo phức giữa MPEG và α -CD-FA. Các tính chất động học của hydrogel đã tổng hợp thể hiện khả năng dễ dàng ứng dụng làm chất mang thuốc bằng cách tiêm chích. Hơn nữa, Dox đóng gói trong hydrogel thể hiện hành vi giải phóng được kiểm soát và kéo dài. Nghiên cứu này cung cấp một loại chất dẫn thuốc mới, là vật liệu đầy hứa hẹn để làm chất mang thuốc điều trị ung thư đến đúng mục tiêu và trực tiếp đến từng tế bào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Zhao, S.; Lee, J.; Xu, W. *Carbohydr. Res.* 2009, 344, 2201.
- [2] Joung, Y.-K.; Ooya, T.; Yamaguchi, M.; Yui, N. *Adv. Mater.* 2007, 19, 396.
- [3] Chuang, C.; Li, C.; Prasannan, A.; Truong-Le, BT.; Hong, P. *Polym Res* (2015) 22: 206.
- [4] Yan, J.; Yang, L.; Wang, G.; Xiao, Y.; Zhang, B.; Qi, N. *J. Biomater Appl* 2010, 24, 625
- [5] Wang, P.; Chow, H.; Tsai, W.; Fang, H. *J. Biomater Appl* 2009, 23, 347.
- [6] Harada, A.; Hashidzume, A.; Takashima, Y. *Adv Polym Sci* 2006, 1.
- [7] Grinstaff, M. *Biomaterials* 2007, 28, 5205.
- [8] Wang, T.; Jiang, X. J.; Lin, T.; Ren, S.; Li, X. Y.; Zhang, X. Z.; Tang, Q. Z. *Biomaterials* 2009, 30, 4161.
- [9] Ma, D.; Tu, K.; Zhang, L. M. *Biomacromolecules* 2010, 11, 2204.
- [10] Zhu, W.; Li, Y.; Liu, L.; Chen, Y.; Wang, C.; Xi, F. *Biomacromolecules* 2010, 11, 3086.
- [11] Turek, J. J.; Leamon, C. P.; Low, P. S. *J. Cell. Sci.* 1993, 106, 423.
- [12] Garin-Chesa, P.; Campbell, I.; Saigo, P. E.; Lewis, J. L. Jr.; Old, L. J.; Rettig, W. J. *Am. J. Pathol.* 1993, 142, 557.
- [13] Lee, RJ; Low, PS. *J. Biol Chem.* 1994, 269, 3198.
- [14] Yang, Y.; Jiang, JS.; Du, B.; Gan, ZF.; Qian, M.; Zhang, P. *J Mater Sci: Mater Med.* 2009, 20, 301.
- [15] Zhao, S. P.; Zhang, L. M.; Ma, D. *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 122.
- [16] Saunders, F. L. *J. Colloid Interface Sci.* 1967, 23, 230.

(BBT nhận bài: 09/09/2017, hoàn tất thủ tục phản biện: 29/09/2017)