

Nghiên cứu quá trình giải phóng thuốc quinin sulfat từ vật liệu tổ hợp polylactic axit/chitosan/quinin sulfat

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

¹Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội

²Viện Kỹ thuật Nhiệt đới, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam

Ngày nhận bài 21/1/2019; ngày chuyển phản biện 24/1/2019; ngày nhận phản biện 25/3/2019; ngày chấp nhận đăng 29/3/2019

Tóm tắt:

Gần đây, vật liệu tổ hợp polylactic axit/chitosan đã được sử dụng làm chất mang thuốc để điều chỉnh tốc độ giải phóng thuốc nhằm tăng hiệu quả và giảm liều dùng thuốc. Vật liệu tổ hợp polylactic axit/chitosan mang 10-50% thuốc quinin sulfat (QS) được chế tạo theo phương pháp vi nhũ nước/dầu/nước để nghiên cứu quá trình giải phóng QS. Ảnh hưởng của hàm lượng QS, độ pH và động học của quá trình giải phóng thuốc QS đã được nghiên cứu. Kết quả cho thấy, với mẫu vật liệu polylactic axit/chitosan mang hàm lượng QS càng cao thì tốc độ giải phóng QS càng chậm. Mẫu vật liệu tổ hợp polylactic axit/chitosan mang 50% QS có tốc độ giải phóng QS nhỏ nhất. Trong môi trường pH=7,4, tốc độ giải phóng QS lớn hơn trong môi trường pH=2,0. Quá trình giải phóng thuốc QS từ vật liệu tổ hợp polylactic axit/chitosan/QS tuân theo mô hình động học Korsmeyer-Peppas và khuếch tán theo định luật Fick.

Từ khóa: chitosan, giải phóng thuốc, polylactic axit, QS, vật liệu tổ hợp.

Chỉ số phân loại: 3.4

Mở đầu

Polylactic axit (PLA) và chitosan (CS) là hai polyme thiên nhiên được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực khác nhau [1-3]. Tổ hợp PLA/CS được sử dụng để làm chất mang thuốc hỗ trợ cho điều trị các bệnh ung thư, tăng huyết áp, tim mạch...[4, 5]. Nhờ khả năng tương tác của thuốc với hai polyme, nhất là khi tổ hợp polyme PLA/CS 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 tăng hiệu quả của thuốc, giảm liều dùng, giảm số lần sử dụng thuốc trong ngày.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã chế tạo vật liệu tổ hợp PLA/CS mang thuốc QS, với các hàm lượng QS khác nhau từ 10-50% so với PLA theo phương pháp vi nhũ [6, 7]. Nghiên cứu sự giải phóng QS trong vật liệu tổ hợp để xác định ảnh hưởng của hàm lượng QS, ảnh hưởng của độ pH và xác định động học của quá trình giải phóng thuốc QS. Các mẫu vật liệu tổ hợp polylactic axit/chitosan/quinin sulfat (PCQS) với hàm lượng QS từ 10-50% được đánh giá tiến trình giải phóng QS trong các dung dịch có pH=2 và pH=7 trong thời gian từ 1 đến 30 giờ. Đây là các môi trường pH đặc trưng cho dung dịch axit mạnh trong dạ dày (pH=2) và

dung dịch kiềm yếu ở ruột non (pH=7,4) trong cơ thể người. Tốc độ giải phóng QS được đánh giá thông qua giá trị hàm lượng QS giải phóng ra khỏi vật liệu. Động học của quá trình giải phóng QS từ vật liệu tổ hợp PCQS được xác định thông qua việc khảo sát lựa chọn sự phù hợp các mô hình động học bậc 0 (ZO), bậc một (FO), mô hình Higuchi (HG), mô hình Hixson-Crowell (HCW) và mô hình Korsmeyer-Peppas (KMP).

Nội dung nghiên cứu

Vật liệu, hóa chất và thiết bị nghiên cứu

- Các hóa chất dùng để chế tạo vật liệu tổ hợp PCQS bao gồm: PLA có độ nhớt là 2 dL/g, khối lượng phân tử trung bình $M_w=260.000$ g/mol, độ đa phân tán polyme $M_w/M_n=1,5$, ở dạng hạt; CS có độ axetyl hóa >77%, độ nhớt là 1220 cP, $M_n=1,61 \times 10^5$ Da; Polyetylen Oxit (PEO) có $M_w=100.000$ g/mol, nhiệt độ thủy tinh hóa $T_g=-67,0^\circ\text{C}$ và QS 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 và khả kiến UV-Vis.

*Tác giả liên hệ: Tel: 0983844815; Email: ducht68@yahoo.com.vn

Study on the release of quinine sulphate from polylactic acid/chitosan/quinine sulfate composite materials

Thanh Duc Hoang^{1*}, Thi Thu Trang Nguyen²

¹Hanoi University of Industry

²Institute of Tropical Technology,

Vietnam Academy of Science and Technology

Received 21 January 2019; accepted 29 March 2019

Abstract:

Recently, the polylactic acid/chitosan composite has been used as a drug carrier to regulate the drug release aim to increase the effectiveness and decrease the drug dosage. Polylactic acid/chitosan composite materials that carry 10-50% quinine sulfate were prepared by the water/oilwater microemulsion method to study the release of quinine sulfate. Effects of quinine sulfate content, pH, and kinetics of quinine sulfate release were investigated. The results showed that polylactic acid/chitosan composite materials with higher quinine sulfate content exhibited slower speed release of quinine sulfate. The polylactic acid/chitosan composite materials that carry 50% quinine sulphate resulted in the slowest speed of quinine sulfate release. In pH=7.4 medium, the release rate of quinine sulfate was greater than the pH=2.0. The process of releasing quinine sulfate from polylactic acid/chitosan/quinine sulfate composites was in accordance with the Korsmeyer-Peppas kinetic model and diffused according to the Fick law.

Keywords: chitosan, composite materials, drug release, polylactic acid, QS.

Classification number: 3.4

Phương pháp nghiên cứu

- Các mẫu vật liệu tổ hợp PCQS với các hàm lượng QS từ 10-50% chế tạo theo phương pháp vi nhũ tương tự tài liệu tham khảo [6-8]. Hàm lượng QS giải phóng ra khỏi vật liệu được xác định bằng phương pháp phân tích phổ UV-Vis và theo công thức: % thuốc giải phóng = $C_t/C_0 \times 100$, trong đó: C_0 và C_t là lượng mang thuốc và lượng thuốc giải phóng tại thời gian t.

- Tốc độ giải phóng QS được đánh giá thông qua hàm lượng QS giải phóng ra trong dung dịch thử nghiệm theo thời gian. Khảo sát sự ảnh hưởng của hàm lượng mang thuốc QS đến tốc độ giải phóng QS của các mẫu vật liệu tổ hợp PCQS được thực hiện trong hai môi trường pH=2 và

pH=7,4.

- Động học của quá trình giải phóng QS từ vật liệu tổ hợp được xác định thông qua khảo sát đánh giá sự phù hợp của các mô hình động học: mô hình bậc 0 (ZO): $W_t = W_0 + K_1.t$; mô hình bậc một (FO): $\log C = \log C_0 - K_2.t/2,303$; mô hình Higuchi (HG): $W = K_3.t^{1/2}$; mô hình Hixson-Crowell (HCW): $W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_4.t$; và mô hình Korsmeyer - Peppas (KMP): $M_t/M_\infty = K_5.t^n$.

Kết quả và thảo luận

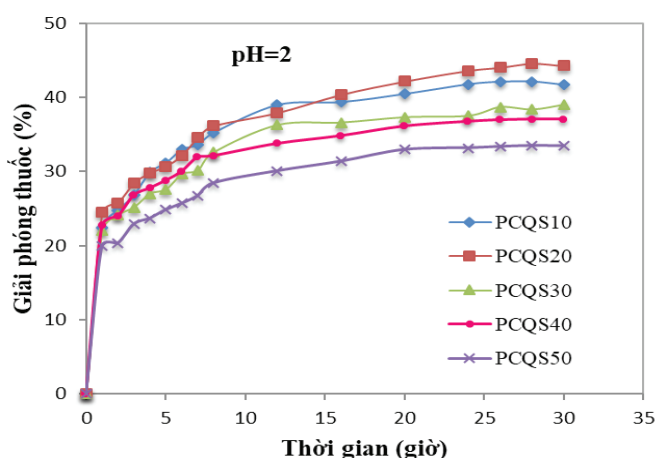
Ảnh hưởng của hàm lượng QS đến sự giải phóng QS từ vật liệu tổ hợp PCQS

Các mẫu vật liệu tổ hợp chế tạo với hàm lượng QS từ 10 đến 50% được ký hiệu theo thứ tự: PCQS10, PCQS20, PCQS30, PCQS40 và PCQS50. Khảo sát ảnh hưởng của hàm lượng QS trong vật liệu tổ hợp PCQS đến tốc độ giải phóng QS được thực hiện trong hai dung dịch có môi trường axit pH=2 và kiềm yếu pH=7,4.

Hàm lượng QS giải phóng khỏi các mẫu vật liệu PCQS trong dung dịch có pH=2 và pH=7,4 được thể hiện trong (bảng 1, hình 1) và (bảng 2, hình 2). Trong dung dịch pH=2, sau 30 giờ ngâm mẫu hàm lượng QS giải phóng ra từ các vật liệu tổ hợp đều nhỏ hơn 50%. Các mẫu vật liệu mang hàm lượng QS lớn hơn 20% thì hàm lượng càng lớn, lượng QS giải phóng ra càng nhỏ. Mẫu PCQS10 có hàm lượng QS giải phóng ra sau 30 giờ là 41,68%, mẫu PCQS20 là 44,23% (lớn nhất). Các mẫu vật liệu PCQS30, PCQS40 có hàm lượng QS giải phóng ra nhỏ hơn và mẫu PCQS50 có hàm lượng QS giải phóng ra nhỏ nhất, chỉ là 33,41% (bảng 1).

Bảng 1. Hàm lượng QS giải phóng từ các mẫu vật liệu PCQS trong dung dịch pH=2.

Thời gian (giờ)	Lượng QS được giải phóng (%)				
	PCQS10	PCQS20	PCQS30	PCQS40	PCQS50
1	22,34	24,46	21,97	22,65	19,97
2	24,76	25,78	24,12	23,98	20,34
3	26,83	28,43	25,16	26,76	22,89
4	29,89	29,78	26,98	27,75	23,68
5	31,12	30,69	27,56	28,76	24,82
6	32,95	32,14	29,62	29,98	25,67
7	33,56	34,54	30,12	31,89	26,71
8	35,21	36,13	32,56	32,09	28,42
12	38,96	37,89	36,25	33,73	30,05
16	39,34	40,34	36,57	34,78	31,34
20	40,45	42,14	37,29	36,07	32,92
24	41,75	43,58	37,49	36,71	33,15
26	42,09	44,01	38,67	36,92	33,32
28	42,12	44,54	38,34	37,02	33,45
30	41,68	44,23	38,98	37,01	33,41

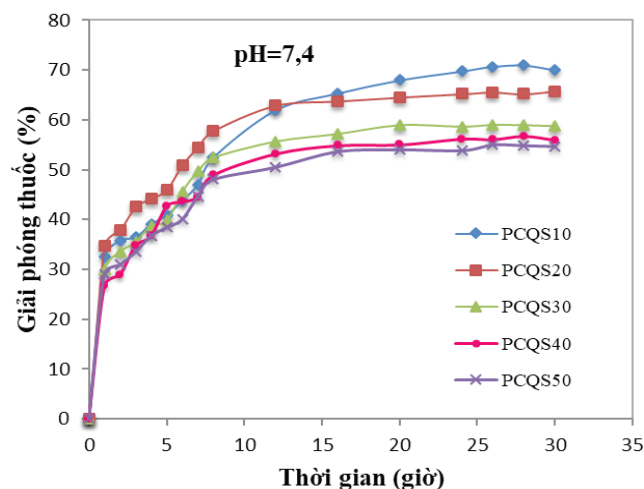


Hình 1. Đồ thị giải phóng QS từ các mẫu vật liệu PCQS10, PCQS20, PCQS30, PCQS40 và PCQS50 trong dung dịch pH=2.

Trong dung dịch có pH=7,4, tốc độ giải phóng QS ở các mẫu vật liệu PCQS nhanh hơn trong dung dịch có pH=2. Sau 12 giờ thử nghiệm, hàm lượng QS đã giải phóng ra được hơn 50%. Mẫu PCQS20 có tốc độ giải phóng QS lớn nhất, sau 12 giờ đạt 62,89%. Các mẫu có hàm lượng QS lớn hơn đều có tốc độ giải phóng QS nhỏ hơn. Mẫu PCQS50 có tốc độ giải phóng QS chậm nhất, sau 12 giờ là 50,54% và sau 30 giờ là 54,72% (bảng 2).

Bảng 2. Hàm lượng QS giải phóng từ các mẫu vật liệu PCQS trong dung dịch pH= 7,4.

Thời gian (giờ)	Lượng QS được giải phóng (%)				
	PCQS10	PCQS20	PCQS30	PCQS40	PCQS50
1	32,54	34,76	29,98	26,78	29,09
2	35,78	37,89	33,56	28,98	30,96
3	36,52	42,56	35,62	34,78	33,56
4	39,12	44,21	38,78	36,79	36,78
5	40,89	45,95	39,78	42,67	38,45
6	43,89	50,95	45,68	43,63	40,09
7	47,04	54,49	49,67	44,58	44,68
8	52,48	57,78	52,43	48,94	48,08
12	61,96	62,89	55,68	53,21	50,54
16	65,34	63,76	57,21	54,89	53,67
20	67,98	64,54	58,97	55,05	54,07
24	69,78	65,21	58,68	56,21	53,89
26	70,72	65,56	59,02	56,11	55,04
28	70,98	65,21	58,97	56,78	54,89
30	70,03	65,78	58,79	55,98	54,72



Hình 2. Đồ thị giải phóng QS từ các mẫu vật liệu PCQS10, PCQS20, PCQS30, PCQS40 và PCQS50 trong dung dịch pH=7,4.

Như vậy, ở trong cả hai môi trường pH axit và kiềm yếu, khi hàm lượng QS của vật liệu tổ hợp càng cao thì tốc độ giải phóng QS càng chậm. Rõ ràng hàm lượng QS trong vật liệu tổ hợp PCQS có ảnh hưởng khá rõ rệt đến tốc độ giải phóng QS. Mẫu vật liệu có hàm lượng QS là 20% có tốc độ giải phóng QS lớn nhất.

Ảnh hưởng của pH dung dịch đến sự giải phóng QS từ vật liệu tổ hợp PCQS

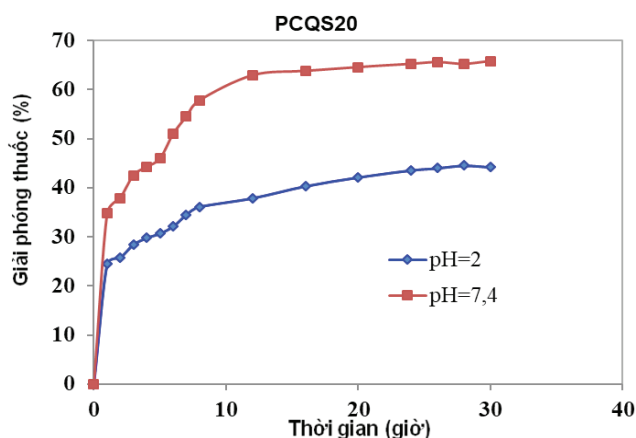
Mẫu vật liệu PCQS20 có tốc độ giải phóng QS nhanh nhất được chọn để khảo sát ảnh hưởng của pH dung dịch đến sự giải phóng QS. Hai môi trường pH được chọn thử nghiệm là dung dịch có pH=2 và pH=7,4.

Kết quả thu được (bảng 3, hình 3) cho thấy, pH của dung dịch ảnh hưởng đáng kể đến sự giải phóng thuốc QS từ vật liệu tổ hợp PCQS20. Sau 30 giờ, hàm lượng QS giải phóng trong dung dịch pH=7,4 đạt gần 70%, còn trong dung dịch pH=2 chỉ đạt 44%. Rõ ràng, tốc độ giải phóng QS từ vật liệu tổ hợp PCQS20 trong dung dịch kiềm yếu (pH= 7,4) lớn hơn trong dung dịch axit (pH=2). Điều này phù hợp cho sự hấp thụ thuốc tốt hơn ở ruột non.

Sự giải phóng thuốc QS trong 12 giờ đầu xảy ra với tốc độ nhanh, sau 12 giờ sự giải phóng thuốc chậm lại và ổn định hơn, như vậy có thể kiểm soát được tốc độ giải phóng QS nếu sử dụng chất tương hợp POE hay điều chỉnh hàm lượng mang thuốc khi chế tạo vật liệu tổ hợp PCQS. Điều này phù hợp với công bố của M. Prabakaran khi nghiên cứu vật liệu tổ hợp PLA/CS mang thuốc Lamivudin [5].

Bảng 3. Hàm lượng QS giải phóng từ mẫu vật liệu PCQS20 trong dung dịch pH=2 và pH = 7,4.

Thời gian (giờ)	% QS ở pH=2,0	% QS ở pH=7,4
1	24,46	34,76
2	25,78	37,89
3	28,43	42,56
4	29,78	44,21
5	30,69	45,95
6	32,14	50,95
7	34,54	54,49
8	36,13	57,78
12	37,89	62,89
16	40,34	63,76
20	42,14	64,54
24	43,58	65,21
26	44,01	65,56
28	44,54	65,21
30	44,23	65,78



Hình 3. Đồ thị giải phóng QS từ vật liệu PCQS20 trong các dung dịch pH=2 và pH=7,4.

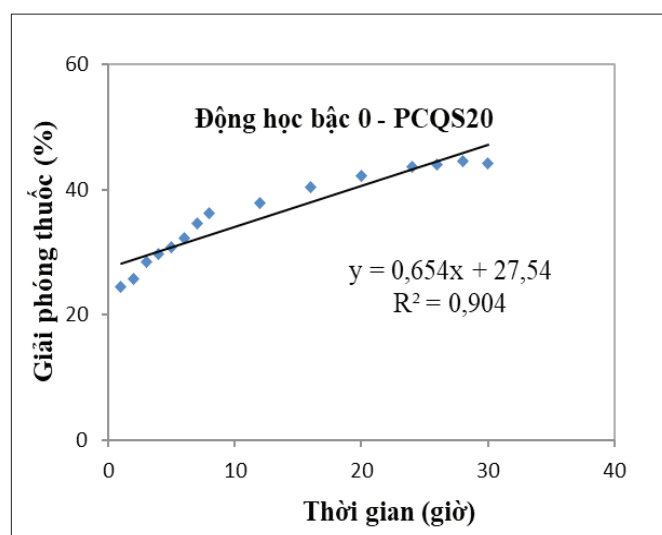
Động học quá trình giải phóng QS từ vật liệu tổ hợp PCQS

Nghiên cứu động học giải phóng QS từ các vật liệu tổ hợp PCQS trong dung dịch pH=2 và pH=7,4 được tiến hành dựa vào việc phân tích, đánh giá quá trình giải phóng QS theo các mô hình động học: bậc 0, bậc một, mô hình Higuchi, mô hình Hixson-Crowell và mô hình Korsmeyer-Peppas.

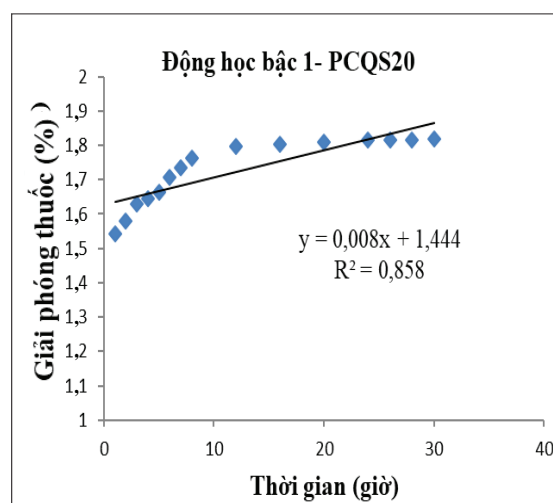
Các kết quả về hàm lượng QS giải phóng từ các mẫu vật

liệu PCQS trong các dung dịch pH=2 và pH=7,4 theo thời gian từ 1-30 giờ được tính toán theo các mô hình động học, bằng công cụ xử lý thống kê MS-Excel để phân tích hồi quy và xây dựng phương trình động học. Từ kết quả phân tích hồi quy và xây dựng phương trình động học có thể xác định được động học quá trình giải phóng QS của các mẫu vật liệu tổ hợp PCQS, nhằm tìm ra cơ chế giải phóng thuốc của chất mang thuốc.

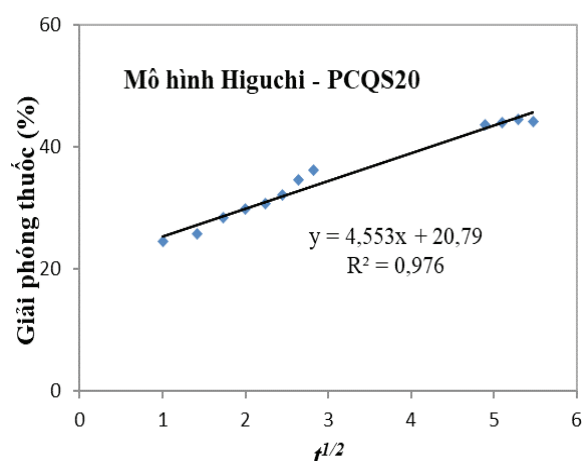
Đồ thị, phương trình động học và các hệ số hồi quy tương ứng với các mô hình động học quá trình giải phóng QS khỏi mẫu vật liệu PCQS20 trong dung dịch pH=2 thu được được thể hiện ở các hình 4-8.



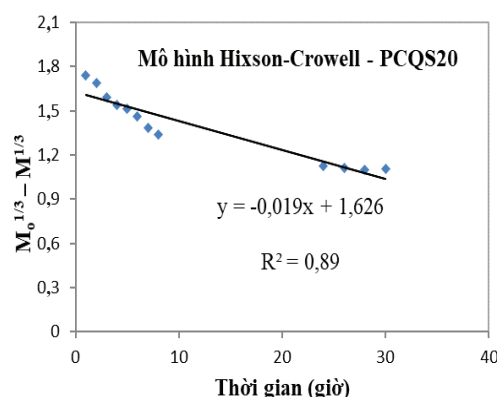
Hình 4. Phương trình động học bậc 0 phản ánh sự phụ thuộc hàm lượng QS được giải phóng từ vật liệu tổ hợp PCQS20 trong dung dịch pH=2 theo thời gian.



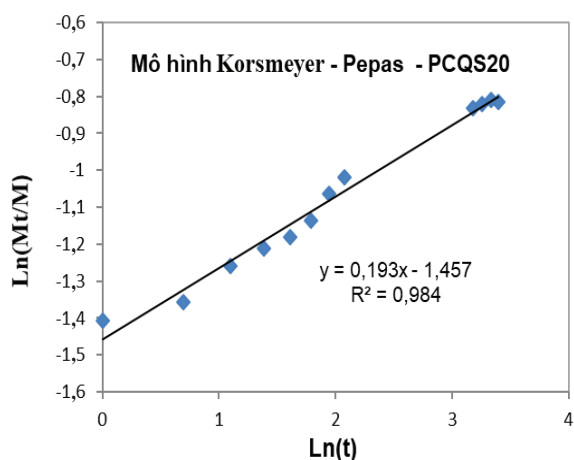
Hình 5. Phương trình động học bậc 1 phản ánh sự phụ thuộc hàm lượng QS được giải phóng từ vật liệu tổ hợp PCQS20 trong dung dịch pH=2 theo thời gian.



Hình 6. Phương trình động học theo mô hình Higuruchi phản ánh sự phụ thuộc hàm lượng QS được giải phóng từ vật liệu tổ hợp PCQS20 trong dung dịch pH=2 theo thời gian.



Hình 7. Phương trình động học theo mô hình Hixson-Crowell phản ánh sự phụ thuộc hàm lượng QS được giải phóng từ vật liệu tổ hợp PCQS20 trong dung dịch pH=2 theo thời gian.



Hình 8. Phương trình động học theo mô hình Korsmeyer-Pepas phản ánh sự phụ thuộc hàm lượng QS được giải phóng từ vật liệu tổ hợp PCQS20 trong dung dịch pH=2 theo thời gian.

Phân tích động học giải phóng QS của mẫu vật liệu PCQS20 trong dung dịch pH= 2 theo thời gian cho thấy phương trình hồi quy tuyến tính theo mô hình Korsmeyer-Pepas có hệ số tương quan R^2 lớn nhất ($R^2=0,984$). Đồ thị mô tả sự giải phóng thuốc theo thời gian thử nghiệm phù hợp với phương trình hàm số mũ Korsmeyer-Pepas: $Mt/M_\infty = K.t^n$. Trong đó: Mt/M_∞ là hàm giải phóng thuốc QS theo thời gian, K là hằng số đặc trưng cho hệ thuốc - polyme và n là tham số thực nghiệm đặc trưng cho cơ chế giải phóng thuốc.

Theo mô hình Korsmeyer-Pepas động học giải phóng QS từ vật liệu PCQS20 có hằng số khuếch tán $K=0,193 < 0,43$ tuân theo định luật Fick (bảng 4). Tức là, lượng thuốc QS khuếch tán qua một đơn vị bề mặt vật liệu vuông góc với phương khuếch tán và tỷ lệ với gradient nồng độ, thuốc từ nơi có nồng độ cao khuếch tán đến nơi có nồng độ thấp.

Bảng 4. Hằng số khuếch tán theo mô hình Korsmeyer-Pepas và cơ chế khuếch tán.

Hằng số khuếch tán (K)	Cơ chế khuếch tán
$\leq 0,43$	Khuếch tán Fick
$0,45 < K < 0,85$	Khuếch tán không Fick
$K \geq 0,85$	Không tuân theo Fick, động học bậc một, bậc không

Phân tích phương trình hồi quy và các tham số động học quá trình giải phóng QS từ các mẫu vật liệu PCQS10, PCQS30, PCQS40, PCQS50 theo các mô hình động học tương ứng, trong môi trường pH=2 và pH=7,4 cũng thu được kết quả tương tự như mẫu PCQS20 (bảng 5 và 6).

Bảng 5. Các tham số của các phương trình động học giải phóng QS từ các vật liệu tổ hợp PCQS trong dung dịch pH=2.

Mô hình		PCQS10	PCQS30	PCQS40	PCQS50
ZO	R^2	0,821	0,849	0,833	0,867
	K	0,592	0,532	0,433	0,445
FO	R^2	0,821	0,865	0,848	0,899
	K	0,592	0,007	0,421	0,43
HG	R^2	0,932	0,970	0,934	0,964
	K	5,065	3,694	3,061	3,083
HCW	R^2	0,858	0,881	0,815	0,871
	K	0,578	-0,017	-0,014	-0,015
KMP	R^2	0,982	0,986	0,979	0,979
	K	0,193	0,177	0,152	0,169

Bảng 6. Các tham số của các phương trình động học giải phóng QS từ vật liệu tổ hợp PCQS trong dung dịch pH=7,4.

Mô hình		PCQS10	PCQS20	PCQS30	PCQS40	PCQS50
ZO	R ²	0,898	0,771	0,76	0,755	0,799
	K	1,371	0,953	0,903	0,883	0,832
FO	R ²	0,859	0,724	0,712	0,687	0,753
	K	0,011	0,007	0,008	0,008	0,008
HG	R ²	0,949	0,880	0,867	0,871	0,895
	K	9,723	7,020	6,658	6,542	6,077
HCW	R ²	0,934	0,790	0,768	0,747	0,813
	K	0,031	0,021	0,022	0,022	0,021
KMP	R ²	0,859	0,924	0,948	0,918	0,947
	K	0,026	0,018	0,018	0,019	0,019

Các kết quả ở bảng 5 và 6 cho thấy trong cả hai dung dịch pH=2 và pH=7,4, các mẫu vật liệu PCQS10, PCQS20, PCQS30, PCQS40 và PCQS50 đều có phương trình hồi quy phản ánh sự giải phóng QS với hệ số hồi quy R² lớn nhất, gần bằng 1 và tuân theo mô hình Korsmeyer-Peppas. Hằng số khuếch tán K ở mẫu PCQS10 là 0,193 (pH=2) và 0,026 (pH=7,4); mẫu PCQS30 là 0,177 và 0,018; mẫu PCQS40 là 0,152 và 0,019; mẫu PCQS50 là 0,169 và 0,019, tất cả đều nhỏ hơn 0,43, chứng tỏ tuân theo định luật Fick. Quá trình giải phóng QS từ các mẫu vật liệu PCQS theo mô hình động học bậc 0 và mô hình động học bậc 1 thể hiện không rõ ràng vì có hệ số hồi quy khá thấp, đặc biệt trong dung dịch pH=7,4 mẫu PCQS40 chỉ đạt 0,687. Điều này là do quá trình giải phóng QS từ vật liệu tổ hợp PCQS chia thành 2 giai đoạn, trong 12 giờ đầu tốc độ giải phóng nhanh, sau 12 giờ sự giải phóng có kiểm soát, tốc độ giải phóng chậm dần và có tính ổn định. Đây cũng chính là một trong các mục tiêu cần đạt được để kiểm soát quá trình giải phóng thuốc từ vật liệu tổ hợp PCQS mang thuốc.

Như vậy, quá trình giải phóng QS từ các mẫu vật liệu PCQS tuân theo mô hình động học Korsmeyer-Peppas. Sự khuếch tán QS vào dung dịch giải phóng thuốc tuân theo định luật Fick.

Kết luận

Quá trình giải phóng thuốc QS khỏi vật liệu tổ hợp mang thuốc polylactic axit/chitosan/quinin sulfat (PCQS) chịu ảnh hưởng bởi hàm lượng thuốc mang trong vật liệu. Vật liệu mang thuốc càng lớn thì tốc độ giải phóng thuốc càng

chậm. Với mẫu vật liệu mang 10-20% thuốc QS có tốc độ giải phóng thuốc nhanh nhất.

Trong dung dịch có môi trường axit, tốc độ giải phóng thuốc QS từ các mẫu vật liệu tổ hợp PCQS chậm hơn trong dung dịch có môi trường kiềm yếu (pH=7,4). Quá trình giải phóng QS trong môi trường kiềm yếu diễn ra theo hai giai đoạn, trong 12 giờ đầu sự giải phóng diễn ra nhanh hơn, sau 12 giờ đầu sự giải phóng chậm hơn và có sự kiểm soát bởi động học của quá trình.

Quá trình giải phóng thuốc QS từ vật liệu tổ hợp PCQS tuân theo mô hình động học giải phóng thuốc Korsmeyer-Peppas. Sự khuếch tán QS vào dung dịch giải phóng tuân theo định luật Fick.

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, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.
- [2] V.S. GiitaSilverajah, A.I. Nor, Z. Norhazlin, M. Wan, Y. Wan and A.H. Hazimah (2012), "Mechanical, thermal and morphological properties of poly (lactic acid)/epoxidized palm olein blend", *Molecules*, **17**, p.11729.
- [3] N. Gavhane Yogeshkumar, S. Gurav Atul and V. Yadav Adhikrao (2013) "Chitosan and its applications: A review of literature", *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, **4**(1), pp.312-331.
- [4] B.F. Harvie (2000), "Poly-L-lactic acid (PLA) in surgery, Philosophy Doctor Thesis, Smith Nephew", *First Choice in Endoscopy*.
- [5] M. Prabakaran, M.A. Rodriguez-Perez, J.A. de Saja, J.F. Mano (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.
- [6] A. Dev, N.S. Binulal, A. Anitha, S.V. Nair, T. Fruike, H. Tamura, R. Jayakumar (2010), "Preparation of poly(lactic acid) nanoparticles for anti-HIV drug delivery applications", *Carbohydrate Polymers*, **80**, pp.833-838.
- [7] R. Nanda, A. Sasmal, P.L. Nayak (2011), "Preparation and character-ization of chitosan-poly lactide composites blended with Cloisite 30B for control release of the anticancer drug Paclitaxel", *Carbohydrate Polymers*, **83**, pp.988-994.
- [8] A. Portero, C. Remunan Lopez, J.L. Vila-Jato (1998), "Effect of chitosan and chitosan glutamate enhancing the dissolution properties of the 144 poorly water soluble drug nifedipine", *International Journal of Pharmaceutics*, **175**, pp.75-84.