

CURCUMIN DRUG RELEASING OF CaTiO₃ FILM ON Ti FOR POTENTIAL APPLICATION IN BIOMEDICINE

Nguyen Thi Thanh Tuyen¹, Nguyen Duy Hung¹, Le Tien Ha², Vu Dan Vy¹, Pham Hung Vuong^{1,3*}

¹Hanoi University of Science and Technology (HUST)

²TNU - University of Science

³School of Materials Science and Technology - HUST

ARTICLE INFO		ABSTRACT
Received:	11/10/2024	A CaTiO ₃ coating on a Ti substrate was fabricated by a hydrothermal method at 200°C for 24 hours. The Ca element in the material is an essential component in bone, enhancing biocompatibility. The structure and properties of the material were characterized by X-ray diffraction (XRD) and field emission scanning electron microscopy (FE-SEM). The process of drug loading and release of curcumin was conducted in phosphate-buffered saline (PBS). The curcumin drug loading ability of the CaTiO ₃ membrane was recorded by confocal laser scanning microscopy (CLSM). The release of curcumin was studied by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) over 72 hours. The results of curcumin releasing showed that the percentage of curcumin releasing was 69.32% compared to the initial amount. This study suggests that the CaTiO ₃ coating on a Ti substrate has potential applications in biomedicine.
Revised:	13/11/2024	
Published:	13/11/2024	
KEYWORDS		
CaTiO ₃		
Hydrothermal synthesis		
Curcumin		
PBS solution		
Ti		

KHẢO SÁT KHẢ NĂNG NHẢ DƯỢC CHẤT CURCUMIN CỦA MÀNG CaTiO₃ PHỦ LÊN Ti ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG TRONG Y SINH

Nguyễn Thị Thanh Tuyền¹, Nguyễn Duy Hùng¹, Lê Tiến Hà², Vũ Đan Vy¹, Phạm Hùng Vương^{1,3*}

¹Đại học Bách khoa Hà Nội

²Trường Đại học Khoa học - ĐH Thái Nguyên

³Trường Vật liệu- Đại học Bách khoa Hà Nội

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 11/10/2024	Màng phủ CaTiO ₃ lên đế Ti được chế tạo bằng phương pháp thủy nhiệt ở 200 °C trong 24 giờ. Nguyên tố Ca trong vật liệu là thành phần cần thiết trong xương giúp tăng khả năng tương thích sinh học. Cấu trúc và tính chất của vật liệu được khảo sát bằng phương pháp nhiễu xạ tia X (XRD), hiển vi điện tử quét phát xạ trường (FE-SEM). Quá trình ngâm và nhả dược chất curcumin được tiến hành trong dung dịch đệm phosphate (PBS). Khả năng ngâm curcumin của màng CaTiO ₃ được ghi nhận bằng phương pháp hiển vi laser quét hội tụ đồng tiêu (CLSM). Mức độ nhả curcumin được nghiên cứu bằng phương pháp đo độ hấp thụ (ELISA) ở thời gian nghiên cứu tới 72 giờ. Kết quả nghiên cứu nhả curcumin cho thấy tỷ lệ phần trăm lượng curcumin nhả là 69,32% so với lượng ban đầu. Nghiên cứu này cho thấy màng phủ CaTiO ₃ lên đế Ti có tiềm năng ứng dụng trong y sinh.
Ngày hoàn thiện: 13/11/2024	
Ngày đăng: 13/11/2024	
TỪ KHÓA	
CaTiO ₃	
Phương pháp thủy nhiệt	
Curcumin	
Dung dịch PBS	
Ti	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.11293>

* Corresponding author. Email: vuong.phamhung@hust.edu.vn

1. Giới thiệu

Trong những thập kỷ gần đây, các hệ thống phân phối thuốc nhả chậm đã chứng tỏ tiềm năng to lớn trong lĩnh vực y sinh và dược phẩm, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân. Việc duy trì phân phối nhả chậm thuốc có thể cung cấp đều và đầy đủ lượng thuốc điều trị cho các tế bào hoặc mô với nồng độ và thời gian mong muốn [1], [2]. Gần đây, có nhiều vật liệu tương thích sinh học được nghiên cứu làm các vật liệu nhả chậm thuốc như thủy tinh sinh học [3], silica [4], hydroxyapatite [5], calcium phosphate [6] và calcium silicat [7]. CaTiO_3 là vật liệu đa chức năng, vật liệu này có các đặc tính như quang học, hằng số điện môi cao, sắt điện, ổn định hóa học, ít tổn thất điện môi, chi phí thấp và thân thiện với môi trường [8]. Một số tính chất của CaTiO_3 đã được nghiên cứu liên quan đến các ứng dụng trong các lĩnh vực khác nhau như quang điện tử [9], quang xúc tác [10], [11] và y sinh [12]. Calcium titanate (CaTiO_3) là loại perovskite được giới thiệu như một vật liệu hữu ích cho các ứng dụng y sinh [13]. CaTiO_3 là một chất nền tốt cho hình thành và phát triển khoáng xương y sinh apatite vì độ dẫn điện và phân cực của nó. Các nghiên cứu trước đây, vật liệu CaTiO_3 đã được tìm hiểu nghiên cứu về tính tương thích sinh học của vật liệu, tiêu biểu có nhóm nghiên cứu của tác giả Samah K. AbdulKareem [14], nhóm nghiên cứu của Tawat Chanadee [15]. Ngoài ra, CaTiO_3 còn được phát triển làm vật liệu cấy ghép trong hỗn hợp với hydroxyapatite cho các ứng dụng y sinh [14], [16] - [18]. Tuy nhiên, CaTiO_3 vẫn là một vật liệu mới chưa được khai thác sâu về các ứng dụng trong y sinh cụ thể như cấy ghép, nhả chậm được chất. Do đó, mục đích của nghiên cứu này là khảo sát khả năng ngâm và nhả được chất curcumin trong thời gian nghiên cứu tới 72 giờ trong môi trường PBS nhằm định hướng ứng dụng trong y sinh. Kết quả nghiên cứu cho thấy vật liệu CaTiO_3 có khả năng nhả chậm được chất với tỷ lệ phần trăm lượng curcumin nhả ra là 69,32% so với lượng ban đầu. Kết quả này gợi mở các tiềm năng ứng dụng của màng CaTiO_3 phủ lên Ti ứng dụng trong y sinh.

2. Thực nghiệm

2.1. Phương pháp thực nghiệm

2.1.1. Chế tạo màng CaTiO_3

Màng CaTiO_3 được tổng hợp bằng phương pháp thủy nhiệt với các tiền chất gồm: vật liệu màng TiO_2 phủ trên nền Ti, NaOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$, và H_2O . Màng TiO_2 phủ trên nền Ti được chế tạo bằng phương pháp anốt hóa như được công bố ở công trình trước của nhóm [19]. Quy trình chế tạo được mô tả chi tiết như sau: Đầu tiên hòa tan NaOH vào 10 ml nước cất được đựng trong cốc thủy tinh 50 ml, khuấy đều bằng khuấy từ cho tan hết được cốc dung dịch 1. Sau đó, cho $\text{Ca}(\text{OH})_2$ vào 40 ml nước cất khuấy đều bằng máy khuấy từ cho đến khi tan hết được cốc dung dịch 2. Tiếp theo, trộn 2 cốc dung dịch đã làm xong ở trên vào với nhau và khuấy tiếp trong vòng 1 giờ thu được hỗn hợp mong muốn. Sau 1 giờ khuấy, cho dung dịch vào bình teflon có để sẵn tấm TiO_2 phủ lên Ti. Thủy nhiệt hỗn hợp trong lò nung ở nhiệt độ 200 °C trong vòng 24 giờ.

2.1.2. Khảo sát khả năng nhả chậm được chất

Nghiên cứu nhả chậm được chất được thực hiện trong thời gian 72 giờ. Vật liệu CaTiO_3 được ngâm trong 150 μl dung dịch curcumin trong 1 giờ, cụ thể dung dịch curcumin được pha với tỷ lệ 1 mg tinh bột nghệ hòa tan trong 1 ml ethanol và lọc để loại bỏ cặn. Lượng tổng số curcumin hấp phụ lên bề mặt được biểu thị bằng ký hiệu T_{cur} . Để dễ dàng đánh giá khả năng nhả chậm được chất, sử dụng vật liệu nền Ti và CaTiO_3 đồng thời được đặt trong 5 giếng mẫu và 3 ml dung dịch đệm phosphate (PBS, pH 7,4) đã được thêm vào mỗi giếng. Dung dịch PBS chứa 0,05% của Tween-80 để hỗ trợ giải phóng các loại được chất kỵ nước. Điều kiện để mẫu nhả chậm được chất là ở 37 ° C. Sau đó 100 μl dung dịch PBS được thu thập ở các khoảng thời gian khác nhau (1 giờ, 2 giờ, 5 giờ và đến 72 giờ) và dung dịch PBS được bổ sung vào mỗi khoảng thời gian. Độ nhả được chất được ghi nhận bằng cách đo độ hấp thụ sử dụng máy đọc ELISA ở 429 nm và

lượng được chất curcumin được giải phóng được phân tích và so sánh với đường cong tiêu chuẩn curcumin. Lượng được chất curcumin được giải phóng được thể hiện dưới dạng phần trăm của Tcur. Tỷ lệ phần trăm của được chất curcumin được tính toán như sau:

$$\text{Tỷ lệ lượng thuốc nhả ra} = \frac{\text{Lượng curcumin nhả ra}}{\text{Tổng curcumin đã hấp phụ trong CaTiO}_3} \times 100\% \quad (1)$$

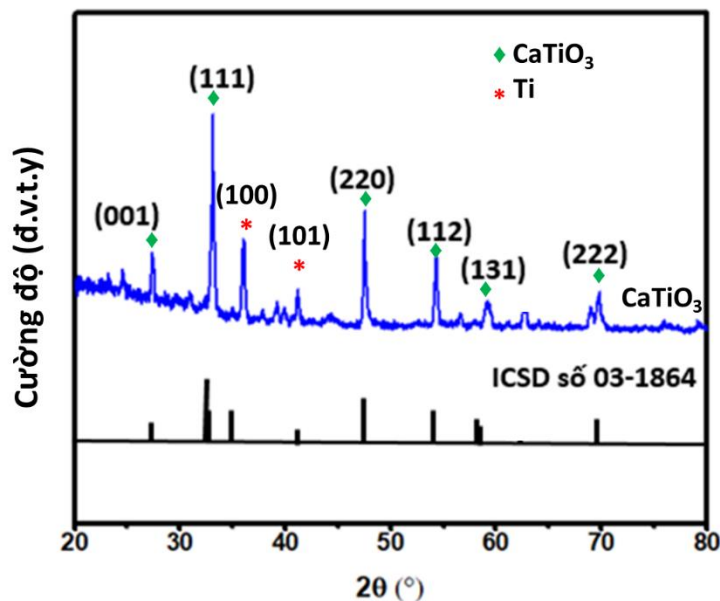
2.2. Các phương pháp phân tích

Để xác định cấu trúc tinh thể của màng vật liệu sau khi chế tạo được kiểm tra bằng phép đo XRD (D8-Advance, Bruker). Hình thái cấu trúc của vật liệu cũng được phân tích bằng hệ máy hiển vi điện tử quét phát xạ trường (FE-SEM, JSM-6700F, JEOL). Phân tích nguyên tố được thực hiện bằng cách đo phổ tán xạ năng lượng tia X, EDS (EDS, Gatan, UK) kết hợp với FE-SEM. Hình ảnh vật liệu ngâm curcumin được đo bằng kính hiển vi laser quét hội tụ đồng tiêu (CLSM, FV3000RS, Olympus). Mức độ nhả được chất curcumin được đánh giá bằng phương pháp đo độ hấp thụ (ELISA) sử dụng máy đọc (Chromate 4300).

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Hình thái cấu trúc của vật liệu

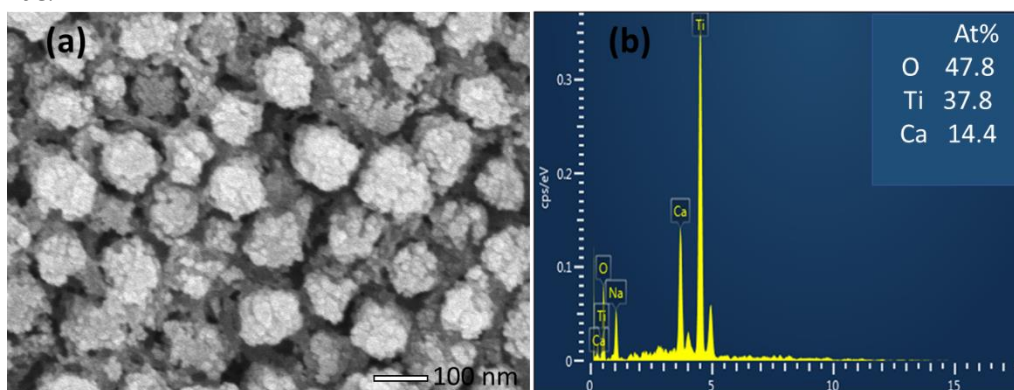
Hình 1 cho thấy các mẫu XRD của màng CaTiO_3 được tổng hợp bằng phương pháp thủy nhiệt. Pha tinh thể của CaTiO_3 chế tạo được đã được xác nhận là phù hợp với cơ sở dữ liệu cấu trúc tinh thể tương ứng (ICSD) số 03-1864 với các mặt phẳng (001); (111); (220); (112); (131) và (222). Tất cả các đỉnh nhiễu xạ của CaTiO_3 thể hiện vật liệu có cấu trúc cubic thuộc nhóm không gian $\text{Pm}\bar{3}\text{m}$. Ngoài ra, trên phổ nhiễu xạ của vật liệu còn xuất hiện 2 đỉnh nhiễu xạ của nền Ti có mặt tinh thể là (100) và (101).



Hình 1. Phổ XRD của màng CaTiO_3

Hình 2 thể hiện hình thái và thành phần các nguyên tố hóa học của vật liệu. Quan sát hình 2a cho thấy vật liệu có hình dạng các ống trụ kín với kích thước đường kính khoảng 100 nm và thành ống khoảng 10 nm. Các ống trụ tương đối đồng đều và được lấp đầy được cho rằng là do có sự chuyển đổi thành CaTiO_3 trên nền khung ống TiO_2 phủ lên Ti. Để khẳng định màng CaTiO_3 chế tạo được tinh khiết, tiến hành đo các thành phần nguyên tố EDS (Hình 2b). Vật liệu

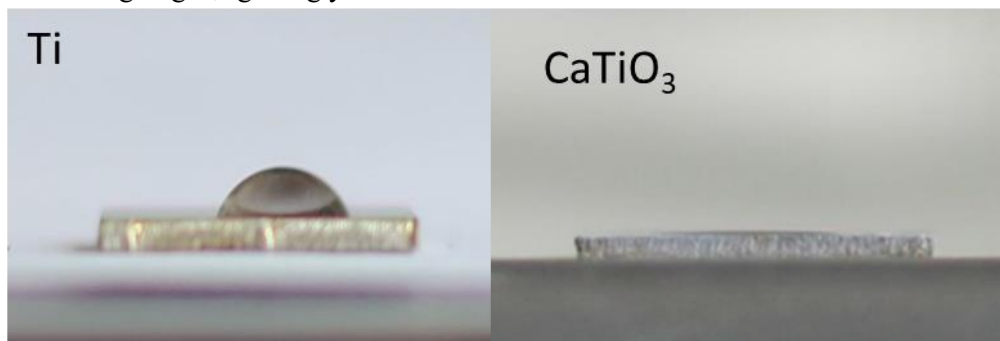
chế tạo được có các thành phần nguyên tố như Ca, Ti, O và không có các thành phần nguyên tố nào khác.



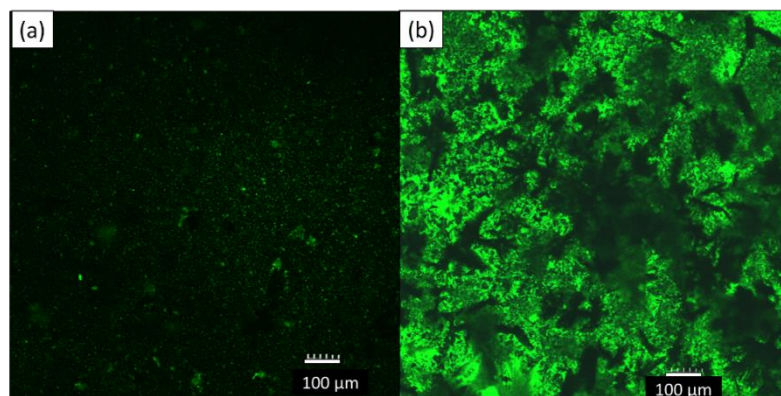
Hình 2. (a) Ảnh FE-SEM của màng CaTiO_3 và (b) phổ EDS của màng CaTiO_3

3.2. Thử nghiệm nhả chậm dược chất curcumin

Đối với vật liệu ứng dụng y sinh nói chung và vật liệu ứng dụng dẫn nhả chậm dược chất nói riêng thì yếu tố ưa nước, kỵ nước của vật liệu là rất quan trọng. Vật liệu y sinh cần có khả năng ưa nước vượt trội hơn so các vật liệu khác bởi vì tính ưa nước sẽ giúp vật liệu có thể hấp phụ dược chất cũng như các chất cần thiết khi mới cấy ghép. Với mục tiêu ứng dụng ngâm nhả chậm dược chất, góc thấm ướt của màng CaTiO_3 được khảo sát và so sánh với góc thấm ướt của nền Ti ban đầu. Từ hình 3 có thể thấy màng CaTiO_3 có tính ưa nước vượt trội, góc thấm ướt bằng 0° . Trong khi đó góc thấm ướt của nền Ti nằm trong khoảng 58° . Với kết quả này, vật liệu CaTiO_3 sẽ là vật liệu có tiềm năng ứng dụng trong y sinh.



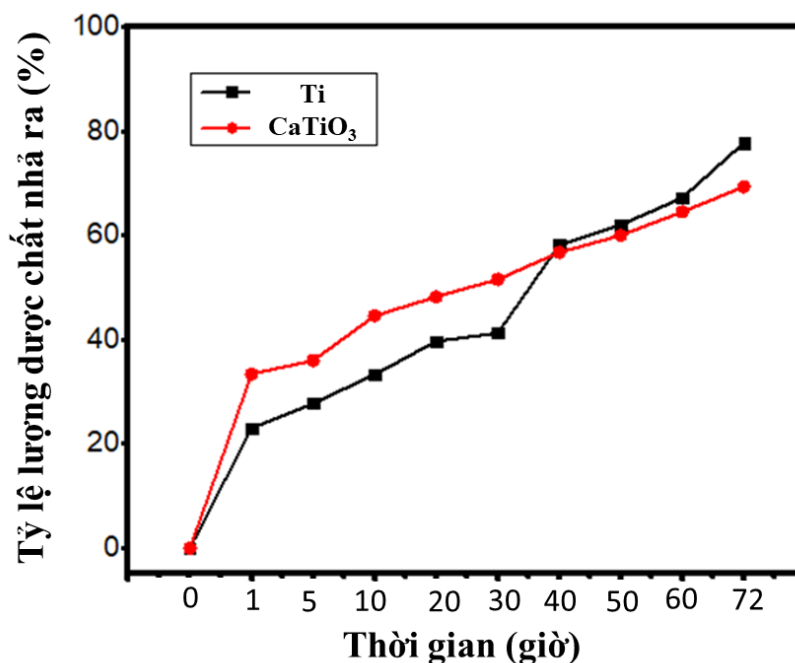
Hình 3. Ảnh góc thấm ướt của nền Ti và màng CaTiO_3



Hình 4. Ảnh hiển vi laser quét hội tụ đồng tiêu của curcumin trên các mẫu: (a) nền Ti, (b) màng CaTiO_3

Màng CaTiO_3 sau khi ngâm curcumin và thử nghiệm khả năng nhả chậm được đánh giá bằng phương pháp hiển vi laser quét hội tụ đồng tiêu (CLSM) ở nguồn kích thích là 426 nm. Hình 4a và 4b chứng minh rằng nền Ti có khả năng ngâm được chất curcumin kém hơn rất nhiều so với màng CaTiO_3 . Hình 4b minh họa rõ ràng sự thâm nhập của dược chất curcumin vào màng CaTiO_3 , thể hiện qua sự phát triển huỳnh quang màu xanh lá cây do sự tồn tại của curcumin khi quan sát dưới kính hiển vi laser quét hội tụ đồng tiêu.

Màng CaTiO_3 sau khi thử nghiệm ngâm được chất thành công, đã được nghiên cứu nhả dược chất trong dung dịch PBS, thời gian kéo dài 72 giờ được thể hiện qua hình 5. Quan sát hình 5, thấy rằng cả 2 hệ vật liệu có khả năng nhả dược chất curcumin, và sau 72 giờ vẫn còn khả năng nhả chậm do lượng curcumin vật liệu hấp phụ được vẫn còn trong mẫu. Đối với màng CaTiO_3 ở thời gian đầu 1 giờ lượng dược chất nhả ra khá cao chiếm 36,02% so với lượng hấp phụ được, tuy nhiên ở các thời gian sau vật liệu nhả chậm dược chất tương đối đồng đều, và có xu hướng nhả chậm hơn so với vật liệu Ti ban đầu. Từ kết quả nhả chậm trong 72 giờ có thể thấy màng CaTiO_3 có tiềm năng định hướng đến ứng dụng nhả chậm dược chất.



Hình 5. Khả năng nhả dược chất curcumin của màng CaTiO_3

4. Kết luận

Màng CaTiO_3 được chế tạo thành công lên đế Ti bằng phương pháp thủy nhiệt ở 200 °C định hướng ứng dụng trong y sinh. Vật liệu chế tạo được có cấu trúc ống trụ khá đồng đều, kích thước đường kính khoảng 100 nm và thành ống khoảng 10 nm. Góc thấm ướt của màng CaTiO_3 thấp hơn so với nền Ti, vật liệu CaTiO_3 thấm ướt tuyệt đối. Màng CaTiO_3 đã được thử nghiệm thành công nhả chậm dược chất curcumin trong thời gian 72 giờ. Khả năng nhả dược chất của CaTiO_3 đồng đều hơn so với nền Ti. Từ các kết quả trên cho thấy màng CaTiO_3 có tiềm năng ứng dụng trong y sinh.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Bộ Giáo dục và Đào tạo trong chương trình đề tài khoa học và công nghệ cấp bộ mã số CT2022.03/ CT2022.03.BKA.01.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] X. Li *et al.*, “Near-infrared luminescent $\text{CaTiO}_3\text{:Nd}^{3+}$ nanofibers with tunable and trackable drug release kinetics,” *J. Mater. Chem. B*, vol. 3, no. 37, pp. 7449-7456, 2015, doi: 10.1039/c5tb01158b.
- [2] N. Nasongkla *et al.*, “cRGD-functionalized polymer micelles for targeted doxorubicin delivery,” *Angew. Chemie - Int. Ed.*, vol. 43, no. 46, pp. 6323-6327, 2004, doi: 10.1002/anie.200460800.
- [3] W. Xia and J. Chang, “Well-ordered mesoporous bioactive glasses (MBG): A promising bioactive drug delivery system,” *J. Control. Release*, vol. 110, no. 3, pp. 522-530, 2006, doi: 10.1016/j.jconrel.2005.11.002.
- [4] Z. Chen *et al.*, “Mesoporous silica nanoparticles with manipulated microstructures for drug delivery,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 95, pp. 274-278, 2012, doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.03.012.
- [5] Z. Hou *et al.*, “Multifunctional Hydroxyapatite Nanofibers and Microbelts as Drug Carriers,” *Chem. - A Eur. J.*, vol. 15, no. 28, pp. 6973-6982, 2009, doi: 10.1002/chem.200900269.
- [6] D. Pastorino, C. Canal, and M. P. Ginebra, “Drug delivery from injectable calcium phosphate foams by tailoring the macroporosity-drug interaction,” *Acta Biomater.*, vol. 12, no. 1, pp. 250-259, 2015, doi: 10.1016/j.actbio.2014.10.031.
- [7] X. Kang, S. Huang, P. Yang, P. Ma, D. Yang, and J. Lin, “Preparation of luminescent and mesoporous $\text{Eu}^{3+}/\text{Tb}^{3+}$ doped calcium silicate microspheres as drug carriers via a template route,” *Dalt. Trans.*, vol. 40, no. 9, pp. 1873-1879, 2011, doi: 10.1039/c0dt01390k.
- [8] C. Karthikeyan, M. Thamima, and S. Karupuchamy, “Structural and photocatalytic property of CaTiO_3 nanosphere,” *Mater. Sci. Forum*, vol. 979 MSF, pp. 169-174, 2020, doi: 10.4028/www.scientific.net/MSF.979.169.
- [9] C. L. Huang, C. L. Pan, and S. J. Shium, “Liquid phase sintering of $\text{MgTiO}_3\text{-CaTiO}_3$ microwave dielectric ceramics,” *Mater. Chem. Phys.*, vol. 78, no. 1, pp. 111-115, 2003, doi: 10.1016/S0254-0584(02)00311-5.
- [10] T. Soltani *et al.*, “Effect of transition metal oxide cocatalyst on the photocatalytic activity of Ag loaded CaTiO_3 for CO_2 reduction with water and water splitting,” *Appl. Catal. B Environ.*, vol. 286, no. January, p. 119899, 2021, doi: 10.1016/j.apcatb.2021.119899.
- [11] H. Chouirfa, H. Bouloussa, V. Migonney, and C. Falentin-Daudré, “Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications,” *Acta Biomater.*, vol. 83, pp. 37-54, 2019, doi: 10.1016/j.actbio.2018.10.036.
- [12] S. Sahoo, A. Sinha, V. K. Balla, and M. Das, “Synthesis, characterization, and bioactivity of SrTiO_3 -incorporated titanium coating,” *J. Mater. Res.*, vol. 33, no. 14, pp. 2087-2095, 2018, doi: 10.1557/jmr.2018.99.
- [13] Y. Wang, D. Zhang, C. Wen, and Y. Li, “Processing and Characterization of $\text{SrTiO}_3\text{-TiO}_2$ Nanoparticle-Nanotube Heterostructures on Titanium for Biomedical Applications,” *ACS Appl. Mater. Interfaces*, vol. 7, no. 29, pp. 16018-16026, 2015, doi: 10.1021/acsami.5b04304.
- [14] S. K. AbdulKareem, S. A. Ajeel, and M. L. Shaghnaab, “Influence of Substrate Temperature on Surface Properties and Biocompatibility of RF Sputtered CaTiO_3 Thin Films,” *AIP Conf. Proc.*, vol. 2845, no. 1, 2023, doi: 10.1063/5.0159168.
- [15] S. Sri-o-Sot *et al.*, “ CaTiO_3 -hydroxyapatite bioceramic composite: Synthesis of reactant powders from waste cockle shell, sintering, characterization and investigation of physical, mechanical and in-vitro biological properties,” *J. Aust. Ceram. Soc.*, vol. 60, no. 1, pp. 65-87, 2024, doi: 10.1007/s41779-023-00987-4.
- [16] A. Escobar *et al.*, “Strontium Titanate (SrTiO_3) Mesoporous Coatings for Enhanced Strontium Delivery and Osseointegration on Bone Implants,” *Adv. Eng. Mater.*, vol. 21, no. 7, pp. 1-8, 2019, doi: 10.1002/adem.201801210.
- [17] A. K. Dubey, B. Basu, K. Balani, R. Guo, and A. S. Bhalla, “Multifunctionality of perovskites BaTiO_3 and CaTiO_3 in a composite with hydroxyapatite as orthopedic implant materials,” *Integr. Ferroelectr.*, vol. 131, no. 1, pp. 119-126, 2011, doi: 10.1080/10584587.2011.616425.
- [18] N. T. T. Tuyen *et al.*, “Synthesis of Up-Conversion $\text{CaTiO}_3\text{:Er}^{3+}$ Films on Titanium by Anodization and Hydrothermal Method for Biomedical Applications,” *Materials*, vol. 17, p. 3376, 2024, doi: 10.3390/ma17133376.
- [19] D. H. Quan *et al.*, “Synthesis of TiO_2 Nanotubes for Improving the Corrosion Resistance Performance of the Titanium Implants,” *VNU J. Sci. Math. - Phys.*, vol. 38, no. 4, pp. 61-68, 2022, doi: 10.25073/2588-1124/vnumap.4732.