



Nanochitosan và một số ứng dụng trong y dược học

Nanochitosan and Its Biomedical and Pharmaceutical Applications

Nguyễn Huy Thuần^{a*}, Trần Thị Yến Phương^b
Nguyen Huy Thuan^{a*}, Tran Thi Yen Phuong^b

^aTrung tâm Công nghệ Sinh học Dược, Trường Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aCenter for Pharmaceutical Biotechnology (CPB), School of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

^bThư viện, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bLibrary, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Viet Nam

(Ngày nhận bài: 10/01/2026, ngày phản biện xong: 03/03/2026, ngày chấp nhận đăng: 10/04/2026)

Tóm tắt

Chitosan là một polymer tự nhiên có nguồn gốc từ chitin trong vỏ các loài giáp xác như tôm, cua và tôm hùm. Chitosan mang điện tích dương và có các đặc tính y sinh quan trọng gồm tính tương thích sinh học, khả năng phân hủy sinh học, tính ưa nước và độc tính thấp. Ở dạng nano, chitosan tạo ra các hạt nano (CNPs) có kích thước nhỏ và tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích lớn, dẫn đến các đặc tính lý-hóa học ưu việt so với hợp chất dạng khối. Chitosan cũng đã được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) công nhận là an toàn khi sử dụng (Generally Recognized as Safe, GRAS). Nhờ đó, CNPs đã được ứng dụng rộng rãi trong y sinh, đặc biệt là làm chất tương phản trong chẩn đoán hình ảnh và làm hệ dẫn truyền thuốc, gen vào khối u. Do có nguồn gốc từ biopolymer tự nhiên, CNPs dễ dàng tương tác với thuốc, RNA, DNA và các phân tử sinh học khác. Bài tổng quan trình bày một số đặc điểm cấu trúc, phương pháp tổng hợp và các ứng dụng của CNPs trong dẫn truyền thuốc và điều trị ung thư.

Từ khóa: chitosan, nanochitosan, vật liệu sinh học, hoạt tính sinh học

Abstract

Chitosan is a natural polymer derived from chitin found in the shells of crustaceans such as shrimp, crabs, and lobsters. Chitosan carries a positive charge and exhibits important biomedical properties, including biocompatibility, biodegradability, hydrophilicity, and low toxicity. In its nanoform, chitosan forms chitosan nanoparticles (CNPs) with small sizes and a high surface-to-volume ratio, resulting in physicochemical properties that are superior to those of the bulk material. Chitosan has also been recognized as safe (Generally Recognized as Safe, GRAS) by the United States Food and Drug Administration (FDA). Consequently, CNPs are widely applied in biomedical fields, particularly as contrast agents for medical imaging and as carriers for drug and gene delivery into tumors. Owing to their natural biopolymer origin, CNPs can be readily functionalized with drugs, RNA, DNA, and other bioactive molecules. This review presents the structural characteristics, synthesis methods, and biomedical applications of CNPs, with a focus on drug delivery, and cancer therapy.

Keywords: Chitosan, nanochitosan, biomaterial, bioactivity

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Huy Thuần

Email: thuanbiochem@gmail.com

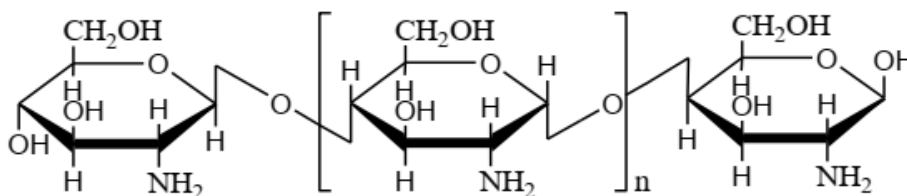
1. Giới thiệu

Những tiến bộ gần đây trong lĩnh vực chẩn đoán hình ảnh y học, hệ dẫn truyền thuốc và các liệu pháp điều trị tiên tiến gắn liền với sự phát triển mạnh mẽ của vật liệu nano và y học nano. Hạt nano (nanoparticles, NPs) là các hạt có kích thước ở thang nano ($\sim 10^{-9}$ m), sở hữu nhiều đặc tính cơ học, vật lý, quang học và hóa học khác biệt so với vật liệu ban đầu [1,2]. Nhờ khả năng điều chỉnh chính xác kích thước và tính chất, vật liệu nano đã được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực như y học, mỹ phẩm, nông nghiệp, lọc không khí và xử lý môi trường. Đặc biệt, việc sử dụng hạt nano trong y học đã hình thành nên lĩnh vực y học nano, trong đó các hạt nano đóng vai trò quan trọng như chất tương phản trong chẩn đoán hình ảnh và hệ vận chuyển thuốc, gen *in vivo* [3,4].

Các hạt nano (NPs) có nhiều ưu điểm như kích thước tiểu phân nhỏ, diện tích bề mặt lớn và khả năng biến đổi bề mặt tiềm năng. Kích thước tiểu phân nhỏ được biết là làm tăng tốc độ hòa tan của

thuốc [5]. Tuy nhiên, để ứng dụng trong điều trị bệnh, vật liệu nano cần đáp ứng nhiều tiêu chí như tính tương thích sinh học, khả năng phân hủy sinh học, kích thước phù hợp và khả năng liên hợp với các phân tử thuốc. Trong số các vật liệu sinh học hiện nay, chitosan nổi bật nhờ đáp ứng đầy đủ các yêu cầu này, đồng thời có chi phí thấp và nguồn gốc tự nhiên, khiến nó trở thành đối tượng nghiên cứu hấp dẫn cho các hệ dẫn truyền thuốc [6, 7]. Từ góc độ môi trường, việc sản xuất chitosan từ phế thải vỏ giáp xác không chỉ tạo ra vật liệu giá trị cao mà còn góp phần giảm ô nhiễm, biến chất thải công nghiệp hải sản thành nguồn tài nguyên bền vững [2].

Chitosan chỉ tan trong acid nhưng nanochitosan hay oligochitosan tan trong nước, nên nanochitosan có tiềm năng ứng dụng rộng hơn trong nhiều lĩnh vực khi so sánh với chitosan. Do vậy, việc tạo ra nanochitosan để tăng tính ứng dụng và tăng giá trị sử dụng của chitosan là rất cần thiết [2].

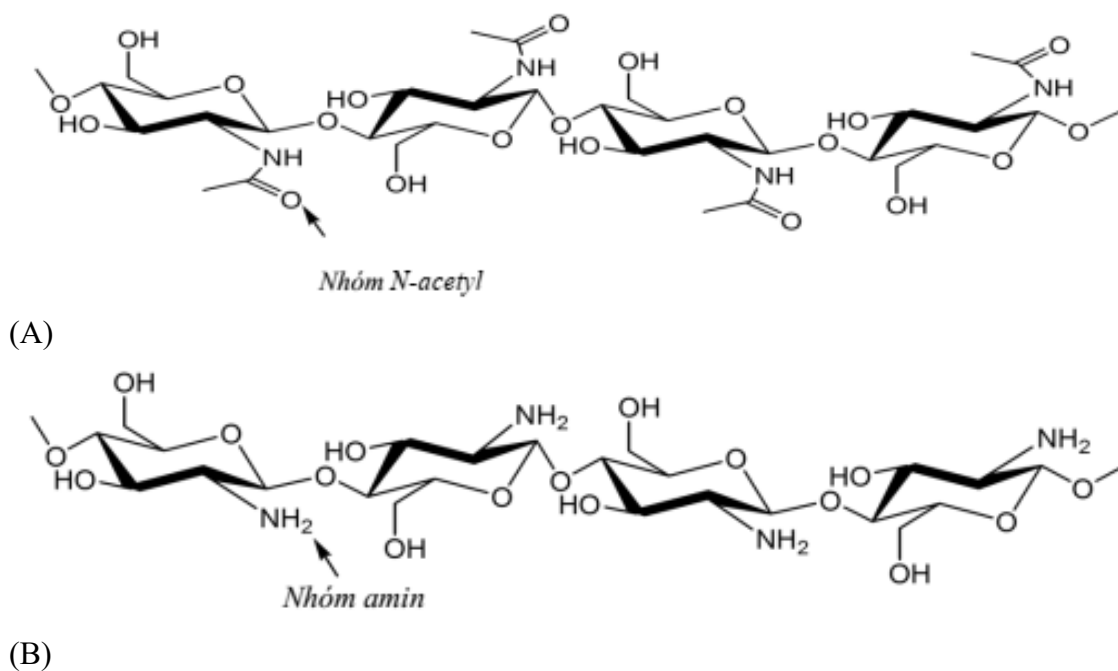


Hình 1. Công thức cấu tạo của oligochitosan/nanochitosan

2. Đặc điểm cấu trúc và lý-hóa của chitosan

Chitosan là một polysaccharide tự nhiên có nguồn gốc từ chitin, được phát hiện và nghiên cứu từ thế kỷ XIX. Chitin là polysaccharide phổ biến thứ hai trong tự nhiên, hiện diện rộng rãi trong vỏ các loài giáp xác, lớp biểu bì côn trùng, thành tế bào nấm, nấm men và tảo lục. Chitosan là dẫn xuất thu được từ quá trình khử acetyl của chitin và có mức độ phân bố tự nhiên thấp hơn, chủ yếu được tìm thấy trong một số loài nấm [8, 9] (Hình 2). Về cấu trúc, chitin bao gồm các đơn vị

β -(1-4)-2-acetamido-2-deoxy-D-glucopyranose và tồn tại ở ba dạng tinh thể α , β và γ , khác nhau về cách sắp xếp chuỗi polymer. Chitosan chứa $\geq 60\%$ các đơn vị glucosamine, mang các nhóm amine tự do, tạo điều kiện cho khả năng hòa tan trong môi trường axit. Độ khử acetyl (degree of deacetylation – DD) là thông số then chốt, phản ánh tỷ lệ đơn vị glucosamine trong chuỗi polymer và quyết định trực tiếp đến độ tan, cấu trúc tinh thể và khả năng tương tác của chitosan [10, 11, 12].



Hình 2. Công thức cấu tạo của chitin (A) và chitosan (B)

Phân tử lượng của chitosan là một thông số cấu trúc quan trọng, quyết định tính chất của chitosan như khả năng kết dính, tạo màng, tạo gel, khả năng hấp phụ chất màu và đặc biệt là khả năng ức chế vi sinh vật. Trọng lượng phân tử của chitosan thường nằm trong khoảng từ 10.000 ÷ 1.200.000 dalton. Hầu hết các chitosan thương mại có trọng lượng phân tử dao động từ 50–2000 kDa, với độ deacetyl hóa trung bình là 50–100% (thường là 80–90%). Dựa trên trọng lượng phân tử, chitosan có thể được chia thành nhóm trọng lượng phân tử thấp (<100 kDa), trọng lượng phân tử trung bình (100–1000 kDa) và trọng lượng phân tử cao (> 1000 kDa) [2]. Độ tan của chitosan phụ thuộc vào nhiều yếu tố như DD, pH, nhiệt độ, độ kết tinh và loại dung môi. Chitosan tan trong môi trường nước khi các nhóm $-NH_2$ được proton hóa đủ mức (khoảng 50%), thường ở pH < 6,5. Ngoài ra, khối lượng phân tử, độ nhớt, hàm lượng tro, độ ẩm và kim loại nặng cũng ảnh hưởng mạnh đến tính chất và hiệu quả ứng dụng của chitosan trong sinh học, y học nano và dược học [13, 14, 16].

3. Đặc điểm hóa học của chitosan

Chitosan là một polymer giàu hoạt tính hóa học nhờ sở hữu ba nhóm chức chính: nhóm amino ($-NH_2$) tại vị trí C2 và hai nhóm hydroxyl tại C3–OH và C6–OH. Trong đó, nhóm hydroxyl tại C6 có hoạt tính hóa học cao hơn so với C3. Ngoài ra, liên kết glycosidic trong mạch polymer cũng có thể tham gia các phản ứng biến đổi hóa học cho phép mở rộng khả năng thiết kế vật liệu [15, 16]. Tùy vào vị trí mang nhóm chức phản ứng hóa học, chitosan có thể được tạo thành các dẫn xuất biến tính N (tại nhóm amino) hoặc biến tính O (tại nhóm hydroxyl). Nhờ đó, chitosan trở thành một cơ chất linh hoạt để thiết kế các vật liệu có tính chất điều chỉnh theo mục tiêu ứng dụng. Nhiều dẫn xuất chitosan đã được phát triển với các đặc tính vượt trội [17, 18]. Ví dụ, chitosan gắn nhóm cinnamyl trở nên kỵ nước hơn và thể hiện hoạt tính kháng khuẩn mạnh đối với cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Các glycopolymer chitosan biến tính amoni bậc bốn có khả năng tan tốt trong nước, tương tác hiệu quả với lectin và thể hiện hoạt tính kháng khuẩn đáng kể. Ngoài ra, chitosan O-acyl hóa cho phép điều chỉnh tính ưa nước–kỵ nước thông qua độ dài mạch acyl. Các dẫn xuất chitosan còn được

ứng dụng trong xử lý môi trường (keo tụ vi khuẩn lam, hấp phụ kim loại nặng), y sinh (hydrogel cho ghép tạng, phục hồi mô) và y học hạt nhân, khi chitosan được liên kết với các đồng vị phóng xạ cho liệu pháp xạ trị định hướng [18, 19, 20]. Các đặc điểm vật lý và hóa học của chitosan được tóm tắt trong Bảng 1.

Về mặt thực nghiệm, nanochitosan hầu hết được hình thành từ quá trình phân cắt mạch

chitosan thành các phân tử có mạch ngắn hơn, khối lượng thấp và kích thước nhỏ (ở mức đơn vị nanomet). Đó là các phân tử oligochitosan hoặc oligosaccharide có chứa từ hai đến vài chục gốc monosaccharide và thường kết tinh được [21]. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, người ta đã tổng hợp thành công nanochitosan trực tiếp từ chitosan mà không qua phản ứng phân cắt tạo oligochitosan [22, 4].

Bảng 1. Tóm tắt tính chất vật lý và hóa học của chitosan [17].

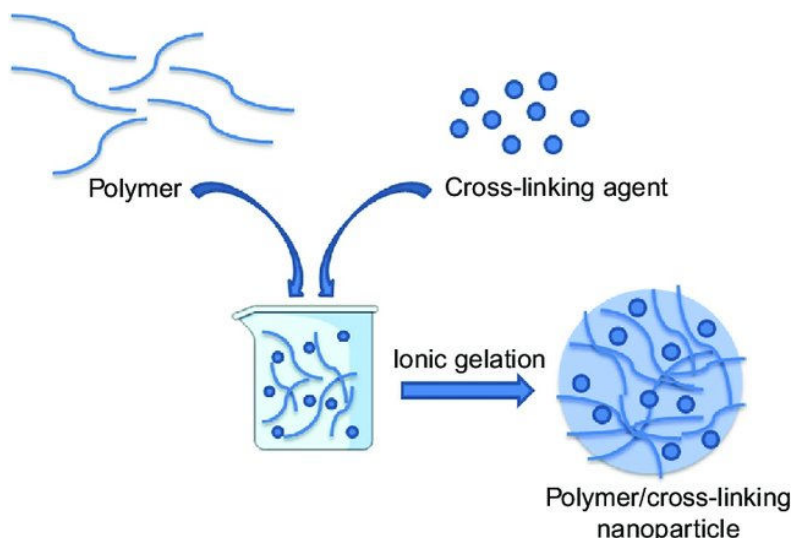
Tính chất vật lý	Tính chất hóa học
Chất rắn vô định hình	Có tính tạo màng, dùng làm phụ gia trong công nghiệp giấy
Có tính dẫn ion	Bám dính tốt lên các bề mặt mang điện tích âm
Tồn tại ở dạng hạt, mảnh (flakes) hoặc bột	Mang điện tích dương, là polyamine tự nhiên
Có liên kết hydro giữa các phân tử	Độ khử acetyl trong khoảng 70–95%
Khối lượng phân tử cao, màu trắng đến vàng nhạt	Dễ biến đổi hóa học
Tính trong suốt quang học tốt (optical clarity)	Tạo gel với các polyelectrolyte và polyanion
Tan được trong dung dịch axit loãng	Mật độ điện tích cao ở pH < 6,5
Là base yếu	Có nhiều nhóm chức tham gia phản ứng (amino và hydroxyl)
	Có cấu trúc D-glucosamine cứng

4. Một số phương pháp tổng hợp hạt nanochitosan

4.1. Phương pháp gel hóa ion

Gel hóa ion là một trong những phương pháp phổ biến để tổng hợp hạt nanochitosan (CNPs) nhờ quy trình đơn giản, điều kiện nhẹ nhàng và không sử dụng dung môi hữu cơ [2, 4, 15]. Trong phương pháp này, chitosan mang điện tích dương được hòa tan trong dung dịch axit acetic và phản ứng với polyanion tripolyphosphate (TPP), tạo liên kết chéo ion thông qua tương tác

tĩnh điện. Quá trình hình thành CNPs được nhận biết qua sự chuyển pha của dung dịch từ trong suốt sang trắng sữa [2]. Kích thước và tính chất hạt phụ thuộc vào tỷ lệ chitosan/TPP, khối lượng phân tử và độ khử acetyl của chitosan (Hình 3). Các CNPs tạo ra có độ ổn định cao, khả năng tải thuốc tốt và phù hợp cho ứng dụng *in vitro* và *in vivo*. Phương pháp này đã được ứng dụng rộng rãi trong dẫn truyền thuốc và gene, đặc biệt qua đường mũi, thần kinh trung ương và các liệu pháp kháng khuẩn [14, 15].

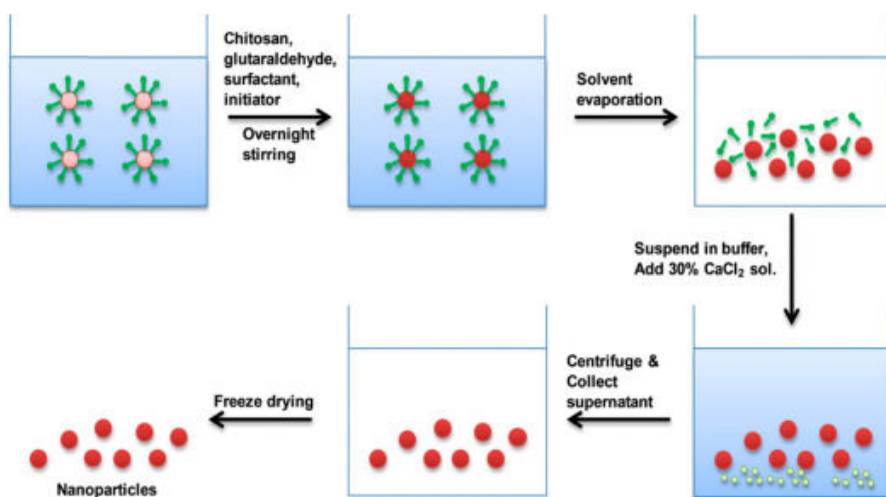


Hình 3. Sơ đồ minh họa phương pháp gel hóa ion (ionic gelation) trong tổng hợp hạt nano polymer (ví dụ: nanochitosan). Chitosan mang điện tích dương được trộn với hợp chất có liên kết chéo mang điện tích trái dấu (như tripolyphosphate – TPP) và hình thành mạng gel ion do có tương tác tĩnh điện, từ đó tạo ra các hạt nano polymer/liên kết chéo có cấu trúc ổn định [14].

4.2. Phương pháp vi nhũ tương

Phương pháp vi nhũ tương sử dụng hệ micelle đảo để kiểm soát quá trình hình thành hạt nanochitosan trong môi trường dung môi hữu cơ. Hệ micelle đảo (reverse micelle) là cấu trúc tự lắp ráp của chất hoạt động bề mặt trong dung môi không phân cực, trong đó đầu ưa nước quay vào trong còn đuôi kỵ nước quay ra ngoài [23]. Cụ thể, micelle đảo được tạo ra nhờ chất hoạt động bề mặt trong dung môi hữu cơ, sau đó trộn với dung dịch chitosan có pH axit. Các hạt nano được

hình thành thông qua phản ứng liên kết chéo, thường sử dụng glutaraldehyde làm tác nhân. Phương pháp micelle đảo nổi bật nhờ khả năng tạo hạt có kích thước đồng đều. Kích thước CNPs dao động từ 30–110 nm, phụ thuộc vào mức độ liên kết chéo (Hình 4) [24]. Phương pháp vi nhũ tương đã được ứng dụng để vận tải protein, oligonucleotide, plasmid DNA và tạo các hệ nano chức năng như CNPs từ tính. Tuy nhiên, việc sử dụng dung môi hữu cơ và chất liên kết chéo có thể hạn chế ứng dụng y sinh trực tiếp [23, 25, 26].

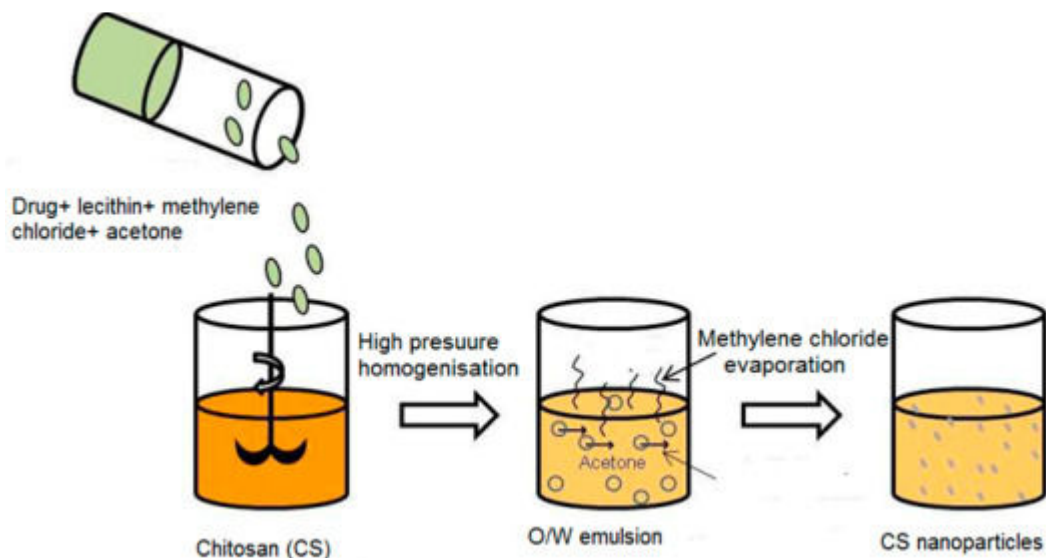


Hình 4. Sơ đồ minh họa quy trình điều chế hạt nanochitosan (CSNPs) bằng phương pháp nhũ tương – liên kết chéo [15]. Chitosan được phân tán trong hệ nhũ tương có chứa chất hoạt động bề mặt, sau đó được liên kết chéo bằng glutaraldehyde dưới điều kiện khuấy qua đêm để tạo cấu trúc hạt ổn định. Quá trình bay hơi dung môi dẫn đến hình thành các hạt nano, tiếp theo là phân tán lại trong dung dịch đệm và bổ sung CaCl_2 nhằm loại bỏ chất hoạt động bề mặt dư thừa. Các hạt nanochitosan được thu hồi bằng ly tâm, làm sạch và sấy thăng hoa để thu sản phẩm cuối cùng.

4.3. Phương pháp khuếch tán dung môi trong nhũ tương

Phương pháp khuếch tán dung môi trong nhũ tương dựa trên sự hình thành nhũ tương giữa pha hữu cơ và dung dịch chitosan chứa chất ổn định, sau đó tạo hạt nano thông qua quá trình khuếch tán dung môi hữu cơ vào pha nước [15]. Khi nhũ tương được pha loãng bằng lượng lớn nước, polymer kết tủa và hình thành các hạt nano ổn định. Phương pháp này cho phép kiểm soát

tương đối tốt kích thước hạt và thường được kết hợp với các polymer sinh học khác như poly(DL-lactide-co-glycolide) (PLGA). Tuy nhiên, quá trình yêu cầu lực cắt cao trong giai đoạn đồng nhất hóa và sử dụng dung môi hữu cơ, có thể ảnh hưởng đến độ bền của các phân tử sinh học nhạy cảm. Do đó, phương pháp này phù hợp hơn cho các hệ mang thuốc ổn định và ít nhạy cảm với điều kiện cơ học (Hình 5) [2, 27, 28, 29].



Hình 5. Sơ đồ minh họa quy trình tổng hợp hạt nanochitosan bằng phương pháp nhũ tương khuếch tán dung môi (emulsion solvent diffusion) [15]. Pha hữu cơ chứa thuốc, lecithin và methylene chloride trong acetone được thêm vào dung dịch chitosan, sau đó được đồng nhất hóa ở áp suất cao để tạo nhũ tương dầu trong nước (oil in water, O/W). Quá trình khuếch tán và bay hơi methylene chloride dẫn đến sự kết tủa chitosan và hình thành các hạt nanochitosan ổn định.

5. Một số ứng dụng của nanochitosan trong y dược học

5.1. Dẫn truyền thuốc

Các hạt nanochitosan đã được sử dụng rộng rãi trong các hệ dẫn truyền thuốc (drug carriers) nhờ các đặc tính nổi bật, khả năng chức năng hóa bề mặt dễ dàng và tính linh hoạt cao [2, 30, 31]. Ngoài ra, do bản chất mang điện tích dương và khả năng bám dính niêm mạc, các hạt nano này có thể kiểm soát quá trình giải phóng thuốc, khiến chúng trở thành các hệ mang lý tưởng cho ứng dụng dẫn truyền thuốc. CNPs giúp tăng độ ổn định và sinh khả dụng của thuốc, nâng cao hiệu quả điều trị với tác dụng phụ tối thiểu, giảm liều sử dụng và cải thiện sự tuân thủ điều trị của

bệnh nhân. Bên cạnh đó, nhờ tính đáp ứng kích thích (stimuli-responsive), CNPs còn được sử dụng như các hệ mang “thông minh” trong điều trị nhiều loại bệnh khác nhau [17, 38, 32, 33, 34].

5.1.1. Dẫn truyền thuốc qua mắt

Nhờ đặc tính bám dính, CNPs rất phù hợp cho dẫn truyền thuốc kiểm soát qua các màng niêm mạc (mucosal membranes) [2]. Khi tiếp xúc với dịch nước có pH gần trung tính, CNPs tạo lớp gel bề mặt, giúp kéo dài thời gian lưu trên bề mặt niêm mạc và tăng hiệu quả đưa thuốc vào mô mắt [32]. Mahmoud và cộng sự đã sử dụng CNPs liên kết chéo bằng sulfobutylether- β -cyclodextrin (SBE- β -CD) để vận chuyển (tái) econazole nitrate (ECO) và đánh giá hiệu quả

kháng nấm trên thỏ bạch tạng (albino rabbit). Kết quả cho thấy CNPs có dạng gần cầu, kích thước trung bình 90–673 nm, giá trị thế Zeta 22–33 mV và hiệu suất tải thuốc 13–45%. Thử nghiệm *in vivo* đã chứng minh phức hợp CNPs-ECO có hiệu quả kháng nấm mắt cao hơn dung dịch ECO [32,33]. Santhi và cộng sự đã tổng hợp CNPs mang fluconazole bằng phương pháp nhũ tương hóa, với kích thước trung bình $152,85 \pm 13,7$ nm. So với thuốc nhỏ mắt fluconazole, CNPs thể hiện khả năng tải thuốc tốt, hoạt tính kháng nấm cao và giải phóng thuốc kéo dài, cho thấy tiềm năng trong điều trị nấm mắt [35].

5.1.2. Dẫn truyền thuốc đường uống

Dẫn truyền thuốc đường uống được ưa chuộng nhờ tính thuận tiện, chi phí thấp và khả năng tuân thủ điều trị cao [2, 6]. Tuy nhiên, phương pháp này gặp nhiều thách thức như độ tan kém của thuốc trong môi trường dạ dày có pH thấp, sự phân hủy bởi enzyme tiêu hóa và tính thấm màng hạn chế. Y học nano mang lại cơ hội khắc phục các hạn chế này. Các đặc tính của CNPs như bám dính niêm mạc, tương thích sinh học, tỷ lệ diện tích bề mặt/thể tích lớn và khả năng liên hợp thuốc linh hoạt khiến chúng trở thành ứng viên lý tưởng cho dẫn truyền thuốc đường uống [21, 34].

Pan và cộng sự đã sử dụng CNPs (kích thước 250–400 nm, mang điện tích dương) kết hợp với insulin và thử nghiệm trên chuột tiểu đường theo đường uống. Các tác giả đã ghi nhận sự tăng hấp thu insulin ở ruột và duy trì mức glucose máu bình thường trong thời gian dài [36]. El-Shabouri đã sử dụng CNPs làm chất mang cyclosporine A, sau đó tiến hành thử nghiệm trên chó theo đường uống và ghi nhận sinh khả dụng tăng 73% so với dạng vi nhũ tương thương mại Neoral®. Tác giả cho rằng CNPs mang điện tích dương tương tác mạnh hơn với biểu mô ruột mang điện tích âm, từ đó làm tăng tính thấm và sinh khả dụng của thuốc [28].

5.2. Liệu pháp điều trị ung thư

Cho tới nay, hóa trị liệu vẫn là phương pháp chủ đạo trong điều trị ung thư, nhưng do độc tính không chọn lọc của thuốc đã gây ra nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng. Các cấu trúc nano phát triển từ chitosan (hạt nano, nanocomposite, v.v) được xem là nền tảng tiềm năng cho liệu pháp ung thư hướng đích, cho phép giải phóng thuốc có kiểm soát và giảm độc tính ngoài mục tiêu [37, 38, 39, 40].

Các hạt nanochitosan thể hiện hoạt tính chống ung thư mạnh nhờ các đặc tính độc đáo và có thể được tăng cường hiệu quả khi liên hợp với các tác nhân hóa học hoặc nanocomposite khác [2,15]. CNPs là hệ mang hóa trị liệu đầy tiềm năng do chi phí thấp, khả năng vận chuyển hiệu quả cả thuốc ưa nước và kỵ nước, tận dụng hiệu ứng EPR và bảo vệ thuốc khỏi sự phân hủy hóa học hoặc enzym. Hiệu ứng EPR (Enhanced Permeability and Retention) là hiện tượng các hạt nano và đại phân tử tích tụ chọn lọc trong mô khối u nhiều hơn so với mô lành, do tính thấm mạch máu tăng cao và khả năng dẫn lưu bạch huyết kém của khối u [41]. Ngoài ra, CNPs còn có khả năng giải phóng thuốc có kiểm soát, hướng đích tốt, tương thích sinh học và phân hủy sinh học. Cơ chế chống ung thư của CNPs liên quan đến khả năng thâm nhập vào tế bào ung thư mang điện tích âm, ức chế tăng sinh, chống tạo mạch, tăng cường đáp ứng miễn dịch, ức chế di căn và cảm ứng apoptosis (tế bào chết theo chương trình) cũng như dừng chu kỳ tế bào. CNPs còn làm tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào, gốc tự do ROS và điện thế màng ty thể, góp phần thúc đẩy quá trình chết tế bào ung thư [37, 38, 39]. Mathew và cộng sự đã phát triển CNPs gắn chấm lượng tử ZnS pha tạp Mn vừa làm hệ mang 5-fluorouracil vừa hỗ trợ chẩn đoán hình ảnh tế bào ung thư; thử nghiệm *in vitro* trên tế bào MCF-7 cho thấy hiệu quả dẫn truyền hướng đích [40]. Nascimento và cộng sự đã phát triển hệ CNP-PEG mang siRNA hướng đích EGFR (epidermal

growth factor receptor) kết hợp cisplatin, cho thấy hiệu quả ức chế mạnh các khối u phổi kháng cisplatin, đồng thời giảm liều thuốc và tác dụng phụ. Ngoài ra, glycol-chitosan cho phép tự lắp ráp các CNPs bao gói thuốc kỵ nước [41]. Min và cộng sự đã chứng minh glycol-CNPs mang camptothecin có hiệu quả kháng u vượt trội trên mô hình ung thư vú ghép dị loài [42]. Chitosan có nguồn gốc từ biển được chiết xuất từ xương mực *Sepia pharaonis* và sử dụng để tổng hợp các hạt nano bạc-chitosan bằng phương pháp khử hóa học. Ag-CNPs thể hiện hoạt tính chống oxy hóa mạnh, với khả năng bắt gốc tự do cao và giá trị IC_{50} thấp. Các hạt nano này cũng cho thấy hoạt tính kháng khuẩn rõ rệt đối với vi khuẩn Gram dương và Gram âm, nhưng không tác động lên *Candida albicans*. Đánh giá độc tính tế bào trên dòng tế bào ung thư biểu mô KB-1 cho thấy tính tương thích sinh học rất tốt, với tỷ lệ sống của tế bào trên 95% ở các nồng độ thấp và khả năng ức chế phụ thuộc nồng độ tại 200 $\mu\text{g/mL}$ [44]. Nghiên cứu tổng hợp vật liệu composite nanochitosan-paracetamol và thử hoạt tính gây độc tế bào của composite được đánh giá trên dòng tế bào ung thư đại tràng HCT-29 đã cho thấy hiệu quả tốt với giá trị $IC_{50} = 71,26 \mu\text{g/mL}$. Kết quả cho thấy nanochitosan-paracetamol có tiềm năng ứng dụng trong điều trị và hạn chế di căn ung thư đại tràng [45].

6. Kết luận

Bài tổng quan trình bày một số đặc tính vật lý, hóa học và phương pháp tổng hợp ứng dụng y học nano tiêu biểu của hạt nanochitosan (CNPs). Nhờ các đặc tính nổi bật như tương thích sinh học, phân hủy sinh học, không độc, ưa nước, kháng khuẩn và mang điện tích dương, CNPs được xem là một trong những vật liệu triển vọng nhất cho y học nano. CNPs thể hiện tiềm năng vượt trội như hệ mang thuốc nhờ khả năng bao gói dược chất, bám dính niêm mạc và kiểm soát giải phóng thuốc, qua đó nâng cao hiệu quả điều trị.

Các đặc tính như tạo gel *in situ*, mở các “tight junction” và tăng tính thấm qua màng sinh học giúp CNPs phù hợp cho nhiều phương thức dẫn truyền thuốc khác nhau như đường uống, phổi, mũi và mắt. Trong điều trị ung thư, các hệ CNPs mang thuốc cho thấy hiệu quả hướng đích cao với liều lượng thấp hơn và ít tác dụng phụ hơn so với hóa trị liệu truyền thống. Ngoài ra, các cấu trúc nanochitosan dạng composite kết hợp với polymer và gốm sinh học (bioactive bioceramics) cũng cho thấy triển vọng lớn trong kỹ thuật mô (tissue engineering) [2, 46, 47]. Tuy nhiên, cần tiếp tục nghiên cứu đánh giá chuyên sâu về độc tính và độ an toàn của CNPs trước khi ứng dụng rộng rãi ở quy mô lớn (lâm sàng và công nghiệp).

Tài liệu tham khảo

- [1] Nagpal, K., Singh, S.K., Mishra, D.N. (2010). “Chitosan Nanoparticles: A Promising System in Novel Drug Delivery”. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58, 1423–1430.
- [2] Jha, R., Mayanovic, R.A. (2023). “A Review of the Preparation, Characterization, and Applications of Chitosan Nanoparticles in Nanomedicine”. *Nanomaterials*, 13(8), 1302.
- [3] Alshahrani, A. (2016). “The Advantages of Nanotechnology in Medical Field”. *International Journal of Innovative Research in Electrical, Electronics, Instrumentation and Control Engineering*, 4, 1–4.
- [4] Ghadi, A., Mahjoub, S., Tabandeh, F., Talebnia, F. (2014). “Synthesis and Optimization of Chitosan Nanoparticles: Potential Applications in Nanomedicine and Biomedical Engineering”. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 5, 156–161.
- [5] Mohammed, M.A., Syeda, J.T.M., Wasan, K.M., Wasan, E.K. (2017). “An Overview of Chitosan Nanoparticles and Its Application in Non-Parenteral Drug Delivery”. *Pharmaceutics*, 9, 53.
- [6] Bowman, K., Leong, K.W. (2006). “Chitosan Nanoparticles for Oral Drug and Gene Delivery”. *International Journal of Nanomedicine*, 1, 117–128.
- [7] Hembram, K.C., Prabha, S., Chandra, R., Ahmed, B., Nimesh, S. (2016). “Advances in Preparation and Characterization of Chitosan Nanoparticles for Therapeutics”. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44, 305–314.
- [8] Badawy, M.E.I., Rabea, E.I. (2011). “A Biopolymer Chitosan and Its Derivatives as Promising Antimicrobial Agents against Plant Pathogens and

- Their Applications in Crop Protection”. *International Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2011, 460381.
- [9] Iber, B.T., Kasan, N.A., Torsabo, D., Omuwa, J.W. (2022). “A Review of Various Sources of Chitin and Chitosan in Nature”. *Journal of Renewable Materials*, 10(4), 1097.
- [10] Wang, X., Xing, B. (2007). “Importance of Structural Makeup of Biopolymers for Organic Contaminant Sorption”. *Environmental Science & Technology*, 41, 3559–3565.
- [11] Kumirska, J., Weinhold, M.X., Thöming, J., Stepnowski, P. (2011). “Biomedical Activity of Chitin/Chitosan Based Materials—Influence of Physicochemical Properties Apart from Molecular Weight and Degree of N-Acetylation”. *Polymers*, 3, 1875–1901.
- [12] Hussain, R., Maji, T.K., Maji, T.K. (2013). “Determination of Degree of Deacetylation of Chitosan and Their Effect on the Release Behavior of Essential Oil from Chitosan and Chitosan-Gelatin Complex Microcapsules”. *International Journal of Advanced Engineering Applications*, 2, 4–12.
- [13] Divya, K., Jisha, M.S. (2018). “Chitosan Nanoparticles Preparation and Applications”. *Environmental Chemistry Letters*, 16, 101–112.
- [14] García, M.C., Aloisio, C., Onnainty, R., Ullio-Gamboa, G. (2018). Self-assembled nanomaterials. In: Narayan, R. (Ed.), *Nanobiomaterials: Nanostructured Materials for Biomedical Applications*. Elsevier, 41–94.
- [15] Jayan, J.S., Madhavikutty, A.S., Kumbhakar, P., Achayalingam, R., Saigayathri, M., Deshmukh, K., Saritha, A. (2025). Synthesis methods of chitosan nanoparticles: A review. In: Deshmukh, K., Dodda, J.M., El-Sherbiny, I.M., Sadiku, E.R. (Eds.), *Fundamentals and Biomedical Applications of Chitosan Nanoparticles*. Woodhead Publishing, 53–94.
- [16] Madera-Santana, T.J., Herrera-Méndez, C.H., Rodríguez-Núñez, J.R. (2018). “An Overview of the Chemical Modifications of Chitosan and Their Advantages”. *Green Materials*, 6, 131–142.
- [17] Kush, P., Singh, R., Kumar, P. (2025). Chitosan nanoparticles: Fundamental chemistry, properties, and current research trends in biomedical field. In: Deshmukh, K., Dodda, J.M., El-Sherbiny, I.M., Sadiku, E.R. (Eds.), *Fundamentals and Biomedical Applications of Chitosan Nanoparticles*. Woodhead Publishing, 1–51.
- [18] Tamer, T.M., Hassan, M.A., Omer, A.M., Valachová, K., Eldin, M.S.M., Collins, M.N., Šoltés, L. (2017). “Antibacterial and Antioxidative Activity of O-Amine Functionalized Chitosan”. *Carbohydrate Polymers*, 169, 441–450.
- [19] Cheng, L.C., Jiang, Y., Xie, Y., Qiu, L.L., Yang, Q., Lu, H.Y. (2017). “Novel Amphiphilic Folic Acid-Cholesterol-Chitosan Micelles for Paclitaxel Delivery”. *Oncotarget*, 8, 3315–3326.
- [20] Yousefnia, H., Bitarafan-Rajabi, A., Pedram, M.S., Zolghadri, S., Bahrami-Samani, A., Jalilian, A.R., Mazidi, M., Darbandi-Azar, A., Ghannadi-Maragheh, M. (2016). “Preclinical Studies of ¹⁶⁶Ho-Chitosan for Treatment of Hepatocellular Carcinoma”. *Iranian Journal of Nuclear Medicine*, 24, 59–64.
- [21] Shukla, S.K., Mishra, A.K., Arotiba, O.A., Mamba, B.B. (2013). “Chitosan-Based Nanomaterials: A State-of-the-Art Review”. *International Journal of Biological Macromolecules*, 59, 46–58.
- [22] Van Bavel, N., Issler, T., Pang, L., Anikovskiy, M., Prenner, E.J. (2023). “A Simple Method for Synthesis of Chitosan Nanoparticles with Ionic Gelation and Homogenization”. *Molecules*, 28(11), 4328.
- [23] Yanat, M., Schroën, K. (2021). “Preparation Methods and Applications of Chitosan Nanoparticles; with an Outlook toward Reinforcement of Biodegradable Packaging”. *Reactive and Functional Polymers*, 161, 104849.
- [24] Banerjee, T., Mitra, S., Kumar Singh, A., Kumar Sharma, R., Maitra, A. (2002). “Preparation, Characterization and Biodistribution of Ultrafine Chitosan Nanoparticles”. *International Journal of Pharmaceutics*, 243, 93–105.
- [25] Zhao, L.M., Shi, L.E., Zhang, Z.L., Chen, J.M., Shi, D.D., Yang, J., Tang, Z.X. (2011). “Preparation and Application of Chitosan Nanoparticles and Nanofibers”. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 28, 353–362.
- [26] [26]. Brunel, F., Véron, L., David, L., Domard, A., Delair, T. (2008). “A Novel Synthesis of Chitosan Nanoparticles in Reverse Emulsion”. *Langmuir*, 24, 11370–11377.
- [27] Niwa, T., Takeuchi, H., Hino, T., Kunou, N., Kawashima, Y. (1993). “Preparations of Biodegradable Nanospheres of Water-Soluble and Insoluble Drugs with D,L-Lactide/Glycolide Copolymer by a Novel Spontaneous Emulsification Solvent Diffusion Method, and the Drug Release Behavior”. *Journal of Controlled Release*, 25, 89–98.
- [28] El-Shabouri, M. (2002). “Positively Charged Nanoparticles for Improving the Oral Bioavailability of Cyclosporin-A”. *International Journal of Pharmaceutics*, 249, 101–108.
- [29] Naveedunissa, S., Meenalotchani, R., Manisha, M., Singh, S.A., Nirenjen, S., Anitha, K., Prajapati, B.G. (2025). “Advances in Chitosan-Based Nanocarriers for Targetted Wound Healing Therapies: A Review”. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 11, 100891.
- [30] Malmiri, H.J., Jahanian, M.A.G., Berenjian, A. (2012). “Potential Applications of Chitosan

- Nanoparticles as Novel Support in Enzyme Immobilization". *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*, 8, 203–219.
- [31] Bhumkar, D.R., Pokharkar, V.B. (2006). "Studies on Effect of pH on Cross-Linking of Chitosan with Sodium Tripolyphosphate: A Technical Note". *AAPS PharmSciTech*, 7, 50.
- [32] Gupta, S. (2010). "Carbopol/Chitosan Based pH Triggered In Situ Gelling System for Ocular Delivery of Timolol Maleate". *Scientia Pharmaceutica*, 78, 959–976.
- [33] Mahmoud, A.A., El-Feky, G.S., Kamel, R., Awad, G.E.A. (2011). "Chitosan/Sulfobutylether- β -Cyclodextrin Nanoparticles as a Potential Approach for Ocular Drug Delivery". *International Journal of Pharmaceutics*, 413, 229–236.
- [34] Wang, J.J., Zeng, Z.W., Xiao, R.Z., Xie, T., Zhou, G.L., Zhan, X.R., Wang, S.L. (2011). "Recent Advances of Chitosan Nanoparticles as Drug Carriers". *International Journal of Nanomedicine*, 6, 765–774.
- [35] Santhi, K., Muralidharan, S., Yee, Y.H., Min, F.M., Ting, C.Z., Devi, D. (2017). "In-Vitro Characterization of Chitosan Nanoparticles of Fluconazole as a Carrier for Sustained Ocular Delivery". *Nanoscience and Nanotechnology-Asia*, 7, 41–50.
- [36] Pan, Y., Li, Y., Zhao, H., Zheng, J., Xu, H., Wei, G., Hao, J., Cui, F. (2002). "Bioadhesive Polysaccharide in Protein Delivery System: Chitosan Nanoparticles Improve the Intestinal Absorption of Insulin in vivo". *International Journal of Pharmaceutics*, 249, 139–147.
- [37] Shakil, M.S., Mahmud, K.M., Sayem, M., Niloy, M.S., Halder, S.K., Hossen, M.S., Uddin, M.F., Hasan, M.A. (2021). "Using Chitosan or Chitosan Derivatives in Cancer Therapy". *Polysaccharides*, 2, 795–816.
- [38] Herdiana, Y., Wathoni, N., Gozali, D., Shamsuddin, S., Muchtaridi, M. (2023). "Chitosan-Based Nano-Smart Drug Delivery System in Breast Cancer Therapy". *Pharmaceutics*, 15, 879.
- [39] Adhikari, H.S., Yadav, P.N. (2018). "Anticancer Activity of Chitosan, Chitosan Derivatives, and Their Mechanism of Action". *International Journal of Biomaterials*, 2018, 2952085.
- [40] Mathew, M.E., Mohan, J.C., Manzoor, K., Nair, S.V., Tamura, H., Jayakumar, R. (2010). "Folate Conjugated Carboxymethyl Chitosan–Manganese Doped Zinc Sulphide Nanoparticles for Targeted Drug Delivery and Imaging of Cancer Cells". *Carbohydrate Polymers*, 80, 442–448.
- [41] Lee, S.J., Min, H.S., Ku, S.H., Son, S., Kwon, I.C., Kim, S.H., Kim, K. (2014). "Tumor-Targeting Glycol Chitosan Nanoparticles as a Platform Delivery Carrier in Cancer Diagnosis and Therapy". *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 9, 1697–1713.
- [42] Nascimento, A.V., Singh, A., Bousbaa, H., Ferreira, D., Sarmiento, B., Amiji, M.M. (2017). "Overcoming Cisplatin Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer with Mad2 Silencing SiRNA Delivered Systemically Using EGFR-Targeted Chitosan Nanoparticles". *Acta Biomaterialia*, 47, 71–80.
- [43] Min, K.H., Park, K., Kim, Y.S., Bae, S.M., Lee, S., Jo, H.G., Park, R.W., Kim, I.S., Jeong, S.Y., Kim, K. (2008). "Hydrophobically Modified Glycol Chitosan Nanoparticles-Encapsulated Camptothecin Enhance the Drug Stability and Tumor Targeting in Cancer Therapy". *Journal of Controlled Release*, 127, 208–218.
- [44] Elumalai, S., Madeshwaran, S.N., Somasundaram, A., Ramasamy, P. (2025). "Silver Nanochitosan: A Sustainable Approach for Enhanced Antimicrobial, Antioxidant, and Anticancer Applications". *3 Biotech*, 15(10), 345.
- [45] Abdunabi, W., Alsalam, H.A.A.-A., Al-Baiati, M.N. (2025). "Study Effects of Nano Chitosan-Paracetamol to Inhibition Spread of Colon Cancer". *Journal of Kufa for Chemical Sciences*, 4(2), 82–89.
- [46] Lauritano, D., Limongelli, L., Moreo, G., Favia, G., Carinci, F. (2020). "Nanomaterials for Periodontal Tissue Engineering: Chitosan-Based Scaffolds. A Systematic Review". *Nanomaterials*, 10, 605.
- [47] Sultankulov, B., Berillo, D., Sultankulova, K., Tokay, T., Saparov, A. (2019). "Progress in the Development of Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine". *Biomolecules*, 9, 470.