

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC

VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

ĐINH VĂN THOẠI

**TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH CÁC HỆ GELATIN
PLURONIC NANOGEL MANG QUERCETIN KẾT HỢP
THUỐC CHỐNG UNG THƯ**

Chuyên ngành: Hóa Hữu cơ

Mã số: 9 44 01 14

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ HÓA HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH – 2022

Công trình được hoàn thành tại: Học viện Khoa học và Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Người hướng dẫn khoa học 1: TS. Lê Văn Thụ

Người hướng dẫn khoa học 2: PGS.TS. Trần Ngọc Quyển

Phản biện 1: ...

Phản biện 2: ...

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện, họp tại Học viện Khoa học và Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi ... giờ ..', ngày ... tháng ... năm 20....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ.
- Thư viện Quốc gia Việt Nam.

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của luận án:

Thuốc điều trị bệnh ung thư có những hạn chế làm giảm tác dụng điều trị như khả năng hòa tan trong nước kém, nồng độ của thuốc giảm nhanh sau khi đi vào cơ thể, gây ra những tác dụng hóa học không mong muốn hay thuốc phân bố trải rộng khắp cơ thể, thiếu chọn lọc với các mô bị bệnh khiến các mô bình thường cũng bị ảnh hưởng. Chính các hạn chế này đã thúc đẩy đông đảo các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu, phát triển các loại thuốc mới, các phương pháp dẫn truyền thuốc, hệ nano mang thuốc hướng đích,...

Có nhiều hướng nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả trong điều trị ung thư, như tìm kiếm thuốc mới hiệu quả hơn, hay kết hợp nhiều phương pháp trị liệu như hóa trị, xạ trị. Trong đó hướng nghiên cứu đang được quan tâm là tổng hợp ra các loại vật liệu có khả năng dẫn truyền thuốc. Các loại vật liệu mới này đóng vai trò lưu giữ, vận chuyển thuốc đến đúng mục tiêu cần điều trị và có khả năng nhả chậm thuốc đúng liều lượng nhằm duy trì sinh khả dụng cũng như giảm thiểu độc tính của thuốc đối với các tế bào lành trong cơ thể. Trải qua quá trình nghiên cứu tham khảo tài liệu và nhận thấy tiềm năng của hướng nghiên cứu này, tôi lựa chọn tổng hợp các dẫn xuất của gelatin làm vật liệu tạo nanogel và thực hiện luận án: *“Tổng hợp và đánh giá hoạt tính các hệ Gelatin Pluronic Nanogel mang Quercetin kết hợp thuốc chống ung thư”*.

Gelatin, pluronic là những nguyên liệu an toàn, đặc tính cấu trúc đặc biệt có thể tạo thành hạt nano cấu trúc gel (nanogel) dạng lõi – vỏ mang điện tích dương, thuận lợi ứng dụng làm vật liệu mang các loại thuốc có tính tan kém trong nước và mang điện âm như quercetin.

2. Mục tiêu nghiên cứu của luận án:

Tổng hợp các copolymer trên cơ sở gelatin ghép các pluronic P123, F127, F87 và F68 với các tỷ lệ ghép khác nhau, tìm loại pluronic, tỷ lệ ghép tối ưu. Từ đó, tiến hành điều chế vật liệu nanogel gelatin-pluronic gắn folic acid ứng dụng mang quercetin và thuốc chống ung thư paclitaxel làm tăng hiệu quả điều trị của chúng.

3. Các nội dung nghiên cứu chính của luận án:

- Tổng hợp các copolymer trên cơ sở gelatin ghép pluronic P123, F127, F87 và F68 với các tỷ lệ ghép khác nhau, tìm tỷ lệ ghép tối ưu, gắn tác nhân hướng đích folic acid.

- Đánh giá cấu trúc, kích thước hạt, nồng độ tạo micelle (CMC), tạo gel (CGC), thế Zeta bề mặt hạt, hiệu suất ghép copolymer.

- Điều chế, khảo sát khả năng nang hóa thuốc quercetin (QU), paclitaxel (PTX) của các vật liệu nanogel.

- Đánh giá khả năng giải phóng QU, PTX của vật liệu nanogel ở điều kiện môi trường pH = 7,4 và pH = 5,5, nhiệt độ 37 °C trong dung dịch đệm PBS (Phosphate Buffered Saline).

- Đánh giá *in vitro* hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư của hệ nanogel mang quercetin, paclitaxel.

- Đánh giá *in vivo* hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư của hệ nanogel mang hai thuốc kết hợp quercetin và paclitaxel.

Bố cục của luận án: Luận án gồm phần Mở đầu, Chương 1: Tổng quan, Chương 2: Phương pháp nghiên cứu, Chương 3: Kết quả và thảo luận và phần kết luận, kiến nghị. Luận án có 19 bảng số liệu, 74 hình vẽ và có 2 công trình có liên quan được công bố.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Giới thiệu về nanogel

1.1.1. Khái niệm và ứng dụng nanogel

Nanogel là hạt nano cấu trúc gel được hình thành bởi mạng lưới các polymer liên kết với nhau thông qua liên kết hóa học hoặc tương tác hóa lý. Sự phát triển mạnh mẽ lĩnh vực công nghệ nano đã phát triển các hệ nanogel có tiềm năng ứng dụng mang các loại thuốc điều trị bệnh với khả năng hướng đích và duy trì nồng độ thuốc.

1.1.2. Phương pháp tổng hợp nanogel

Do có nhiều ứng dụng trong điều chế làm hệ vận chuyển thuốc, vận chuyển gen, nanogel có nhiều nghiên cứu được công bố, từ năm 1987 đã có những công trình nghiên cứu đầu tiên về các phương pháp tổng hợp hệ nano từ gelatin như kỹ thuật desolvat, phương pháp keo tụ phân đoạn, phương pháp bốc hơi dung môi tạo nhũ, phương pháp tạo nhũ pha đảo, hay phương pháp kết tủa nano.

1.2. Vật liệu gelatin

1.2.1. Tổng quan về gelatin

Gelatin là một protein điển hình, có khả năng hoạt động như một acid hay một base. Tính chất lưỡng tính này là do các nhóm carboxyl ($-\text{COOH}$) thể hiện tính acid và nhóm amine ($-\text{NH}_2$) mang tính base được tạo ra trong suốt quá trình thủy phân. Gelatin tồn tại trong dung dịch dưới dạng lưỡng cực $^+\text{NH}_3-\text{CH}_2-\text{COO}^-$, thường được gọi là ion “Zwitter”.

1.2.2. Ứng dụng gelatin trong tổng hợp hệ dẫn truyền thuốc

Thuốc được mang bởi hạt nano sẽ được hấp thu trong nền cấu trúc hoặc trên bề mặt hạt, sự hấp thu này xảy ra trong quá trình hạt nano hình thành. Thuốc ưa nước có thể được mang thành công vào cấu trúc phía trong các hạt bằng quá trình trộn lẫn chúng với dung dịch nước của gelatin trước khi hạt nano hình thành nhờ tương tác tĩnh điện, hoặc liên kết cộng hóa trị. Ngoài ra, tương tác hydro, tương tác đui kỵ nước giữa thuốc và gelatin cũng được các nghiên cứu khảo sát.

Gelatin đã thu hút được nhiều sự chú ý vì có khả năng tương thích sinh học và phân hủy sinh học cao. Nhờ có các chuỗi peptide Arg-Gly-Asp trong phân tử, gelatin có thể thúc đẩy sự bám dính tế bào. Ngoài ra, gelatin có trạng thái mang điện tích dương trong môi trường sinh lý của cơ thể người. Nhờ các lý do này mà gelatin có thể giúp tạo ra sự tương tác cao với các tế bào ung thư cũng như các tế bào thường trong cơ thể.

1.3. Pluronic

1.3.1. Tổng quan về pluronic

Các pluronic có cấu tạo hóa học giống nhau, chỉ khác nhau ở số lượng tương đối của poly (ethylene oxide)-poly (propylene oxide), và thường được ký hiệu là (PEO-PPO-PEO) chính vì thế mà tính chất, trọng lượng phân tử cũng như đặc tính hoạt động bề mặt của mỗi loại là khác nhau, các pluronic phổ biến thường được ứng dụng là F127, F68, F87, P123.

Một số pluronic có tính chất đặc trưng là biến đổi trạng thái bởi nhiệt độ. Khi ở nhiệt độ thấp ($0 - 4\text{ }^{\circ}\text{C}$), dung dịch pluronic với nồng độ thích hợp sẽ tồn tại ở trạng thái lỏng, nhưng khi tăng nhiệt độ lên nhiệt độ phòng ($20 - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) lại chuyển sang dạng gel rắn. Nhiệt độ tạo gel là nhiệt độ tới hạn, khi nhiệt độ cao hơn nhiệt độ tới hạn, dung dịch polymer đông lại thành gel do nhóm PEO ưa nước, PPO kỵ nước nên khi hoà tan trong nước cấu trúc micelle được hình thành với nhân là PPO và lớp vỏ ngoài là PEO. Việc tăng nhiệt độ sẽ dẫn đến sự loại nước và cấu trạng thay đổi tại vùng chứa các nhóm kỵ nước, kết quả là các nhóm PPO có xu hướng mất nước tạo thành lõi với vỏ bên ngoài là chuỗi PEO ngâm nước hợp thành micelle hình cầu bền nhiệt động và cấu trúc gel được hình thành.

Các nhà khoa học thường kết hợp pluronic F127 với các polymer thiên nhiên như hyaluronic acid (một polysaccharid có trong các dịch nhầy bôi trơn các khớp), chitosan, gelatin dùng trong y sinh.

1.3.2. Ứng dụng pluronic trong tổng hợp hệ dẫn truyền thuốc

Một số pluronic là copolymer không độc, ưa nước, được sử dụng rộng rãi như một tá dược để làm tăng tính ổn định và cải thiện đặc tính kém tan trong nước của thuốc. Sự kết hợp của các loại thuốc kém tan vào trong các hạt micelle pluronic có thể cải thiện được dược tính của thuốc và tăng sự phân tán sinh học. Pluronic có tiềm năng lớn trong việc mang các thuốc khó tan trong nước, đặc biệt là thuốc trị ung thư và nó dễ dàng kết hợp với một chất khác để tạo ra hệ nano mang thuốc hiệu quả hơn (do có nhóm chức -OH đầu mạch).

1.4. Ung thư và thuốc chống ung thư

1.4.1. Tổng quan về bệnh ung thư

Ung thư xảy ra do sự đột biến trong ADN, dẫn đến quá trình tế bào tăng sinh vô tổ chức, không tuân theo các cơ chế kiểm soát về phát triển cơ thể. Các nghiên cứu trong thời gian gần đây đã chứng minh được ung thư có liên quan đến yếu tố di truyền. Sự biến đổi trong các gene dẫn đến những thay đổi trong chức năng và sự phân chia tế bào. Những thay đổi này là kết quả của sự tương tác giữa các yếu tố di truyền và các tác nhân bên ngoài, bao gồm: các tác nhân vật lý như tia cực tím, bức xạ ion hóa; các tác nhân hóa học như arsenic, aflatoxin và đặc biệt là khói thuốc lá, các tác nhân sinh học như nhiễm trùng bởi virus, vi khuẩn, ký sinh trùng.

1.4.2. Hoạt chất quercetin (QU)

Quercetin (3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone) thuộc nhóm polyphenolic. Các hợp chất flavonoid hầu như được tìm thấy phổ biến ở thực vật và thực phẩm bắt nguồn từ thực vật. QU thường xuyên ở dạng glycosides (các chất dẫn xuất của đường). QU có thể được sử dụng như một loại thực phẩm chức năng nhằm chống lại một số loại bệnh vì nó có thể tác động lên glutathione, các enzyme. Ứng dụng của QU trong lĩnh

vực dược phẩm bị hạn chế vì khả năng hấp thụ thấp trong cơ thể do khả năng hòa tan kém trong nước, sinh khả dụng thấp và kém ổn định.

1.4.3. Paclitaxel (PTX)

Paclitaxel (PTX) là một trong những hợp chất hóa học hiệu quả nhất trong điều trị nhiều loại ung thư như ung thư buồng trứng, vú, đại tràng, bàng quang, thực quản, phổi, đa u tủy và ung thư Kaposi. PTX đầu tiên được thu nhận bằng chiết xuất từ vỏ cây *Taxus brevifolia*. Tuy nhiên, do độ hòa tan kém trong môi trường nước (dưới 0,5 mg/L) và chỉ số điều trị thấp, vì vậy ứng dụng lâm sàng của PTX vẫn còn hạn chế. Bệnh nhân sau khi dùng PTX đều bị rụng tóc, hơn 90% bệnh nhân bị suy tủy. Một số bệnh nhân bị các phản ứng phụ như như sung huyết, ngoại ban (39%), kém ăn (25%), phù ngoại biên (10%). Vấn đề được đặt ra khắc phục tính khó tan trong nước, nâng cao hiệu quả trị liệu của PTX, làm giảm hiệu ứng phụ do thuốc này gây ra.

1.5. Tác nhân hướng đích folic acid (FA)

Người ta đã phát hiện ra rằng các thụ thể của axit folic biểu hiện quá mức trong nhiều loại tế bào ung thư, đặc biệt là ung thư buồng trứng. Do đó, axit folic đã được sử dụng trong thiết kế hệ thống phân phối thuốc hướng đích dựa trên các protein thụ thể bề mặt để đưa thuốc đến đúng các khối u.

1.6. Những nghiên cứu trước đây

Đã có những công bố khoa học về điều chế vật liệu mang thuốc như quercetin, paclitaxel trên cơ sở gelatin, pluronic nhằm làm tăng hiệu quả điều trị của thuốc. Như các tác giả Jan Zillies và Conrad Coester (2004), tác giả Z.Lu và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu phát triển hạt nano từ gelatin mang thuốc Paclitaxel để sử dụng trong điều trị ung thư bàng quang, Kumari và cộng sự đã tổng hợp thành công hạt nano từ polymer

tổng hợp (2011), nhóm nghiên cứu của TS. Trần Ngọc Quyên tại Đại học Ajou, Hàn Quốc tổng hợp thành công chất mang nanogel âm điện, nhạy nhiệt trên cơ sở heparin mang và nhả chậm các protein dương điện (2011), Choi J.H. và đồng nghiệp báo cáo thành công việc tổng hợp nanogel heparin-pluronic mang thuốc indomethacin (IMC) và kháng thể đơn dòng 3D8 scFv với kích thước hạt điều chế dưới 100 nm.

Tuy nhiên, kết quả vẫn chưa đạt được sự kỳ vọng về cỡ hạt nano, về hiệu quả mang – nhả thuốc, bệnh ung thư vẫn là căn bệnh nguy hiểm của nhân loại. Hiện nay chưa có công trình khoa học trong và ngoài nước về điều chế và ứng dụng nanogel từ gelatin ghép pluronic có gắn tác nhân hướng đích tế bào ung thư folic acid mang hai thuốc kết hợp là quercetin và paclitaxel được công bố.

CHƯƠNG 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất

Hóa chất	Xuất xứ
Gelatin	Merck, Đức
Pluronic P123 (MW= 5.800)	Sigma–Aldrich, Hoa Kỳ
Pluronic F127 (MW= 12.600)	Sigma–Aldrich, Hoa Kỳ
Pluronic F68 (MW= 8.400)	Sigma–Aldrich, Hoa Kỳ
Pluronic F87 (MW= 7.700)	Sigma–Aldrich, Hoa Kỳ
Folic acid	Merck, Đức
Quercetin (C ₁₅ H ₁₀ O ₇ , KLPT=302 g/mol)	Sigma–Aldrich, Hoa Kỳ
Paclitaxel	Sigma–Aldrich, Hoa Kỳ
p-nitrophenyl chlorofomate (p-NPC) (MW=201,56 g/mol)	Acros organics, Hoa Kỳ
Tetrahydrofuran (THF)	Merck, Đức

Diethyl ether	RCI Labscan, Thái Lan
3-amino-1-propanol	Acros organics, Hoa Kỳ
Chloroform	Fisher Chemical, Hoa Kỳ
Methanol	Merck, Đức
Ethanol	Fisher Chemical, Hoa Kỳ
Dichloromethane	RCI Labscan, Thái Lan
<i>n</i> -hexane (99%)	Acros Organics, Hoa Kỳ
1,4 - Diaminobutane, 99%	Acros Organics, Hoa Kỳ
N-Hydroxysuccinimide - BASF Corp	Sigma–Aldrich, Hoa Kỳ
1-Ethyl-3-(3-Dimethylaminopropyl) Carbodimide	Acros Organics, Hoa Kỳ
Khí Nitrogen	Việt Nam

2.2. Dụng cụ và thiết bị

Các thiết bị thông dụng trong phòng thí nghiệm, các thiết bị phân tích kỹ thuật cao được sử dụng: cân điện tử, 4 số lẻ (A&D company-Nhật), máy khuấy từ hiệu chỉnh nhiệt (VELP Scientifica - Ý), máy đông khô (FDU-1200 EYELA - Nhật), máy ly tâm (Hermle Labortechnik GmbH - Đức), máy phân tích nhiệt lượng TGA - DSC (Mettler Toledo - Thụy Sĩ),...

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nanogel được tổng hợp trên cơ sở gelatin ghép Pluronic thông qua liên kết urethane nhóm (-NH₂) trên gelatin và nhóm (=C=O) trên nhóm NPC gắn trên pluronic (F127, P123, F87, F68).

- ¹H-NMR và quang phổ FT-IR xác định cấu trúc sản phẩm.
- TGA xác định phần trăm lượng gelatin được ghép vào pluronic.
- Kính hiển vi điện tử truyền qua TEM, kỹ thuật tán xạ ánh sáng động học (DLS) xác định hình thái, kích thước và thế Zeta hạt nanogel.

- Iodine, UV-Vis xác định giá trị CGC hạt nanogel.
- Khảo sát khả năng mang, nhả thuốc của vật liệu nanogel tổng hợp bằng phương pháp quang phổ tử ngoại UV-Vis.
- Tiến hành ghép phối tử hướng đích tế bào ung thư folic acid với vật liệu mới nanogel gelatin-pluronic có giá trị tối ưu nhất về tỷ lệ ghép, kích thước hạt, thế zeta, hiệu quả mang quercetin, paclitaxel.
- Đánh giá *in vitro* tính tương thích sinh học của vật liệu nanogel gelatin-pluronic tổng hợp bằng phương pháp SRB (Sulforhodamine B).
- Đánh giá *in vitro* hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư MCF-7, HeLa của thuốc được nang hóa lên vật liệu nanogel gelatin-pluronic bằng phương pháp thử nghiệm SRB.
- Đánh giá *in vivo* hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư MCF-7 của quercetin, paclitaxel được nang hóa lên hệ nanogel gelatin-pluronic thông qua mô hình chuột mang khối u bằng phương pháp Xenograft.

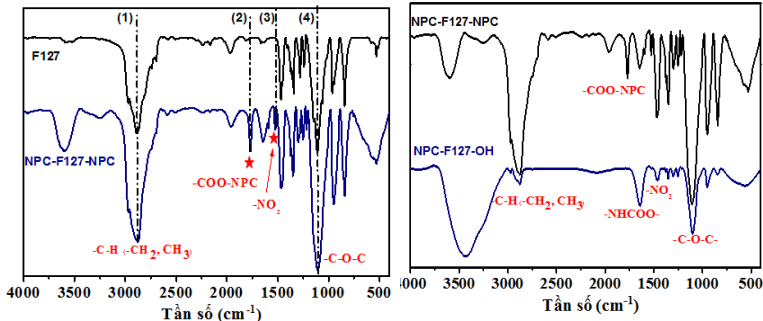
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả tổng hợp và khảo sát nanogel GP-F127

3.1.1. Kết quả xác định thành phần, cấu trúc các copolymer GP-F127

3.1.1.1. Kết quả phân tích phổ FT-IR và ¹H-NMR của sản phẩm trung gian NPC-F127-NPC và NPC-F127-OH

a. Kết quả phân tích phổ FT-IR của NPC-F127-NPC và NPC-F127-OH



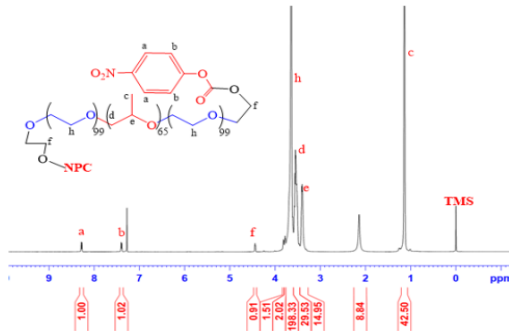
Hình 3.1. Phổ FT-IR của NPC-F127-NPC

Hình 3.2. Phổ FT-IR của NPC-F127-OH

Phổ FT-IR góp phần khẳng định thực hiện thành công phản ứng hoạt hóa pluronic F127 (hình 3.1). Dải hấp thụ đặc trưng nhóm $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_3$ $2883,43 \text{ cm}^{-1}$ (1) trong F127. Nhóm $-\text{NO}_2$ liên kết trực tiếp với nhân thơm trên phân tử NPC xuất hiện tại số sóng $1593,77 \text{ cm}^{-1}$ (3) và có sự dịch chuyển dao động xuất hiện peak $1769,58 \text{ cm}^{-1}$ (2), đây là dao động hóa trị liên kết $-\text{C}=\text{O}$ của nhóm ester do sự hình thành liên kết ester giữa pluronic F127 với NPC tạo sản phẩm NPC-F127-NPC.

Phổ FT-IR của NPC-F127-OH có tín hiệu mới tại $1643,35 \text{ cm}^{-1}$, do sự thay thế một phần gốc *p*-nitrophenyl chloroformate bằng 3-amino-1-propanol thông qua nối ureathan ($-\text{NHCOO}-$), điều này chứng tỏ đã tổng hợp thành công sản phẩm NPC-F127-OH.

b. Kết quả phân tích $^1\text{H-NMR}$ của NPC-F127-NPC và NPC-F127-OH



Hình 3.3. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của NPC-F127-NPC

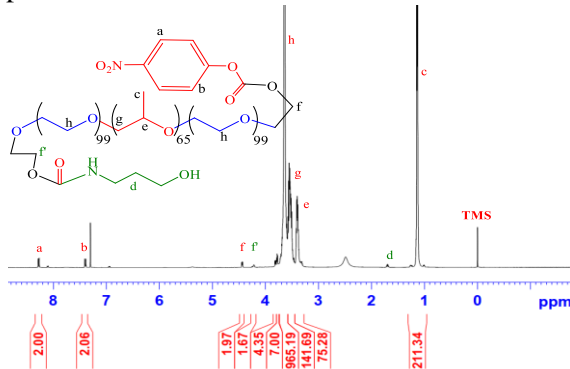
Mũi đôi ở $\delta = 7,39 \text{ ppm}$ và $\delta = 8,28 \text{ ppm}$ chứng tỏ sự có mặt của proton H ở vị trí liên kết ($-\text{CH}$) trên vòng benzen của NPC.

Mũi đa tại $\delta = 4,44 \text{ ppm}$ là proton H trên dây PEO liên kết trực tiếp với phần NPC ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{NPC}$). Tín hiệu này chỉ xuất hiện khi pluronic được hoạt hóa bằng NPC.

Mũi đặc trưng ở vị trí $\delta = 3,62$ ppm chứng tỏ sự có mặt của proton H trên dây PPO ở vị trí liên kết với nhóm (-CH₂-CH-).

Mũi đặc trưng ở vị trí 3,2 - 3,5 chứng tỏ sự có mặt của proton H trên PPO ở vị trí (-CH₂, -CH).

Mũi đơn ở vị trí $\delta = 1,14$ ppm chứng tỏ sự có mặt của proton H trên dây PPO ở vị trí liên kết với nhóm (-CH₃). Chứng tỏ NPC-F127-NPC được tổng hợp.

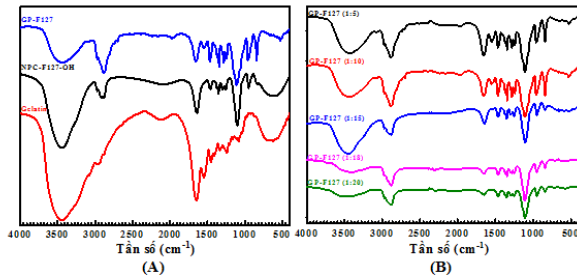


Hình 3.4. Phổ ¹H-NMR của NPC-F127-OH

Hình 3.4 chứng minh một nhóm NPC trên NPC-F127-NPC đã được khóa thành công. Trên NPC-F127-NPC còn xuất hiện tín hiệu cộng hưởng ở $\delta = 4,44$ ppm là proton H trên dây PEO ở vị trí liên kết với nhóm (-CH₂-O-NPC) dịch chuyển một phần đáng kể về vùng $\delta = 4,22$ ppm do sự thay thế một đầu NPC bằng 3-amino-1-propanol, thể hiện proton H trên dây PEO liên kết trực tiếp với nhóm (-O-NH-). Độ thế 3-amino-1-propanol càng cao, cường độ tín hiệu ở $\delta = 4,22$ ppm sẽ càng tăng. Mũi ở $\delta = 1,70 - 2,2$ ppm là của proton H trên C bão hòa không liên kết trực tiếp với N nằm trong nhóm 3-amino-1-propanol (-CO-NH-CH₂-CH₂-), khẳng định 1 đầu NPC được thay thế bởi 3-amino-1-propanol.

3.1.1.2. Kết quả phân tích phổ FT-IR và $^1\text{H-NMR}$ của GP-F127

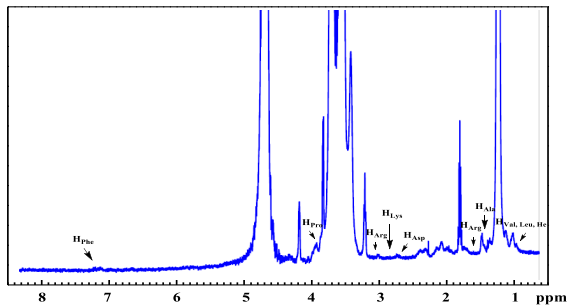
a. Kết quả phân tích phổ FT-IR của GP-F127



Hình 3.5. Phổ FT-IR của Gelatin và GP-F127(A) và các tỷ lệ GP-F127 (B)

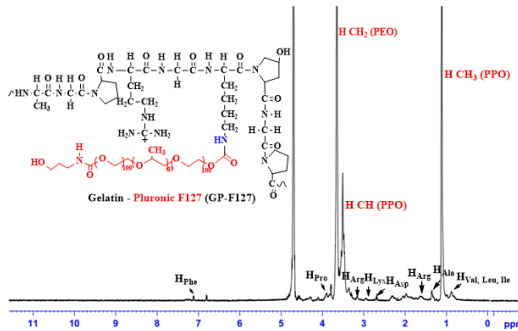
Hình 3.5 có các đặc trưng: ở 3567 cm^{-1} là dao động hóa trị $-\text{OH}$ trên gelatin; $\text{HNC}=\text{O}$ ở 1690 cm^{-1} , dao động giãn của liên kết $\text{C}-\text{O}$ và dao động uốn $\text{C}-\text{H}$ vòng thơm ở 1233 cm^{-1} và 1030 cm^{-1} , dao động uốn ngoài mặt phẳng $\text{C}-\text{H}$ vòng thơm ở 876 cm^{-1} và 712 cm^{-1} . GP-F127 có những mũi hấp thụ tại vùng $1297,96 - 1659,05\text{ cm}^{-1}$ đặc trưng cho dao động của các amide bậc 1, 2, 3 trên chuỗi gelatin, các tín hiệu này không xuất hiện trong phổ FT-IR của NPC-F127-OH, do phản ứng được tạo thành từ nhóm $(-\text{NH}_2)$ trên mạch gelatin và nhóm $(-\text{C}=\text{O})$ của sản phẩm trung gian NPC-F127-OH khi tổng hợp GP-F127. Dữ liệu khẳng định F127 đã được ghép thành công vào mạch phân tử gelatin.

b. Kết quả phân tích $^1\text{H-NMR}$ của GP-F127



Hình 3.6: Phổ $^1\text{H-NMR}$ của gelatin

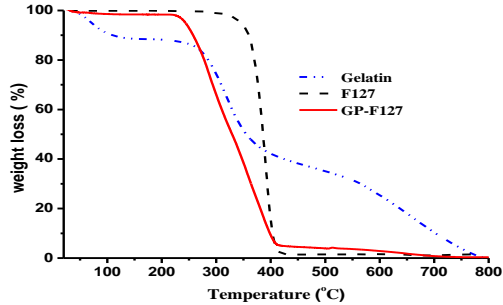
Tín hiệu đặc trưng các amino acid trong gelatin: tín hiệu 4,58 ppm của (-CH-, proline); tín hiệu 4,27 ppm của (-CH-, hydroxyproline); tín hiệu 3,88 ppm (-CH-, alanine); tín hiệu 1,34 ppm của (-CH₃, alanine); tín hiệu 3,57 ppm của (-CH₂-, glycine); tín hiệu 2,23 ppm của (-CH₂-, glutamic acid); tín hiệu 1,60 ppm của (-CH₂-, arginine); tín hiệu 3,14 ppm của nhóm (-CH₂-, phenylalanine); tín hiệu 7,20 ppm, 7,23 ppm và 7,29 ppm của (-CH-, phenylalanine).



Hình 3.7. Phổ ¹H-NMR của GP-F127

Mũi đơn ở 4,8 ppm (proton vị trí aromatic carbon của gelatin), các mũi đặc trưng khác ở vị trí 0,8 – 4,6 ppm (proton của các nhóm alkyl gelatin), tín hiệu 7,23 – 7,29 ppm cho thấy có proton liên kết với carbon vòng benzen của phenylalanine và một số proton khác của các acid amin trong gelatin (hình 3.7). Proton phần PPO của F127 (-CH₃) ở vị trí 1,08 ppm, (-CH₂) phần PEO ở vị trí 3,6 ppm) cũng xuất hiện trong phổ. Bên cạnh đó, có sự triệt tiêu các mũi tín hiệu của p-NPC ở vị trí 7,39 và 8,28 ppm (hình 3.4), phổ ¹H-NMR của NPC-F127-OH) đã chứng tỏ có sự thay thế đầu NPC bởi nhóm amin bậc I của gelatin tạo thành copolymer GP.

3.1.1.3. Kết quả phân tích TGA của GP-F127



Hình 3.8. Kết quả TGA của F127, gelatin và các copolymer ghép GP-F127

Sự suy giảm khối lượng của gelatin nguyên chất xảy ra ở ba giai đoạn (hình 3.8). Khoảng nhiệt độ 120 – 140 °C, được giải thích do sự mất nước (dạng tự do) vì cấu trúc phân tử gelatin chứa nhiều nhóm –OH, =O của acid cacboxylic ưa nước. Khoảng nhiệt độ còn lại 200 – 420 °C, 500 – 800 °C do cấu trúc không gian ba chiều (3D) bị phá vỡ kết hợp quá trình phân hủy mẫu bởi nhiệt. Đường TGA của các copolymer ghép có đoạn cuối cao hơn so với pluronic nguyên chất, cho thấy gelatin góp phần làm tăng tính ổn định của cấu trúc copolymer.

Hiệu suất phản ứng ghép gelatin-pluronic được tính bằng tỷ lệ phần trăm trọng lượng suy giảm mẫu copolymer tổng hợp (GP-F127) tại điểm 420 °C khi pluronic đã bị phân hủy hoàn toàn cùng với một lượng gelatin, lượng mẫu còn lại và tiếp tục bị phân hủy ở nhiệt độ cao hơn là của gelatin nguyên chất.

3.1.1.4. Kết quả phân tích giá trị CMC của GP-F127

Giá trị CMC được xác định bằng cách sử dụng iodine đóng vai trò như đầu dò kỵ nước. Iodine được hòa tan trong dung dịch sẽ tham gia vào môi trường kỵ nước của pluronic F127 gây ra sự dịch chuyển I_3^- thành I_2 từ KI dư có trong dung dịch. CMC được tính bằng cách vẽ cường độ hấp thụ của I_2 so với log của nồng độ polymer (% wt).

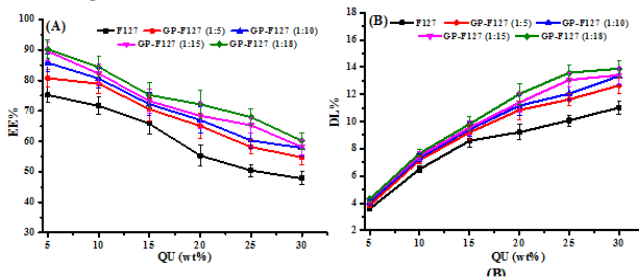
3.1.1.5. Kết quả phân tích thế Zeta và kích thước hạt của GP-F127

Kết quả TEM của micelle F127 từ $24,5 \pm 7,82$ nm, có dạng hình cầu. Kích thước trung bình của các nanogel GP-F127 từ 58-206 nm (theo TEM), lớn hơn so với kích thước của micelle F127. Kết quả DLS của các nanogel GP-F127 từ 68-285 nm, nhỏ hơn nhiều kích thước micelle F127. Kích thước nanogel đo bằng DLS lớn hơn TEM do sự hydrat hóa của PEO (F127) trong nước làm cấu trúc nanogel tăng đáng kể. Kích thước hạt của GP-F127 giảm dần khi tăng tỷ lệ ghép vì càng nhiều F127 vùng kỵ nước càng lớn tương tác tĩnh điện giữa gelatin và pluronic F127 càng mạnh, do đó hệ nanogel sẽ tụ lại với nhau làm cho kích thước tròn, nhỏ.

3.1.2. Kết quả tổng hợp nanogel GP-F127 mang QU và PTX

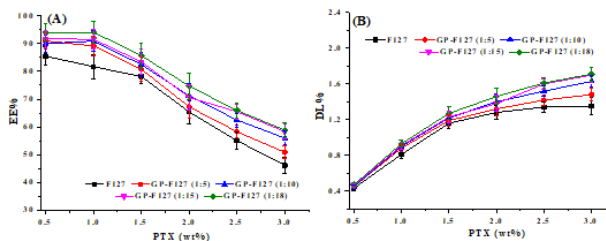
3.1.2.1. Kết quả tổng hợp nanogel GP-F127 mang QU

Pluronic F127, các copolymer GP-F127 ở các tỷ lệ khác nhau đều cho giá trị EE giảm và DL tăng dần khi tăng nồng độ QU, giá trị EE và DL của GP-F127 (1:18) luôn lớn nhất, ví dụ, EE đạt hơn 85%, DL đạt gần 8% ở giá trị nồng độ của QU là 10% wt.



Hình 3.14. Kết quả mang QU vào F127 và GP-F127

3.1.2.2. Kết quả tổng hợp nanogel GP-F127 mang PTX



Hình 3.15. Kết quả mang PTX vào F127 và GP-F127

(EE: Hiệu quả mang PTX (A) và DL: Hiệu suất tải PTX (B))

Giá trị EE giảm dần, DL tăng dần khi tăng nồng độ PTX trong khoảng 0,5 – 3%, cho thấy khi lượng pluronic F127 được ghép vào gelatin càng nhiều sẽ tạo ra tương tác kỵ nước trên phân tử GP-F127 càng lớn làm cho kết quả mang PTX cao hơn so với pluronic F127, cụ thể: GP-F127 (1:18) > GP-F127 (1:15) > GP-F127 (1:10) > GP-F127 (1:5) > F127.

3.2. Kết quả tổng hợp và khảo sát nanogel GP-P123, GP-F87, GP-F68 so sánh với GP-F127

3.2.1. Kết quả xác định thành phần, cấu trúc các copolymer GP-P123, GP-F87 và GP-F68

3.2.1.1. Kết quả phân tích phổ FT-IR và ¹H-NMR của sản phẩm trung gian NPC-P123-NPC, NPC-P123-OH, NPC-F87-NPC, NPC-F87-OH, NPC-F68-NPC, NPC-F68-OH

Phổ FT-IR, ¹H-NMR của NPC-P123-NPC, NPC-P123-OH, NPC-F87-NPC, NPC-F87-OH, NPC-F68-NPC, NPC-F68-OH cho kết quả tương tự với NPC-F127-NPC và NPC-F127-OH.

3.2.1.2. Kết quả phân tích phổ FT-IR và ¹H-NMR của GP-P123, GP-F87 và GP-F68

Phổ FT-IR, của GP-P123, GP-F87, GP-F68, ¹H-NMR (GP-P123) cho kết quả tương tự với GP-F127.

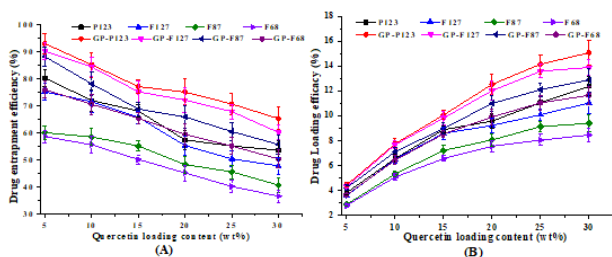
3.2.1.3. Kết quả phân tích TGA của GP-P123, GP-F87 và GP-F68

Kết quả không có sự khác biệt giữa các pluronic nguyên chất trong phân tích nhiệt TGA. Sự có mặt của Ge đã giúp tăng tính ổn định nhiệt của pluronic, làm cho hệ GP có nhiệt độ phân hủy cao hơn pluronic nguyên chất. Kết quả TGA chỉ ra rằng nhiệt độ phân hủy nhiệt của các pluronic là khoảng dưới 420 °C trong khi GP và Ge nguyên chất là khoảng trên 550 – 800 °C.

3.2.1.4. Kết quả phân tích giá trị CMC/CGC của GP-P123, GP-F127, GP-F87 và GP-F68

Tỉ lệ chiều dài chuỗi ưa nước và kỵ nước trong cấu trúc của copolymer ghép liên quan đến giá trị CGC, khi chiều dài chuỗi kỵ nước càng tăng thì giá trị CGC sẽ càng giảm, cấu trúc của copolymer GP-P123 có chiều dài chuỗi PPO kỵ nước của pluronic P123 lớn nhất dẫn đến làm tăng tương tác kỵ nước trong cấu trúc của copolymer ghép, và kết quả làm cho giá trị CMC càng giảm.

3.2.2. Kết quả tổng hợp nanogel GP-P123, GP-F127, GP-F87 và GP-F68 mang QU



Hình 3.21. Kết quả mang QU vào pluronic và GP

(EE: Hiệu quả mang QU (A) và DL: Hiệu suất tải QU (B))

Hiệu quả mang QU của các nanogel GP-P123, GP-F127, GP-F87 và GP-F68 tăng tương ứng với tăng tỉ lệ ghép pluronic. HLB càng nhỏ tương ứng với sự tăng tương tác kỵ nước trên chất mang GP-P123 > GP-F127 > GP-F87 > GP-F68.

3.2.3. So sánh kết quả phân tích các nanogel GP-P123, GP-F127, GP-F87 và GP-F68 mang QU

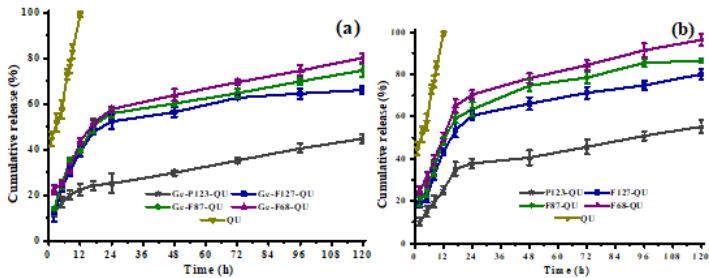
Kích thước hạt GP-QU tăng dần theo chiều tăng của giá trị CGC của GPs, tăng từ 40 nm đến 120 nm. GP-P123 có kích thước TEM nhỏ nhất, phân bố nhiều nhất tại giá trị $42 \pm 2,51$ nm, tiếp theo là GP-F127 với giá trị phân bố tại $64 \pm 3,72$ nm, GP-F87 có kích thước $87 \pm 5,29$ nm và GP-

F68 cho kích thước lớn nhất với giá trị phân bố lớn nhất tại $122 \pm 2,93$ nm. Các hạt nanogel với kích thước dưới 100 nm mở ra tiềm năng ứng dụng dẫn chuyển thuốc trong cơ thể vì chúng có thể tránh bị đào thải ở thận (dưới 10 nm), hoặc tránh bị bắt giữ ở gan (lớn hơn 100 nm).

3.2.4. Khảo sát khả năng nhả chậm QU từ các nanogel GP-P123, GP-F127, GP-F87 và GP-F68

3.2.4.1. Khả năng nhả chậm QU từ các nanogel GP

Sau 12 giờ khảo sát, lượng QU sử dụng ở dạng tự do giải phóng tới 75,65% và giải phóng hoàn toàn chỉ sau 24 giờ. Trong khi đó các mẫu pluronic và GP khảo sát cùng thời gian cho thấy tốc độ nhả QU chậm hơn rất nhiều so với mẫu QU tự do.



Hình 3.23. Kết quả giải phóng của QU từ hệ nanogel GP-QU

Mẫu GP-P123 có tốc độ giải phóng QU chậm nhất, nhanh nhất là GP-F68, kết quả này phù hợp với lập luận về giá trị HLB và CMC của các pluronic, P123 có HLB thấp nhất, CMC nhỏ nhất nên khả năng nang hóa cao và tốc độ giải phóng chậm nhất.

3.2.4.2. Động học giải phóng QU từ các nanogel GP

Các mẫu GP đều có kiểu giải phóng QU giống với P123, giải phóng theo dạng hình cầu liên quan đến Fickian. Động học giải phóng QU cho

thấy cơ chế giải phóng QU từ các hệ nanogel. Đây là tiền đề quan trọng cho các nghiên cứu sâu hơn về tiền lâm sàng và *in vivo* trên động vật.

3.2.5. So sánh khả năng ức chế tế bào ung thư của vật liệu nanogel GP-P123 và GP-F127 mang QU

QU được mang bởi vật liệu GP-P123 luôn có khả năng ức chế mạnh hơn so với GP-F127. Giá trị IC_{50} giảm khi QU khi được nang hóa trong nanogel GP-P123, cụ thể, giá trị IC_{50} đối với tế bào MCF7 là $34,08 \pm 2,62 \mu\text{M}$ và tế bào HeLa là $45,83 \pm 1,13 \mu\text{M}$. Do đó, có thể khẳng định đã có sự ảnh hưởng tích cực của vật liệu mang đến khả năng ức chế tế bào ung thư của quercetin. Điều này được giải thích do gelatin với cấu trúc amin có tương tác tốt với màng tế bào, giúp bảo vệ hạt nanogel vượt qua được rào chắn của màng tế bào tốt hơn, xâm nhập vào nội bào.

3.3. Kết quả khảo sát nanogel GP-P123 ở các tỷ lệ ghép khác nhau

3.3.1 Kết quả phân tích thế Zeta và kích thước hạt của nanogel GP-P123 ở các tỷ lệ ghép khác nhau

Các hạt nanogel thu được có dạng hình cầu với đường kính phân bố trong khoảng 40 – 55 nm (đo bằng kỹ thuật TEM) và kích thước hạt trung bình 50 – 79 nm (đo bằng kỹ thuật DLS) ở 25 °C. Kích thước hạt nanogel GP-P123 lớn hơn so với kích thước của micelle pluronic P123 tinh khiết ($8,34 \pm 3,67 \text{ nm}$), chỉ ra rằng P123 được ghép vào gelatin, ở nồng độ CMC các copolymer tự lắp ráp hình thành nanogel.

3.3.2. Kết quả tổng hợp nanogel GP-P123 mang thuốc PTX và QU

3.3.2.1. Kết quả tổng hợp nanogel GP-P123 mang QU

Giá trị EE và DL của vật liệu mang pluronic P123 nguyên chất và copolymer của nó với gelatin nang hóa QU được khảo sát. GP-P123 tỷ lệ ghép (1:4) có giá trị tối ưu nhất, phù hợp với thí nghiệm khảo sát kích thước hạt, thế Zeta và được giải thích là do cấu trúc của P123.

3.3.2.2. *Kết quả tổng hợp nanogel GP-P123 mang PTX*

Kết quả mang PTX thu được cũng có quy luật tương đồng với các kết quả mang QU được thực hiện, điều này góp phần củng cố vững chắc hơn những kết luận về vật liệu GP được tổng hợp theo quy trình của luận án. Và tỷ lệ GP-P123 (1:4) là tối ưu nhất trong các tỷ lệ khảo sát của P123.

3.4. **Kết quả tổng hợp và đánh giá nanogel FA-GP-P123**

3.4.1. *Kết quả phân tích phổ FT-IR và ¹HNMR của FA-GP-P123*

Phổ FT-IR, ¹HNMR khẳng định tổng hợp thành công FA-GP-P123.

3.4.2. *Kết quả phân tích đặc tính của vật liệu nanogel FA-GP-P123*

3.4.2.1. *Kết quả TGA của FA-GP-P123*

So sánh TGA của FA-GP-P123 so với GP-P123 là cơ sở khẳng định acid folic được gắn thành công vào cấu trúc của copolymer GP-P123.

3.4.2.2. *Kết quả CMC của FA-GP-P123*

Giá trị CGC của FA-GP-P123 là 0,0046 %wt, lớn hơn so với giá trị CMC của P123 nguyên chất là 0,0028 %wt, đặc biệt CGC của FA-GP-P123 thấp hơn so với GP-P123, chỉ ra rằng FA khi được ghép vào GP-P123 sẽ làm tăng phần kị nước của polymer dẫn đến làm giảm giá trị CMC của dung dịch mẫu. Giá trị CGC thấp cũng đồng nghĩa với khả năng mang thuốc kị nước cao.

3.4.2.3. *Kết quả tổng hợp nanogel FA-GP-P123 mang QU*

Giá trị EE và DL của nanogel GP-P123 có gắn folic acid (FA-GP-P123) nang hóa QU cũng tuân theo quy luật biến đổi giống với nanogel GP-P123, giá trị tối ưu nhất vẫn là tỷ lệ FA-GP-P123 (1:4). FA không ảnh hưởng tới khả năng mang QU của vật liệu và chỉ đóng vai trò hướng đích của vật liệu lên tế bào ung thư.

3.4.2.4. *Kết quả tổng hợp nanogel FA-GP-P123 mang PTX*

FA-GP-P123 mang PTX có sự tương đồng với GP-P123, giá trị EE giảm dần, DL tăng dần khi nồng độ PTX tăng trong khoảng 0,5 – 3%. Tỷ lệ Ge:P123 (1:4) cho kết quả tốt nhất.

3.5. Kết quả tổng hợp và đánh giá nanogel FA-GP-P123 mang thuốc PTX kết hợp QU (FA-GP-P123/PTX/QU) lên chuột mang khối u

3.5.1. Khả năng mang PTX kết hợp QU của nanogel FA-GP-P123

Copolymer FA-GP-P123 (1:4) ứng dụng mang kết hợp hai hoạt chất có khả năng chống ung thư là PTX và QU. FA-GP-P123/PTX/QU nang hóa được 88,57% QU và 98,67% PTX, mang lại tiềm năng lớn trong việc kết hợp hai hay nhiều loại thuốc vì hiệu quả nang hóa QU và PTX khi kết hợp không bị ảnh hưởng nhiều so với nang hóa QU hay PTX đơn lẻ.

3.5.2. Khảo sát khả năng nhả thuốc của FA-GP-P123/PTX/QU

3.5.2.1. Khả năng nhả chậm thuốc từ các nanogel FA-GP-P123

QU trong nanogel FA-GP-P123/QU phóng thích lượng lớn hơn so với FA-GP-P123/PTX/QU. PTX trong nanogel FA-GP-P123/PTX/QU giải phóng rất nhanh trong khi QU nhả chậm, chỉ khoảng 60% ở pH = 5,5 và 50% ở pH = 7,4. Kết quả phóng thích PTX của vật liệu FA-GP-P123 mang đơn và đa thuốc, cho thấy tiềm năng ứng dụng vật liệu FA-GP-P123 trong lĩnh vực y sinh.

3.5.2.2. Động học giải phóng thuốc từ nanogel FA-GP-P123

Mẫu FA-GP-P123/PTX/QU (pH = 5,5 và pH = 7,4) có n từ 0,2188 – 0,3462 cho thấy cơ chế giải phóng là sự khuếch tán Fickian.

3.5.3. Kết quả đánh giá in vitro hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư của nanogel FA-GP-P123 mang thuốc

3.5.3.1. Kết quả đánh giá in vitro tính tương thích sinh học của nanogel GP-P123

Các kết quả kiểm tra khả năng sống của tế bào và nhuộm dựa trên hình thái học cho thấy GP-P123 là vật liệu mang thuốc tiềm năng mà không có bất kỳ tác dụng phụ nào.

3.5.3.2. Kết quả đánh giá in vitro hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư MCF-7 của nanogel FA-GP-P123 mang PTX và QU

Giá trị khảo sát cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, IC_{50} của GP-P123/PTX/QU là $1,22293 \pm 0,12684 \mu\text{M}$ trong khi IC_{50} của FA-GP-P123/PTX/QU là $0,72783 \pm 0,11647 \mu\text{M}$ ($P=0,0078 < 0,01$), điều này khẳng định vai trò tích cực của tác nhân hướng đích FA trong cấu trúc vật liệu FA-GP-P123.

3.5.3.3. Kết quả đánh giá in vitro hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư HeLa của nanogel FA-GP-P123 mang PTX và QU

Khi có tác nhân hướng đích FA, giá trị IC_{50} của vật liệu mang hai loại thuốc FA-GP-P123/PTX/QU giảm xuống còn khoảng 38,0 nM so với GP-P123/PTX/QU, khoảng 47,0 nM. Điều này chứng minh hiệu quả hướng đích của FA trong vật liệu mang.

3.5.4. Kết quả đánh giá in vivo hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư của nanogel FA-GP-P123/PTX/QU

Nghiệm thức nanogel FA-GP-P123 mang kết hợp PTX và QU, thể tích khối u giảm tới $94,20 \pm 5,9\%$ sau 14 ngày thử nghiệm, đồng thời một con trong nhóm có khối u bị triệt tiêu sau 14 ngày. Vùng đuôi của chuột (nơi chích thuốc) không có biểu hiện sưng viêm hay hoại tử như 2 nghiệm thức thuốc tự do. Kết quả thí nghiệm cho thấy, vật liệu nanogel FA-GP-P123/PTX/QU có thể góp phần tăng hiệu quả tiêu diệt khối u và giảm đáng kể tác dụng phụ gây độc của thuốc. Hơn thế nữa, khi điều trị bằng hệ nanogel FA-GP-P123/PTX/QU giúp chuột hồi sức nhanh hơn so với khi sử dụng thuốc tự do.

KẾT LUẬN

Trải qua quá trình nghiên cứu, luận án đã đạt được các kết quả sau:

1. Tổng hợp thành công các vật liệu ứng dụng dẫn truyền thuốc kích thước hạt nano từ gelatin ghép pluronic nhằm kết hợp đặc tính của hai nguyên liệu này. Nanogel GP-P123 và FA-GP-P123 là các vật liệu mang mới, gắn thành công tác nhân hướng đích folic acid chưa được nghiên cứu trước đây. Nanogel tổng hợp được đánh giá cấu trúc bằng các phương pháp $^1\text{H-NMR}$, FT-IR, TGA, CMC/CGC, DLS, TEM.

2. Nanogel GP tổng hợp (Ge:P123, tỷ lệ 1:4, Ge:F127, tỷ lệ 1:18) mang thuốc QU đạt từ 2,85 đến 13,29% wt, mang PTX đạt từ 0,5 đến 2%wt. Nanogel GP-P123 ở tỷ lệ ghép 1:4 của gelatin-pluronic P123 có khả năng mang QU và PTX cao nhất, phù hợp với nhận định về đặc tính của vật liệu như giá trị CMC/CGC, thế Zeta, các đặc tính thuận lợi được tạo ra khi kết hợp ghép gelatin với pluronic.

3. Nang hóa thành công kết hợp hai loại thuốc PTX và QU lên nanogel hướng đích FA-GP-P123. So sánh giữa hai vật liệu nanogel GP-P123 và FA-GP-P123 với cùng tỷ lệ ghép Ge:P123 là 1:4, cho thấy vật liệu FA-GP-P123 có khả năng mang PTX tốt hơn.

4. Nanogel GP-P123 và FA-GP-P123 cùng tỷ lệ ghép Ge:P123 (1:4) mang QU và PTX có tốc độ giải phóng thuốc chậm hơn nhiều so với mẫu QU và PTX dạng tự do (đôi chứng) nhờ các phân tử thuốc kỵ nước được nang hóa trong nhân – phần kỵ nước của hạt nano, đồng thời được bao bọc, tương tác tạo sự ổn định cấu trúc hạt của lớp vỏ gelatin. Ngoài ra, so sánh giữa 2 giá trị pH khảo sát cho thấy phần trăm thuốc QU và PTX giải phóng ra ở môi trường pH = 5,5 (giống pH môi trường ngoại bào của tế bào ung thư) lớn hơn so với môi trường pH = 7,4 (giống pH của

cơ thể người). Điều này góp phần nâng cao khả năng giải phóng thuốc hướng đích tới các tế bào ung thư.

5. Nanogel FA-GP-P123 (gắn FA) mang QU, PTX có khả năng ức chế sự phát triển của dòng tế bào MCF-7/Hela cao hơn so với QU và PTX được mang bởi nanogel GP-P123 tương ứng do trên bề mặt tế bào ung thư chứa nhiều các thụ thể folate, các hạt nano mang thuốc có gắn FA sẽ dễ dàng được hấp thụ vào các tế bào ung thư hơn. Nanogel FA-GP-P123 khi được ứng dụng mang kết hợp đồng thời hai loại thuốc là PTX và QU đã cho hiệu quả cao với thử nghiệm trên mô hình chuột nhắt trắng mang khối u dòng tế bào MCF-7 ghép dị loài từ người. Khối u có thể tích giảm đến $94,20 \pm 5,9\%$ sau 14 ngày thử nghiệm. Ngoài ra, PTX có độc tính giảm hơn nhiều so với PTX dạng tự do (đối chứng), chuột không xuất hiện triệu chứng sưng viêm và hoại tử ở vùng đuôi, nơi tiêm thuốc. Nanogel FA-GP-P123 mang đồng thời PTX, QU chưa được nghiên cứu và thử nghiệm trên động vật trước đây.

KIẾN NGHỊ

Sau khi luận án được thông qua, tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu này với các thí nghiệm tiến hành khảo sát khả năng mang các loại thuốc chống ung thư khác của các nanogel tổng hợp được nhằm đạt được hiệu quả tốt hơn.

Tiếp tục nghiên cứu trên chuột nude mice được cấy gene gây suy giảm miễn dịch (đây là mô hình đánh giá có độ ổn định và chính xác nhất) kết hợp đa thuốc chống ung thư trên các vật liệu nanogel tổng hợp được, nhằm tăng hiệu quả điều trị cũng như giảm độc tính của thuốc.

Nghiên cứu biến tính các copolymer ghép với các tác nhân hướng đích, nhằm tăng hiệu quả điều trị khối u của các loại thuốc chống ung thư kém tan trong nước.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. **Van Thoai, D.**, Nguyen, D. T., Nguyen, N. H., Nguyen, V. T., Doan, P., Nguyen, B. T., Le, V. T., Nguyen, N. T. & Quyen, T. N. Lipophilic effect of various pluronic-grafted gelatin copolymers on the quercetin delivery efficiency in these self-assembly nanogels. *Journal of Polymer Research*, 27(12), 1-12.,2020. (**IF: 3.097, Q2**)

2. Trung Nguyen Dinh, **Thoai Dinh Van**, Hang Dang Le, Nam Nguyen Dang, Bach, Long Giang, Truc Nguyen Cong, Bich Tram Nguyen Thi, Van Thu Le, Ngoc Quyen Tran, Dual interactions of amphiphilic gelatin copolymer and nanocurcumin improving the delivery efficiency of the nanogels, *Polymers*. 11(5), 814 (2019) (**IF 4.329, Q1**).