

Vật liệu hydrogel - Tính chất và tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực y sinh

Nguyễn Chí Thiện¹, Võ Văn Phước², Phạm Thị Đoàn Trinh^{2*}

¹Viện Nghiên cứu và Đào tạo Việt - Anh, Đại học Đà Nẵng

²Trường Đại học Bách khoa, Đại học Đà Nẵng

Ngày nhận bài 13/8/2019; ngày chuyển phản biện 16/8/2019; ngày nhận phản biện 17/9/2019; ngày chấp nhận đăng 7/10/2019

Tóm tắt:

Hydrogel là vật liệu có cấu trúc không gian ba chiều (3D) có khả năng tự hỗ trợ, trương nở trong nước, cho phép khuếch tán và gắn các phân tử cũng như tế bào. Gần đây, vật liệu này đã và đang thu hút sự chú ý với tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực y sinh như: trị liệu tế bào, chữa lành vết thương, tái tạo sụn, xương và giải phóng thuốc có kiểm soát. Điều này là do tính tương thích sinh học và sự tương đồng về tính chất vật lý của chúng với mô tự nhiên. Bài viết này nhằm đưa ra một cái nhìn tổng quan về hydrogel, cụ thể là lịch sử, tính chất của chúng cũng như một số ứng dụng của vật liệu này trong lĩnh vực y sinh.

Từ khóa: hydrogel, hydrogel thông minh, polyme sinh học, vật liệu sinh học.

Chỉ số phân loại: 3.5

Đặt vấn đề

Ngày nay, nhiều ngành khoa học ra đời bắt đầu từ sự liên kết của một số ngành khoa học riêng biệt và phát triển mạnh mẽ với những dấu ấn độc đáo, đem lại những ứng dụng mới mẻ phục vụ tối đa cho sự sống, sức khỏe con người. Trong các đối tượng nghiên cứu đáng quan tâm thì polyme y sinh dạng hydrogel là vật liệu thu hút được nhiều chú ý của các nhà khoa học.

Việc sử dụng các sản phẩm y tế từ vật liệu polyme y sinh dạng hydrogel trên thế giới nói chung và tại Việt Nam nói riêng có sự phát triển mạnh mẽ trong những năm gần đây. Đã có nhiều sản phẩm y tế sản xuất từ hydrogel được sử dụng và mang lại hiệu quả rất cao [1]. Tại Việt Nam, nhiều sản phẩm y tế xuất phát từ hydrogel như stent động mạch vành, khớp háng, hàng triệu stent các loại được sử dụng mỗi ngày, trong đó có không ít loại stent đặt trong cơ thể. Ngoài ra, còn có hàng trăm ngàn người mắc bệnh hiểm nghèo cần điều trị bằng phương pháp vận chuyển và truyền dẫn thuốc hiện đại sử dụng hydrogel.

Vì vậy, việc nghiên cứu và phát triển vật liệu hydrogel đang đặt ra rất nhiều thách thức cho khoa học thế giới và Việt Nam. Mục tiêu chính của bài viết này là xem xét một cách tổng quan vật liệu hydrogel trên cơ sở đặc tính vật lý và hóa học của chúng cũng như khả năng áp dụng vật liệu này trong thực tế, đặc biệt là trong ngành y sinh. Từ đó, đưa ra nhận xét về tiềm năng ứng dụng cùng với các thách thức của hydrogel tại thị trường Việt Nam.

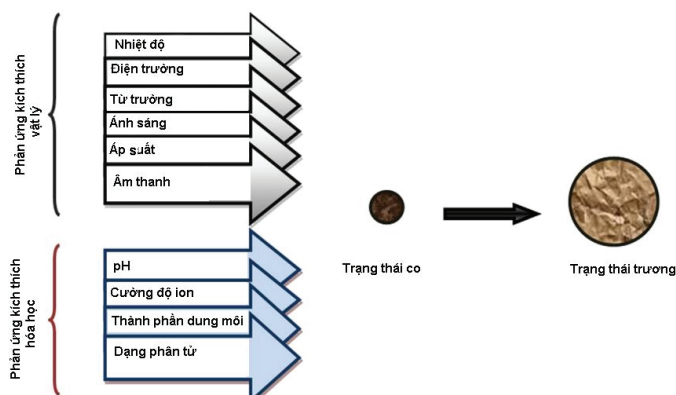
Tổng quan

Vật liệu hydrogel

Hydrogel được định nghĩa là các polyme ưa nước có cấu trúc

không gian ba chiều, có thể trương trong nước mà không tan (trong thời gian ngắn) [2], có khả năng hấp thụ lượng nước lớn gấp hàng nghìn lần khối lượng khô của chúng. Tính chất hấp thụ nước của hydrogel khiến chúng trở nên có ích trong những ứng dụng thực tế. Nhiều vật liệu dạng gel mới, với rất nhiều mục tiêu đã được phát triển và thử nghiệm trong các lĩnh vực kỹ thuật khác nhau (môi trường, điện tử, y sinh, sinh học...).

Hydrogel được phân loại thành gel đáp ứng hoặc không đáp ứng kích thích. Những hydrogel chỉ trương khi tiếp xúc môi trường nước được gọi là gel không đáp ứng. Trong khi đó, gel đáp ứng kích thích (hình 1) được coi là các hydrogel “thông minh” bởi chúng phản ứng lại những thay đổi đột ngột trong môi trường [2]. Các hệ thống hydrogel thông minh với các đáp ứng hóa học và cấu trúc khác nhau thể hiện khả năng đáp ứng với các kích thích bên ngoài bao gồm: nhiệt độ, pH, nồng độ ion, ánh sáng, từ trường,



Hình 1. Hydrogel trương nở ứng với thay đổi của môi trường.

*Tác giả liên hệ: Email: trinh.pham@dut.udn.vn

Hydrogel materials - properties and potential biomedical applications

Chi Thien Nguyen¹, Van Phuoc Vo²,
Thi Doan Trinh Pham^{2*}

¹The VNUK Institute for Research and Executive Education,
Danang University

²University of Science and Technology, Danang University

Received 13 August 2019; accepted 7 October 2019

Abstract:

Hydrogels are three-dimensional polymeric networks that are capable of self-supporting, swelling in water, allowing the diffusion and attachment of molecules and cells. Recently, hydrogels have been of great interest to many researchers due to their wide applications in biomedical fields including cellular therapeutics, wound healing, regeneration of cartilage/bone, and sustained drug releases. This is ascribed to the biocompatibility and similarity of hydrogels' properties to natural tissues. The review gives an overview of hydrogel materials in terms of history, properties as well as potential biomedical applications.

Keywords: biomaterial, biopolymer, hydrogel, smart hydrogel.

Classification number: 3.5

điện trường và hóa chất... Hydrogel thông minh thay đổi quá trình chuyển pha cấu trúc và khối lượng của chúng như là một phản ứng với các kích thích bên ngoài, dẫn đến tiềm năng to lớn cho các quan sát khoa học và cho các ứng dụng công nghệ tiên tiến khác nhau [3].

Hydrogel và các ứng dụng

Lịch sử: khái niệm hydrogel xuất hiện trong bài báo xuất bản năm 1894 của Lee, Kwon và Park [4], là một loại gel được làm bằng muối vô cơ [5]. Tuy nhiên, vật liệu mạng liên kết không gian đầu tiên mang đặc tính của một hydrogel điển hình là poly hydroxy ethyl methacrylate (pHEMA) được phát triển sau đó, vào năm 1960, với mục tiêu sử dụng trong các ứng dụng tiếp xúc vĩnh viễn với các mô bên trong bệnh nhân [6, 7]. Kể từ đó, số lượng nghiên cứu về hydrogel cho các ứng dụng y sinh bắt đầu tăng lên, đặc biệt là từ thập niên 70 [5]. Theo đề xuất của Buwalda và các cộng sự [6], lịch sử của hydrogel có thể được chia thành ba mảng lớn: i)

Thế hệ hydrogel đầu tiên bao gồm một loạt các quy trình liên kết ngang liên quan đến biến đổi hóa học của monomer hoặc polymer với một chất khơi mào; ii) Hydrogel thế hệ thứ hai có khả năng đáp ứng các kích thích cụ thể, chẳng hạn như sự thay đổi nhiệt độ, pH hoặc nồng độ của các phân tử cụ thể trong dung dịch [8]; iii) Thế hệ hydrogel thứ ba tập trung vào việc điều tra và phát triển các vật liệu phức tạp (ví dụ, tương tác PEG-PLA) [9, 10], các hydrogel được liên kết mạng không gian bởi các tương tác vật lý khác (ví dụ, cyclodextrin) [11, 12]. Với sự tiến bộ này trong khoa học, hydrogel nhanh chóng nhận được sự quan tâm ngày càng lớn. Kể từ khi công trình tiên phong của Dreifus và cộng sự vào năm 1960 [7] về hydrogel được công bố, vì đặc tính ưa nước và tiềm năng tương thích sinh học của chúng, hydrogel đã được các nhà khoa học vật liệu sinh học quan tâm trong nhiều năm [13-15].

Công trình quan trọng và có ảnh hưởng của Lim và Sun năm 1980 [16] đã chứng minh việc ứng dụng thành công các viên nang siêu nhỏ canxi alginate cho việc đóng gói tế bào. Sau đó, Yannas và cộng sự [17] đã kết hợp các polyme tự nhiên như collagen và sụn cá mập vào hydrogel để sử dụng làm xương nhân tạo. Hydrogel nguồn gốc từ polyme tự nhiên lần tổng hợp tiếp tục được quan tâm để đóng gói các tế bào và gắn dây nhất, chúng trở nên đặc biệt hấp dẫn đối với lĩnh vực mới của kỹ thuật mô tế bào, được xem như là mạng cấu trúc dùng để sửa chữa và tái tạo nhiều loại mô và các cơ quan của cơ thể [17].

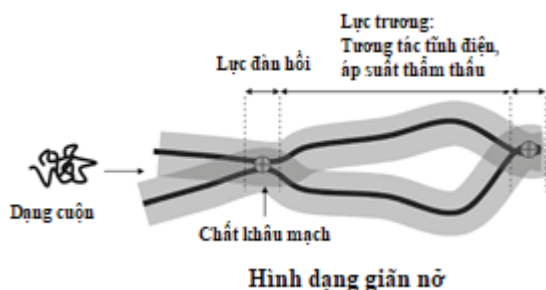
Tính chất của hydrogel: khả năng trương trong nước dưới những điều kiện sinh học khiến hydrogel trở thành vật liệu lý tưởng sử dụng trong vận chuyển thuốc, cố định protein, peptit cũng như các hợp chất sinh học khác. Do có hàm lượng nước cao nên các gel này giống tế bào sống tự nhiên hơn bất kỳ vật liệu sinh học tổng hợp nào khác [18]. Các mạng lưới này có cấu trúc khâu mạch không tan cho phép cố định các tác nhân hoạt động hay các phân tử sinh học một cách hiệu quả và cho phép giải phóng chúng theo một cách riêng, dẫn đến hydrogel có nhiều ứng dụng khác nhau.

- Tính chất cơ lý: đối với những ứng dụng không phân hủy sinh học, điều quan trọng là chất mang nền gel phải duy trì được tính bền vững cơ học và vật lý, bởi vậy độ bền cơ học của gel là chỉ tiêu quan trọng khi thiết kế một hệ điều trị. Độ bền của vật liệu có thể tăng cường nhờ bổ sung các tác nhân tạo lưới, comonomer cũng như tăng mức độ khâu mạch. Tuy nhiên, cần xác định một mức độ khâu mạch tối ưu, do mức độ khâu mạch quá cao thì sẽ dẫn đến tính giòn hoặc ít đàn hồi. Tính đàn hồi của gel cũng rất quan trọng để tạo ra độ mềm dẻo của các mạch tạo lưới, thuận lợi cho quá trình di chuyển của các tác nhân có hoạt tính sinh học. Bởi vậy, việc cân bằng giữa độ vững chắc hệ gel và độ mềm dẻo là cần thiết để sử dụng các vật liệu này một cách phù hợp [19].

- Tính chất tương hợp sinh học: một đặc điểm quan trọng của vật liệu tổng hợp như hydrogel là khả năng thiết kế tạo ra các tương hợp sinh học và không độc để trở thành một polyme y sinh khả dụng. Hầu hết các polyme được sử dụng cho ứng dụng y sinh đều phải trải qua những thử nghiệm về độc tế bào và độc tính in-vivo. Bởi vậy, việc đánh giá khả năng gây độc của tất cả các loại vật liệu sử dụng để tạo gel là một phần không thể thiếu nhằm xác

định tính phù hợp của gel cho những ứng dụng sinh học [20].

- Tính chất trương: khả năng trương của một hydrogel có thể được xác định là khoảng không gian bên trong mạng hydrogel có sẵn để chứa nước. Tuy nhiên, nền tảng cơ bản để xác định hydrogel trương bắt đầu với các lực tương tác polyme-nước. Về tổng thể, 3 lực: tương tác polyme-nước, tĩnh điện, và thẩm thấu có tác động làm mở rộng mạng hydrogel. Hydrogel trương, theo định nghĩa, là khả năng hòa tan hạn chế. Nhìn theo cách khác, độ hòa tan không giới hạn của một hydrogel được ngăn ngừa bằng các lực đàn hồi, có nguồn gốc từ các mạng liên kết chéo. Sự cân bằng của hai lực khác nhau này xác định độ cân bằng trương của hydrogel [20], như thể hiện trong hình 2.



Hình 2. Lực trương trong hydrogel.

Từ phòng thí nghiệm tới áp dụng thực tế: hydrogel, đặc biệt là hydrogel thông minh nhạy với môi trường có rất nhiều ứng dụng quan trọng trong nông nghiệp, công nghệ sinh học và y tế.

- Tã dùng một lần: ứng dụng này dựa trên ái lực nhiệt động lực học của hydrogel đối với nước. Hydrogel được dùng trong tã siêu hấp phụ có đặc tính khô ngay sau khi hấp phụ một lượng đáng kể chất lỏng. Hầu hết sản phẩm tã thấm chứa các công thức khác nhau của natri polyacrylate [18-20]. Trong hai thập kỷ qua, nhờ có sản phẩm này nên đã giảm được khá nhiều bệnh da liễu liên quan đến việc tiếp xúc kéo dài với các mô ướt.

- Trong nông nghiệp: hydrogel siêu hấp thụ nước có thể dự trữ một lượng nước rất lớn trong một thời gian dài, do vậy nó làm giảm tỷ lệ chết và giảm công sức chăm sóc đối với thực vật. Hơn nữa, việc giữ một lượng nước lớn trong một thời gian dài còn có ý nghĩa quan trọng trong việc trồng cây ở những vùng khô hạn, vận chuyển cây đi xa, các hydrogel siêu hấp thụ nước còn có khả năng cải tạo đất trồng. Khi trương, hydrogel làm gãy một phần cấu trúc của đất sét nặng, do đó làm tăng quá trình lưu thông và thoát nước. Ngoài ra, hydrogel cũng có thể trương lên cực đại nhằm mục đích giữ nước hoặc thoát nước nhanh chóng [21].

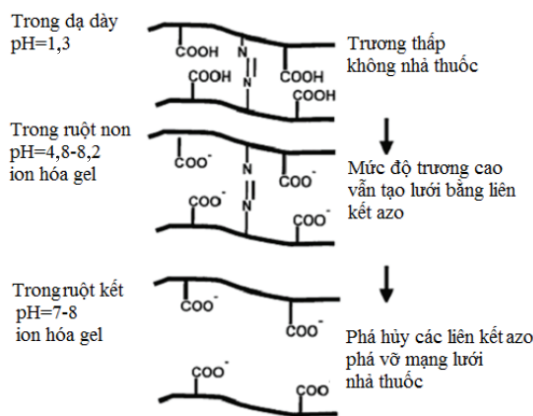
- Trong y tế: hydrogel được ứng dụng trong nhiều phương pháp điều trị quan trọng như dẫn thuốc qua miệng, đường tiêu hóa, dẫn thuốc chữa da và qua da. J.Y. Fang và cộng sự đã phát triển các hydrogel cationic với tính chất trương và nhả thuốc nhạy pH để vận chuyển kháng sinh trong môi trường axit của dạ dày [22]. Các nghiên cứu gần đây cũng đã quan sát được sự tăng tính hiệu dụng của propanol trong quá trình chuyển hoá qua gan lần đầu nhờ thêm một số hợp chất polyme dính nhầy vào các viên đặt tạo gel nhiệt

trên cơ sở poloxamer [23]. Các công thức hydrogel để vận chuyển thuốc chống ung thư dưới da cũng đã được đề xuất [24].

Ứng dụng của hydrogel thông minh

Hydrogel có thể biến đổi trạng thái nhờ thay đổi cấu trúc của gel đáp ứng với kích thích khác nhau của môi trường và còn được gọi là hydrogel thông minh [25, 26]. Nhiều kích thích vật lý và hóa học đã được áp dụng để gây ra các đáp ứng khác nhau của hệ hydrogel thông minh. Các kích thích vật lý bao gồm nhiệt độ, điện trường, thành phần dung môi, ánh sáng, áp suất, âm thanh và từ trường, trong khi các hệ kích thích hóa học và sinh hóa bao gồm pH, ion, nhận dạng phân tử... Các hydrogel thông minh cũng được sử dụng trong những ứng dụng khác nhau như làm cơ nhân tạo, van hóa học, cố định enzym vào tế bào, làm giàu dung dịch loãng trong quá trình tách sinh học [27, 28]. Hydrogel nhạy môi trường cũng là một vật liệu lý tưởng để phát triển các hệ vận chuyển thuốc tự điều chỉnh. Để phù hợp thì hydrogel nhạy môi trường cũng được phân loại theo kiểu kích thích.

Các hydrogel nhạy pH: kể từ khi những nghiên cứu đầu tiên về quá trình chuyển pha của các polyme nhạy pH được đưa ra, một số polyme nhạy pH đã được ứng dụng. Các hydrogel nhạy pH có thể được chia làm 2 loại chủ yếu sau: dạng cation và dạng anion. Các hydrogel dạng cation trương và nhả thuốc trong môi trường pH thấp của dạ dày. Có một quá trình tương tự của các hydrogel anion trong dạ dày và đó cũng là lý do tại sao quá trình nhả thuốc là tối thiểu. Khi hydrogel bắt đầu vận chuyển qua vùng đường ruột, mức độ trương tăng lên, do pH tăng, dẫn đến quá trình anion hóa của các nhóm cacboxyl. Nhưng sự tạo lưới của vòng thơm azo của các hydrogel có thể bị phá hủy chỉ bởi quá trình khử hóa azo được thực hiện bởi vi khuẩn của ruột kết như thể hiện trong hình 3 [29].



Hình 3. Sơ đồ giải thích quá trình dẫn thuốc tới ruột kết.

Hydrogel nhạy pH được sử dụng thường xuyên nhất để chế tạo các công thức kiểm soát việc giải phóng thuốc uống. Hydrogel nhạy cảm pH tham gia vào việc chế tạo các hệ thống giải phóng thuốc phân hủy sinh học [30, 31].

Các loại hydrogel này là tác nhân lý tưởng cho việc khoan vùng vị trí cung cấp các thuốc kháng sinh, chẳng hạn như amoxycillin và metronidazol trong dạ dày để điều trị helicobacter

pylori. Hydrogel nhạy pH được đặt bên trong viên nang hoặc chất mang silicone để điều chỉnh việc giải phóng thuốc khi hệ hydrogel bị ép. Hydrogel nhạy pH cũng được sử dụng làm cảm biến sinh học và các bộ chuyển mạch thăm thấu [32].

Hệ nhạy nhiệt-pH: nhiều loại hydrogel nhạy nhiệt và pH đã được tập trung nghiên cứu. Richter và cộng sự [31] đã nghiên cứu ra hạt nano-gel thông minh cho các ứng dụng y học có cấu trúc core-shell bao gồm phân tử polyoxa nhạy nhiệt cao như phần lõi và polyme acrylic nhạy pH như phần vỏ, tổng hợp bằng cách thêm acrylic axit hoặc các phụ gia của nó tới dung dịch nhũ tương của các hạt nano polyoxa, sức khí nitơ, để oxy, thêm chất tạo lưới. Một hydrogel thông minh, đồng đáp ứng môi trường với mức độ hút ẩm và mức độ trương cao, nguồn đáp ứng là giá trị của nhiệt độ và pH của môi trường xung quanh đã được tổng hợp từ axit 2-acrylamit-2-metyl propanesulfonic và NIPAM. Microgel của dioxyt NIPAM-metacrylic axit/kẽm có tính nhạy với nhiệt độ và pH, với tính hấp thụ đặc biệt các protein, có thể sử dụng để tách loại các protein. Các hydrogel nhạy nhiệt và pH của NIPAM và AAc đã được nghiên cứu. Yang và cộng sự [32] đã chỉ ra rằng, một loại gel nhạy nhiệt và pH, hóa rắn ở nhiệt độ trên 33°C và giãn ra nhanh ở pH trên 6.0 để hấp thụ nước.

Hydrogel nhạy cảm điện: hydrogel cảm ứng điện (nhạy cảm với tín hiệu điện) là loại hydrogel có tác động đáp ứng khi dòng điện chạy qua (trong khi hydrogel nhạy cảm pH thường là các polyme tích điện). Đặc điểm của hydrogel cảm ứng điện là khi đặt vào một điện trường, hydrogel sẽ có biến đổi trạng thái co hoặc trương. Dưới ảnh hưởng của điện trường, các hydrogel cảm ứng điện thường nhả trương hoặc uốn cong tùy thuộc vào hình dạng của gel và vị trí tương đối so với các điện cực. Hiện tượng uốn xảy ra khi trục chính của gel nằm song song (nhưng không tiếp xúc) với các điện cực, trong khi hiện tượng nhả trương xảy ra khi hydrogel nằm vuông góc với điện cực [33, 34].

Polyacrylamit thủy phân từng phần hydrogel được đặt tiếp xúc trực tiếp với cực dương và cực âm điện cực, một hiệu điện thế được thiết lập. Ion H^+ di chuyển đến các khu vực của cực âm, điều này dẫn đến sự mất nước ở phía cực dương. Trong lúc đó, các điện tử bị hút tập trung giữa các bề mặt cực dương và các nhóm axit acrylic mang điện tích âm tạo ra một lực căng dọc theo trục gel. Hai hiện tượng này dẫn đến sự co của hydrogel trên phía cực dương [35, 36].

Hydrogel cảm ứng điện - trên cơ sở là các hydrogel nhạy cảm pH - có thể chuyển đổi năng lượng hóa học thành năng lượng cơ học đã được ứng dụng trong kiểm soát phân phối thuốc... Những hệ thống hydrogel cảm ứng điện có thể phục vụ như một động cơ hay cơ bắp nhân tạo trong nhiều ứng dụng. Khi đặt vào trong một điện cực dao động, hydrogel có thể nhanh chóng lặp lại chuyển động dao động của điện cực, hình ảnh chuyển động xoắn tương tự chuyển động của giun đất [35, 36].

Hydrogel nhạy cảm ánh sáng: vì sự kích thích của ánh sáng có thể được áp dụng ngay lập tức với số lượng xác định và có độ chính xác cao, điều này tạo cho hydrogel cảm ứng ánh sáng một số lợi thế so với những sản phẩm khác. Ngoài ra, khả năng tức thời

cung cấp các kích ứng biến đổi sol-gel làm cho polyme cảm ứng ánh sáng đáp ứng khả năng ứng dụng cho các thiết bị chuyển mạch quang học, bộ phận hiển thị và hệ thống phân phối thuốc nhỏ mắt [35, 36]. Hydrogel cảm ứng ánh sáng có thể được sử dụng trong phát triển cơ bắp nhân tạo đáp ứng ánh sáng hay trong việc chế tạo tại chỗ cho mô sụn kỹ thuật. Trong nghiên cứu mới nhất, hệ gel có thể trải qua quá trình polyme quang hóa sau khi thăm thấu qua da, điều này mở ra khả năng ứng dụng cho các thiết bị nhả thuốc đúng vị trí mong muốn [34, 37]. Hydrogel nhạy sáng có thể được chia thành hydrogel nhạy ánh sáng UV và hydrogel nhạy ánh sáng nhìn thấy. Không giống như ánh sáng tia cực tím, ánh sáng nhìn thấy là có sẵn, không tốn kém, an toàn, sạch và dễ dàng thao tác [33, 36]. Hydrogel nhạy ánh sáng có thể được sử dụng trong việc chế tạo các cơ nhân tạo nhạy cảm với ánh sáng, bộ phận chuyển mạch và các bộ nhớ, hoặc được sử dụng để phát triển hệ chất mang nano nhạy sáng nhân khoa [22].

Hydrogel nhạy cảm enzym: đây là một loại hydrogel được sử dụng chủ yếu để nhằm đưa thuốc tới đại tràng. Sự hiện diện của các monome nhạy cảm pH và tác nhân liên kết chéo azo trong cấu trúc là nguyên nhân chính tạo ra khả năng của hydrogel nhạy cảm enzym đặc hiệu đại tràng [38]. Khi các hydrogel đi qua đường tiêu hóa, khả năng trương của hydrogel tăng với độ tăng của pH do sự hiện diện của polyme nhạy cảm pH. Khi đến đại tràng, các hydrogel đã đạt đến độ trương nhất định, cho phép các tác nhân liên kết chéo tiếp xúc với các enzym (azo reductasa) hoặc các thành phần môi trường. Theo đó, mạng lưới hydrogel dần dần bị phân rã bởi sự phân cắt các liên kết ngang và thuốc giữ trong mạng lưới được giải phóng [38]. Hydrogel nhạy cảm enzym đã trở nên ngày càng quan trọng trong các lĩnh vực y sinh học vì tiềm năng ứng dụng cho việc chế tạo mô và các hệ phân phối thuốc. Trong các ứng dụng này, các hydrogel nhạy cảm enzym và có khả năng phân hủy sinh học đã được điều chế bằng cách sử dụng các polyme phân hủy sinh học. Hydrogel nhạy cảm enzym là vật liệu đầy hứa hẹn cho việc chế tạo cảm biến enzym và các hệ phân phối thuốc nhạy cảm enzym. Loại vật liệu này cũng có thể bảo vệ các protein thuốc không bị phân rã bởi các enzym phân giải protein trong dạ dày, do tỷ lệ trương thấp tại môi trường pH thấp [38].

Hydrogel nhạy cảm đường: một trong những vấn đề khó khăn nhất trong việc kiểm soát việc giải phóng thuốc là sự phát triển hệ thống tự điều chỉnh việc cung cấp insulin. Việc cung cấp insulin rất khác với việc cung cấp các loại thuốc khác, vì insulin phải được cung cấp một lượng xác định vào đúng thời điểm cần thiết. Do đó, hệ thống cung cấp insulin tự điều chỉnh đòi hỏi khả năng đáp ứng với glucoza và một cơ chế tự động ngắt. Nhiều hệ thống hydrogel đã được phát triển để điều chỉnh việc cung cấp insulin, và tất cả các sản phẩm này có một thành phần đáp ứng với đường được thiết lập trong hệ thống [34, 35]. Nhiều hệ hydrogel thông minh đáp ứng việc cung cấp insulin đã được nghiên cứu. Các polyme cation nhạy pH có chứa insulin và enzym oxy hóa glucoza có thể trương lên để đáp ứng với mức đường trong máu và giải phóng insulin chứa trong hệ polyme theo cơ chế tự động chuyển hóa. Một cách tiếp cận khác là nghiên cứu dựa trên sự cạnh tranh trong các liên kết của insulin hoặc insulin và đường glucoza với một số

hữu hạn các đầu liên kết của concanavalin A (Con A). Lectins là các carbohydrat gắn kết với protein, tương tác với glycoprotein và glycolipit trên bề mặt tế bào và kích thích nhiều hiệu ứng khác nhau như ngưng kết tế bào, kết dính tế bào trên bề mặt, và các phản ứng tương tự hormon. Liên kết carbohydrat là đặc tính duy nhất chỉ có ở lectins rất hữu ích cho việc tạo ra các hệ nhạy cảm đường. Vì vậy, một số nhà nghiên cứu đã tập trung vào các thuộc tính gắn kết glucoza của Con A, một lectin sở hữu bốn vị trí liên kết [34, 35]. Ngoài hai cách tiếp cận nêu trên, hydrogel tổng hợp với một nhóm axit phenylboronic được xem như là một cách tiếp cận khác trong việc phát triển các hệ thống thông minh cung cấp đáp ứng kích thích [36]. Hydrogel được chế tạo để có thể biến đổi trạng thái pha sol-gel tùy thuộc vào nồng độ đường trong môi trường. Quá trình đảo trạng thái pha sol-gel đòi hỏi các liên kết chéo có khả năng đáp ứng với đường. Các hạt nano nhạy cảm đường để kiểm soát lượng insulin cung cấp đã được phát triển cùng với hydrogel nhạy cảm glucoza [36]. Một bộ điều khiển dòng chảy thủy lực nhạy cảm với glucose có thể được tạo ra khi sử dụng một hệ màng xốp có chứa một bộ lọc xốp ghép với hệ polyme polyanions đã cố định các enzym oxy hóa glucoza [34]. Hydrogel nhạy cảm gluco được sử dụng để chế tạo hệ nén ép hydrogel từ insulin. Việc này có thể xảy ra khi quá trình nghịch đảo pha sol-gel diễn ra tùy thuộc vào nồng độ đường trong môi trường.

Hydrogel nhạy cảm áp suất: việc nghiên cứu hydrogel nhạy cảm áp suất được dựa trên cơ sở các hydrogel trải qua trạng thái chuyển pha khi chịu tác động của áp suất, dẫn đến thay đổi về thể tích theo các tính toán nhiệt động học đối với các hydrogel không tinh diện về lý thuyết. Theo lý thuyết, hydrogel suy giảm về thể tích ở áp suất thấp và giãn nở ở áp suất cao [33].

Hydrogel nhạy nhiệt kép: các copolyme nhạy nhiệt kép bao gồm các copolyme khối tạo cấu trúc mixen, copolyme ngẫu nhiên và micro gel lõi - vỏ.

Gần đây, Sumaru và cộng sự [39] đã tổng hợp polyme chức năng đa đáp ứng bằng cách biến tính PNIPAM với spirobenzopyran. Chất mang màu này có 4 cấu dạng bền và tỷ lệ mỗi dạng phụ thuộc vào pH cũng như chiếu xạ ánh sáng. Các tác giả đã nghiên cứu hiệu ứng phối hợp của quá trình chiếu xạ và những thay đổi nhiệt độ, pH tới tính chất chuyển pha của dung dịch polyme trong nước. Họ thấy rằng, dung dịch copolyme có đáp ứng công logic đối với quá trình chiếu xạ và nhiệt độ tăng theo 3 kiểu khác nhau phụ thuộc vào pH của dung dịch. Tính chất này có thể là do tương tác giữa các mạch chính PNIPAM nhạy nhiệt và phần spirobenzopyran nhạy pH và quang. Các phép đo từ ngoại khả kiến đối với dung dịch copolyme trong nước ở những nhiệt độ khác nhau chứng tỏ môi trường điện môi của copolyme thay đổi liên tục theo nhiệt độ thậm chí là rất thấp [40]. Kết quả này minh chứng quá trình định hướng yếu cục bộ của các phân tử nước xung quanh polyme giảm dần trong giai đoạn đầu của quá trình dẫn đến sự tách pha do nhiệt.

Sershen và cộng sự [41, 42] đã tổng hợp các polyme composít vỏ nano nhạy nhiệt: các hạt nano với lõi điện môi được bọc một lớp vỏ kim loại. Để chuyển ánh sáng thành nhiệt, lớp vỏ nano vàng

được gắn vào polyme nhạy nhiệt PNIPAM-co-AAM. Copolyme này không thể hấp thụ mạnh ánh sáng khả kiến và hồng ngoại gần. Bởi vậy, sự hấp thụ của composít được quyết định bởi vỏ nano, có thể thiết kế để tăng tối đa quá trình hấp thụ trong vùng phổ của nguồn sáng. Các phân tử thuốc cũng có thể được giữ trong hydrogel composít trương, sau đó được cấy ghép vào cơ thể người. Bằng cách chiếu xạ hydrogel đã cấy ghép, thuốc sẽ giải phóng, cho phép composít polyme vỏ nano này được sử dụng trong các hệ vận chuyển thuốc được điều chỉnh bằng quang và nhiệt.

Một loại microgel lai tạo khác có tính chất đáp ứng quang trong vùng phổ hồng ngoại gần đã được tổng hợp từ PNIPAM-co-AAM và các thanh nano vàng được thiết kế để hấp thụ bức xạ vùng hồng ngoại gần. Khi chiếu xạ ở 810 nm, các hạt lai tạo này co lại khoảng 53%. Các microgel nhạy nhiệt quang này cũng có tiềm năng ứng dụng trong các hệ vận chuyển thuốc [25, 36].

Cảm biến sinh học (biosensor)

Các loại hydrogel thông minh được đề cập ở trên có thể được sử dụng để chế tạo cảm biến sinh học. Theo định nghĩa do Hiệp hội quốc tế hóa học và ứng dụng (IUPAC) đề xuất, cảm biến sinh học là linh kiện cung cấp thông tin phân tích định lượng hoặc bán định lượng, trong đó sử dụng bộ phận có nguồn gốc sinh học để tiếp nhận thông tin từ đối tượng cần phân tích. Trong thời gian gần đây, các nghiên cứu về cảm biến sinh học đã phát triển nhanh bởi vì cảm biến sinh học dễ sử dụng, giá thành thấp, độ nhạy và độ chọn lọc cao, có triển vọng được sử dụng để phát hiện nhanh một số loại dịch bệnh.

Thiết kế của mỗi cảm biến sinh học thường gồm 3 bộ phận: bộ phận có nguồn gốc sinh học dùng để phát hiện đối tượng sinh học cần phân tích, bộ phận dùng để truyền tín hiệu đã được phát hiện, bộ phận thứ ba là đầu dò sử dụng một hệ hiển thị. Trong đó, bộ phận nhận diện thành phần sinh học thường được cố định trên một vật liệu nền có thể là kim loại, polymer, thủy tinh, giấy hoặc composít [43].

Cảm biến sinh học được phân loại dựa trên các cơ sở khác nhau:

- Theo kỹ thuật chế tạo: gồm cảm biến sinh học trên cơ sở cộng hưởng plasmon bề mặt, cảm biến sinh học trên cơ sở tranzito hiệu ứng trường hoặc cảm biến sinh học sử dụng các hạt nano bạc [44].

- Theo đối tượng cần được phân tích, gồm 4 loại: axit nucleic/DNA, enzym, kháng thể/kháng nguyên và tế bào [45].

- Theo phương pháp chuyển đổi tín hiệu, gồm 4 loại: sinh học điện hóa, sinh học quang, sinh học nhiệt và sinh học áp điện. Trong đó, cảm biến sinh học điện hóa có cảm biến sinh học điện thế (đo điện thế của điện cực), cảm biến sinh học độ dẫn điện (đo sự thay đổi độ dẫn điện); cảm biến sinh học quang dựa trên sự hấp thụ quang, huỳnh quang, phát quang, cộng hưởng plasmon bề mặt; cảm biến sinh học nhiệt hoạt động trên cơ sở đo sự thay đổi nhiệt độ trong quá trình phát hiện; cảm biến sinh học áp điện hoạt động trên cơ sở xác định sự thay đổi khối lượng do có sự tương tác sinh học phân tử [46].

Tình hình nghiên cứu hydrogel ở Việt Nam - thực trạng, cơ hội và thách thức

Tại Việt Nam, vật liệu hydrogel đã và đang thu hút sự quan tâm của các nhà khoa học. Các cơ sở nghiên cứu trong nước đã công bố nhiều kết quả nghiên cứu cũng như các sản phẩm liên quan đến hydrogel. Một số thành tựu đáng chú ý như nghiên cứu hydrogel siêu hấp thụ nước dùng cho nông nghiệp tạo từ tinh bột sắn biến tính hoặc từ phế thải nông nghiệp (mùn cưa, bã mía) của Viện Hóa học - Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam, chất mang tải thuốc nano của Nguyễn Xuân Phúc, Trần Đại Lâm, Hà Phương Thư... [1].

Trong hàng thập kỷ qua, giới khoa học Việt Nam đã nghiên cứu về “cảm biến sinh học” và đạt được nhiều kết quả xuất sắc. Trong đó, cảm biến sinh học cấu trúc nano được nghiên cứu nhiều, xuất phát từ nghiên cứu cơ bản định hướng ứng dụng y học nano bắt đầu từ năm 2012 và đã đạt được nhiều kết quả tốt đẹp, được tác giả N. Bích Hà trình bày trong bài tổng quan “Những tiến bộ trong nghiên cứu về vật liệu nano y sinh tại Việt Nam” [47]. Tuy nhiên, theo hiểu biết của tác giả thì hiện nay chưa có công trình nào được công bố tại Việt Nam về nghiên cứu sử dụng hydrogel thông minh để chế tạo cảm biến sinh học.

Có thể nhận thấy, lĩnh vực nghiên cứu vật liệu hydrogel dùng trong y sinh tại Việt Nam vẫn còn rất non trẻ. Đây là một thách thức đối với nền khoa học nước nhà nhưng cũng là cơ hội tốt cho các nhà nghiên cứu trong nước phát huy các khả năng của mình để hòa vào sân chơi lớn quốc tế. Đặc biệt, trong những năm gần đây, lực lượng các nhà khoa học được đào tạo tại nước ngoài với kho tri thức phong phú đã góp phần bổ sung nguồn nhân lực nghiên cứu loại vật liệu này đóng góp cho lĩnh vực y tế nước nhà. Thông qua thực trạng và tình hình nghiên cứu, ứng dụng vật liệu hydrogel tại Việt Nam, đặc biệt trong lĩnh vực y sinh, tác giả có các đề xuất sau:

- Lãnh đạo Bộ Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn cần có chủ trương đầu tư nghiên cứu hydrogel trong nông nghiệp, cụ thể là nghiên cứu và sản xuất hydrogel có trộn thêm phân bón dùng cho cây trồng ở những địa phương thường bị khô hạn.

- Các nhà khoa học trong nước nên mở rộng nghiên cứu sử dụng hydrogel thông minh để chế tạo “cảm biến sinh học”. Đây sẽ là một đóng góp có ý nghĩa cho khoa học Việt Nam. Bên cạnh đó, cần nghiên cứu và triển khai sản xuất tải dùng một lần, có thể phân hủy để sử dụng trong y tế và cho trẻ sơ sinh.

Kết luận

Trong bài báo này, chúng tôi cung cấp một cái nhìn tổng quan về lịch sử phát triển các nghiên cứu hydrogel từ các mạng đơn giản đến các vật liệu thông minh. Những vật liệu này đã có một vai trò vững chắc trong sản xuất kính áp tròng, sản phẩm vệ sinh và băng bó vết thương, tuy nhiên các sản phẩm hydrogel thương mại sử dụng trong lĩnh vực y sinh vẫn còn hạn chế. Hiện đã có một số thiết bị phân phối thuốc dựa trên hydrogel được thiết kế, nghiên cứu, một số trường hợp đã được cấp bằng sáng chế, nhưng chi phí sản xuất hydrogel còn cao, làm hạn chế tính thương mại của sản phẩm.

Những lý thuyết hóa học mới về polymer và sự gia tăng hiểu

biết về các quá trình sinh học dẫn đến việc thiết kế các vật liệu linh hoạt và các phương pháp biến tính cấu trúc hydrogel ngày càng phát triển. Với khả năng nhúng các tác nhân dược phẩm vào mạng lưới liên kết ngang ưa nước, hydrogel trở thành vật liệu đầy hứa hẹn trong lĩnh vực dẫn thuốc và giải phóng thuốc cũng như kỹ thuật kiểm soát mô. Mặc dù mang các đặc tính có lợi, hydrogel vẫn còn nhiều thách thức phải vượt qua để có thể được áp dụng lâm sàng. Một điều đáng lưu ý là đa số các sản phẩm vật tư, thiết bị y tế nêu trên đều được nhập khẩu từ nước ngoài.

Có thể thấy rằng, lĩnh vực nghiên cứu vật liệu polyme y sinh dạng hydrogel tại Việt Nam vẫn còn rất mới. Hy vọng trong tương lai sẽ có sự phát triển hơn nữa việc nghiên cứu ứng dụng hydrogel, đặc biệt trong phân phối thuốc và kỹ thuật mô.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ khoa học công nghệ Trường Đại học Bách khoa, Đại học Đà Nẵng thông qua đề tài mã số T2018-02-14. Các tác giả xin trân trọng cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Nguyễn Cửu Khoa (2012), Vật liệu nanopolymer trong y dược, vật liệu mới, Chuyên đề Báo cáo phân tích xu hướng công nghệ, Trung tâm Thông tin khoa học và công nghệ, Sở Khoa học và Công nghệ Tp Hồ Chí Minh.
- [2] J. Byeongmoon, A. Gutowska (2002), “Lessons from nature: stimuli-responsive polymers and their biomedical applications”, *Trends. Biotech.*, **20**, p.305.
- [3] K. Pal, A.K. Banthia, D.K. Majumdar (2009), “Polymeric hydrogels: characterization and biomedical applications - a mini review”, *Designed Monomers and Polymers*, **12**, p.197-220.
- [4] S.C. Lee, I.K. Kwon, K. Park (2013), “Hydrogels for delivery of bioactive agents: a historical perspective”, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **65**, p.17-20.
- [5] V. Compan, A. Andrio, A. Lopez-Aleman, E. Riancho, M.F. Refojo (2008), “Biological oxygen apparent transmissibility of hydrogel contact lenses with and without organosilicon moieties”, *Biomaterials*, **25**(2), pp.359-365.
- [6] S.J. Buwalda, K.W. Boere, P.J. Dijkstra, J. Feijen, T. Vermonden, W.E. Hennink (2014), “Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials”, *Journal of Controlled Release*, **190**, pp.254-273.
- [7] M. Dreifus, O. Wichterle, D. Lim (1960), “Intra-cameral lenses made of hydrocolloidal acrylates”, *Ceskoslovenska Oftalmologie*, **16**, p.154.
- [8] Liat Oss-Ronen, Dror Seliktar (2010), “Photopolymerizable hydrogels made from polymer-conjugated albumin for affinity-based drug delivery”, *Advanced Engineering Materials*, **12**(1-2), pp.B45-B52.
- [9] Jinni Lu and Patrick H. Toy (2009), “Organic polymer supports for synthesis and for reagent and catalyst immobilization”, *Chem. Rev.*, **109**, pp.815-838.
- [10] John A. Gladysz, Verona Tesevic (2008), “Temperature controlled catalyst recycling: new protocols based upon temperature dependent solubilities of fluorinated compounds and solid/liquid phase separations”, *Top. Organomet. Chem.*, **23**, pp.67-89.
- [11] W.E. Hennink and C.F. Van Nostrum (2012), “Novel crosslinking methods to design hydrogels”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **64**, pp.223-236.
- [12] A.M. Mathur, K.F. Hammonds, J. Klier, A.B.J. Scranton (1998), “Equilibrium swelling of poly(methacrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels: effect of swelling medium and synthesis conditions”, *Control. Release*, **54**,

pp.177-184.

[13] S. Nagahara, T. Matsuda (1995), "Catalytic properties of enzymes modified with temperature-responsive polymer chains", *Macromol. Chem. Phys.*, **196**, pp.611-620.

[14] W.S. Dai, T.A.J. Barbari (2000), "Hollow fibre supported hydrogels with mesh size asymmetry", *Membrane Sci.*, **171**, pp.79-86.

[15] J.J. Sperinde, L.G. Griffith (2003), "Control and prediction of gelation kinetics in enzymatically crosslinked poly(ethylene glycol) hydrogels", *Macromolecules*, **33**, pp.5476-5480.

[16] F. Lim, A.M. Sun (1980), "Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas", *Science*, **210(4472)**, pp.908-910.

[17] I.V. Yannas, E. Lee, D.P. Orgill, E.M. Skrabut, G.F. Murphy (1989), "Synthesis and characterization of a model extracellular matrix that induces partial regeneration of adult mammalian skin", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, pp.933-937.

[18] C.C. Lin, A.T. Metters (2006), "Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modelling", *Advanced Drug Delivery Reviews*, **58(12-13)**, pp.1379-1408.

[19] Xavier Banquy, Fernando Suarez, Anteneh Argaw (2009), "Effect of mechanical properties of hydrogel nanoparticles on macrophage cell uptake", *Soft Matter*, **5**, pp.3984-3991.

[20] Snežana S. Ilic-Stojanovic (2012), "Influence of monomer and crosslinker molar ratio on the swelling behaviour of thermosensitive hydrogels", *Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly*, **18(1)**, pp.1-9.

[21] G. Umachitra, Bhaarithidurai (2012), "Disposable baby diaper a threat to the health and environment", *J. Environ. Sci. Eng.*, **54**, pp.447-452.

[22] J.Y. Fang, et al. (2002), "Transdermal iontophoresis of sodium nonivamide acetate: V. Combined effect of physical enhancement methods", *International Journal of Pharmaceutics*, **235(1-2)**, pp.95-105.

[23] Jennifer G. Christie and Uday B. Kompella (2008), "Ophthalmic light sensitive nanocarrier systems", *Drug Discov Today*, **13(3)**, Suppl. 4, pp.124-134.

[24] L.H. Sperling (2006), *Introduction to Physical Polymer Science*, 4th Edition.

[25] G. Lamberi, S. Cascone (2012), "Controlled release of drugs from hydrogel based matrices systems: experiments and modeling", *Chemical and Biochemical Engineering Quarterly*, **26(4)**, pp.321-330.

[26] Nahla S. Barakat, Ibrahim M. Elbagory, and Alanood S. Almurshedi (2008), "Controlled release carbamebine granule and tablet comprising lipophilic and hydrophilic matrix component", *AAPS PharmSciTech*, **9(4)**, pp.1054-1062.

[27] Anish Kumar Gupta, Abdul Wadood Siddiqui (2012), "Environmental responsive hydrogels: a novel approach in drug delivery system", *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **2(1)**, pp.1-8.

[28] Sachin Talekar, Sandeep Chavare (2012), "Optimization of immobilization of α -amylase in alginate gel and its comparative biochemical studies with free α -amylase", *Recent Research in Science and Technology*, **4(2)**, pp.1-5.

[29] Fariba Ganji, Samira Vasheghani-Farahani (2010), "Theoretical description of hydrogel swelling: a review", *Iranian Polymer Journal*, **19(5)**,

pp.375-398.

[30] V. Balamuralidhara, T.M. Pramod Kumar, N. Srujana, et al. (2011), "pH sensitive drug delivery system", *American Journal of Drug Discovery and Development*, **1(1)**, pp.24-48.

[31] Andreas Richter, Georgi Paschew, Stephan Klatt, Jens Lienig, Karl-Friedrich Arndt, Hans-Jürgen P. Adler (2008), "Review on hydrogel-based pH sensors and microsensors", *Sensors*, **8**, pp.561-581.

[32] Zhiqiang Yang, Yuehua Zhang, Peter Markland, Victor C. Yang (2002), "Poly(glutamic acid) poly(ethylene glycol) hydrogels prepared by photoinduced polymerization: synthesis, characterization, and preliminary release studies of protein drugs", *J. Biomed. Mater. Res.*, **62**, pp.14-21.

[33] Sudaxshina Murdan (2003), "Electro-responsive drug delivery from hydrogels", *Journal of Controlled Release*, **92**, pp.1-17.

[34] Ruta Masteikova, Zuzana Chalupova, Zdenka Sklusalova (2003), "Stimuli-sensitive hydrogels in controlled and sustained drug delivery", *Medicina*, **39(2)**, pp.19-24.

[35] Kinam Park, Yong Qiu (2001), "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews*, **53**, pp.321-339.

[36] Priya Bawa, Vinees Pillay, Yahya E Choonara, Lisa C. du Toit (2009), "Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery", *Biomedical Materials*, **4**, pp.1-15.

[37] Brooke L. Beier (2010), "Preliminary characterization of a glucose-sensitive hydrogel", *Annual International Conference of the IEEE EMBS*, 32nd.

[38] Takashi Miyata, Tadashi Urugami, Katsuhiko Nakamae (2002), "Biomolecule sensitive hydrogels", *Advanced Drug Delivery Reviews*, **54**, pp.79-98.

[39] K. Sumaru, M. Kameda, T. Kanamori (2004), "Characteristic phase transition of aqueous solution of poly(N-isopropylacrylamide) functionalized with spirobenzopyran", *Macromolecules*, **37**, pp.4949-4955.

[40] M. Kameda, K. Sumaru, T. Kanamori, T. Shinbo (2004), "Probing the dielectric environment surrounding poly(N-isopropyl acrylamide) in aqueous solution with covalently attached spirobenzopyran", *Langmuir*, **20**, pp.9315-9319.

[41] S.R. Sershen, S.L. Westcott, N.J. Halas, J.L. West (2000), "Temperature-sensitive polymer-nanoshell composites for photothermally modulated drug delivery", *J. Biomed. Mater. Res.*, **51**, pp.293-298.

[42] S.R. Sershen, S.L. Westcott, J.L. West, N.J. Halas (2001), "An optomechanical nanoshell-polymer composite", *Appl. Phys. B*, **73**, pp.379-381.

[43] J. Tavakoli, Y. Tang (2017), "Hydrogel based sensors for biomedical applications: an updated review", *Polymers*, **9(8)**, p.364.

[44] S.K. Shukla, P.P. Govenda, A. Tiwari (2016), "Advances in biomembranes and lipid self", *Assembly*, **24**, p.143.

[45] Parkley and S.V. Mohan (2019), *Microbial Electrochemical Technology*, Elsevier Inc., Amsterdam.

[46] S.N. Sawant (2017), *Biopolymer Composite and Electronics*, Elsevier Inc. Amsterdam.

[47] N. Bich Ha (2018), "Advances in research on biomedical nanomaterials in Vietnam", *Op. Acc. J. Bio. Eng. & Bio. Sci.*, **2(3)**, Doi: 10.32474/OAJBEB.2018.02.000139.