 DOI: 10.35382/18594816.1.35.2019.204

KHẢO SÁT ĐẶC TÍNH NHẠY NHIỆT CỦA HYDROGEL GELATIN-PLURONIC CHỨA DẦU MÙ U ỨNG DỤNG TRONG TRỊ LÀNH VẾT BỎNG

Lê Hoàng Giang[1], Châu Nguyễn Trầm Yên[2], Huỳnh Thị Ngọc Trinh[3]

INVESTIGATION OF THE TEMPERATURE-SENSITIVE CHARACTERISTIC OF GRAFTED GELATIN-PLURONIC HYDROGEL WITH INCORPORATION CALOPHYLLUM INOPHYLLUM OIL EXTRACT APPLIED FOR WOUND HEALING

Le Hoang Giang[1], Nguyen Tram Yen[2], Huynh Thi Ngoc Trinh[3]

Tóm tắt – *Hydrogel nhạy nhiệt được tổng hợp từ gelatin – pluronic F127 sẽ kết hợp với hoạt chất chữa lành vết thương là dầu mù u bằng phương pháp sóng siêu âm để làm tăng hiệu quả chữa lành vết thương. Đặc tính nhạy nhiệt của hydrogel được xác định bằng phương pháp đảo ngược ống nghiệm và lưu biến học. Kết quả cho thấy hydrogel tổng hợp có khả năng chuyển đổi trạng thái sol-gel theo nhiệt độ, khi ở nhiệt độ thấp hydrogel gelatin – pluronic F127 sẽ tồn tại ở trạng thái lỏng, khi nâng nhiệt độ lên 37°C gần nhiệt độ cơ thể sẽ chuyển thành màng gel. Ngoài ra, hydrogel chứa dầu mù u có khả năng trị lành vết thương bỏng độ 2 sau 10 ngày điều trị. Như vậy, hydrogel nhạy nhiệt gelatin – pluronic F127 chứa dầu mù u có tiềm năng trong y sinh ứng dụng, lĩnh vực tái tạo mô.*

Từ khóa: dầu mù u, gelatin ghép pluronic F127, hydrogel nhạy nhiệt.

Abstract – *Temperature-sensitive hydrogels were synthesized from gelatin-pluronic F127 with Calophyllum inophyllum oil extract incorporated as the the active ingredient by ultrasonic waves to increase the healing effect of wound treatments. The temperature-sensitive nature of the hydrogels were determined using the inversion tube method along with rheological property measurements. The sol-gel state of the hydrogels were found to change with temperature, at low-temperatures hydrogel gelatin - pluronic F127 is found to be in a liquid state, and when the temperature raised due to body temperature the hydrogel became a gel film. In addition, the hydrogel containing Calophyllum inophyllum oil has the ability to heal burns in the second degree after 10 days of treatment. These results showed the potential application of the biomaterial in tissue regeneration.*

Keywords: calophyllum inophyllum oil, gelatin grafted pluronic F127, temperature-sensitive hydrogels.

I. GIỚI THIỆU

Bỏng là tổn thương trên da hoặc các vùng mô khác của cơ thể. Vết thương bỏng nếu không điều trị đúng cách sẽ để lại những ảnh hưởng nặng nề về sức khỏe cũng như thẩm mĩ. Nguyên nhân chính dẫn đến bỏng thường

[1]Sinh viên Khoa Hóa học Ứng dụng, Trường Đại học Trà Vinh
[2]Khoa Hóa học Ứng dụng, Trường Đại học Trà Vinh
[3]Khoa Khoa học Cơ bản, Trường Đại học Trà Vinh
Ngày nhận bài: 06/11/2018; Ngày nhận kết quả bình duyệt: 10/01/2019; Ngày chấp nhận đăng: 23/10/2019
Email: htntrinh99@tvu.edu.vn
[1]Student of School of Applied Chemistry, Tra Vinh university
[2]School of Applied Chemistry, Tra Vinh University
[3]The Faculty of General Sciences, Tra Vinh University
Received date: 06th November 2018 ; Revised date: 10th January 2019; Accepted date: 23rd October 2019

là do nhiệt, điện, hóa chất... Theo Nguyễn Viết Lượng [1], số nạn nhân bỏng trong cả nước khoảng 800 nghìn đến 1 triệu nạn nhân (xấp xỉ 1% dân số). Ở các nước vùng Đông Nam Á, phụ nữ và trẻ em có tỉ lệ bị bỏng cao nhất, chiếm tới 27% tỉ lệ tử vong toàn cầu do bỏng. Những chi phí gián tiếp như mất tiền lương, chấn thương thân thể và tinh thần, sự chăm sóc của thân nhân... cũng ảnh hưởng không nhỏ đến kinh tế – xã hội.

Từ những ảnh hưởng nghiêm trọng do bỏng gây ra, nhiều nhà khoa học trên thế giới đã nghiên cứu, điều chế thuốc trị bỏng ở các dạng khác nhau như băng nano bạc, gạc lưới, màng hydrogel, băng ở dạng xịt nacurgo... Trong đó, màng hydrogel đang được các nhà khoa học quan tâm vì cơ chế phân hủy sinh học và đặc tính nhạy nhiệt của nó rất thích hợp trong điều trị vết thương.

Hydrogel có chứa gelatin giúp phục hồi mô biểu bì do bỏng gây ra. Ngoài ra, màng hydrogel có thể cho không khí, hơi nước thấm qua nhưng giữ lại nước và vi khuẩn [2]. Như vậy, vết thương tránh bị nhiễm khuẩn, giúp hồi phục vùng mô bị tổn thương nhanh chóng.

Từ xa xưa, dầu mù u đã được dân gian sử dụng để điều trị bỏng vì dầu mù u có chứa các hoạt chất chữa lành vết thương, có khả năng giảm đau, kháng viêm, liền sẹo và trị bỏng rất tốt.

Việc kết hợp dầu mù u với hydrogel gelatin nhạy nhiệt sẽ tạo ra màng băng vết thương thông minh chứa các thành phần hoạt tính như collagen, dầu mù u có khả năng tái tạo da. Thêm vào đó, vật liệu này đóng vai trò như chất hoạt động bề mặt giúp điều chế và phân tán tốt dầu mù u ở nhiệt độ dưới 35°C và khi áp vào vết thương ở nhiệt độ từ 35 – 37°C, dầu mù u sẽ chuyển thành màng gel dính chắc vào vết thương [3].

II. TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

Gần đây, việc "nghiên cứu điều chế hydrogel nhạy cảm với nhiệt độ cơ thể từ dẫn xuất gelatin để mang nhả chậm curcumin ứng dụng trong chữa lành vết thương" [3] đã cho thấy khả năng ứng dụng chữa lành vết thương của màng nhân tạo hydrogel. Nhiệt độ tạo gel của copolymer này ở nhiệt độ gần với nhiệt độ cơ thể và khả năng tái tạo các vùng mô bị tổn thương.

Hydrogel gelatin-pluronic F127 giống như một loại da nhân tạo có rất nhiều ứng dụng cho những bệnh nhân bị thương, bỏng, tiểu đường... không có khả năng phục hồi da. Vật liệu này được tổng hợp thông qua việc ghép pluronic F127 đã được hoạt hóa và gelatin có colagen tương tự như da người cho nên có khả năng tái tạo da.

Quá trình khảo sát nhiệt in vitro cho thấy hydrogel có thể chuyển từ trạng thái sol sang gel ở khoảng nhiệt từ 25 – 40°C [4], đây là khoảng nhiệt độ lí tưởng cho các thử nghiệm về ứng dụng hydrogel.

Nghiên cứu "Preparation of Thermossensitive Gelatin – Pluronic Copolymer for Cartilage Tissue Engineering" đã cho thấy màng hydrogel không chỉ có khả năng trị bỏng mà còn có thể chữa lành vết thương, tái tạo mao mạch, phục hồi sụn... [5] Tuy nhiên, quá trình tổng hợp hydrogel chưa kết hợp với hoạt chất chữa lành vết thương.

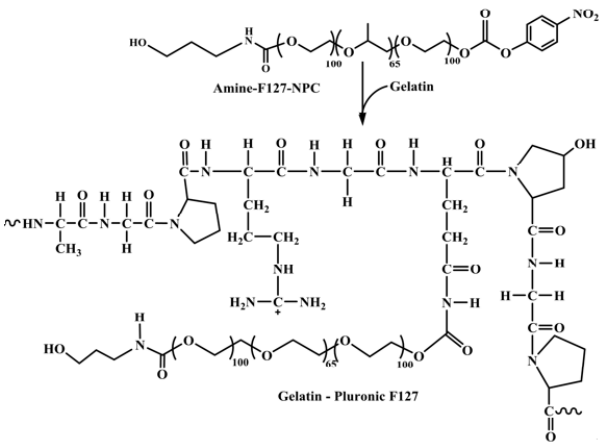
Dung dịch copolymer mang nanocurcumin trong "Nghiên cứu điều chế hydrogel nanocomposite trên cơ sở chitosan và curcumin ứng dụng trong tái tạo mô" cho thấy có điểm chuyển nhiệt giữa trạng thái sol sang gel ở 35°C [6], khoảng nhiệt độ này phù hợp cho các thử nghiệm của vật liệu nanocomposite hydrogel trong chữa lành vết thương ngoài da. Tuy nhiên, curcumin rất kém tan và độ hấp thu thấp.

III. PHƯƠNG PHÁP VÀ PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU

A. Nguyên liệu

Gelatin – Merck, Pluronic F127 – Sigma Aldrich, Ethanol – Merck, Dầu mù u – Vyncyvn – Việt Nam, NPC – F127 – OH. Trong đó, sản phẩm của phản ứng pluronic sau khi hoạt hóa bằng p-nitrophenyl chloroformate (NPC) đã được kiểm tra hiệu suất tổng hợp qua phổ proton với độ hoạt hóa khoảng 95.33% [3].

B. Điều chế hydrogel từ gelatin và pluronic F127 (1:15) nhạy cảm với nhiệt độ cơ thể



Hình 1: Phương trình phản ứng tổng hợp copolymer gelatin-pluronic F127

Cân 0,25 g gelatin hoà tan trong nước cất ở nhiệt độ 40°C, khuấy đều trong 24 giờ, lưu trữ ở nhiệt độ 4°C cho phản ứng tiếp theo.

Cân NPC–F127-OH có khối lượng 3,75 g hoà tan trong nước cất ở nhiệt độ 4°C, khuấy từ 01 giờ, giữ ở nhiệt độ 4°C trong 24 giờ. Dung dịch NPC – F127 – OH được cho vào dung dịch gelatin lạnh khuấy và giữ lạnh ít nhất 24 giờ trước khi đem thẩm tách màng cellulose (12000-14000 Da). Thẩm tách trong nước cất diễn ra trong khoảng một tuần trước khi đem mẫu đi đông khô. Sản phẩm thu được xác định cấu trúc bằng phổ FT-IR.

C. Kết hợp dầu mù u với hydrogel gelatin-pluronic F127(GPU)

1. Chuẩn bị mẫu: Cân mẫu GP với 0,125 g trong 0,5 ml H2O đem giữ lạnh trong 24 giờ. Sau đó cân lần lượt các mẫu dầu mù u (Bảng 1) vào 2 ml ethanol với khối lượng dầu mù u không quá 5% so với khối lượng GP [3]:

Bảng 1: Bố trí khảo sát tỉ lệ dầu mù u với GP

Dầu mù u (mg)	0,625	1,25	1,875	2,5	3,125
GP (g)	0,125				

2. Tiến hành đánh siêu âm: Cho mẫu gel vào cốc, tiêm dầu mù u vào sonicator 5 phút với các thông số cài đặt trên máy sonicator là A = 70%, C = 50%, trữ lạnh 15 phút, tiếp tục sonicator 10 phút. Tiến hành li tâm mẫu 3 lần với tốc độ 5.500 rpm trong 15 phút và cô quay để loại dung môi. Thêm nước vào mẫu đúng thể tích tạo gel, khuấy trong 2 giờ, tiếp tục đánh sóng siêu âm để tạo hỗn hợp đồng nhất. Dầu mù u trong hydrogel gelatin-pluronic F127 tạo thành được bảo quản lạnh ở 4°C.

D. Khảo sát nhiệt độ tạo gel của hydrogel GP chứa dầu mù u bằng phương pháp đảo ngược ống nghiệm và lưu biến học

1. Phương pháp đảo ngược ống nghiệm: Lần lượt sử dụng các mẫu dầu mù u đã được kết hợp với GP ở trên để khảo sát nhiệt độ tạo gel. Nhiệt độ được khảo sát lần lượt ở 4°C, 25°C, 30°C, 35°C, 37°C, 40°C, 50°C. Mẫu gel trong hủ bi được đặt vào bể điều nhiệt đã cài nhiệt độ, để ổn định 5 phút, lấy hủ bi ra trút ngược để xem sự hình thành gel.

Quy ước: (- - -): không có khả năng tạo gel; (+): tạo gel yếu; (++): tạo gel khá nhưng gel chưa đặc lại hoàn toàn; (+++): tạo gel tốt, gel đông đặc không chảy khi đặt nghiêng. Tuy nhiên, phương pháp đảo ngược ống nghiệm chỉ xác định sự thay đổi trạng thái của dầu mù u khi kết hợp với GP [3].

2. Phương pháp lưu biến học: Để có kết luận chính xác về quá trình chuyển pha của hydrogel gelatin-pluronic F127, phương pháp đo lưu biến học được sử dụng bằng cách đo sự thay đổi của modul G' và modul thoát G" theo nhiệt độ dao động từ 4°C đến 40°C với tần số và biên độ cố định. Lưu biến học được thực hiện theo mô hình tương tác giữa đĩa đo và moment xoắn trên máy Rheometer (HAAKE RheoStress 6000 Thermo Scientific, MA, USA). Dùng pipet hút 1 ml dung dịch polymer cho vào đĩa sao cho phủ hết bề mặt của đĩa để quá trình tương tác lực giữa trụ đĩa quay với gel được tốt nhất. Chương trình gia nhiệt được cài đặt trong khoảng nhiệt độ từ 4°C đến 40°C với tốc độ gia nhiệt là 0,1^{o}C/phút. Khoảng thời gian

tổng cho quá trình gia nhiệt là 12.004,80 giây và thời gian ổn định ban đầu là 300 giây. Các thông số cài đặt trên máy: tần số 1 Hz, hằng số biến dạng là 0,5% để khảo sát sự thay đổi của hai modul: G' (modul đàn hồi) và G" (modul nhớt) theo sự thay đổi của nhiệt độ.

E. Kiểm tra tác dụng của hệ trong việc chữa lành vết thương trên thỏ

Quy trình tạo vết thương bỏng độ 2 trên thỏ:

Thỏ được nuôi ổn định trong chuồng khoảng 2 – 4 ngày, tiêm hỗn hợp thuốc mê Ketamine và nước (tỉ lệ 1,5:1,5) với liều lượng 0,02 ml/g trọng lượng cơ thể thỏ, cố định thỏ và xử lí sạch phần lông bằng cồn 70% rồi tiến hành cạo lông, trước khi dùng cồn iodine để xử lí vùng da này.

Thanh kim loại đường kính 1 cm được nung nóng đến 100°C trong nước, để ổn định trong 30 phút sẽ được đặt trên vùng da đã được xử lí trước đó và giữ trong vòng 5 giây. Thỏ sau gây bỏng được thả trở về lồng và tiến hành bôi thuốc sau 1 ngày bị thương.

Thí nghiệm được thiết kế theo mô hình phương án cân đối nhóm kết hợp với phương án phân mẫu gồm 4 nghiệm thức:

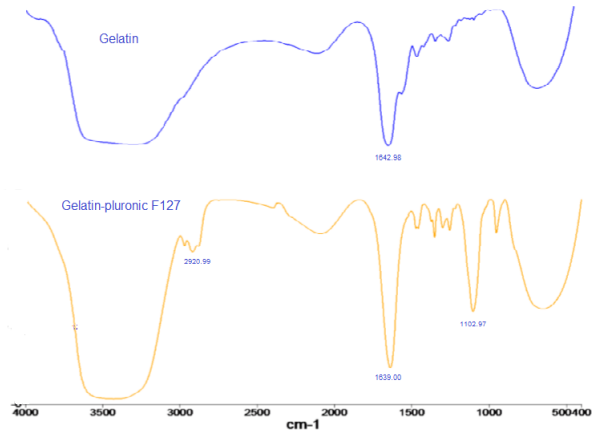
- Điều trị bằng copolymer;
- Điều trị bằng copolymer hydrogel chứa dầu mù u;
- Điều trị bằng thuốc thương mại dành cho bỏng độ 2;
- Không điều trị (làm lành tự nhiên).

Sau đó kiểm tra khả năng trị lành vết thương của thỏ khi sử dụng hydrogel GP chứa dầu mù u so với việc sử dụng hydrogel GP, thuốc thương mại điều trị bỏng độ 2 và không điều trị.

IV. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

A. Kết quả phổ FT-IR của gelatin-pluronic F127

Phương pháp tổng hợp gelatin-pluronic dựa trên phản ứng tạo liên kết urethane giữa nhóm –NH2 ở gelatin và cacbonat của pluronic-NPC. Phổ FTIR của gelatin và gelatin-pluronic F127 đều xuất hiện pic thể hiện dao động ở số sóng 1.642,98 cm^{-1} thể hiện nhóm amine (Hình 1). Các pic tại 2.920,99 cm^{-1} và 1.102,97 cm^{-1} lần lượt thể hiện tín hiệu nhóm CH2 và C-O, điều này chứng tỏ sự hiện diện của gelatin và pluronic có trong mẫu [4].



Hình 2: Phổ FTIR của gelatin và gelatin-pluronic F127

B. Khảo sát nhiệt độ tạo gel của hydrogel GP chứa dầu mù u bằng phương pháp đảo ngược ống nghiệm

Hydrogel gelatin-pluronic F127 (1:15) được hòa tan trong nước cất ở 20% ghép với các tỉ lệ dầu mù u (0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5% w/w), vortex khoảng 10 phút để toàn bộ copolymer ghép thấm nước, rồi đem giữ lạnh ít nhất 24 giờ để sản phẩm thu được là hỗn hợp đồng nhất trước khi đem khảo sát nhiệt. Khảo sát nhiệt được tiến hành với các nhiệt độ 4, 25, 30, 37, 40 và 50°C nhằm xác định nhiệt độ tạo gel của các nồng độ dầu mù u khác nhau khi cố định nồng độ hydrogel gelatin-pluronic F127 ở các tỉ lệ. Mẫu gel trong hủ bi được đặt vào bể điều nhiệt đã cài đặt nhiệt độ, để ổn định 5 phút, lấy hủ bi ra trút ngược lại để xem sự hình thành gel theo quy ước: - : không có khả năng tạo gel, gel chảy như nước khi trút ngược ống nghiệm; +: tạo gel yếu, gel chảy khi trút ngược ống nghiệm; ++ : tạo gel khá tuy nhiên gel chưa đặc lại hoàn toàn, gel chảy từ từ khi trút ngược ống nghiệm; +++ : tạo gel tốt, gel đông đặc không chảy khi đặt nghiêng.

Ở Bảng 2, khảo sát nhiệt độ chuyển pha sol-gel của hydrogel gelatin-pluronic F127 chứa dầu mù u cho thấy sự chuyển pha của các mẫu GPU với các tỉ lệ khối lượng dầu mù u và hydrogel gelatin-pluronic F127 khác (GPU 0,5%, GPU 1,0%, GPU 1,5%, GPU 2,0%, GPU 2,5%). Nhiệt độ tạo gel của hydrogel phụ thuộc vào tỉ lệ khối lượng của hydrogel gelatin-pluronic F127 ghép với dầu mù u.

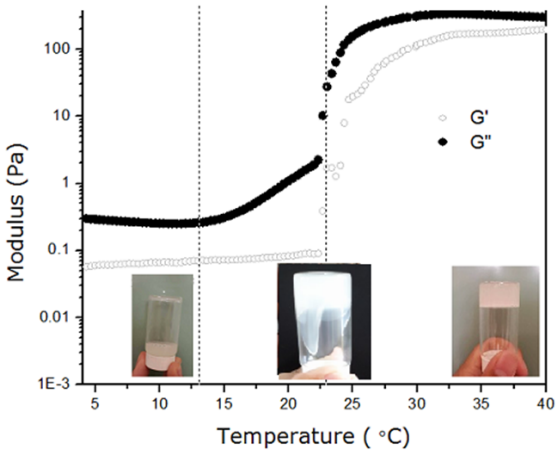
Với nồng độ dầu mù u từ 0,5 – 1,5%, nhiệt độ tạo gel vẫn không thay đổi nhiều so với nhiệt độ tạo gel của gelatin-pluronic F127. Khi hàm lượng dầu mù u tăng lên 2%, các phân tử dầu được giữ trong mạng lưới hydrogel làm thay đổi tính chất vật lí của hydrogel nên ảnh hưởng đến điểm nhiệt độ tạo gel.

So với kết quả khảo sát nhiệt độ tạo gel của hydrogel gelatin-pluronic F127 chứa naanocurcumin trong các nghiên cứu của Huỳnh Thị Ngọc Trinh [3], Nguyễn Thị Bích Trâm và cộng sự [4], nhiệt độ tạo gel của hydrogel gelatin-pluronic F127 có chứa dầu mù u cũng không thay đổi. Nhiệt độ tạo gel khoảng 35 – 40°C là khoảng nhiệt độ lí tưởng cho các thử nghiệm về ứng dụng hydrogel trong việc chữa vết thương.

C. Khảo sát nhiệt độ tạo gel của hydrogel gelatin-pluronic F127 chứa dầu mù u bằng phương pháp lưu biến học

Lưu biến học tính toán sự chuyển pha dựa trên hai modul: modul G’ và modul G". Hình 3 cho thấy ba vùng modul thay đổi, từ 4°C đến 13°C, dung dịch tồn tại ở dạng lỏng (G’ không tăng). Khi gia nhiệt đến 27,5^{o}C, giá trị G" và G’ tăng lên cho thấy quá trình chuyển pha tiếp theo. Đây là giai đoạn những micelle có khuynh hướng hình thành mạng lưới 3D để tạo gel. Với nhiệt độ 27,5 – 37°C, hai modul G" và G’ tăng chậm và gần như không tăng khi gần 37°C. Điều này cho thấy tại khoảng nhiệt độ gần 37°C, số micelle hình thành là cực đại và gel đặc hơn so với khi mới bắt đầu hình thành gel ở nhiệt độ là 22,5^{o}C.

Tuy nhiên, sau khi đo lưu biến và làm lạnh đĩa đo, chúng ta vẫn quan sát được quá trình



Hình 3: Đồ thị chuyển pha

hóa lỏng của hydrogel, gel vẫn giữ được độ ẩm và không bị bay hơi khi gia nhiệt trong quá trình đo. Từ đó, chúng ta có thể kết luận hệ gelatin-pluronic F127 là một hệ “gel lỏng” nhạy nhiệt [7], có khả năng thay đổi trạng thái theo nhiệt độ và tạo gel ở khoảng nhiệt độ gần 37°C.

Việc đưa dầu mù u với hàm lượng từ 0,5 – 1,5% vào hydrogel gelatin pluronic không làm thay đổi đặc tính nhạy nhiệt của hệ.

Trong nghiên cứu về sự chuyển pha sol – gel của hydrogel gelatin-pluronic F127 mang nanocurcumin được xác định bằng phương pháp DSC có pic tỏa nhiệt cực đại ở 36,27^{o}C so với việc xác định sự chuyển pha sol – gel của hydrogel gelatin-pluronic F127 chứa dầu mù u được đo bằng phương pháp lưu biến học, có thể thấy: kết quả gần như giống nhau. Đồ thị chuyển pha của phương pháp lưu biến học đã gần như không tăng ở 37°C.

Sự chuyển pha sol–gel của dung dịch copolymer được xác định bằng phương pháp đo lưu biến học. Từ 25 - 37°C, hai mô đun G’ và G” tăng chậm và hầu như không tăng khi nhiệt độ gần khoảng 37°C. Điều này cho thấy tại nhiệt độ này, hệ micelle trong hydrogel đạt cực đỉnh và hệ gel sệt hơn so với lúc bắt đầu hình thành ở 25°C. Biểu đồ chuyển pha cũng chỉ ra vùng nhiệt độ mà dung dịch copolymer tạo thành pha gel đồng nhất. Sự chuyển pha này gần giống với nghiên cứu

Bảng 2: Kết quả khảo sát nhiệt độ tạo gel của GPU

GPU (% w/w)	GP (g)	Mù u (mg)	4°C	25°C	30°C	35°C	37°C	40°C	50°C
GPU 0.5	0,125	0,625	+	++	++	+++	+++	+++	+++
GPU 1.0	0,125	1,250	- - -	+	++	+++	+++	+++	+++
GPU 1.5	0,125	1,875	- - -	+	++	+++	+++	+++	+++
GPU 2.0	0,125	2,500	- - -	- - -	+	++	+++	+++	+++
GPU 2.5	0,125	3,125	- - -	- - -	- - -	+	+	+++	+++

của Huỳnh Thị Ngọc Trinh đã khảo sát sự chuyển pha sol–gel của F127 bằng phương pháp DSC [3].

D. Thành phần hóa học dầu mù u

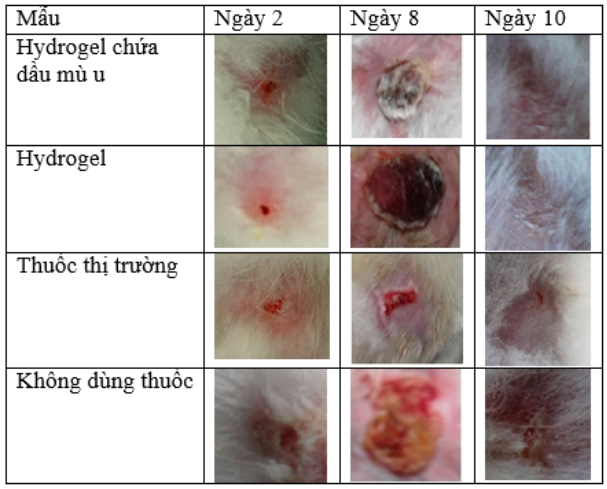
Dầu mù u được sản xuất bằng phương pháp ép lạnh và tách chiết với dung môi có độ phân cực khác nhau để thu được dầu mù u có thành phần hóa học như sau: acid palmitic (14,16%), acid stearic (14.55%), acid oleic (42,36%), acid linoleic (28.08%) và acid linolenic (0.85%).

Đây là loại dầu có giá trị dinh dưỡng cao vì có tỉ lệ vượt trội acid linoleic và ngày càng được sử dụng phổ biến trong những sản phẩm làm đẹp vì những tác dụng của nó đối với da, có khả năng kháng viêm, giảm mụn và cân bằng độ ẩm cho da.

E. Đánh giá khả năng chữa lành vết thương bỏng độ 2 trên thỏ

Dựa vào kết quả thí nghiệm đánh giá khả năng chữa lành vết thương bỏng độ 2 trên thỏ, vết thương được điều trị bằng hydrogel có chứa dầu mù u cho thấy sau 10 ngày vùng bị thương đã phục hồi gần như vùng da lành, không có sẹo, nang lông cũng bắt đầu phát triển trên vùng bị thương.

So với vết thương được điều trị bằng thuốc trên thị trường, vết thương được điều trị bằng hydrogel cũng phát triển tương đối tốt, cảm quan là tương đương nhau. Còn đối với vết thương không điều trị, sau 10 ngày vết thương vẫn đang trong quá trình lành, vẫn còn ửng đỏ và có dấu hiệu phát triển của sẹo lồi.



Hình 4: Đánh giá khả năng chữa lành vết thương

V. KẾT LUẬN

Điều chế thành công hydrogel từ pluronic F127 và gelatin có khả năng mang các hoạt chất chữa lành vết thương là dầu mù u. Việc kết hợp hydrogel gelatin-pluronic F127 ở nồng độ 20% và dầu mù u đã tạo ra màng hydrogel ở nhiệt độ khoảng 37°C gần với nhiệt độ cơ thể người. Màng hydrogel gelatin-pluronic F127 chứa dầu mù u có khả năng trị lành vết thương rất hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Nguyễn Viết Lượng. Tình hình bỏng tại Việt Nam trong 3 năm 2005 -2007. *Tạp chí Y học thẩm hoạ & bỏng*. 2009;1:26.

[2] Thi Bich Tram Nguyen, Le Hang Dang, Thi Thanh Thuy Nguyen, Dai Lam Tran, Dai Hai Nguyen, Van Toan Nguyen, et al. *Green processing of thermosensitive nanocurcumin-encapsulated chitosan hydrogel*

towards biomedical application. In: Green Processing and synthesis. vol. 5; 2016. p. 511–520.

[3] Huỳnh Thị Ngọc Trinh. *Nghiên cứu điều chế Hydrogel nhạy cảm với nhiệt độ cơ thể từ dẫn xuất Gelatin để mang nhả chậm Curcumin ứng dụng trong chữa lành vết thương* [Luận văn Thạc sĩ]. Trường Đại học Trà Vinh; 2017.

[4] Nguyễn Cửu Khoa. *Vật liệu polyme thông minh và ứng dụng trong y sinh*. Hà Nội: Nhà Xuất bản Khoa học Tự nhiên và Công nghệ; 2016.

[5] Dong Hwa Kim, Su-Jin Heo, Jung-Woog Shin, Chi Woong Mun, Kyung Min Park, Ki Dong Park, et al. Preparation of Thermossensitive Gelatin – Pluronic Copolymer for Cartilage Tissue Engineering. *Macromolecularn Research*. 2011;18(4):387–391.

[6] Đặng Thị Lệ Hằng, Huỳnh Nguyên Tuấn Anh, Nguyễn Đại Hải, Trần Lê Bảo Hà, Đoàn Nguyên Vũ, Trần Ngọc Quyển, et al. Nghiên cứu điều chế hydrogel nanocomposite trên cơ sở chitosan và curcumin ứng dụng trong tái tạo mô. *Tạp chí Dược học*. 2017;57(4).

[7] Phan Thị Trúc Mai. *Nghiên cứu quy trình sản xuất gelatin da cá tra bằng phương pháp kiềm* [Luận án Tiến sĩ]. Trường Đại học Cần Thơ; 2012.