

Chất vận chuyển oxy Perfluorocarbon và triển vọng phát triển hồng cầu nhân tạo

Nguyễn Thị Thanh Thủy¹, Trịnh Ngọc Dương²,
Nguyễn Thị Thanh Bình^{2,*}, Bùi Thanh Tùng², Nguyễn Thanh Hải²

¹Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam
²Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Tóm tắt

Máu nhân tạo, hay còn gọi là chất thay thế máu, là những dạng bào chế sử dụng các chất khác nhau, dùng để bù dịch và/hoặc vận chuyển khí oxy cũng như các khí khác trong hệ tuần hoàn thay cho chức năng tự nhiên của máu. Với nhiều ưu điểm so với máu hiến tặng tự nhiên, nhiều hợp chất khác nhau có nguồn gốc tổng hợp hóa học hoặc sinh học đã được nghiên cứu để sử dụng cho mục đích này. Máu nhân tạo được chia thành hai nhóm chính: Nhóm bào chế từ perfluorocarbon (các phân tử hydrocarbon được flor hoá) có khả năng bắt giữ oxy ở môi trường giàu oxy và nhả oxy ở môi trường nghèo oxy; nhóm còn lại là các chất thay thế máu sử dụng hemoglobin. Bài tổng quan này trình bày các tính chất lý hoá, các dạng bào chế và các chế phẩm máu nhân tạo có nguồn gốc perfluorocarbon đang được nghiên cứu đồng thời nêu các vấn đề gặp phải khi sử dụng các perfluorocarbon làm chất vận chuyển oxy trong cơ thể.

Nhận ngày 26 tháng 9 năm 2015, Chính sửa ngày 07 tháng 11 năm 2015, Chấp nhận đăng ngày 05 tháng 12 năm 2016
Từ khóa: Perfluorocarbon, máu nhân tạo, chất thay thế máu, chất vận chuyển oxy.

1. Giới thiệu

Kể từ khi William Harvey lần đầu tiên mô tả vòng tuần hoàn cũng như tính chất và vai trò của máu vào năm 1616, các chế phẩm có thể thay thế máu (máu nhân tạo) đã bắt đầu được tìm kiếm và phát triển. Từ đầu thế kỉ 20, các chế phẩm này thực sự nhận được nhiều quan tâm và phát triển vì việc truyền máu có nhu cầu cao, nguồn cung cấp máu có hạn, và ẩn chứa nhiều nguy cơ khi truyền máu tự nhiên [1, 2]. Máu nhân tạo được định nghĩa là các sản phẩm dùng để thay thế máu thật nhằm bù dịch và/hoặc vận chuyển khí trong hệ tuần hoàn [3]. Theo, định nghĩa này, máu nhân tạo hiện nay chưa có những vai trò khác của máu thật như

tham gia vào hệ miễn dịch hay quá trình đông máu. Máu nhân tạo được phát triển trên cơ sở sử dụng các chất tổng hợp có khả năng vận chuyển oxy được gọi chung là chất mang oxy. Chúng được chia thành hai nhóm chính là nhóm perfluorocarbon (PFC) và nhóm dựa trên hemoglobin (HBOC) [1]. Bài tổng quan này tập trung giới thiệu nhóm chất mang oxy thứ nhất.

2. Cấu trúc và tính chất perfluorocarbon

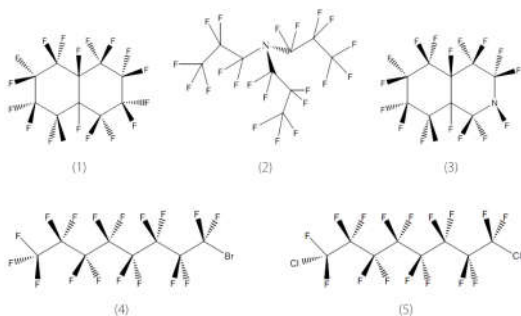
PFC tồn tại dưới dạng lỏng, được tổng hợp toàn phần, có cấu trúc giống hydrocarbon nhưng các nguyên tử hydro (H) được thay thế bằng flor (F) hoặc flor và các halogen khác như brom (Br), clor (Cl), chúng có thể ở dạng mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng. PFC hiện

* Tác giả liên hệ. ĐT: 84-1687768293
Email: binhnguyen@vnu.edu.vn

được tổng hợp hoàn toàn bằng các quá trình chọn lọc, có hiệu suất cao và ít tạp chất có thể gây độc [4]. Đây là lợi thế lớn của PFC so với các HBOC vì chúng có thể dễ dàng được sản xuất công nghiệp với chi phí rẻ, không phụ thuộc vào nguồn nguyên liệu sinh học [5, 6]. PFC được tổng hợp từ những năm 1920, nhưng mãi đến năm 1996, khả năng sử dụng như chất mang oxy mới được biết đến khi Clark và Gollan mô tả thí nghiệm cho chuột thở trong PFC bão hòa oxy [7].



Hình 1. Chuột thở trong fluorocarbon lỏng được bão hòa oxy [8].



Hình 2. Cấu trúc một số perfluorocarbon đang được thử nghiệm lâm sàng: (1) Perfluorodecalin $C_{10}F_{18}$, (2) Triperfluoropropylaminel $N(C_3F_7)_3$, (3) C_9NF_{17} , (4) Perfluorobron $C_8F_{17}Br$, (5) Dichloroperfluoro-n-octane $C_8F_{16}Cl_2$ [6].

PFC là các chất lỏng trong suốt, không màu, không mùi, không tan trong nước, có độ nhớt động học xấp xỉ nước, sức căng bề mặt

thấp (12-18 dyne/cm) [9]. Nhờ sự có mặt của các nguyên tử F mà tính chất lý hóa của PFC rất đặc biệt so với các hydrocarbon tương ứng. PFC có thể ion hóa cao nhưng rất khó bị phân cực. Liên kết C-F (485 kJ/mol) là liên kết bền vững nhất được tìm thấy trong hóa học hữu cơ. Liên kết này còn trở nên bền vững hơn nữa nếu tiếp tục thế nguyên tử H bằng F (531 kJ/mol đối với nhóm CF_3 tận cùng) [6]. Tính trơ của PFC còn do lớp electron dày đặc của nguyên tử F hình thành rào không gian có tác dụng chắn, bảo vệ tránh khỏi sự tấn công của các tác nhân hóa học. Quá trình flor hóa làm tăng tính kỵ nước của PFC so với các hydrocarbon tương ứng, nhưng tương tác giữa các mạch lại giảm. Lực liên kết Van der Waals yếu có thể là lí do giải thích một số đặc tính của PFC như hằng số điện môi thấp [10], sức căng bề mặt thấp, chỉ số trải rộng cao, nhiệt độ nóng chảy cao, áp suất hơi và khả năng hòa tan các khí cao [6].

3. Nguyên lý sử dụng perfluorocarbon làm máu nhân tạo và ưu nhược điểm

PFC có khả năng hòa tan các chất khí vượt trội so với các chất lỏng khác. Độ tan của khí trong PFC phụ thuộc vào thể tích phân tử ($CO_2 > O_2 > N_2$) và tuân theo định luật Henry [11]. Độ tan của O_2 trong các PFC nằm trong khoảng 37,5 - 55,5 ml/100 ml [12]. Khi thay nguyên tử F bằng Br hoặc Cl, khả năng hòa tan O_2 của PFC giảm [6]. Dựa vào khả năng hòa tan tốt các khí ở phổi và dễ dàng giải phóng khí ở mô, PFC có thể được ứng dụng làm chất vận chuyển oxy thay thế hồng cầu.

Tương tự như hồng cầu, PFC vận chuyển khí trong cơ thể theo sự chênh lệch gradient nồng độ [1]. PFC hòa tan một lượng lớn O_2 tại phổi, nơi có áp suất khí oxy riêng phần cao, rồi vận chuyển đến các mô và giải phóng O_2 tại đây. Do tương tác giữa dung môi và chất tan yếu (tương tác vật lý) nên khả năng giải phóng O_2 của PFC cao đến 90% trong khi của hemoglobin (có tương tác hóa học) là 25 - 30% [6]. Tuy nhiên, trong điều kiện bình thường, nhũ tương PFC chỉ hòa tan được lượng O_2 rất thấp so với hemoglobin nên thực tế trên lâm sàng bệnh nhân phải thở khí chứa 70 - 100% O_2

[13]. Theo chiều ngược lại, PFC vận chuyển CO₂ từ các mô và thải ra ngoài theo đường phổi. Siêu vi nhũ tương PFC (nano nhũ tương) có diện tích bề mặt lớn, tạo điều kiện trao đổi O₂ và CO₂ hiệu quả cao [14]. Ưu điểm của nhóm chất vận chuyển oxy perfluorocarbon so với máu thật được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Ưu điểm của máu nhân tạo perfluorocarbon so với máu thật [1, 2, 11, 15]

Máu thật	Perfluorocarbon
Phải bảo quản lạnh, thời gian bảo quản ngắn (42 ngày)	Bảo quản ở nhiệt độ thường, thời gian bảo quản dài hơn, có thể tới một năm
Khả năng vận chuyển oxy giảm theo thời gian	Khả năng vận chuyển oxy không thay đổi theo thời gian
Lượng máu hiến tặng không đáp ứng đủ nhu cầu	Không phụ thuộc vào nguồn hiến tặng
Nguy cơ lây truyền các bệnh truyền nhiễm như HIV, viêm gan do virus,...	Tránh các bệnh truyền nhiễm lây truyền qua đường máu do sản phẩm hoàn toàn tinh sạch
Cần có sự tương thích về nhóm máu	Có thể sử dụng cho mọi nhóm máu
Hồng cầu thật không thể di chuyển qua những mạch máu bị tắc	Kích thước giọt vi nhũ tương PFC chỉ bằng khoảng 1/40 của hồng cầu nên có thể đến được những mô mà hồng cầu không thể tới khi mạch máu bị tắc
Chi phí cao	Chi phí thấp hơn

Trong cơ thể, các PFC không bị chuyển hóa, chúng được thải trừ qua da và phổi ở dạng nguyên vẹn. Đây là một đặc điểm có lợi của các thuốc sử dụng trên người. Nói chung, các PFC có từ 9 - 12 carbon có tính chất thải trừ phù hợp [16]. Ví dụ, perfluorodecalin có thời gian bán thải khỏi vòng tuần hoàn là 24 giờ và thải trừ khỏi cơ thể trong 8 - 9 ngày [12]. Các PFC chứa ít hơn 9 carbon có áp suất hơi quá cao, được thải trừ quá nhanh và dễ gây tắc mạch do tạo bọt khí. Ngược lại, các PFC với nhiều hơn 12 carbon có áp suất hơi thấp, thải trừ rất chậm và có thể không thải trừ hoàn toàn khỏi cơ thể được [12, 16].

4. Bào chế các chế phẩm chứa perfluorocarbon

PFC có thể được bào chế dưới các dạng đặc biệt như nhũ tương, vi nhũ tương, nano nhũ tương, liposome.

Nhũ tương PFC có thể được bào chế theo phương pháp đồng nhất hóa sử dụng áp suất cao hoặc sóng siêu âm. Tuy nhiên, siêu âm làm cho PFC bị phá hủy một phần, giải phóng ion F⁻, làm thay đổi cấu trúc của nhũ dịch và tăng nguy cơ gây độc [4]. Mặc dù PFC có độ nhớt và sức căng bề mặt thấp, sự có mặt của các chất nhũ hóa là cần thiết để giữ ổn định nhũ tương PFC trong nước. Các chất nhũ hóa đã được sử dụng để bào chế nhũ tương PFC bao gồm: Pluronic F68 (copolymer oxyethylene-polypropylene), phospholipid từ lòng đỏ trứng, các hợp chất flor hóa (FA) hoặc bán flor hóa (SFA). Mặc dù các chất diện hoạt không ion hóa không ảnh hưởng đến sự trao đổi oxy qua bề mặt dầu - nước của nhũ tương PFC nhưng lại có thể là nguyên nhân gây độc cho cơ thể [17]. Pluronic F68 được sử dụng trong nhũ tương PFC thế hệ 1, được cho là nguyên nhân gây hoạt hóa bổ thể kèm theo giảm bạch cầu, mặc dù các tác dụng không mong muốn này có thể đảo ngược và thường không nghiêm trọng [18]. Tác dụng không mong muốn tương tự không còn xuất hiện ở nhũ tương PFC thế hệ 2, sử dụng phospholipid làm chất nhũ hóa [4, 18]. Hiện nay, các nhũ tương PFC thế hệ 3 sử dụng phối hợp phospholipid và các FA hoặc SFA làm chất nhũ hóa. Phối hợp các FA có thể làm giảm sức căng bề mặt nước dầu xuống còn vài dyn/cm, mức mà không một chất nhũ hóa hydrogen nào đạt tới [10, 19]. Do hiệu quả nhũ hóa cao nên nồng độ của các chất này thấp hơn từ 10 - 100 lần các chất diện hoạt thông thường [10]. Các SFA được dùng làm chất diện hoạt ở nồng độ thấp vì chúng dễ dàng tập trung ở bề mặt giữa hai tương dầu/nước và trở về mặt hóa học [20]. Nhờ phối hợp thêm các chất nhũ hóa này mà nhũ tương thế hệ 3 có nồng độ PFC đạt đến đến 90% (w/v), kích thước khoảng 220 nm và ổn định ít nhất 6 tháng ở nhiệt độ 40°C (điều kiện lão hóa cấp tốc) [4].

Khác với nhũ tương, vi nhũ tương được hình thành tự phát bằng cách phối hợp chất diện

hoạt với tỉ lệ thích hợp vào hỗn hợp dầu/nước không trộn lẫn mà không cần lực phân tán^[21]. Do không phụ thuộc vào phương pháp bào chế và không cần cung cấp năng lượng nên độ lặp lại của quá trình vi nhũ tương hóa rất cao. Tuy nhiên, để hình thành vi nhũ tương ổn định đòi hỏi lượng lớn chất nhũ hóa [10]. Nhũ tương Perfluorooctyl bromide (PFOB) có ổn định cao, kích thước tiểu phân nhỏ và phân bố hẹp được bào chế bằng cách sử dụng các chất nhũ hóa là phospholipid và SFA $C_nF_{2n+1}C_mH_{2m+1}$ (diblock F_nH_m). SFA được thêm vào với mục đích ổn định lớp màng phân cách giữa hai pha dầu và nước [13].

Hiện nay, hướng bào chế các chất vận chuyển oxy dưới các dạng: liposome, PEGylated transfersome, dendrimer hoặc polymerosome đang thu hút được sự quan tâm của các nhà khoa học do có thể giúp hạn chế các tác dụng không mong muốn (như độc tính với thận, hoạt hóa phản ứng miễn dịch,...) đồng thời tăng thời gian tuần hoàn và thời gian bảo quản [22]. Phối hợp các diblock F_nH_m với phospholipid làm thay đổi đáng kể đặc tính lý hóa của liposome [23, 24]. Chẳng hạn như khi phối hợp F_nH_m với phosphatidylserine, quá trình hình thành màng lipid kép cũng như tốc độ giải phóng các chất bên trong giảm đáng kể so với chỉ có phospholipid [25]. Độ ổn định của liposome ở 25°C tăng lên đáng kể khi có mặt $F_4H_{10}E$ so với liposome chỉ dùng dimyristoylphosphatidyl choline (DMPC). $F_4H_{10}E$ có tác dụng làm giảm tính thấm của màng phospholipid, tăng độ bền nang hóa, kéo dài $t_{1/2}$ của liposome 16 lần so với liposome chỉ dùng DMPC [24].

Khi nhắc tới các dạng bào chế thuốc thuộc hệ phân tán với kích thước nano, các yếu tố cần quan tâm là kích thước, phân bố kích thước tiểu phân và diện thể bề mặt. Diện thể bề mặt tiểu phân được cho là có ảnh hưởng đến tốc độ bị thực bào và tương tác giữa tiểu phân với tiểu cầu [26]. Sử dụng các polymer thân nước như PEG để xử lý bề mặt là một cách phổ biến để kéo dài thời gian tồn tại của các tiểu phân trong vòng tuần hoàn. Bên cạnh đó, việc kiểm soát kích thước của tiểu phân rất quan trọng vì khi kích thước tiểu phân trên 300 nm, độc tính của

hệ tăng lên và thời gian tuần hoàn trong máu giảm [22]. Tốc độ tăng kích thước của tiểu phân nhũ tương phụ thuộc vào bản chất của PFC, đặc biệt là khả năng khuếch tán, hòa tan của PFC trong nước và ngược lại [6, 19]. Nghiên cứu cho thấy nhũ tương Perfluorotributylamine ổn định hơn nhiều so với nhũ tương Perfluorodacelin trong cùng điều kiện bào chế và bảo quản. Số lượng nguyên tử carbon nhiều hơn làm tăng tính kỵ nước của phân tử PFC có thể là lý do chính giải thích sự ổn định này. Tuy nhiên tăng tính kỵ nước cũng đồng nghĩa kéo dài thời gian thải trừ khỏi cơ thể. Điều này dẫn đến việc phải lựa chọn PFC vừa có khả năng tạo nhũ tương ổn định vừa có thời gian bán thải mong muốn [19]. Một biện pháp đã được áp dụng thành công để dung hòa hai yêu cầu trên là phối hợp các PFC với nhau. Phối hợp PFOB với một lượng nhỏ Perfluorodecylbromide (PFDB) giúp tạo ra nhũ tương với kích thước giọt dưới 100 nm so với nhũ tương kích thước 200 nm nếu chỉ sử dụng PFOB. PFDB cực kỳ kỵ nước, có tác dụng ức chế sự khuếch tán tiểu phân PFC bằng cách làm giảm độ tan trong nước của pha dầu [27]. Sự không ổn định của nhũ tương PFC có thể được giải thích dựa trên định luật Ostwald - ripening [19].

5. Các nghiên cứu và ứng dụng perfluorocarbon trong lâm sàng

Nhờ có những đặc tính riêng biệt, PFC đã được nghiên cứu và ứng dụng trên lâm sàng với nhiều chỉ định khác nhau. PFC có thể dùng làm chất lỏng hô hấp do có tác dụng củng cố bảo hòa oxy trong tổn thương phổi cấp, cải thiện sự kích ứng phổi và ức chế viêm phổi [6, 9], đưa thuốc đến phổi với nồng độ cao (ví dụ các kháng sinh) [10], chẩn đoán bằng tia X sử dụng đặc tính từ của ^{19}F -PFC, điều trị ung thư và bảo quản các cơ quan nội tạng [4]. Tuy nhiên, có thể thấy các ứng dụng làm chất vận chuyển O_2 trong phẫu thuật ngoại khoa, điều trị thiếu máu, mất máu thu hút được nhiều sự quan tâm hơn cả. Nhiều chế phẩm từ PFC đã và đang được nghiên cứu và thử nghiệm ở các giai đoạn khác nhau [6, 11, 28].

Bảng 2. Một số chế phẩm từ Perfluorocarbon đã và đang được thử nghiệm [29]

Tên sản phẩm	Công ty	Loại PFC	Chỉ định	Giai đoạn nghiên cứu
Fluosol DA	Green Cross Corp., Osaka, Nhật Bản	Perfluorodecaline và Perfluorotripropylamine 20% (kl/tt)	- Phẫu thuật thông mạch vành - Bỏ trợ hóa/xạ trị	Được cấp phép tại Mỹ (1989), đã ngừng sản xuất
Oxygent	Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego, CA, Mỹ	Perfluorooctylbromide 90% (kl/tt)	- Pha loãng máu trước phẫu thuật, chống thiếu máu - Bỏ trợ hóa/xạ trị - Nghiên cứu hình ảnh fMRI chức năng của não đáp ứng với rTMS trong điều trị trầm cảm nặng	Pha II/III, ngừng thử nghiệm do độc tính trên não và tăng nguy cơ sốc Đang tuyển tình nguyện viên
Oxyfluor	HemaGenPFC Inc., St Louis, MO, Mỹ	Perfluorodichlorooctane	Pha loãng máu trước phẫu thuật, chống thiếu máu	Pha I/II
Oncosol	Sierra Ventures, Menlo Park, CA, Mỹ	Perfluorophenanthrene	Bỏ trợ hóa/xạ trị	Pha I
S-9156	Sonus Corp., Seattle, WA, Mỹ	Dodecafluoropentane	*	Tiền lâm sàng
Perftoran	Perftoran, St. Petersburg, Nga	Perfluorodecalin và Perfluoromethyl cyclohexylpiperidine	- Chống thiếu máu - Bảo quản cơ quan nội tạng trong phẫu thuật	Được cấp phép tại Nga (1996)
Oxyflour	HemaGen, St. Louis, MO, Mỹ	Perfluorodichlorooctane 40% (kl/tt)	*	Tiền lâm sàng
Oxycyte	Oxygen Biotherapeutics Inc., NC, Mỹ	F-tertbutylcyclohexane	- Ngăn thiếu oxy mô trong phẫu thuật tạo hình hoặc phẫu thuật tim - Tăng lượng oxy đến não cho bệnh nhân bị tổn thương não trầm trọng	Pha II Pha II, một số đã kết thúc

*: Không có thông tin

Fluosol DA 20 là nhũ tương PFC đầu tiên được cấp phép lưu hành với chỉ định dùng trong phẫu thuật mạch vành [2]. Tuy nhiên, fluosol đã bị ngừng sản xuất không chỉ bởi tác dụng điều trị hạn chế mà còn do gây nhiều tác dụng phụ, đặc biệt nguy cơ gặp các biến chứng nghiêm trọng như phù phổi, suy tim tắc nghẽn với nguy cơ tử vong cao [30-32].

Perftoran đã được cho phép sử dụng tại Nga từ 1996 và tới trước năm 2000, sản phẩm đã được dùng trên 2.000 bệnh nhân cho rất nhiều các trường hợp lâm sàng khác nhau [28].

Perftoran cho thấy tác dụng tăng nồng độ oxy bão hòa, giảm tổn thương do thiếu máu hoặc thiếu oxy và cải thiện động học của máu. Tuy nhiên, nhiều dữ liệu lâm sàng chi tiết, bao gồm cả liều dùng chưa rõ ràng [28, 33].

Oxyfluor là sản phẩm được nghiên cứu với chỉ định làm giảm tắc nghẽn mạch gây tổn thương thần kinh trong phẫu thuật ngoài tim phổi [11]. Trong một nghiên cứu tiền lâm sàng, Oxyfluor cho thấy tác dụng cải thiện mức oxy bão hòa tại mô và tổng lượng oxy tiêu thụ của cơ thể [13]. Hiện chưa có thông tin thử lâm sàng của oxyfluor.

Oxygent (perflubron) là nhũ tương thể hệ 2 được nghiên cứu dùng để pha loãng máu tiên phẫu thuật [11]. Oxygent sử dụng chất nhũ hóa phospholipid, có ưu điểm là thời gian tuần hoàn trong máu dài ($t_{1/2} = 9h$) trong khi thời gian lưu trong cơ thể ngắn (4 ngày) [28]. Các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy oxygent ở liều tương đối thấp (1,35 g/kg) có thể cung cấp đủ oxy cho cơ thể người và động vật trong điều kiện giảm hemoglobin do chảy máu [34, 35]. Trong một nghiên cứu pha III tại Châu Âu, oxygent phối hợp pha loãng máu đẳng thể tích (Acute Normovolemic Hemodilution) giúp giảm truyền máu ngoài cũng như giảm số đơn vị máu phải truyền ở bệnh nhân thực hiện phẫu thuật ngoài tim. Tuy nhiên, PFC có xu hướng làm tăng nguy cơ gặp các biến cố bất lợi và tỉ lệ tử vong ở nhóm dùng oxygent cao gấp đôi so với nhóm chứng [36]. Đây có thể là lý do các thử nghiệm lâm sàng trên oxygent đã buộc phải dừng lại.

Oxycyte là nhũ tương PFC thể hệ 3, có kích thước tiểu phân 150-300 nm của perfluoro (tert-butyl)cyclohexane trong môi trường đệm trung tính, đẳng trương [37]. Sau khi hoàn thành pha I và IIa tại Mỹ, oxycyte được tiếp tục thử lâm sàng pha IIb trên đối tượng bệnh nhân chấn thương sọ não ở Châu Âu. Tuy nhiên nghiên cứu đã bị ngừng lại vào năm 2014 [38].

6. Tác dụng không mong muốn

PFC gây ra các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng ở những mức độ khác nhau, đây là một trong những trở ngại chính trong việc ứng dụng rộng rãi PFC. Điềm qua một số chế phẩm PFC có thể thấy hiện chưa có một chế phẩm nào được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng, trừ perfortan được dùng tại Nga.

PFC thường không gây tác dụng không mong muốn trên tiền lâm sàng hoặc các pha đầu lâm sàng nhưng các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng như sốc, giảm tiểu cầu xuất hiện ở pha II hoặc pha III dẫn tới nhiều nghiên cứu lâm sàng bắt buộc phải dừng lại [28]. Tuy nhiên cũng không loại trừ nguyên nhân khiến một số nghiên cứu phải dừng lại giữa chừng là

do sai sót trong protocol nghiên cứu chứ không phải là do thuốc [39]. Một số tác dụng không mong muốn đã tìm được nguyên nhân, nhưng nói chung đa số có cơ chế chưa rõ ràng. PFC bị bắt giữ ở hệ thống lưới nội mô trước khi thải trừ, do đó có thể gây quá tải, tăng men gan, làm gan lách to [2]. PFC làm giảm chức năng của bạch cầu trung tính nhưng lại hoạt hoá đại thực bào và bạch cầu đơn nhân giải phóng các chất trung gian hóa học như prostaglandin, cytokine, endoperoxide. Đây có thể là nguyên nhân dẫn đến các tác dụng không mong muốn như đau đầu, sốt, rét run, nôn mửa và đau lưng trên các thử nghiệm lâm sàng. PFC làm thay đổi bề mặt tiểu cầu, tăng mức thanh thải, gây giảm số lượng tiểu cầu (có thể tới 40%). PFC còn có thể kéo dài thời gian tác dụng của một số thuốc bao gồm các barbiturate [15].

7. Triển vọng tương lai

Cùng với các HBOC, các chế phẩm từ PFC với hiệu quả trị liệu cao và an toàn được mong đợi sẽ sớm có ứng dụng rộng rãi trên lâm sàng. Để làm được điều này cần phải vượt qua nhiều khó khăn và thử thách. Thứ nhất, thời gian bán thải ngắn và khả năng mang oxy tỷ lệ với áp suất riêng phần của khí đã làm cho ứng dụng của PFC chỉ hạn chế trong những trường hợp cần cung cấp oxy trong thời gian ngắn, tại những nơi có nguồn cung cấp oxy [40]. Thứ hai, cần áp dụng các kỹ thuật bào chế hiện đại để tăng nồng độ PFC trong nhũ tương, hạn chế tác dụng không mong muốn (đặc biệt các biến cố nghiêm trọng như giảm tiểu cầu, đột quy), kéo dài thời gian tuần hoàn trong máu đồng thời giảm thời gian tồn lưu trong cơ thể, tăng độ bền của chế phẩm. Thứ ba, thiết kế thí nghiệm đánh giá khả năng vận chuyển oxy hoặc đánh giá mức độ điều trị thành công, các vấn đề đạo đức trong lâm sàng cần phải được nghiên cứu, cải thiện, từ đó thu thập được những thông tin lâm sàng hữu ích [1].

Hiện nay PFC đang được nghiên cứu với những cách tiếp cận mới đáng chú ý. Nghiên cứu bước đầu cho thấy tác dụng hiệp đồng khi phối hợp cả hai dạng vận chuyển oxy PFC và

HBOC [41]. Nhũ dịch PFC đang được nghiên cứu ứng dụng với các mục đích khác như chẩn đoán hình ảnh MRI và siêu âm [39]. Các dạng bào chế như nhũ tương nước/PFC, dầu/PFC, dầu/PFC/nước có thể phát triển thành hệ vận chuyển cả thuốc thân dầu và thân nước tới phổi một cách đồng đều, lặp lại và có kiểm soát [10]. Một số nghiên cứu sử dụng tiểu phân nano chứa PFC như là tá dược mang oxy nhằm chống ung thư kháng điều trị trong điều kiện thiếu oxy (hypoxia-associated cancer therapeutic resistance) [42, 43]. Không chỉ ứng dụng để vận chuyển O₂ và CO₂, các PFC cũng có thể được dùng trong điều trị bệnh khí ép khí lặn biển^[12]. Hy vọng các nghiên cứu về PFC sẽ sớm thu được những kết quả đột phá, đem lại những ứng dụng hữu ích cho nhân loại.

Tài liệu tham khảo

- [1] Shalini S. A Review On Artificial Blood. *Int J Pharm Pract Drug Res*, 2(1) (2012) 8.
- [2] Henkel-Hanke T, Oleck M. Artificial oxygen carriers: a current review. *AANA J*. 75(3) (2007) 205.
- [3] Amberson WR, Flexner J, Steggerda FR, Mulder AG, Tandler MJ, Pankratz DS, et al. On the use of ringer - locke solutions containing hemoglobin as a substitute for normal blood in mammals. *J Cell Comp Physiol*, 5(3) (1934) 359.
- [4] Remy B, Deby-Dupont G, Lamy M. Red blood cell substitutes: fluorocarbon emulsions and haemoglobin solutions. *Br Med Bull*. 1999;55(1): 277-98.
- [5] Kjellström BT. Blood substitutes: where do we stand today? *J Intern Med*. 2003;253(5):495-7.
- [6] Gomes L, Gomes ER. Perfluorocarbons compounds used as oxygen carriers: from liquid ventilation to blood substitutes. *Rev Fac Ciênc Saúde*. 2007; (4).
- [7] Clark LC, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science*. 1966;152(3730): 1755-6.
- [8] Oxygenated Water [Internet]. MU Science blog. 2010 [cited 2016 Oct 27]. Available from: <https://marianuniversityscienceblog.wordpress.com/page/7/>
- [9] Tawfic QA, Kausalya R. Liquid ventilation. *Oman Med J*. 2011; 26(1): 4-9.
- [10] Krafft MP. Fluorocarbons and fluorinated amphiphiles in drug delivery and biomedical research. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001; 47(2): 209-28.
- [11] Frietsch T, Lenz C, Waschke KF. Artificial oxygen carriers. *Eur J Anaesthesiol*. 1998; 15(05): 571-84.
- [12] Spiess BD. Perfluorocarbon emulsions: one approach to intravenous artificial respiratory gas transport. *Int Anesthesiol Clin*. 1995; 33(1): 103-14.
- [13] Kobayashi K, Tsuchida E, Horinouchi H. Artificial oxygen carrier: its front line. *Rev Inst Med Trop, Paulo*. 2005; 47(1).
- [14] Paxian M, Keller SA, Huynh TT, Clemens MG. Perflubron emulsion improves hepatic microvascular integrity and mitochondrial redox state after hemorrhagic shock. *Shock*. 2003; 20(5): 449-57.
- [15] Schubert A. Current Artificial Oxygen Carriers and Their Potential Role in the Management of Hemorrhage. *J Trauma*. 2008; 18(1): 86-93.
- [16] Clark Jr LC, Moore RE. Selecting perfluorocarbon compounds for synthetic blood. *Google Patents*; 1981.
- [17] Ju L-K, Lee JF, Armiger WB. Effect of the interfacial surfactant layer on oxygen transfer through the oil/water phase boundary in perfluorocarbon emulsions. *Biotechnol Bioeng*. 1991; 37(6): 505-11.
- [18] Geycr RP. Perfluorochemicals as oxygen transport vehicles. *Biomater Artif Cells Artif Organs*. 1988; 16(1-3): 31-49.
- [19] Kabalnov AS, Shchukin ED. Ostwald ripening theory: applications to fluorocarbon emulsion stability. *Adv Colloid Interface Sci*. 1992; 38: 69-97.
- [20] Meinert H, Knoblich A. The use of semifluorinated alkanes in blood-substitutes. *Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol*. 1993; 21(5): 583-95.
- [21] Lattes A, Rico-Lattes I. Microemulsions of perfluorinated and semifluorinated compounds. *Artif Cells Blood Substit Biotechnol*. 1994; 22(4): 1007-18.
- [22] Sharma A, Arora S, Grewal P, Dhillon V, Kumar V. Recent innovations in delivery of artificial blood substitute: a review. *Int J App Pharm*. 2011; 3(2): 1-5.
- [23] Schmutz M, Michels B, Marie P, Krafft MP. Fluorinated vesicles made from combinations of phospholipids and semifluorinated alkanes.

- Direct experimental evidence of the location of the semifluorinated alkane within the bilayer. *Langmuir*. 2003; 19(12): 4889-94.
- [24] Trevino L, Frézard F, Rolland JP, Postel M, Riess JG. Novel liposome systems based on the incorporation of (perfluoroalkyl) alkenes (FmHnE) into the bilayer of phospholipid liposomes. *Colloids Surf Physicochem Eng Asp*. 1994; 88(2-3): 223-33.
- [25] Ferro Y, Krafft MP. Incorporation of semifluorinated alkanes in the bilayer of small unilamellar vesicles of phosphatidylserine: impact on fusion kinetics. *Biochim Biophys Acta BBA-Mol Cell Biol Lipids*, 2002; 1581(1): 11-20.
- [26] Virginia R. The risks of blood transfusions and the shortage of supply leads to the quest for blood substitutes. *AANA J*. 2004;72(5): 359-64.
- [27] Weers JG, Ni Y, Tarara TE, Pelura TJ, Arlauskas RA. The effect of molecular diffusion on initial particle size distributions in phospholipid-stabilized fluorocarbon emulsions. *Colloids Surf Physicochem Eng Asp*. 1994; 84(1): 81-7.
- [28] Kim HW, Greenburg AG. Artificial oxygen carriers as red blood cell substitutes: a selected review and current status. *Artif Organs*. 2004; 28(9): 813-28.
- [29] National Institutes of Health Clinical Trials (US). *ClinicalTrial.gov* [Internet]. [cited 2016 Oct 27]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/>
- [30] Gould SA, Rosen AL, Sehgal LR, Sehgal HL, Langdale LA, Krause LM, et al. Fluosol-DA as a red-cell substitute in acute anemia. *N Engl J Med*. 1986; 314(26): 1653-6.
- [31] Vercellotti GM, Hammerschmidt DE, Craddock PR, Jacob HS. Activation of plasma complement by perfluorocarbon artificial blood: probable mechanism of adverse pulmonary reactions in treated patients and rationale for corticosteroids prophylaxis. *Blood*. 1982; 59(6): 1299-304.
- [32] Wall TC, Califf RM, Blankenship J, Talley JD, Tannenbaum M, Schwaiger M, et al. Intravenous Fluosol in the treatment of acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction 9 Trial. TAMI 9 Research Group. *Circulation*. 1994; 90(1): 114-20.
- [33] Ordodi V, Popa IM, Bolte S. Comparative study regarding the influence of Perftoran-HSS association on blood gases parameters in rat model of haemorrhagic shock. *Bull Univ Agric Sci Vet Med Cluj-Napoca Vet Med*. 2008; 65(2): 31-6.
- [34] Keipert PE. Use of Oxygent™, a perfluorochemical-based oxygen carrier, as an alternative to intraoperative blood transfusion. *Artif Cells Blood Substit Biotechnol*. 1995; 23(3): 381-94.
- [35] Wahr JA, Trouwborst A, Spence RK, Henny CP, Cernaianu AC, Graziano GP, et al. A pilot study of the effects of a perflubron emulsion, AF 0104, on mixed venous oxygen tension in anesthetized surgical patients. *Anesth Analg*. 1996; 82(1): 103-7.
- [36] Spahn DR, Waschke KF, Standl T, Motsch J, Van Huynegem L, Welte M, et al. Use of Perflubron Emulsion to Decrease Allogeneic Blood Transfusion in High-blood-loss Non-Cardiac Surgery Results of a European Phase 3 Study. *J Am Soc Anesthesiol*. 2002; 97(6): 1338-49.
- [37] Ward KR, Spiess B. Novel combinatorial approaches to enhancing oxygen transport to tissues. *Google Patents*; 2009.
- [38] Oxygen Biotherapeutics Announces Halt of Oxycyte Phase IIb Traumatic Brain Injury Trial [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 27]. Available from: <http://www.businesswire.com/news/home/20140911006403/en/Oxygen-Biotherapeutics-Announces-Halt-Oxycyte-Phase-IIb>
- [39] Krafft MP, Chittofrati A, Riess JG. Emulsions and microemulsions with a fluorocarbon phase. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2003; 8(3): 251-8.
- [40] Scott MG, Kucik DF, Goodnough LT, Monk TG. Blood substitutes: evolution and future applications. *Clin Chem*. 1997; 43(9): 1724-31.
- [41] Chen G, Palmer AF. Mixtures of hemoglobin-based oxygen carriers and perfluorocarbons exhibit a synergistic effect in oxygenating hepatic hollow fiber bioreactors. *Biotechnol Bioeng*. 2010; 105(3): 534-42.
- [42] Cheng Y, Cheng H, Jiang C, Qiu X, Wang K, Huan W, et al. Perfluorocarbon nanoparticles enhance reactive oxygen levels and tumour growth inhibition in photodynamic therapy. *Nat Commun*. 2015; 6:1-8.
- [43] Song G, Liang C, Yi X, Zhao Q, Cheng L, Yang K, et al. Perfluorocarbon - loaded Hollow Bi2Se3 Nanoparticles for Timely Supply of Oxygen under Near - Infrared Light to Enhance the Radiotherapy of Cancer. *Adv Mater*. 2016; 28: 2716-23.

Perfluorocarbon-Based Artificial Blood

Nguyen Thi Thanh Thuy¹, Trinh Ngoc Duong²,
Nguyen Thi Thanh Binh², Bui Thanh Tung², Nguyen Thanh Hai²

¹Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

²VNU School of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

Abstract: Artificial bloods, also called blood substitutes, are compounds used to fill fluid volume and/or carry oxygen and other blood gases in the cardiovascular system. With many advantages compared to donated blood, various compounds synthesized by chemical or biological methods have been investigated for this purpose. Artificial bloods are categorized in two main groups. The first one is composed of perfluorocarbon-based substances. These fluorinated hydrocarbon molecules are capable of physically dissolving a large amount of oxygen in oxygen-rich environment and releasing oxygen in oxygen-poor environment. The other group is hemoglobin-based blood substitute. This review presents the physico-chemical properties, dosage forms of perfluorocarbon-based artificial bloods. The clinical problems encountered when using perfluorocarbons as oxygen carriers are also discussed.

Keywords: Perfluorocarbon-based, artificial blood, blood substitute, oxygen carrier.