

VẬT LIỆU HẠT NANO TỪ: MỘT SỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CƠ BẢN ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG TRONG SINH Y TẠI VIỆN KHOA HỌC VẬT LIỆU

Nguyễn Xuân Phúc^{1*}, Đỗ Hùng Mạnh¹, Hà Phương Thư¹, Trần Đại Lâm¹, Hoàng Thị Mỹ Nhung², Mai Thị Thu Trang¹, Vương Thị Kim Oanh¹, Phan Quốc Thông¹, Lưu Hữu Nguyên¹, Phạm Hồng Nam¹, Lê Văn Hồng¹, Phạm Hoài Linh¹ và Đỗ Khánh Tùng¹

¹Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
18 - Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội

²Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội
334 Nguyễn Trãi, Thanh Xuân, Hà Nội

Email: phucnx@ims.vast.ac.vn

Tóm tắt. Báo cáo giới thiệu tổng hợp các kết quả nghiên cứu về chế tạo, đặc trưng các tính chất lý hóa cơ bản và một số định hướng ứng dụng trong sinh y của các hệ hạt nano từ tính, thu được tại Viện KHVLT trong gần 10 năm qua. Về đối tượng vật liệu từ, các nghiên cứu đã bao phủ khá đa dạng các chủng loại: từ oxit đa kim loại cấu trúc perovskit thành phần $\text{La}(\text{Sr},\text{Ca})\text{MnO}_3$, các ferit sắt từ cấu trúc spinel $(\text{Mn},\text{Co})\text{Fe}_2\text{O}_4$ có hoặc không pha Zn trong đó tập trung chủ yếu vào loại oxit sắt Fe_3O_4 , cũng như hợp kim từ mềm 2 kim loại FeCo . Các hạt nano từ đã được nghiên cứu tổng hợp bằng nhiều các phương pháp hóa lý khác nhau, như: phương pháp nghiền cơ năng lượng cao để chế tạo các hạt nano perovskit và các hạt nano hợp kim, các phương pháp hóa ướt như thủy nhiệt, phân hủy nhiệt và phổ biến nhất là đồng kết tủa cho chế tạo các hạt vật liệu magnetit và ferit spinel khác. Các đặc trưng cấu trúc, thành phần pha của các hạt nano từ sau tổng hợp được khảo sát chi tiết bằng các phương pháp như: phân tích nhiệt vi trọng; nhiễu xạ tia X, kính hiển vi điện tử EDS, FESEM, TEM. Ngoài các đặc trưng từ tính chung như từ độ, nhiệt độ Curie, lực kháng từ, một số đặc tính đặc trưng hạt nano đã được nghiên cứu sử dụng các thiết bị đo VSM và PPMS.

Nhằm nghiên cứu khả năng ứng dụng trong sinh y, các hạt nano vô cơ sau khi chế tạo đã được ổn định/chức năng hóa bởi một số vật liệu hữu cơ như: các polymer khác nhau (chitosan, dextran, alginate), hay các copolymer (polyacrylic acid, PLA-PEG) hay chất hoạt hóa bề mặt (acid oleic, oleylamin). Các yếu tố tác động của quá trình chức năng hóa như: hàm lượng chất hữu cơ phi từ, ảnh hưởng quá trình hóa học lên cấu trúc tinh thể và tính chất chất từ, độ liên kết giữa chất hữu cơ chức năng hóa với bề mặt hạt từ vô cơ ... được khảo sát bằng kỹ thuật hồng ngoại FTIR. Đã chọn curcumin như chất thuốc để tải lên nhiều hệ nano có hạt lõi Fe_3O_4 chức năng bởi các polymer khác nhau. Lượng thuốc curcumin được tải và/hoặc được phóng thích đã được xác định bằng kỹ thuật UV-vis. Đã tiến hành nghiên cứu một số hiệu ứng cơ bản cho các ứng dụng sinh y của các hạt nano từ như: ảnh hưởng của kích thước hạt lên các tham số từ độ bão hòa, độ dị hướng từ của hệ hạt; tác động của loại chất và/hoặc quá trình chức năng hóa lên việc suy giảm mô men từ; công suất tiêu tán do cơ chế hồi phục phụ thuộc vào kích thước hạt ...v.v.; độ hồi phục cộng hưởng từ hạt nhân của các hệ hạt từ trước và sau chức năng hóa.

Cuối cùng, báo cáo sẽ giới thiệu một số kết quả nghiên cứu *in-vitro* và *in-vivo* về khả năng ứng dụng các chất lỏng từ cho sinh y, thu được nhờ sự phối hợp nghiên cứu với Khoa sinh học, ĐHKHTN Hà Nội. Hiệu quả diệt tế bào/u ung thư bằng hiệu ứng từ nhiệt tri được đề mô đối với loại ung thư Sarcoma. Khả năng nâng cao độ tương phản

chụp ảnh MRI được khảo sát cho một vài chất lỏng từ Fe_3O_4 bọc các polymer khác nhau.

1. Mở đầu
 2. Chế tạo các hệ hạt và nghiên cứu tính chất hạt nano từ MNP
 3. Bọc hạt và chế tạo chất lỏng hợp sinh
 4. Nghiên cứu hiệu ứng đốt nóng cảm ứng từ MIH
 5. Một số nghiên cứu định hướng ứng dụng chất lỏng từ cho y sinh
 - 5.1. Độ hồi phục CHTHN và ứng dụng tăng tương phản MRI
 - 5.2. Ứng dụng hiệu ứng MIH cho nhiệt từ trị ung thư
 - 5.3. Hệ MNP mang curcumin
 6. Kết luận
- Tài liệu tham khảo

MỞ ĐẦU

Nghiên cứu vật liệu từ cấu trúc nano được khởi xướng tại Viện Khoa học vật liệu cách đây đã 15 năm bằng một sự tài trợ của Viện HLKHCNVN theo lời kêu gọi của VS. Nguyễn Văn Hiệu cho nghiên cứu đối tượng vật liệu nano nói chung. Sau thời gian 5 năm khảo sát các dạng khác nhau, tập thể nghiên cứu chúng tôi đã bắt đầu tập trung vào nghiên cứu cơ bản đối tượng hạt nano từ (MNP), để từ năm 2009 đến nay có thể xây dựng nhóm nghiên cứu liên ngành và tiến hành đề tài nghiên cứu cơ bản loại đối tượng vật liệu hạt nano với định hướng ứng dụng cho y sinh. Sự lựa chọn của chúng tôi phù hợp với trào lưu nghiên cứu và phát triển chung của thế giới trong hơn hai thập kỷ cuối đây [1]. Thu hút được sự quan tâm này là nhờ hạt nano từ sở hữu nhiều đặc tính đặc biệt. Kích thước cỡ chục nanomet là tương thích với kích thước các thực thể sinh học và vật liệu như loại oxit sắt là thân thiện với cơ thể sống. Nhờ mômen từ khá lớn, chúng có thể được điều khiển bởi từ trường, như vậy có thể dùng làm vật liệu nền cho các hệ phân phối thuốc nano hướng đích bằng từ trường ngoài. Hạt siêu thuận từ có thể sử dụng làm chất tăng tương phản ảnh cộng hưởng từ hạt nhân (CHTN) MRI, hay làm chất sinh nhiệt cục bộ để nhiệt từ trị ung thư. Mục đích của bài báo này là giới thiệu một cách tổng quát các vấn đề nhóm nghiên cứu tại Viện Khoa học vật liệu đã tiến hành trong thời gian 10 năm qua về chế tạo và nghiên cứu các tính chất lý-hóa-sinh của các phức hệ hạt nano từ. So với báo cáo trình bày tại hội nghị cách đây 5 năm [2], báo cáo này sẽ giới thiệu thêm một số kết quả nghiên cứu mới về yêu cầu từ độ cao của phức hệ hạt từ sau chức năng hóa, về độ hồi phục CHTHN, hay tính toán ảnh hưởng các yếu tố đặc trưng lý-hóa khác nhau lên hiệu năng đốt nóng cảm ứng từ.v.v.

CHẾ TẠO CÁC HỆ HẠT VÀ NGHIÊN CỨU TÍNH CHẤT HẠT NANO TỪ

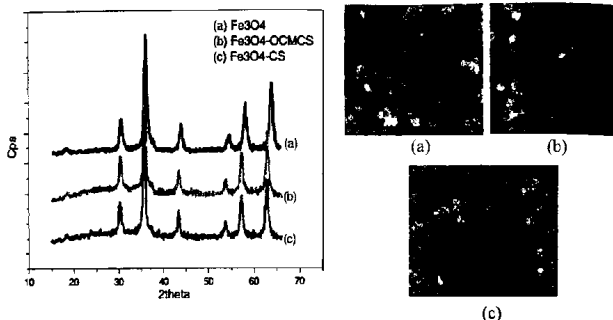
Về mặt thành phần, có thể phân vật liệu từ thành 2 loại: loại kim loại và loại oxit. Trong hai lớp vật liệu này, các nghiên cứu lâu nay trên thế giới tập trung hầu hết vào các vật liệu oxit, vì người ta cho rằng ở kích thước nanomet thì các kim loại dễ bị oxy hóa và do đó từ tính bị suy thoái theo. Theo trào lưu đó, nhóm nghiên cứu của chúng tôi trong một giai đoạn dài trước đây cũng chỉ tập trung vào đối tượng vật liệu từ oxit [2], bao gồm cả loại đơn kim loại (cụ thể là oxit sắt Fe_3O_4) và 2 loại vật liệu oxit đa kim loại (cụ thể là vật liệu manganit $(\text{La,A})\text{MnO}_3$ và vật liệu ferrit spinel $\text{Mn}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$) (Bảng 1). Mới đây, nhóm nghiên cứu đã quan tâm thêm một đối tượng vật liệu hợp kim từ mềm hai nguyên tố từ độ rất cao, đó là $\text{Fe}_{1-x}\text{Co}_x$.

Bảng 1. Các hệ vật liệu đã chế tạo và nghiên cứu.

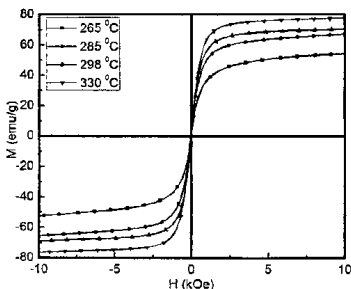
Họ vật liệu	Các chất cụ thể	P/pháp chế tạo	Vật liệu bọc	N/c khả năng UD y sinh
(La,A)MnO ₃	La _{1-x} (Sr,Ca) _x MnO ₃	Nghiên cơ NLC	Chưa bọc	Công suất đốt từ pt kích thước hạt
	La _{1-x} Sr _x Mn _{1-y} Ti _y O ₃	Sol-gel	Chưa bọc	Điều chỉnh T _c , đốt từ [15]
Fe ₃ O ₄	Fe ₃ O ₄	Đồng kết tủa Thủy nhiệt Phân hủy nhiệt	Chitosan, Alginate, Dextran, Sty-PAA, PLA-PEG, Polyme nhạy nhiệt Oleic acid/curcumin Chitosan Polymer PAA	Đốt từ, Đốt từ, MRI, Đốt từ, Nhà thuốc, MRI Đốt từ, Nhà thuốc, Động học hấp bão - - Đốt từ
Mn _{1-x} M _x Fe ₂ O ₄	M=Zn, x = 0, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 và 0,5 M=Co, x=1	Đồng kết tủa Thủy nhiệt	- Chưa bọc Alginate	Đốt từ Đốt từ
Fe _{1-x} Co _x	x = 0, 0,35, 0,5	Nghiên cơ NLC Polyol	Chưa bọc PAA	- Đốt từ

Để tổng hợp được các hạt nano từ chúng tôi đã khảo sát khá đa dạng các phương pháp hóa học và vật lý khác nhau, đi từ phương pháp đơn giản đến phức tạp. Sau khi thành công trong việc sử dụng phương pháp nghiên cơ năng lượng cao để tổng hợp các hạt nano manganit [3], mới đây chúng tôi đã sử dụng phương pháp này để chế tạo các hạt nano hợp kim Fe_{1-x}Co_x với mọi thao tác đều thực hiện trong môi trường không khí và thu được vật liệu hạt chủ yếu là hợp kim mong muốn cùng lượng nhỏ oxit sắt Fe₃O₄ [4,5]. Tạp chất này không những ảnh hưởng không đáng kể đến sự suy giảm từ độ chung mà tỏ ra còn đóng vai trò bảo vệ khá tốt cho các hạt hợp kim khỏi bị oxy hóa tiếp khi để trong không khí. Nhiều phương pháp hóa ướt đã được khảo sát để chế tạo các hạt nano từ quan tâm [6-8]. Sử dụng nhiều nhất là phương pháp đồng kết tủa, vì đây là phương pháp đơn giản, rẻ tiền, tổng hợp trong dung môi nước. Mới đây, nhằm thu được hạt nano có từ độ bão hòa cao, nhóm đã nghiên cứu quy trình công nghệ chế tạo hạt nano Fe₃O₄ bằng phương pháp thủy nhiệt và phương pháp phân hủy nhiệt [9,10,11] và hạt nano FeCo bằng phương pháp polyol [12]. Phương pháp phân hủy nhiệt dùng các tiền chất chứa nguyên tố kim loại quan tâm phun nhanh vào dung môi hữu cơ đang sôi ở nhiệt độ cao với sự có mặt của chất hoạt động bề mặt. Phương pháp này đầu tiên được các nhóm nghiên cứu của Sun và CS [13] đề xuất và sau đó được nhiều nhóm nghiên cứu áp dụng để tạo các hạt nano từ ferit spinel và oxit sắt. Phương pháp phân hủy nhiệt có một số ưu điểm như có thể thu được hạt kích thước không chế được với độ phân bố khá đều, có độ tinh thể hạt tốt và nhờ đó từ độ bão hòa khá cao. Bên cạnh đó, nó cũng có một số nhược điểm như hóa chất sử dụng khá đắt, sản phẩm hạt thu được không phân tán trong nước nên phải qua thêm công đoạn chuyển pha để tạo chất lỏng từ trong nước có thể sử dụng trong môi trường y sinh. Cũng nhằm mục

đích thu được hạt nano có từ độ cao nên gần đây chúng tôi đã áp dụng phương pháp phân hủy nhiệt để chế tạo hạt nano magnetit [10].



Hình 1. Giản đồ nhiễu xạ tia X (trái) và ảnh FESEM (phải) của mẫu hạt Fe₃O₄ trước (a) và sau khi bọc bằng chitosan (b) và chitosan biến tính (c.)



Hình 2. Đường cong từ trễ của mẫu hạt Fe₃O₄ chế tạo bằng phân hủy nhiệt tại các nhiệt độ: 265 °C, 285 °C, 298 °C, 330 °C.

Các vật liệu hạt nano từ sau khi chế tạo đều được kiểm tra cấu trúc pha tinh thể sử dụng kỹ thuật nhiễu xạ tia X. Trong các trường hợp chế tạo các cấu từ cho ứng dụng sinh y, kỹ thuật này cũng được sử dụng để kiểm tra xem công đoạn bọc chức năng hạt từ có ảnh hưởng đến chất lượng tinh thể hạt lõi hay không (Hình 1- trái). Ngoài ra, giản đồ nhiễu xạ tia X còn được dùng để tính kích thước tinh thể của hạt đã chế tạo dựa trên công thức Scherer. Một phương pháp cho thông tin trực tiếp về hình thái và kích thước hạt đã được sử dụng cho hầu hết các hệ hạt nano từ chế tạo là kính hiển vi điện từ phát xạ trường FESEM. Hình 1 – phải trình bày một ảnh FESEM tiêu

biểu thu được trên máy Hitachi S-4800 cho các mẫu hạt Fe_3O_4 trước và sau khi bọc polymer. Hầu như tất cả các hạt nano từ do chúng tôi chế tạo đều có dạng hình cầu, vùng đường kính d của các hạt chế tạo trải rộng từ 7 – 70 nm.

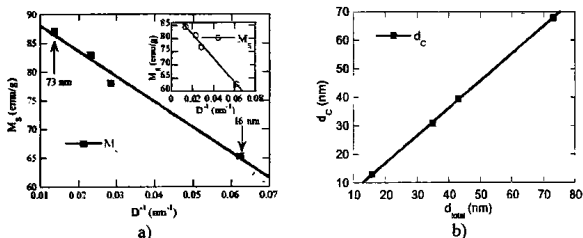
Các hạt nano thu được sau khi chế tạo đều được đưa xác định các đặc trưng từ của chúng. Phép đo từ đầu tiên để đặc trưng vật liệu hạt là đường cong từ hóa ở nhiệt độ phòng, nhằm mục đích xác định từ độ bão hòa và xem xét biểu hiện tính siêu thuận từ của chúng (Hình 2). Từ độ bão hòa là tính chất quan trọng nhất cho tất cả các ứng dụng hạt nano từ trong y sinh. Các hiệu năng ứng dụng đều tăng theo chiều tăng của đại lượng từ độ, cụ thể là quan hệ tuyến tính đối với lực từ: $F \sim M_s \times H$ và công suất đốt nóng cảm ứng từ: $P \sim M_s$, và quan hệ hàm bình phương đối với tốc độ hồi phục (đọc) CHTN: $R_2 \sim M_s^2$.

Tuy nhiên, tham số từ độ bão hòa trong các hạt nano lại suy giảm nhiều so với các giá trị của đại lượng này trong vật liệu khối. Sự suy giảm M_s theo d đã được chúng tôi khảo sát cho cả đối tượng vật liệu hạt nano $\text{La}(\text{Ca}, \text{Sr})\text{MnO}_3$ [14] và Fe_3O_4 [15]. Ví dụ đường phụ thuộc này được trình bày trên Hình 3a.

Sự suy giảm này được gán cho việc các spin trên bề mặt hạt nano từ không còn tuân thủ trật tự sắp xếp song song với từ trường ngoài theo một cách bình thường như các spin bên trong lõi hạt mà có xu hướng bị xếp nghiêng [16a] hay theo kiểu thủy tinh spin [16b], làm nên một lớp vỏ bị chết từ bên ngoài hạt. Từ độ m_s còn lại của hạt nano từ bị suy giảm so với từ độ bão hòa M_s của vật liệu khối theo quan hệ:

$$m_s = M_s[(r - d)/r^3] \quad (1)$$

ở đây, r là bán kính hạt nano, d là độ dày lớp vỏ chết từ. Quan sát này là phù hợp với kết quả của một số công bố khác trước đây.



Hình 3. Từ độ M_s (a) và hệ số dị hướng từ K_{ef} (b) phụ thuộc d và cho hạt nano perovskit.

Cơ chế giảm từ độ trên lớp bề mặt hạt nano sau quá trình tổng hợp tuy đã được bắt đầu đề cập trên hai chục năm nay [16] nhưng vẫn chưa được nghiên cứu nhiều và hiểu biết vẫn còn hạn chế. Một vài nhóm nghiên cứu cho rằng nguyên nhân suy giảm từ độ trên lớp vỏ hạt nano từ Fe_3O_4 là do lớp này bị oxi hóa thành Fe_2O_3 , do đó ảnh hưởng đến số phối trí của ion tham gia tương tác sắt từ. Kodama và CS [16b] đã có lưu ý khá sớm về ảnh hưởng của chất hoạt động bề mặt (như acid oleic, oleyamine) lên khả năng điều chỉnh số phối trí tương tác từ. Một vài năm lại đây, vấn đề từ học bề mặt hạt nano này được đề cập trở lại với sự quan tâm đặc biệt của các nhà nghiên cứu ứng dụng trong y sinh.

Một quan sát khác nữa về tính chất cơ bản của hạt nano từ của nhóm chúng tôi là về độ dị hướng từ. Dị hướng từ hiệu dụng của hạt nano từ hình cầu có thể biểu diễn như sau [17]:

$$K_{\text{eff}} = K_v + (6/d) K_s \quad (2)$$

ở đây, K_v và K_s tương ứng là dị hướng từ tinh thể khối và dị hướng từ bề mặt hạt.

Có 2 yếu tố cấu thành K_s là từ giảo và ứng suất. Qua việc thiết lập quan hệ tuyến tính giữa dị hướng từ hiệu dụng với nghịch đảo kích thước d cho các mẫu hạt có đường kính khác nhau, ta có thể tính được sự đóng góp của dị hướng từ bề mặt. Hình 3b là ví dụ quan hệ tuyến tính quan sát được cho các hạt LSMO. Với các mẫu nghiền cơ - nhiệt, các hạt nano vật liệu này cho dị hướng từ bề mặt cao hơn dị hướng từ tinh thể cả 1 bậc.

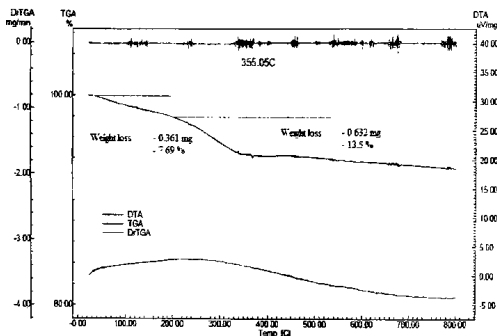
Đại lượng dị hướng từ, như sẽ chỉ ra trong mục 4.1, sẽ ảnh hưởng lên vùng công suất đốt từ tối ưu, thông qua sự cạnh tranh của phần công suất do cơ chế hồi phục Neel với cơ chế hồi phục Brown. Đây là tính chất nguyên lý cho việc sử dụng hạt nano từ làm chất nhệt từ từ ứng thực.

CHỨC NĂNG BỀ MẶT VÀ CHẾ TẠO CHẤT LỒNG HỢP SINH

Các hạt từ kích thước nano sau khi tổng hợp đã được chức năng (bọc) bởi một số polymer khác nhau. Việc bọc các hạt nano từ là nhằm 2 mục đích: bảo vệ chúng khỏi bị oxy hóa, và giữ chúng khỏi bị kết dính với nhau để có thể thu được chất lỏng từ đơn phân tán. Như thấy trong Bảng 1, nhóm chúng tôi đã khảo sát sử dụng các vật liệu bọc gồm cả polymer tự nhiên như: tinh bột, chitosan, alginate, dextran và cả polymer tổng hợp như: polyacrylic acid (PAA), copolymer styrene-polyacrylic acid, copolymer polylactide acid-polyethylene glycol (PLA-PEG) và cả loại polymer nhạy nhiệt nữa. Việc nghiên cứu bọc hạt từ chủ yếu được thực hiện đối với loại vật liệu hạt lõi Fe_3O_4 . Độ liên kết giữa vật liệu bọc với bề mặt hạt nano được kiểm tra bằng kỹ thuật phổ hồng ngoại. Nghiên cứu so sánh cho thấy khi được biến tính O-carboxymethyl, cả chitosan và dextran cho chất lượng hạt bọc tốt hơn (Hình 1-phải), là do các nhóm chức của polyme này bám tốt hơn lên mặt hạt nano Fe_3O_4 . Đối với các copolymer lưỡng tính (amphiphilic) như copolyme styrene-polyacrylic acid và copolyme polylactide acid-polyethylene glycol, đầu kỵ nước PLA có xu hướng chụm với nhau vào bên trong, làm cho bản thân các copolymer này có thể tự tạo thành các hạt hình cầu, và khi hòa cùng hạt Fe_3O_4 trong môi trường nước thì các đầu kỵ nước sẽ bao bọc hạt nano từ để đầu ưa nước như PEG hướng ra ngoài. Khảo sát của chúng tôi cho thấy, với copolymer PLA-PEG tỷ lệ 3:1, chất lỏng từ hạt lõi Fe_3O_4 có độ tương hợp sinh học tốt nhờ đầu có tính năng tương hợp sinh học của polyethylene glycol.

Ảnh hưởng của việc bọc hạt lên cấu trúc của hạt lõi từ được khảo sát bằng cách so sánh phổ nhiễu xạ tia X của mẫu trước và sau khi bọc. Khảo sát của chúng tôi cho thấy, tất cả các mẫu sau bọc của chúng tôi vẫn bảo toàn được cấu trúc tinh thể của hạt lõi như trước khi bọc (Hình 1-trái). Trái lại, phép đo từ độ bão hòa (nhiệt độ phòng) của các mẫu cho thấy từ độ khối M của hạt sau bọc đều bị suy giảm so với mẫu chưa bọc. Độ suy giảm từ độ phụ thuộc rất nhiều vào cả loại vật liệu bọc và quy trình bọc. Để xem xét độ ảnh hưởng này, trước hết cần đánh giá khối lượng chất bọc phi từ m_c đã tham gia cùng khối lượng hạt từ m_m trong phép đo. Từ độ riêng của phần hạt từ lõi M_m được tính như sau:

$$M_m = M / [1 - m_c / (m_c + m_m)] \times 100\% \quad (3)$$



Hình 4. Giám độ TGA dùng để xác định khối lượng chất bốc hữu cơ.

Đối với trường hợp vật liệu bọc là hữu cơ tỷ khối $m_c/(m_c + m_m)$ tính theo %, có thể dễ dàng thu được từ đường phân tích nhiệt vi lượng TGA (Hình 4). Nhằm mục đích thu được từ độ vật liệu sau bọc M đủ cao để phục vụ cho ứng dụng y sinh và nghiên cứu ảnh hưởng của việc bọc copolymer PLA-PEG lên từ độ hạt lõi, chúng tôi đã khảo sát loạt mẫu với tỷ khối $m_c/(m_c + m_m)$ trong vùng từ 0 – 25%. Kết quả đo và tính toán cho loạt mẫu này trình bày trên Bảng 2a. Đối với hạt Fe_3O_4 chế tạo bằng phân hủy nhiệt sau đó bọc chuyển pha bằng PAA (Bảng 2b) còn cho giá trị M_s cao hơn.

Bảng 2a. Ảnh hưởng chất bọc copolymer PLA-PEG lên từ độ của mẫu.

Mẫu	Thành phần		% Fe_3O_4	M	M_s
	Fe_3O_4 (mg)	PLA- PEG (mg)			
Fe_3O_4	Fe_3O_4	0	100	64,4	64,4
1 Fe_3O_4 @0,3PLA- PEG	1	0,3	76,9	53,0	68,9
2 Fe_3O_4 @0,3PLA- PEG	2	0,3	87	59,2	68,1
3 Fe_3O_4 @0,3PLA- PEG	3	0,3	90,9	64,5	71
4 Fe_3O_4 @0,3PLA- PEG	4	0,3	93	64,2	69
5 Fe_3O_4 @0,3PLA- PEG	5	0,3	94,4	65,1	68,9

Bảng 2b. Kích thước hạt trung bình D_{TEM} và từ độ bão hòa M_s của 3 mẫu Fe_3O_4 sau khi tổng hợp bằng phân hủy nhiệt và sau khi thực hiện chuyển pha bằng PAA.

D_{TEM} (nm)[9] (sau phân hủy nhiệt)	D_{TEM} (nm) (sau chuyển pha)	M_s (emu/g) (trước chuyển pha)	M_s (emu/g) (sau chuyển pha)
8	8	54	58
11	12	66	69
15	15	70	75

NGHIÊN CỨU HIỆU ỨNG ĐÓT NÓNG CẢM ỨNG TỪ MIH

Các hạt từ có từ độ bão hòa M_s , kích thước đơn đo men khi đặt trong từ trường xoay chiều có cường độ H_0 và tần số f sẽ hấp thụ lượng năng lượng P để sinh nhiệt cục bộ. Hiện tượng đốt nóng từ bản thân các hạt nano từ này gọi là đốt nóng cảm ứng từ, hay gọi ngắn gọn là đốt từ theo tên tiếng Anh là MIH. Có 3 cơ chế đóng góp cho công suất tổng P , gồm cơ chế từ trễ P_h và 2 cơ chế hồi phục, đó là hồi phục Neel P_N và hồi phục Brown P_B :

$$P = P_h + (P_N + P_B) = P_h + P_{rel} \quad (4)$$

Trong trường hợp hạt nano từ có lực kháng từ rất bé và/hoặc cường độ từ trường đo H_0 rất bé, phần đóng góp của tổn hao từ trễ có thể bỏ qua. Đóng góp của các tổn hao hồi phục liên quan đến tương quan giữa tần số f , hay nói chính xác hơn là chu kỳ $1/f$ của từ trường với các thời gian hồi phục τ_N và τ_B . Với hạt hình cầu có thể tích lõi từ V , và dị hướng từ K , thể tích cả vỏ V_H , tạo keo trong chất lỏng có độ nhớt η :

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{\exp(KV/k_B T)}{\sqrt{(KV/k_B T)}}, \quad (5a)$$

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T} \quad (5b)$$

Trong trường hợp cả hai quá trình hồi phục cùng đóng góp vào tổn hao sinh nhiệt, ta có thể dùng tham số thời gian hồi phục hiệu dụng τ ,

$$\tau = \frac{\tau_N \cdot \tau_B}{\tau_N + \tau_B} \quad (5c)$$

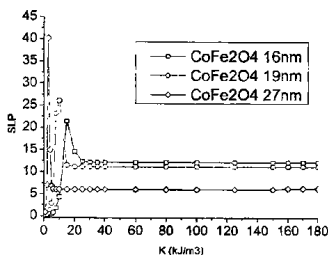
đưa vào công thức chung cho tổn hao hồi phục:

$$P = \pi \mu_0 H_0^2 f \chi \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (6)$$

để xem xét các yếu tố ảnh hưởng các tham số đặc trưng của vật liệu và môi trường chất lỏng từ.

Công suất tổn hao P_{rel} phụ thuộc kích thước hạt đã được Rosenweig [18] tính toán cho hạt Fe_3O_4 và chỉ ra sự tồn tại một giá trị kích thước đặc trưng d_c mà tại đó P

có giá trị cực đại $P_{\max}$ và giá trị này giảm nhanh theo cả hai phía d tăng và d giảm. Nhóm nghiên cứu chúng tôi đã tiến hành tính toán tương tự cho tất cả các loại hạt nano từ có trong Bảng 1. Chúng tôi thấy rằng, kích thước d_c thay đổi trong một cùng rộng từ 34 nm cho FeCo xuống 9 nm cho hạt nano ferrit Coban. Biểu số mang tính quy luật ở đây là d_c giảm đơn điệu theo chiều tăng của đại lượng dị hướng từ K.



Hình 5. Sự phụ thuộc của SLP_{rel} vào K của hệ chất lỏng từ nền hạt $CoFe_2O_4$ ở các kích thước: 6 nm, 19 nm và 26 nm.

Tính toán công suất tổn hao P phụ thuộc từ độ cho gần hết các chất trong Bảng 1 cho thấy, công suất tổn hao hồi phục tăng tuyến tính với chiều tăng của M. Các nhóm chất có K cao và K thấp cho các hệ số tuyến tính khác nhau [19]. Theo quan điểm 2 kết luận thu được từ tính toán về dịch chuyển kích thước tối ưu và biến đổi theo từ độ này và dựa trên các đặc trưng quan sát từ thực nghiệm của hạt nano từ đề cập trong mục 2, ta thấy rằng do đóng góp của K bề mặt vùng d_c của các vật liệu hạt từ sẽ bị đẩy xuống thấp hơn so với vùng lý tưởng trình bày trên Hình 5, và giá trị $P_{\max}$ cũng bị suy giảm do có lớp chết từ.

Chúng tôi cũng đã tính toán ảnh hưởng của độ rộng phân bố hạt lên việc suy giảm công suất đốt từ và thấy rằng với giả thuyết đường phân bố theo hàm Gauss, chỉ với $\sigma = 0,15 P_{\max}$ đã giảm đến gần 50% trong trường hợp hạt từ K thấp $MnFe_2O_4$ nhưng phân bố này lại làm giảm không đáng kể $P_{\max}$ trong trường hợp hạt từ có K cao $CoFe_2O_4$. Điều này cho thấy để có thể chế tạo được hạt nano từ cho công suất đốt nóng tối ưu thì ngoài yêu cầu về kích thước hạt cần đạt d_c cho giá trị K thực tế, điều kiện chế tạo và bọc làm sao để từ độ bão hòa suy giảm ít nhất, vẫn cần thêm điều kiện hạt phân bố phải đồng đều.

Với các nhận xét từ các nghiên cứu tính toán và bàn luận trên đây, chúng ta thấy rằng việc kiểm chứng bằng thực nghiệm sự phụ thuộc công suất đốt nóng cảm ứng từ vào một tham số nào đó của vật liệu là không dễ dàng thực hiện, bởi vì khi chế tạo các tham số M, K, σ vừa phụ thuộc theo kích thước hạt d và còn phụ thuộc nhau một cách khá phức tạp, chưa nói đến việc các phụ thuộc này còn tùy thuộc vào phương pháp chế tạo nữa. Chúng tôi đã lựa chọn một vấn đề mang tính định tính để có thể thực hiện phép so sánh thực nghiệm với tính toán lý thuyết, đó là xem xét sự phụ thuộc từ độ M tùy thuộc vào tham số độ nhớt η trong 2 loại hạt

nano từ CoFe_2O_4 (CFO) và MnFe_2O_4 có độ dị hướng từ khác nhau đến gần 100 lần (Bảng 3) [20]. Ở thí nghiệm này, để giữ cho K không đổi mà thay đổi M chúng tôi đã thay đổi lượng chất bọc alginate phi từ. Kết quả tính toán (Hình 6) và thực nghiệm (Bảng 3) cho thấy: đối với vật liệu MFO có dị hướng từ K bé công suất tổn hao riêng SLP (tỷ lệ thuận với P) hầu như không phụ thuộc vào độ nhớt, trong khi đối với vật liệu CFO có K lớn thì công suất tổn hao hồi phục rất khác biệt khi tham số độ nhớt chất lỏng từ là 1 hay 2 mPas.

Bảng 3.Thực nghiệm so sánh công suất tổn hao cho 2 hệ CLT
 CoFe_2O_4 và MnFe_2O_4 .

Mẫu	SLP_{exp} (W/g) 1mPas	SLP_{exp} (W/g) 2mPas	M_s (emu/g)	Mẫu	SLP_{exp} (W/g) 1mPas	SLP_{exp} (W/g) 2mPas	M_s (emu/g)
CFO-S1	31.3	26.5	77.4	MFO-S1	31.3	30.9	72.4
CFO-S2	27.7	21	66.1	MFO-S2	27.7	27.6	68.1
CFO-S3	27.5	20.3	64.7	MFO-S3	26.5	27.5	67.5
CFO-S4	23.9	19.6	61.9	MFO-S4	23.6	23.1	65.8
CFO-S5	23.5	14.9	59.8	MFO-S5	20.3	19.6	62.9

$\sigma = 0.18$, d (CFO) = 25 nm, d (MFO) = 21 nm, K (CFO) = 290 kJ/m³, K (MFO) = 3 kJ/m³.

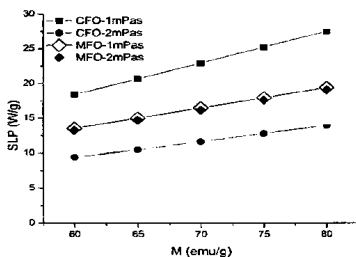
Trong thực nghiệm, giá trị tổn hao riêng SLP được tính theo công thức:

$$SLP = C \left(\frac{m_s}{m_l} \right) \frac{dT}{dt} \quad (7)$$

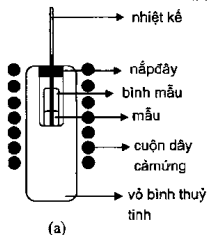
Ở đây m_s và m_l tương ứng là khối lượng hạt từ và chất lỏng, C là nhiệt dung riêng của chất lỏng từ và dT/dt là độ dốc gia nhiệt ban đầu. Trong giai đoạn từ 2009-2014 chúng tôi đã xây dựng một hệ đo đường cong gia nhiệt với từ trường xoay chiều tạo ra trên cuộn dây có đường kính nội khoảng 3 cm, cường độ cực đại 100 Oe, tần số từ 170-220 kHz, đo nhiệt độ đo bằng đầu dò bán dẫn (Hình 7). Hệ đo này hiện nay đang được nâng cấp về công suất máy phát để có thể nâng từ trường lên cỡ 400 Oe trong khi vẫn giữ tần số ở cấp 100 kHz. Mục đích của nâng cấp này là có thể tiến hành thêm các nghiên cứu hiệu ứng MIH cho vật liệu hạt có lực kháng từ cao vài trăm Oe, hoặc nghiên cứu hiện tượng đốt nóng trên vật thể có đường kính rộng hơn 3 cm. Với hệ đo hiện có, chúng tôi đã tiến hành nhiều phép đo đường cong gia nhiệt, đánh giá công suất tổn hao riêng cho nhiều chất lỏng từ đã chế tạo [21-33]. Hình 8 là ví dụ về kết quả đo đường cong gia nhiệt cho mẫu chất lỏng từ Fe_3O_4 bọc copolymer PAA-St theo các nồng độ chất lỏng khác nhau.

Lưu ý rằng, do vì các số liệu đo MIH công bố của các tác giả khác nhau thực hiện trên các hệ đo có tham số từ trường có cường độ H_0 và tần số f khác nhau, người ta phải dùng đại lượng công suất tổn hao nội ILP (intrinsic loss power – ILP) thay cho SLP (specific loss power) để có thể so sánh các số liệu thu được. Công suất tổn hao nội được định nghĩa:

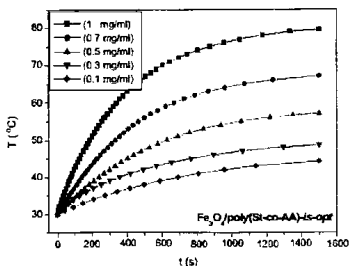
$$ILP = SLP / (H_0^2 \cdot f) \quad (8)$$



Hình 6. SLP phụ thuộc vào M_s của hai hệ CFO và MFO ứng với hai độ nhớt 1mPas và 2mPas.



Hình 7. Hệ thiết bị đo hiệu ứng đốt từ.



Hình 8. Đường đốt từ cho phức hệ $Fe_3O_4@PAA-St$ với nồng độ khác nhau.

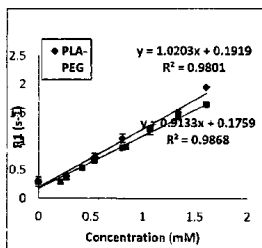
MỘT SỐ NGHIÊN CỨU ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG CHẤT LỎNG TỪ CHO Y SINH

Độ hồi phục CHTHN và ứng dụng tăng tương phản MRI

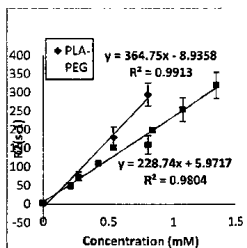
Chất lỏng hạt siêu thuận từ đã được quan tâm nghiên cứu để làm chất tăng tương phản ảnh CHTHN từ gần hai chục năm nay. Các chất tương phản ảnh MRI có tác động giống nhau là làm tăng giá trị tín hiệu trong chế độ chụp ảnh trọng T_1 (tăng tốc độ hồi phục dọc R_1) và làm giảm tín hiệu chế độ chụp trọng T_2 (giảm tốc độ hồi phục ngang R_2). Tuy vậy, khả năng tăng hay giảm tín hiệu này lại phụ thuộc vào độ hồi phục r_i ($i = 1, 2$, tương ứng cho hồi phục dọc và hồi phục ngang) của từng chất lỏng từ cụ thể. Độ hồi phục r_i của các chất lỏng từ có thể xác định từ quan hệ tuyến tính giữa tốc độ hồi phục R_i với nồng độ c_x của ion từ trong chất lỏng pha loãng.

$$R_i^x = R_i^0 + c_x \cdot r_i \quad (9)$$

Chúng tôi đã hợp tác với một phòng thí nghiệm ở Đại học Đông Bắc (NEU- Boston, Hoa Kỳ) để tiến hành phép đo xác định độ hồi phục CHNHN r_i cho 3 loại chất lỏng từ lõi hạt Fe_3O_4 bọc/chức năng khác nhau: $Fe_3O_4@$ dextran, $Fe_3O_4@PAA-PEG$ và $Fe_3O_4@PAA-PEG/Curcumin$. Phép đo được thực hiện trên máy Bruker với từ trường 1 chiều 7 Tesla và từ trường xoay chiều tần số 300 MHz. Hình 9. Trình bày các đường phụ thuộc của tốc độ hồi phục dọc R_1 và ngang R_2 của 2 mẫu bọc copolymer không (S1) và có mang (S2) nghệ. Giá trị độ hồi phục r_i tính được được sắp trong Bảng 4. Từ bảng này ta thấy rằng cả 2 chất lỏng từ bọc copolymer của chúng tôi cho độ hồi phục dọc kém hơn các chất tương phẩm Resovist và Ferumoxetyl nhưng đều có độ hồi phục ngang cao hơn hẳn giá trị của các chất thương phẩm này. Như vậy, đúng như mong muốn, chất lỏng từ nền hạt Fe_3O_4 siêu thuận từ của chúng tôi có thể sử dụng rất tốt như chất tăng tương phản chụp ảnh MRI theo chế độ trọng T_2 .



a)



b)

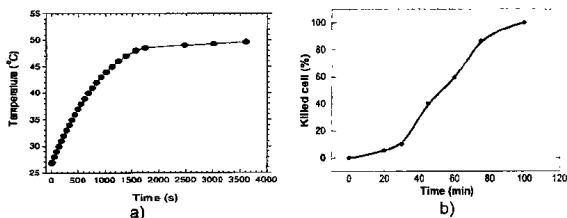
Hình 9. Tốc độ hồi phục dọc (a) và ngang (b) đo cho 2 mẫu S1 (PLA-PEG) và S2 (PLA-PEG)/Cur.

Bảng 4. Kết quả tính toán độ hồi phục r_1 , r_2 và tỷ số r_1/r_2 cho 2 mẫu S1 và S2 và các chất so sánh.

Mẫu	r_1 (mM s) ⁻¹	r_2 (mM s) ⁻¹	r_1/r_2
S1	1.02	364.75	0.002796
S2	0.91	228.74	0.003978
Resovist	9.7	189	0.0513
Ferumoxytol	15	89	0.016739

• Ứng dụng hiệu ứng MIH cho nhiệt từ trị ung thư

Thí nghiệm *ex-vivo* cho từ nhiệt trị được tiến hành với CLT Fe₃O₄@Styrene và đối với loại tế bào ung thư (TBUT) Sarcoma 180. Vì ngưỡng độc của CLT này đối với Sarcoma 180 là 10, chúng tôi chọn cho các thí nghiệm sinh y này nồng độ < 1 ng/TBUT Sarcoma 180. Mẫu đối chứng hạt từ với cùng lượng TBUT, được chiếu trong thời gian (2 giờ), tại cùng từ trường (140 Oe/184 kHz) cho thấy các TBUT Sarcoma không bị chết do từ trường chiếu. Đối với dịch sinh học có nồng độ hạt từ trên TB nhỏ hơn 1ng/TBUT và nồng độ hạt từ MNP/ST trong dung môi là 3mg/ml, đã quan sát được quá trình TBUT bị chết khi được chiếu từ trường. Các tham số từ trường và nồng độ CLT này đã được chọn để nhiệt độ đốt đạt khoảng 47°C (Hình 10 a). Tế bào ung thư bị chết như vậy là do nhiệt độ tăng khi hạt nano từ hấp thu năng lượng từ từ trường xoay chiều chiếu từ bên ngoài. Tế bào bị chết thể hiện màu xanh trên ảnh được chụp trên kính hiển vi quang học đồng tiêu. Bằng cách đếm nhanh số TBUT bị chết tại các thời điểm ngắt chiếu từ 10-30' trong tổng thời gian 2-10 giờ chúng tôi đã xác định được tỷ lệ TBUT bị giết chết bởi quá trình từ nhiệt trị (Hình 10 b). Kết quả cho thấy với thời gian chiếu tổng cộng khoảng 100 phút, các TBUT bị tiêu diệt 100%.



Hình 10. Số TBUT bị chết tăng theo thời gian chiếu từ.

Thí nghiệm *in-vivo* cho từ nhiệt trị ung thư cũng đã được tiến hành với CLT Fe₃O₄@St và loại ung thư mô liên kết Sarcoma. U ung thư được ghép trên chuột nhắt trắng Swiss tại Nhóm ung thư thực nghiệm, Khoa Sinh học, ĐHKHTN Hà Nội. Thí nghiệm điều trị bằng phương thức tiêm trực tiếp chất lỏng từ với khối lượng 0,3 -0,4 mg vào khối u có kích thước 6x6 mm² (ước tính để nhiệt độ đạt 40-50°C) và dùng từ trường (như trong thí nghiệm *ex-vivo*) của hệ MIH của Viện KHVLC để chiếu điều trị

bằng liệu pháp gia nhiệt. Hình 11 trình bày ảnh khối u của chuột điều trị với liệu chất lỏng từ 0,4 mg (chuột D) và chuột đối chứng A (có tiêm CLT không chiếu từ trường) chụp theo 3 thời điểm thời gian: ngày đầu tiên, sau 7 ngày và 21 ngày. Dễ dàng nhận thấy rằng việc điều trị bằng chiếu từ gia nhiệt đã làm cho khối u đóng vảy (ngày thứ 7) và teo biến sau 3 tuần; trong khi u ở chuột đối chứng vẫn phát triển làm cho nó từ vong sau 4 tuần.



Cont. A: Date 0



Cont. A: Date 7



Cont. A: Date 21



Treat.D: Date 0



Treat.D: Date 7



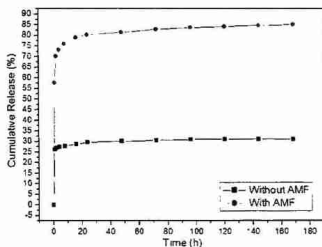
Treat.D: Date 21

Hình 11. Ảnh u chuột điều trị bằng chiếu từ gia nhiệt (D) so với chuột đối chứng (A).

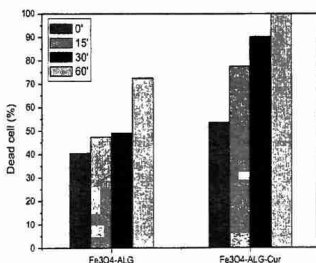
Hệ MNP mang thuốc curcumin

Curcumin (Cur) là một chất hữu cơ được chiết từ nghệ nay được biết có nhiều được tính quý kể cả khả năng điều trị ung thư. Ngoài tính năng điều trị ra, curcumin còn tỏ ra là một chất huỳnh quang mạnh có thể dùng làm đầu dò quang để theo dõi đường đi của thuốc. Việc xác định nồng độ phân tử thuốc này cũng đã biết là khá đơn giản, bằng phương pháp đo phổ UV-vis khá phổ biến. Nhóm nghiên cứu đã chọn curcumin mang lên nhiều phức hệ với lõi hạt nano Fe_3O_4 bọc bởi các chất hữu cơ khác nhau, như: acid oleic (OL), alginate (Alg), copolymer lưỡng tính (PLA-PEG) và loại polymer nhạy nhiệt n-isopropylacrylamide - co - acrylic acid (NA) [23, 27, 28, 31, 34]. Với đặc tính huỳnh quang mạnh, hệ $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{OL}/\text{Cur}$ đã được chúng tôi chế tạo và nghiên cứu khả năng nhập bào (đại thực bào) và khả năng xâm nhập khối u bằng phương pháp chụp ảnh kính hiển vi quang học đồng tiêu [27]. Chúng tôi đã chế tạo

thành công hệ Fe_3O_4 bọc bởi Alginate $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Alg}$ có từ độ 60 emu/g và hệ có mang curcumin $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}/\text{Cur}$ với từ độ khoảng 40 emu/g. Các mẫu phức hệ này đã được nghiên cứu làm đầu dò cho cảm biến GMI [32, 33]. Hai phức hệ này đã được chúng tôi khảo sát công suất tổn hao riêng SLP, sau đó tiến hành động học nhà thuốc và tác động điều trị của chúng. Hình 13 cho thấy, với việc sử dụng hiệu ứng đốt nội có thể tiến hành nhà thuốc hiệu quả bằng tác động của từ trường xoay chiều AMF từ bên ngoài.



Hình 12. Quá trình nhà curcumin của hệ $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}/\text{Cur}$ trong điều kiện không đốt từ và đốt từ

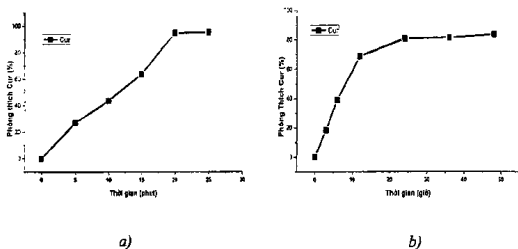


Hình 13. Tỷ lệ TBUT chết tại các thời điểm khác nhau sau khi đốt từ với CLT có và không có curcumin.

Thí nghiệm ex-vivo với tế bào ung thư Sarcoma 180 được nhiệt từ trị với 2 chất lỏng từ $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Alg}$ và $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}/\text{Cur}$ (Hình 13) cho thấy hệ có mang thuốc cho hiệu ứng diệt tế bào ung thư nhanh hơn so với hệ không mang thuốc. Điều này nói lên rằng thuốc curcumin đã có tác dụng hỗ trợ thêm cho liệu pháp nhiệt từ trị.

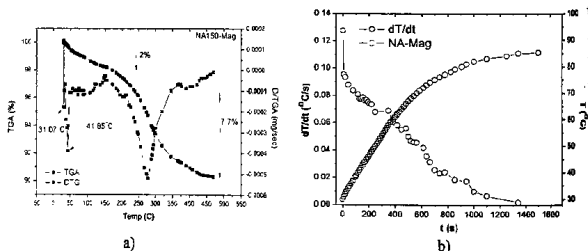
Với hệ Fe_3O_4 bọc copolymer PLA-PEG kết quả khảo sát độ phóng thích thuốc tại 37°C cho thấy với việc sử dụng hiệu ứng đốt nội (nguồn nhiệt từ bản thân các hạt

nano) thông qua việc bật từ trường ngoài quá trình nhả thuốc nhanh hơn cả vài chục lần so với ở nhiệt từ bên ngoài (Hình 14). Kết quả này lần nữa khẳng định tiềm năng điều khiển quá trình nhả thuốc của các hệ mang thuốc nền hạt nano từ.



Hình 14. Đường phóng thích curcumin từ hệ $Fe_3O_4@PLA-PEG/Cur$ bằng nhiệt đốt từ (a) và từ nhiệt ngoài tại $37^\circ C$ (b) [34].

Một khả năng nữa có thể bổ sung cho phương pháp điều khiển quá trình nhả thuốc bằng nguồn nhiệt nội nói trên là sử dụng hiệu ứng co giãn của polymer nhạy nhiệt. Nhóm chúng tôi đã bước đầu có thể chế tạo polymer nhạy nhiệt loại Poly (*n*-isopropylacrylamide – co – acrylic acid) (NA), có nhiệt độ dung dịch tới hạn LCST tại vùng $41^\circ C$ (Hình 15a) và đường đốt từ cho thấy nhiệt độ bão đạt khá cao và độ giao động tốc độ tăng nhiệt trong vùng $35-50^\circ C$ (Hình 15b).



Hình 15(a). TGA để đánh giá nhiệt độ LCST và (b) tốc độ gia nhiệt của polymer nhạy nhiệt NA [23].

KẾT LUẬN

Nhóm nghiên cứu đã sử dụng nhiều phương pháp lý-hóa khác nhau để chế tạo thành công các vật liệu hạt nano từ thuộc nhiều loại thành phần, nhất là hạt nano Fe_3O_4 . Đã nghiên cứu sự suy giảm từ độ liên quan đến lớp chết từ cũng như đóng góp của dị hướng từ bề mặt làm gia tăng đáng kể dị hướng từ hiệu dụng trong các loại hạt nano manganit và Fe_3O_4 . Đã nghiên cứu quy trình công nghệ bọc hạt nano oxit sắt bằng các loại vật liệu hữu cơ như oleic acid, các polymer tự nhiên và các copolymer lưỡng tính tổng hợp. Đối với một vài vật liệu như alginate, copolymer PAA-PEG, có thể tìm được tỷ phần chất bọc và quy trình bọc để bảo tồn được từ độ phức hệ sau bọc, nghĩa là làm tăng được từ độ của hạt Fe_3O_4 so với giá trị trước khi bọc. Đã tính toán để có thể có cách nhìn toàn diện về ảnh hưởng qua lại của các tham số hạt nano từ như từ độ bão hòa, dị hướng từ, độ rộng phân bố hạt lên công suất tổn hao hồi phục. Chúng mình được cả bằng tính toán lý thuyết và thực nghiệm với hai hệ hạt nano ferit spinel có dị hướng từ rất lớn và rất bé. Đối với hệ K nhỏ công suất tổn hao hồi phục hầu như không phụ thuộc độ nhớt của chất lỏng từ, trong khi đó đối với loại hạt nano K lớn công suất tổn hao giảm mạnh theo chiều tăng của độ nhớt. Đo đặc độ hồi phục CHTHN cho thấy một số chất lỏng từ siêu thuận từ chế tạo được thể hiện độ hồi phục ngang R_2 cao trên 200 (mM.s)^{-1} , nói lên rằng các chất này có thể làm chất tăng tương phản trong chụp ảnh MRI trọng T_2 được. Một số thí nghiệm sinh y ban đầu cho thấy hiệu ứng đốt nóng cảm ứng từ có tác động diệt tế bào ung thư rõ ràng, khi kết hợp nhiệt từ trị thì chất thuốc mang cùng tăng thêm hiệu năng điều trị bệnh này. Hiệu ứng đốt từ cũng chứng tỏ có thể sử dụng như nguồn điều khiển nhà thuốc từ xa có độ nhạy và hiệu năng tốt đối với hệ mang thuốc nano lõi hạt từ. Thời gian tới dự kiến sẽ tập trung nghiên cứu về độ ổn định chất lỏng từ, cũng như tác động tăng tương phản ảnh MRI trợ giúp cho việc chẩn đoán bệnh ung thư.

LỜI CẢM ƠN

Các tác giả chân thành cảm ơn sự tài trợ nghiên cứu của các đề tài: trọng điểm 2009-2010 cấp VHLKHCNVN, NCCBĐHUD mã số 04/02/742/2009 HĐ-ĐTĐL, ĐT.NCCB-ĐHUD-2012-G/08 và đề tài hợp tác quốc tế AFOSR-No.FA238614-1-2015. Cảm ơn Phòng thí nghiệm trọng điểm của Viện Khoa học Vật liệu đã cho phép tiến hành một số các phép đo nghiên cứu quan trọng. Xin chân thành cảm ơn sự quan tâm và khích lệ của GS.VS. Nguyễn Văn Hiệu đối với các nghiên cứu của đề tài. Các tác giả cũng bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới nhiều bạn trẻ trong các tập thể Phòng Vật liệu Nano Y sinh, Phòng Vật lý Vật liệu Từ và Siêu dẫn (Viện KHV), Trung tâm ứng thu thực nghiệm (ĐHKHTN Hà Nội) và TS. Lê Trọng Lư đã tham gia đóng góp trong nhiều thí nghiệm nghiên cứu và thảo luận kết quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. (a) "Magnetic nanoparticles: from fabrication to clinical application", Editor Nguyen T.K. Thanh, CRC Press/Taylor and Francis. (b) Pankhurst Q.A., Connolly J., Jones S.K, and Dobson J. (2003) "Application of magnetic nanoparticles in biomedicine", J. Phys. D: Appl. Phys. 36, pp. 167-181.
2. Nguyễn X Phúc và CS, Nghiên cứu vật liệu hạt nano nền từ và polymer ứng dụng trong sinh y học, Kỷ yếu Hội nghị KH kỷ niệm 35 năm Viện KH&CN VN, ngày 26/10/2010.
3. N.M. Ha, D.H. Manh, L.T.C. Tuong, N.X. Phuc, and L.V. Hong, Interacting Superparamagnetism in $\text{La}_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$ Nanoparticles, Journal of the Korean Physical Society, Vol. 52, No. 5, p. 1447-1451, 2008.
4. Do Hung Manh, Do Khanh Tung, Dao Nguyen Hoai Nam, Le Van Hong, Pham Thanh Phong, and Nguyen Xuan Phuc, Magnetic Properties of Annealed $\text{Fe}_{65}\text{Co}_{35}$ Powders Prepared By Mechanical Alloying, IEEE TRANSACTIONS ON MAGNETICS 50 (2014) 2005104.
5. Do Khanh Tung, Do Hung Manh, Pham Thanh Phong, L.T.H. Phong, N.V. Dai, D.N.H. Nam, N.X. Phuc, Structural and magnetic properties of mechanical alloying $\text{Fe}_{50}\text{Co}_{50}$ nanoparticles, J. Comp. Alloys 640 (2015) 34-38.
6. P.H.Linh, N.C.Thuan, N.A.Tuan, P.V.Thach, T.C.Yen, N.T.Quy, H.T.M.Nhung, P.T.Xuyen, N.X.Phuc and L.V.Hong, In-vitro toxicity test and searching the possibility of cancer cell line extermination by magnetic heating with using the Fe_3O_4 magnetic fluid, IOP Journal of Physics: Conference series, Vol. 187, 2009, paper 012008.
7. Thanh Hieu Ngo, Dai Lam Tran, Hung Manh Do, Vinh Hoang Tran, Van Hong Le, Xuan Phuc Nguyen, Facile and solvent-free route for the synthesis of size-controllable Fe_3O_4 nanoparticles, Adv. Nat. Sci: Nanosci Nanotechl. 1(3) 035001 2010.
8. N.X. Phuc, N.T. Hieu, N.T.H. Le, D.H. Manh, N.A. Tuan, L.V. Hong, and L.T.C. Tuong, Tuning of the Curie Temperature in $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{Mn}_{1-y}\text{Ti}_y\text{O}_3$, Journal of the Korean Physical Society, Vol. 52, No. 5, p. 1492-1495, 2008.
9. Vương Thị Kim Oanh, Trần Đại Lâm, Đỗ Hùng Mạnh, Lê Trọng Lư, Lê Hải Đăng, Đỗ Văn Tuấn, Nguyễn Xuân Phúc, Nghiên cứu chế tạo chất lỏng từ Fe_3O_4 bằng phương pháp thủy nhiệt cho định hướng ứng dụng y sinh, Tạp chí Hóa học, T53 (3E12) 275-278.

10. Thi Kim Oanh Vuong, Dai Lam Tran, Trong Lu Le, Duy Viet Pham, Hong Nam Pham, Thi Hong Le Ngo, Hung Manh Do, Xuan Phuc Nguyen, Synthesis of high- magnetization and monodisperse Fe_3O_4 nanoparticles via thermal decomposition, Materials Chemistry and Physics xxx (2015) 1-8.
11. Vương Thị Kim Oanh, Trần Đại Lâm, Đỗ Hùng Mạnh, Lê Trọng Lư và Nguyễn Xuân Phúc, Chế tạo chất lỏng từ dùng poly(axit acrylic) bọc hạt Fe_3O_4 tổng hợp bằng phân hủy nhiệt, Hội nghị VLCR & KHVL SPMS2015, Tp HCM 11-2015 sẽ trình bày.
12. Vương TK Oanh, Nguyễn X Phúc, Lê T Lư, Trần Đ Lâm, Đỗ H Mạnh. Phạm H Nam, Nghiên cứu chế tạo và tính chất của hạt nano FeCo bằng phương pháp polyol cho định hướng ứng dụng y sinh, Hội nghị VLCR & KHVL SPMS2013.
13. Sun Shouheng, et al., Monodisperse MFe_2O_4 ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Co}, \text{Mn}$) Nanoparticles. Journal of the American Chemical Society, 2004. 126(1): p. 273-279.
14. D.H. Manh, P.T. Phong, T.D. Thanh, D.N.H. Nam, L.V. Hong¹, and N.X. Phuc, Size effects and interactions in $\text{La}_{0.7}\text{Ca}_{0.3}\text{MnO}_3$ nanoparticles, Journal of Alloys and Compounds 509 (2011) 1373-1377, 2011.
15. P.H.Linh, D.H.Manh, P.T.Phong, L.V.Hong, N.X.Phuc, Magnetic properties of Fe_3O_4 nanoparticles synthesized by co-precipitation method, J. Supercon. Nov. Magn (2014) 27:2111-2115.
16. (a) Coey J. M. D., (1971), Noncollinear spin arrangement in ultrafine ferrimagnetic crystallites, Phys. Rev. Lett. 27, pp.1140 – 1142.(b) Kodama R. H., (1999), "Magnetic nanoparticles", Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 200, pp. 359-372.
17. E. Lima, Jr., A. L. Brandl, A. D. Arelaro, and G. F. Goy, "Spin disorder and magnetic anisotropy in Fe_3O_4 nanoparticles", J. Appl. Phys. 99 083908 (2006).
18. R. E. Rosensweig - Heating magnetic fluid with alternating magnetic field, J. Magn. Mater. 252 (2002) 370.
19. Lưu Hữu Nguyên, Phạm Thanh Phong, Đỗ Hùng Mạnh, Nguyễn Xuân Phúc, Tính toán công suất đốt từ phụ thuộc vào kích thước hạt của các hệ hạt nano từ cấu trúc spinel MFe_2O_4 ($\text{M} = \text{Fe}, \text{Mn}, \text{Co}$), Tạp chí Khoa học và Công nghệ 53 (2014) ...
20. Lưu Hữu Nguyên, Phan Quốc Thông, Phạm Hồng Nam, Lê Thị Hồng Phong, Đỗ Hùng Mạnh, Phạm Thanh Phong, Ảnh hưởng của từ độ bão hòa và độ nhớt

đến công suất đốt từ của hai hệ hạt nano từ CoFe_2O_4 và MnFe_2O_4 , Hội nghị VLCR & KHVLS PMS2015, Tp HCM 11-2015 sẽ trình bày.

21. N.X. Phuc, N.A. Tuan, V.A. Tuan, L.V. Hong, Magnetic nanoparticles as smart heating mediator for hyperthermia and sorbent regeneration Magnetic nanoparticles as smart heating mediator for hyperthermia and sorbent regeneration, *Advanced Materials Research*, Vol. 55-57, pp. 27-32, 2008.
22. Thi Thu Trang Mai, Phuong Thu Ha, Hong Nam Pham, Thi Thu Huong Le, Hoai Linh Pham, Thi Bich Hoa Phan, Dai Lam Tran, Xuan Phuc Nguyen, Chitosan and O-carboxymethyl chitosan modified Fe_3O_4 for hyperthermic treatment, *Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol.* **3** 015006 (5 pages).
23. Thi Thu Trang Mai, Thi Hong Phong Le, Hong Nam Pham, Hung Manh Do and Xuan Phuc Nguyen, Synthesis and magnetic heating characteristics of thermoresponsive Poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) nano Fe_3O_4 nanoparticles, *Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol.* **5** 045007 (7 pages), 2014.
24. Hung Manh Do, Hong Nam Pham, Van Chien Nguyen, Thi Bich Hoa Phan, Dai Lam Tran, Anh Tuan Nguyen, Quoc Thong phan, Van Hong Le, Xuan Phuc Nguyen, Magnetic heating characteristics of $\text{La}_{0.7}\text{Sr}_x\text{Ca}_{0.3-x}\text{MnO}_3$ nanoparticles fabricated by a high energy mechanical milling method, *Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol.* **02**, 2011.
25. D.H. Manh, P.T. Phong, P.H. Nam, N.X. Phuc, In-Ja Lee, Structural and magnetic study of $\text{La}_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$ nanoparticles and AC magnetic heating characteristics for hyperthermia applications, *Physica B* **444** (2014) 94-102.
26. P.T. Phong, D.H. Manh, P.H. Nam, D.K. Tung, I.J. Lee, N.X. Phuc, The magnetic and specific absorption rate studies of $\text{Mn}_{0.3}\text{Zn}_{0.7}\text{Fe}_2\text{O}_4$, *J. Electric Materials* Vol. **44**, No. **1** (2015) 287-294.
27. Xuan Phuc Nguyen, Dai Lam Tran, Phuong Thu Ha, Hong Nam Pham, Thu Trang Mai, Hoai Linh Pham, Van Hong Le, Hung Manh Do, Thi Bich Hoa Phan, Thi Ha Giang Pham, Duc Tu Nguyen, Thi My Nhung Hoang, Khanh Lam, Thi Quy Nguyen, Iron oxide-based conjugates for cancer theragnostics, *Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol.*, **3**(2012) 033001 (13 pages).
28. Lam Dai Tran, Nhung My T. Hoang, Trang Thu Mai, Hoang Vinh Tran, Ngoan Thi Nguyen, Thanh Dang Tran, Manh Hung Do, Qui Thi Nguyen, Dien Gia Pham, Thu Phuong Ha, Hong Van Le and Phuc Xuan Nguyen, Nanosized magnetofluorescent Fe_3O_4 -curcumin conjugate for multimodal monitoring and

- drug targeting, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering, 371, 104-112 Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering, 371, 104-112, 2010.
29. Pham Hoai Linh, Do Hung Manh, Tran Dai Lam, Le Van Hong and Nguyen Xuan Phuc, Magnetic nanoparticles: study of magnetic heating and adsorption/desorption for biomedical and environmental application, Int. J. Nanotechnology, Vol.8, No. 3/4/5, pp. 399-415, 2011.
30. Tai Thien Luong, Thu Phuong Ha, Lam Dai Tran, Manh Hung Do, Trang Thu Mai, Nam Hong Pham, Hoa Bich Thi Phan, Giang Ha Thi Pham, Nhung My Thi Hoang, Quy Thi Nguyen, Phuc Xuan Nguyen, Design of carboxylated Fe_3O_4 /poly(styrene-co-acrylic acid) ferrofluids with highly efficient magnetic heating effect, Colloids and Surface A: Physicochemical and Engineering Aspects, 384 (2011) 23-30, 2011.
31. Ha Phuong Thu, Le Thi Thu Huong, Hoang Thi My Nhung, Nguyen Thi Tham, Nguyen Dac Tu, Ha Thi Minh Thi, Pham Thi Bich Hanh, Tran Thi Minh Nguyet, Nguyen Thi Quy, Pham Hong Nam, Tran Dai Lam, Nguyen Xuan Phuc, Duong Tuan Quang, Fe_3O_4 /o-Carboxymethyl Chitopsis/Curcumin-based Nanodrug System for Chemotherapy and Fluorescence Imaging in HT29 Cancer Cell Line, Chemistry Letters, 40, No 11, pp. 1264-1266, 2011.
32. J. Devkota, T.T.T. Mai, K. Stojak, P.T. Ha, H.N. Pham, X.P. Nguyen, P. Mukherjee, H. Srikanth, M.H. Phan, Synthesis, inductive heating, and magnetoimpedance-based detection of multifunctional Fe_3O_4 nanoconjugates, Sensors and Actuators B: Chemical, 2014 Vol 190, p.715, 2013.
33. J.Devkota, J. Wingo, T.T.T. Mai, X.P. Nguyen, N.T.Huong, P. Murkherjee, H. Srikanth and M.H. Phan, A highly sensitive magnetic biosensor for detection and quantification of anticancer drugs targeted to superparamagnetic nanoparticles, J. Applied Physics 115, 17B503 (2014).
34. Phan Quốc Thông, Hà Phương Thu, Đỗ Hùng Mạnh, Phạm Hồng Nam và Nguyễn Xuân Phúc, Cấu trúc và tính chất của hạt nano Fe_3O_4 bọc copolymer PLA-PEG có và không mang curcumin, Hội nghị VLCR & KHVL SPMS2015, Tp HCM 11-2015 sẽ trình bày.