

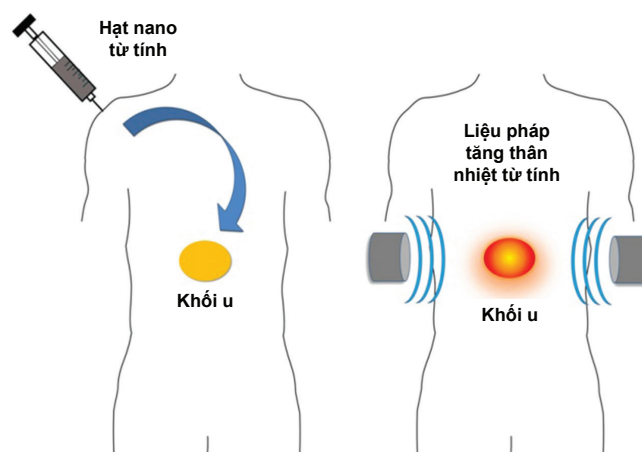
Tổng hợp vật liệu nano từ tính ứng dụng trong điều trị ung thư

Thời gian gần đây, liệu pháp tăng thân nhiệt từ tính đang được xem là một trong những kỹ thuật tiềm năng cho điều trị ung thư. Liệu pháp này dựa trên khả năng sinh nhiệt của các hạt nano từ tính dưới tác dụng của từ trường ngoài, nhờ vậy có thể tiêu diệt hiệu quả các tế bào ung thư. Tuy nhiên, các hạt nano từ tính, chẳng hạn như Fe_3O_4 thường có khả năng sinh nhiệt quá cao, gây nguy hiểm cho người được điều trị. Ngoài ra, nhiều loại vật liệu từ được điều chế bằng các phương pháp có sử dụng tiền chất hữu cơ, thường thể hiện khả năng phân tán kém trong môi trường nước. Chính vì vậy, TS Elbeshir thuộc Khoa Vật lý (Đại học Al Baha, Ả Rập Saudi) đã đề nghị sử dụng phương pháp đồng kết tủa đơn giản để điều chế vật liệu nano cobalt ferrite không chỉ có khả năng phân tán tốt trong môi trường nước, mà còn có từ tính cao, cho phép sinh nhiệt hiệu quả và an toàn, rất phù hợp để ứng dụng trong điều trị ung thư.

Ứng dụng các hạt nano từ tính trong điều trị ung thư

Những tiến bộ gần đây trong công nghệ nano đã và đang đem đến nhiều kỹ thuật điều khiển mới cũng như cung cấp những hệ vật liệu mới tiên tiến phục vụ lĩnh vực y sinh. Điểm mạnh của những vật liệu kích thước nano này là diện tích bề mặt riêng lớn, từ đó tạo ra khả năng tiếp xúc tốt, tương tác hiệu quả giữa vật liệu với nhiều tiểu phân sinh học khác nhau [1, 2]. Đối với vật liệu từ, khi đạt đến kích thước nano, chúng có thể sở hữu đặc tính siêu thuận từ, với giá trị độ kháng từ rất thấp, cho phép dễ dàng điều khiển nhờ vào từ trường ngoài. Vì vậy các hạt nano từ tính đang dần trở thành một ứng cử viên mới cho các ứng dụng sinh học và y sinh. Cụ thể, các hạt nano từ tính có thể được sử dụng như những tác nhân tạo tương phản cho ảnh chụp cộng hưởng từ MRI, làm chất mang vận chuyển thuốc, chẩn đoán bệnh hay ứng dụng vào phương pháp cố định enzyme và liệu pháp tăng thân nhiệt từ tính (magnetic fluid hyperthermia) [3]. Trong những ứng dụng trên, liệu pháp tăng thân nhiệt sử dụng các hạt vật liệu từ tính (hình 1) đang nổi lên như một phương pháp hứa hẹn trong điều trị ung thư, vốn có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp cùng với các phương pháp trị liệu khác như hóa trị hoặc xạ trị.

Được đề nghị bởi Gilchrist vào năm 1957 [4], liệu pháp tăng thân nhiệt từ tính dựa trên quá trình



Hình 1. Liệu pháp tăng thân nhiệt từ tính trong điều trị khối u ung thư.

đưa các hạt nano từ tính xâm nhập vào trong cơ thể người, truyền dẫn chúng đến những khu vực có khối u. Khi đó, dưới tác động của một từ trường ngoài xoay chiều, các hạt nano từ tính sẽ hấp thụ năng lượng, chuyển lên trạng thái kích thích rồi trở về trạng thái cơ bản Néel¹, nhờ đó giải phóng một lượng nhiệt có thể làm nhiệt độ tại chỗ tăng lên hơn 40°C [5]. Quá trình sinh nhiệt nội tại này sẽ tiêu diệt các khối u chứa tế bào ung thư. Như vậy,

¹Nhiệt độ Néel là nhiệt độ trật tự phân sắt từ bị phá vỡ và vật liệu sẽ chuyển sang tính chất thuận từ. Ở dưới nhiệt độ Néel, vật liệu sẽ mang tính chất phản sắt từ.

để có thể ứng dụng lâm sàng một cách hiệu quả, các hạt nano từ tính phải có tốc độ hấp thu nhanh, tương thích sinh học và phải có khả năng hình thành hệ huyền phù bền vững trong môi trường sinh lý như nước và dung dịch đệm phosphate. Theo một vài nghiên cứu, tốc độ hấp thu các hạt từ tính phụ thuộc rất nhiều vào moment từ tính, năng lượng dị hướng, tỷ trọng, kích thước và sự phân bố hạt từ [6]. Giữa nhiều loại hạt nano từ tính khác nhau, ferrite (Fe_3O_4) thường rất được ưa chuộng trong liệu pháp tăng thân nhiệt từ tính, bởi Fe_3O_4 có tính tương thích sinh học cao, quá trình tổng hợp đơn giản với chi phí thấp. Tuy nhiên, Fe_3O_4 có nhiệt độ Curie (823K) cao hơn nhiều so với nhiệt độ tăng thân nhiệt. Khi những hạt nano Fe_3O_4 được đưa vào từ trường xoay chiều, với nhiệt độ Curie quá cao, chúng có thể sinh ra lượng nhiệt ứng với nhiệt độ lên đến 100-300°C. Nhiệt độ này không chỉ phá hủy các khối u mà còn giết chết mô và các tế bào bình thường, gây ra các hậu quả nghiêm trọng cho sức khỏe của bệnh nhân [7]. Để khắc phục hạn chế của ferrite Fe_3O_4 , nhiều nhà khoa học đã đề nghị nghiên cứu sử dụng các vật liệu spinel ferrite trong liệu pháp tăng thân nhiệt từ tính. Một trong những vật liệu spinel ferrite được đề xuất là cobalt ferrite, vốn có nhiệt độ Curie rất thích hợp, chỉ vào khoảng 415K. Bên cạnh đó, bằng việc thay đổi điều kiện tổng hợp, các nhà khoa học có thể dễ dàng thay đổi các tính chất từ của vật liệu, bao gồm độ từ hóa, lực kháng từ... từ đó đảm bảo kiểm soát quá trình sinh nhiệt hiệu quả và an toàn [8].

Các phương pháp tổng hợp vật liệu ferrite

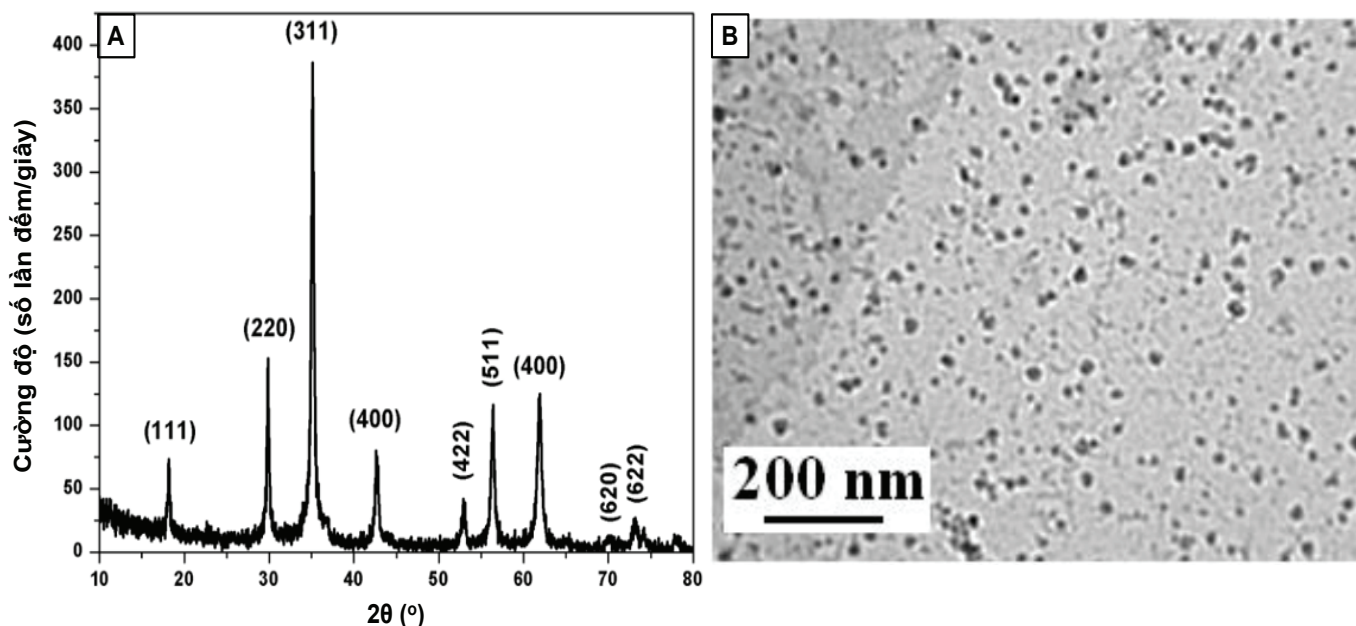
Xuất phát từ nhận định trên, nhiều phương pháp đã được phát triển nhằm điều chế các vật liệu ferrite hỗn hợp, chẳng hạn như kỹ thuật nung gốm sứ, phương pháp đốt cháy ở nhiệt độ thấp và phương pháp sol-gel [9, 10]. Gần đây, R.A. Bohara và các cộng sự đã đề nghị sử dụng phương pháp phân hủy nhiệt độ cao để tổng hợp nano từ tính $\text{Co}_{0.5}\text{Zn}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_4$ với bề mặt được hoạt hóa amine [11]. Phương pháp này dựa trên quá trình phân hủy các tiền chất kim loại trong dung môi có nhiệt độ sôi cao với sự hiện diện của các tác nhân làm bền. Tuy nhiên, do sử dụng các chất phụ gia hữu cơ, các hạt nano từ tính thu được trong phương pháp này thường có độ tan tốt trong các dung môi hữu cơ, đồng nghĩa với việc

rất khó phân bố các hạt từ trong môi trường nước. Để có thể tối ưu hóa quá trình phân tán của các hạt từ tính trong môi trường nước, bề mặt các hạt từ cần phải được biến tính. Theo đó, nhiều nghiên cứu đã biến tính hạt từ sau khi tổng hợp bằng cách sử dụng các hợp chất polymer, vốn được công nhận rộng rãi có khả năng chuyển đổi một bề mặt kỵ nước thành một bề mặt ưa nước. Tiếc thay, các hạt từ biến tính bằng polymer thường chỉ sử dụng được trong một thời gian ngắn do quá trình phân tách các lớp polymer theo thời gian. Ngoài ra, các phương pháp tổng hợp nêu trên thường phức tạp, sử dụng hóa chất đắt tiền và lượng dung môi lớn, từ đó hạn chế khả năng ứng dụng của sản phẩm ferrite vào các lĩnh vực y sinh thực tế.

Chính vì vậy, cobalt ferrite cần được điều chế bằng một phương pháp đơn giản hơn, đồng thời sử dụng các tiền chất ưa nước hơn. Gần đây, TS Elbeshir công tác tại Khoa Vật lý (Đại học Al Baha, Ả Rập Saudi) đã đề nghị tổng hợp vật liệu CoFe_2O_4 có kích thước nano bằng phương pháp đồng kết tủa đơn giản [12]. Phương pháp này tỏ ra rất thích hợp để điều chế các hạt nano từ tính thân nước, có thể phân tán tốt trong nước, từ đó giúp cho việc ứng dụng vào liệu pháp tăng thân nhiệt từ tính dễ dàng hơn.

Tổng hợp cobalt ferrite pha tạp kẽm bằng phương pháp đồng kết tủa

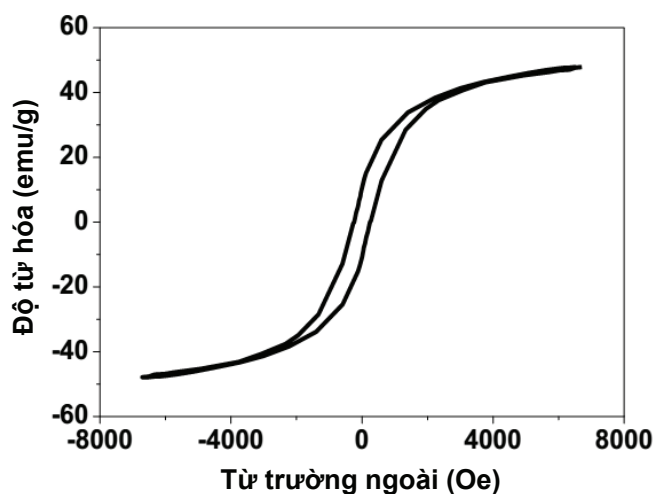
Để có thể tổng hợp các hạt nano từ tính có khả năng phân tán cao trong nước, đầu tiên, TS Elbeshir đã rót từ từ hỗn hợp chứa FeCl_3 (nồng độ 0,533 mol/l) và CoCl_2 (0,267 mol/l) vào dung dịch NaOH 6 mol/l dưới điều kiện khuấy từ liên tục (tốc độ 3.000 vòng/phút) trong 30 phút. Việc cho ngược hỗn hợp muối vào dung dịch kiềm nồng độ cao (thay vì nhỏ từ từ dung dịch kiềm vào hỗn hợp dung dịch muối) cho phép tạo ra một loạt mầm tinh thể, đồng thời hạn chế tốc độ phát triển mầm, giúp tạo thành các hạt kết tủa tiền chất với kích thước rất nhỏ. Trong suốt quá trình khuấy trộn, pH dung dịch được giữ ổn định trong khoảng 11-13. Hệ huyền phù này sau đó được ủ trong bể liên tục trong 2 giờ, các hạt lắng dưới đáy sẽ được rửa 10 lần với nước khử ion cho đến khi nước rửa đạt giá trị pH 7. Kết tủa màu nâu này tiếp tục được lọc, nung thiêu kết ở 500°C trong vòng 2 giờ để thu được các hạt nano CoFe_2O_4 .



Hình 2. (A) Giảm đồ nhiễu xạ tia X và (B) Ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua của mẫu CoFe_2O_4 .

Hình 2 thể hiện giảm đồ nhiễu xạ tia X (hình 2A) và ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua (hình 2B) của mẫu cobalt ferrite sau khi được điều chế. Tất cả các peak nhiễu xạ của mẫu đều khớp với phổ tham chiếu CoFe_2O_4 (JCPDS Card no. 22-1086). Kích thước tinh thể được tính toán từ vị trí và bề rộng mũi phổ tương ứng với mặt mạng (311) có giá trị 12,1 nm. Kích thước này phù hợp với kết quả thu được từ ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua, thể hiện các hạt nano có độ phân tán cao và có kích thước khoảng 14,76 nm. Điều này chứng tỏ phương pháp đồng kết tủa trong nghiên cứu đã thành công trong việc tổng hợp các hạt nano từ tính.

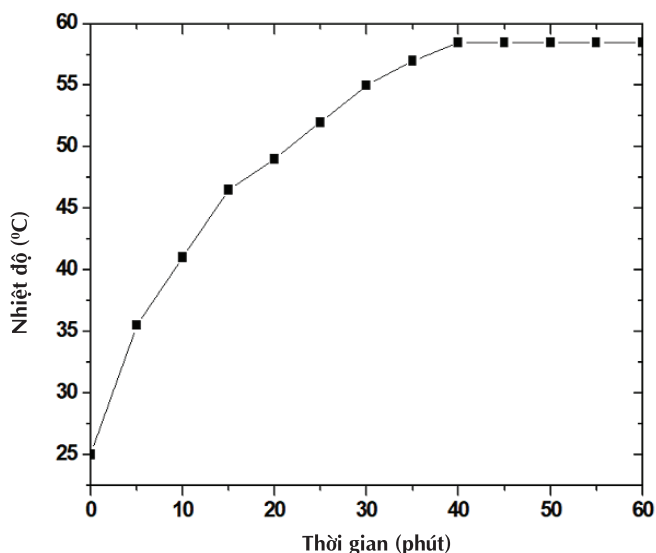
Hình 3 trình bày đường cong từ trễ của mẫu cobalt ferrite pha tạp kẽm. Giá trị từ độ bão hòa được xác định đạt đến 90 emu/g. Đặc biệt, đường cong từ trễ thể hiện độ kháng từ và độ từ dư thấp, lần lượt chỉ 270 Oe và 11 emu/g, cho thấy các hạt nano từ tính này có tính chất của vật liệu từ mềm, tức là vừa có thể được hút hiệu quả bằng nam châm, vừa có thể dễ dàng phân tán lại trong môi trường nước khi không có từ trường ngoài, giúp cho quá trình điều khiển hạt từ trở nên thuận lợi hơn.



Hình 3. Đường cong từ trễ của mẫu CoFe_2O_4 .

Khả năng sinh nhiệt của các hạt nano từ tính

Với các tính chất từ nêu trên, các hạt cobalt ferrite được TS Elbeshir trông đợi có thể sinh nhiệt dưới tác động của từ trường ngoài theo cơ chế Néel (nhiệt sinh ra do sự quay momen từ với mỗi dao động từ trường). Khả năng sinh nhiệt cảm ứng này được khảo sát với các hạt từ có nồng độ 0,5 mg/ml dưới từ trường 335 Oe ở nhiệt độ phòng trong vòng



Hình 4. Khả năng sinh nhiệt theo thời gian của mẫu CoFe_2O_4 khi áp từ trường ngoài.

60 phút (hình 4). Kết quả cho thấy nhiệt độ của hệ tăng dần theo thời gian. Cụ thể, chỉ trong 35 phút, nhiệt độ của hệ đã đạt đến 55°C , sau đó tăng đến gần 60°C và duy trì nhiệt độ này cho đến phút 60. Nhiệt độ này vừa không quá thấp, đủ để tiêu diệt các tế bào ung thư, vừa không quá cao, đảm bảo an toàn cho bệnh nhân được điều trị.

Như vậy, bằng phương pháp đồng kết tủa đơn giản, TS Elbeshir đã tổng hợp thành công các hạt nano từ tính không chỉ có khả năng phân tán tốt trong môi trường nước mà còn có từ tính cao, có khả năng sinh nhiệt hiệu quả dưới tác dụng của từ trường ngoài, nhờ đó có thể tiêu diệt hiệu quả tế bào ung thư trong liệu pháp tăng thân nhiệt từ tính. Nghiên cứu này tiếp tục đem đến hy vọng trong cuộc chiến chống ung thư trên toàn cầu, đặc biệt đối với những tình huống không thể áp dụng các phương pháp truyền thống như xạ trị và hóa trị.

Lê Tiến Khoa (tổng hợp)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] K.E. Sapsford, W.R. Algar, L. Berti, K.B. Gemmill, B.J. Casey, E. Oh, M.H. Stewart, I.L. Medintz (2013), "Functionalizing nanoparticles with biological molecules: developing chemistries that facilitate nanotechnology", *Chem. Rev.*, **113**, pp.1904-2074.
- [2] M.P. Monopoli, C. Aberg, A. Salvati, K.A. Dawson (2012), "Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials", *Nat. Nanotechnol.*, **7**, pp.779-786.

- [3] K. Hola, Z. Markova, G. Zoppellaro, J. Tucek, R. Zboril (2015), "Tailored functionalization of iron oxide nanoparticles for MRI, drug delivery, magnetic separation and immobilization of biosubstances", *Biotechnol. Adv.*, **33**, pp.1162-1176.

- [4] R.K. Gilchrist, W.D. Shorey, R.C. Hanselman, J.C. Parrott, C.B. Taylor (1957), "Selective inductive heating of lymph", *Ann. Surg.*, **146**, pp.596-606.

- [5] A. Hervault and N.T.K. Thanh (2014), "Magnetic nanoparticle-based therapeutic agents for thermo-chemotherapy treatment of cancer", *Nanoscale*, **6**, pp.11553-11573.

- [6] I. Sharifi, H. Shokrollahi, S. Amiri (2012), "Ferrite-based magnetic nanofluids used in hyperthermia applications", *J. Magn. Magn. Mater.*, **324**, pp.903-915.

- [7] R. Epherre, E. Duguet, S. Mornet, E. Pollert, S. Louguet, S. Lecommandoux, C. Schatz, G. Goglio (2011), "Manganite perovskite nanoparticles for self-controlled magnetic fluid hyperthermia: about the suitability of an aqueous combustion synthesis route", *J. Mater. Chem.*, **21**, pp.4393-4401.

- [8] S. Amiri, H. Shokrollahi (2013), "The role of cobalt ferrite magnetic nanoparticles in medical science", *Mater. Sci. Eng. C.*, **33**, pp.1-8.

- [9] N.D. Thorat, K.P. Shinde, S.H. Pawar, K.C. Barick, C.A. Betty, R.S. Ningthoujam (2012), "Polyvinyl alcohol: an efficient fuel for synthesis of superparamagnetic LSMO nanoparticles for biomedical application", *Dalton Trans.*, **41**, pp.3060-3071.

- [10] R.M. Patil, P.B. Shete, N.D. Thorat, S.V. Otari, K.C. Barick, A. Prasad, R.S. Ningthoujam, B.M. Tiwale, S.H. Pawar (2014), "Superparamagnetic iron oxide/chitosan core/shells for hyperthermia application: Improved colloidal stability and biocompatibility", *J. Magn. Magn. Mater.*, **355**, pp.22-30.

- [11] R.A. Bohara, H.M. Yadav, N.D. Thorat, S.S. Mali, C.K. Hong, S.G. Nanaware, S.H. Pawar (2015), "Synthesis of functionalized $\text{Co}_{0.5}\text{Zn}_{0.5}\text{Fe}_2\text{O}_4$ nanoparticles for biomedical applications", *J. Magn. Magn. Mater.*, **378**, pp.397-401.

- [12] E.I.A. Elbeshir (2018), "Magnetic and thermal properties of CoFe_2O_4 nanoparticles for magnetic hyperthermia treatment", *Inter. J. Adv. Appl. Sci.*, **5**, pp.34-36.