(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0037620**

(51)[2022.01] **B82Y 40/00**; B22F 1/054; B82Y 30/00; H01F 1/032; C01G 49/08; H01F 1/00; H01F 1/01; B22F 1/05

(13) **B**

(21) 1-2020-00238

(22) 13/01/2020

(45) 27/11/2023 428

(43) 25/03/2020 384ASC

(73) Viện Kỹ thuật nhiệt đới, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VN)
18 Hoàng Quốc Việt, quận Cầu Giấy, thành phố Hà Nội

(72) Lê Trọng Lư (VN); Nguyễn Thị Ngọc Linh (VN); Ngô Thanh Dung (VN); Lê Thị Thanh Tâm (VN); Lê Thế Tâm (VN); Đinh Lan Chi (VN); Hoàng Đức Minh (VN); Trần Trung Kiên (VN); Hoàng Thu Hà (VN); Phạm Hồng Nam (VN); Nguyễn Văn Đăng (VN); Trần Đại Lâm (VN); Nguyễn Xuân Phúc (VN).

(54) QUY TRÌNH CHẾ TẠO HỆ VẬT LIỆU LAI TỪ-QUANG FE3O4-AU KÍCH THƯỚC NANO CÓ CẤU TRÚC RỖNG

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình chế tạo hệ vật liệu lai từ - quang Fe_3O_4-Au kích thước nano có cấu trúc rỗng cho ứng dụng tăng cường hiệu ứng đốt nóng từ/quang và ảnh cộng hưởng từ T_1-T_2. Hệ vật liệu Fe_3O_4-Au theo sáng chế thể hiện đồng thời cả khả năng cải thiện tương phản dương trong khi vẫn duy trì được khả năng tương phản âm. Khám phá khả năng tương phản kép (rút ngắn cả T_1 và T_2) của hệ vật liệu lai Fe_3O_4-Au mở ra tiềm năng ứng dụng thực tế trong chẩn đoán chụp ảnh MRI, và có thể cả chụp ảnh CT. Quy trình này bao gồm các bước: a) tạo ra hạt nano lai Fe_3O_4-Ag, và b) tạo hạt nano lai Fe_3O_4-Au rỗng từ các hạt nano lai Fe_3O_4-Ag nêu trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế thuộc lĩnh vực tạo chất có khả năng ứng dụng trong chẩn đoán và điều trị ung thư, cụ thể là sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hệ vật liệu lai từ - quang Fe_3O_4-Au kích thước nano có cấu trúc rỗng đa chức năng với quy trình ổn định. Sản phẩm vật liệu lai từ - quang tạo ra bằng phương pháp này có ưu điểm là kích thước bé, khả năng phân tán tốt, điều khiển được hình dạng (đặc, rỗng), cấu trúc (lõi vỏ, quả tạ), tăng cường được tính chất plasmon, tính chất bề mặt chức năng kép, có thể đồng thời dùng làm thuốc tăng mức độ tương phản trong chẩn đoán hình ảnh bằng kỹ thuật cộng hưởng từ MRI theo ảnh trọng T_1, ảnh trọng T_2, chụp cắt lớp vi tính CT và làm chất đốt kép (quang / từ - nhiệt) dùng trong điều trị ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Những năm gần đây, công nghệ và vật liệu nano ra đời đã tạo nên bước nhảy đột phá trong nhiều lĩnh vực kỹ thuật và cuộc sống như điện tử, xúc tác, xử lý môi trường và đặc biệt là y sinh. Các ứng dụng này dựa trên những tính chất độc đáo của các vật liệu có kích thước nano liên quan đến hiệu ứng bề mặt và hiệu ứng giam giữ lượng tử. Cho mục đích y sinh, nhu cầu đối với các giải pháp công nghệ cũng như các vật liệu kích thước nano sử dụng trong chẩn đoán và điều trị ung thư đang trở nên cấp thiết hơn bao giờ hết.

Trong số rất nhiều loại vật liệu nano, hạt nano từ đã chứng minh tiềm năng mạnh mẽ của chúng đối với các ứng dụng chẩn đoán và điều trị ung thư. Khi kích thước của vật liệu từ được làm giảm tới cỡ nano, vật liệu sẽ xuất hiện thêm nhiều tính chất mới như: hiện tượng siêu thuận từ, dị hướng từ bề mặt, quá trình lan truyền sóng spin bị gián đoạn, bề mặt riêng lớn. Các tính chất này làm cho chúng có những tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực y sinh, đặc biệt là ứng dụng làm chất tăng cường độ tương phản trong chẩn đoán hình ảnh (MRI, CT, ...) (theo công bố của nhóm tác giả S. BA và cộng sự, *Curr Trends Biomed Eng Biosci. 2018;16(2):555934 (1-5)*) và làm chất gia nhiệt trong điều trị ung thư (phương pháp từ - nhiệt trị) (theo công bố của Cotin G và cộng sự, *Nanomaterials for Magnetic and Optical Hyperthermia Applications, 41-60, 2019*). Ngoài ra, chúng còn

được sử dụng trong việc dẫn truyền thuốc đến một mục tiêu sinh học cụ thể bằng việc sử dụng một từ trường ngoài (như trong công bố của các nhóm tác giả Srinivasan SY, Paknikar KM, Bodas D, Gajbhiye V, *Nanomedicine. 2018;13(10):1221-1238*; Arias L, Pessan J, Vieira A, Lima T, Delbem A, Monteiro D, *Antibiotics. 2018;7(2):46 (1-32)*). Các vật liệu nano từ hiện nay được sử dụng chủ yếu trong y sinh là oxit hoặc ferit của các kim loại chuyển tiếp (Fe_3O_4, $MnFe_2O_4$, $CoFe_2O_4$, ...) do tính tương thích sinh học cao, bền hóa học và phương pháp chế tạo đơn giản. Tuy nhiên, để đạt hiệu quả điều trị, vật liệu từ cần có từ tính cao hoặc phải đặt chúng trong một từ trường xoay chiều có cường độ đủ lớn với tần số cao (500 kHz - 1 MHz) trong một thời gian đủ dài (theo công bố của Dennis CL, Jackson AJ, Borchers JA, J Phys D Appl Phys. 2008; 41(13):134020 (1-5); Pallab Pradhan và cộng sự, *J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2007;82(1):174-182*; Kawai N, Futakuchi M, Yoshida T, *Prostate. 2008;68(7):784-792*), điều này sẽ gây ra những tác động tiêu cực cho cơ thể.

Cùng với vật liệu nano từ, hạt nano của các kim loại quý (Au, Ag) thu hút sự quan tâm đặc biệt do khả năng điều khiển tính chất quang theo hình dạng và kích thước, dựa trên hiệu ứng plasmon bề mặt (surface plasmon resonance - SPR) (theo nhóm tác giả Huang X, El-Sayed MA, *J Adv Res. 2010;1(1):13-28*; Lee KC, Lin SJ, Lin CH, Tsai CS, Lu YJ, *Surf Coatings Technol. 2008;202(22):5339-5342*). Nhờ tính chất quang, điện và nhiệt rất đặc biệt nên nano bạc được ứng dụng trong nhiều thiết bị, từ các thiết bị quang điện đến các cảm biến sinh học. Đặc biệt, vật liệu nano bạc được biết đến với khả năng kháng khuẩn rất mạnh do chúng có phổ diệt vi khuẩn, nấm và virut rất rộng vì vậy nano bạc được ứng dụng làm thuốc sát trùng, khử khuẩn và khử nấm mốc. Bên cạnh đó, hạt nano vàng cũng được nghiên cứu mạnh mẽ do khả năng hấp thụ mạnh ánh sáng, ổn định hóa học trong điều kiện sinh lý, không độc hại đồng thời dễ dàng chức năng hóa bởi các phân tử sinh học. Ngày nay, nano Au được sử dụng nhiều trong lĩnh vực y sinh, như: chẩn đoán hình ảnh (chụp ảnh quang), quang - nhiệt trị trong điều trị bệnh ung thư, đánh dấu sinh học, ... (như trong cáo cáo của nhóm tác giả Yesilot S, Aydin C, *East J Med. 2019;24(1):111-116*; Huang X, El-Sayed MA, *J Adv Res. 2010;1(1):13-28*). Cho đến nay, các hạt nano vàng được chế tạo chủ yếu với dạng hình cầu đặc. Nhược điểm lớn nhất của các hạt nano vàng dạng này là chúng hấp thụ bức xạ quang trong dải 510 - 550 nm, ở vùng bước sóng này khả năng xuyên thấu của bức xạ quang vào cơ thể rất thấp do bị

hấp thụ mạnh bởi các mô trong cơ thể nên hạn chế khả năng sử dụng thực tế của chúng. Để khắc phục hạn chế này, các nghiên cứu gần đây trên thế giới tập trung vào việc chế tạo các cấu trúc nano Au với đỉnh SPR nằm trong vùng bước sóng 650 - 900 nm, ở vùng bước sóng này khả năng xuyên thấu vào cơ thể cao nhất, hay còn gọi là vùng cửa số trong suốt của tế bào. Các nghiên cứu tập trung vào 3 loại cấu trúc chính: các thanh nano vàng (nanorods), cấu trúc lõi - vỏ (hay còn gọi là nanoshells) và cấu trúc vàng rỗng (hollow nanoparticles hoặc nanocages). Tuy nhiên với các cấu trúc này cũng gặp phải một số hạn chế nhất định. Với thanh nano vàng thường bị biến dạng dưới tác động của bức xạ laze hồng ngoại dẫn đến sự dịch đỉnh hấp thụ cộng hưởng SPR ra khỏi vùng cửa sổ trong suốt của tế bào chỉ sau một khoảng thời gian chiếu xạ rất ngắn (công bố của Chia-Chun Chen và cộng sự, *J Am Chem Soc. 2006;128(11):3709*). Với cấu trúc nanoshells, có độ ổn định quang rất cao nhưng đa phần vật liệu chế tạo được có kích thước lớn ($\geq$ 70 nm) do đó rất khó phân tán và bền trong dung dịch, dẫn đến hạn chế khả năng ứng dụng thực tế của chúng. Các hạt nano vàng rỗng hiện nay đang được quan tâm nghiên cứu đặc biệt cho mục đích điều trị ung thư bằng phương pháp quang - nhiệt trị do độ ổn định quang và hiệu suất chuyển đổi quang-nhiệt cao, ngoài ra chúng còn được sử dụng cho mục đích dẫn thuốc do có cấu tạo rỗng. Tuy nhiên cho đến nay khả năng phân tán trong nước của các cấu trúc vàng rỗng vẫn đang là một thách thức lớn.

Nhằm khắc phục nhược điểm của các hạt nano riêng lẻ, nhiều nghiên cứu gần đây tập trung vào các hệ vật liệu nano đa thành phần (công bố của Nguyen TT, Mammeri F, Ammar S, *Nanomaterials. 2018;8(3):149-177*; Shams S và cộng sự, *Nanomaterials. 2019;9(1):97*; Leung KCF và cộng sự, *Chem Soc Rev. 2012;41(5):1911-1928*). Khi các vật liệu nano khác nhau được tích hợp trên một hạt nano duy nhất, chúng sẽ thể hiện các ưu thế riêng vốn có của từng thành phần và các tính chất mới do sự tương tác giữa hai hệ vật liệu tạo nên. Nhìn chung, sự kết hợp của vật liệu nano ferit từ và nano kim loại quý (Ag, Au) tạo nên một cấu trúc nano lai đa chức năng có tầm quan trọng đặc biệt lớn trong y học: cả chẩn đoán và điều trị; vừa dẫn đường, vừa phát hiện và mang thuốc (theo tác giả Shams S và cộng sự, *Nanomaterials. 2019;9(1):97*). Do đó, các nghiên cứu về khoa học vật liệu hiện nay đang hướng tới việc chế tạo các hệ nano đa chức năng, đây cũng là hướng phát triển tất yếu của vật liệu nano y-sinh.

Ngày nay, các hạt nano ferit từ và đặc biệt là nano Fe_3O_4 đóng vai trò quan trọng trong các ứng dụng y sinh khi chúng được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (Food and Drug Administration - FDA) chấp thuận cho các phương pháp điều trị y tế khác nhau và đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng (như công bố của Ghazanfari MR, Kashefi M, *Biochem Res Int. 2016;2016:7840161*). Tại Liên minh Châu Âu, các hạt nano Fe_3O_4 đã chức năng hóa được chấp nhận để điều trị các khối u não bằng phương pháp nhiệt trị. Theo lộ trình này, các cấu trúc lai khác nhau trên cơ sở các hạt nano từ, như Fe_3O_4/Au, Fe_3O_4/Ag, …với các kích thước hạt và hình thái khác nhau được thiết kế cho các ứng dụng y sinh. Trong số các hệ lai ferit từ - kim loại quý được chế tạo cho mục đích y sinh, các hạt nano lai Fe_3O_4/Au thu hút sự quan tâm của nhiều nhà khoa học hơn cả (Liu B, Zhang H, Ding Y, *Chinese Chem Lett. 2018;29(12):1725-1730*). Hiện nay, các hệ lai Fe_3O_4/Au được chế tạo với nhiều cấu trúc khác nhau tùy thuộc vào mục đích sử dụng, bao gồm một số loại sau:

* Cấu trúc nano Au-Fe_3O_4: Được cấu thành bởi một lõi Au đơn hoặc nhiều lõi Au với lớp phủ Fe_3O_4 bao quanh. Cấu trúc của lớp phủ Fe_3O_4 bao gồm nhiều dạng khác nhau (dạng hình cầu hoặc không hình cầu) cho các kiểu cấu trúc lai khác nhau như: core-satellites, lõi-vỏ, hoặc dumbbell – like. Các hạt lai Au-Fe_3O_4 thể hiện tính chất từ rất thú vị, liên quan đến (i) sự liên kết spin tại giao diện giữa vật liệu Au không từ tính và Fe_3O_4 có từ tính và (ii) các tương tác lưỡng cực giữa các hạt có lớp phủ Fe_3O_4. Tuy nhiêu với kiểu cấu trúc này, tính chất plasmon bề mặt của thành phần Au sẽ bị hạn chế do một số cấu trúc có lớp vỏ từ che chắn (ví dụ cấu trúc lõi-vỏ).

* Cấu trúc nano Fe_3O_4-Au: Bao gồm lõi đơn hoặc đa lõi Fe_3O_4 với lớp phủ Au được phát triển liên tục hoặc không liên tục. Các hạt lai Fe_3O_4-Au có thể ở dạng hình cầu hoặc không hình cầu. Tính chất từ của chúng chủ yếu được điều khiển bởi thành phần hóa học, kích thước và cấu trúc của thành phần lõi (lõi đơn hoặc đa lõi), trong khi tính chất quang của chúng chủ yếu được xác định bởi hình dạng và cấu trúc của lớp Au. So với cấu trúc Au-Fe_3O_4, hệ nano lai Fe_3O_4-Au có một số ưu điểm như: bề mặt Au của chúng có thể dễ dàng được chức năng hóa bởi các nhóm thiol, làm cho các hạt lai Fe_3O_4-Au kết hợp với các phân tử sinh học khác nhau rất dễ dàng. Phản ứng của bề mặt vàng với các phối tử và polyme ưa nước khác nhau cũng cho phép việc chức năng hóa bề mặt

của các hạt lai Fe_3O_4-Au được thuận lợi, từ đó cải thiện khả năng tương thích sinh học và độ ổn định keo nước của chúng. Hơn nữa, lớp Au hoạt động như một lớp bảo vệ lõi, ngăn chặn quá trình oxy hóa và bảo vệ các tính chất bên trong của vật liệu lõi. Đồng thời Au là một chất phi từ, nên hạn chế sự hút lẫn nhau và ngăn chặn sự kết tụ của các hạt lai Fe_3O_4-Au trong dung dịch. Các cấu trúc khác nhau của hệ lai Fe_3O_4-Au được chia thành: (a) lõi-vệ tinh; (b) lõi-vỏ hình cầu; (c) lõi-vỏ không hình cầu và (d) cấu trúc rỗng (hollow) hình cầu và không hình cầu.

Trong số các dạng cấu trúc của hệ lai Fe_3O_4-Au, cấu trúc rỗng (hollow) có nhiều ưu điểm hơn cho các ứng dụng y sinh. Ngoài thể hiện tính chất từ, các hạt lai Fe_3O_4-Au cấu trúc rỗng còn thể hiện tính chất cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) trong vùng hồng ngoại gần (NIR) với sự thay đổi kích thước, hình dạng và cấu trúc của lớp vỏ Au. Vì vậy, có thể sử dụng chúng như một vật liệu đa chức năng trong chẩn đoán và điều trị ung thư hiệu quả. Ví dụ, nghiên cứu của Yongdong Jin và đồng tác giả cho thấy các hạt lai Fe_3O_4-polyme-Au có lõi từ và vỏ Au được ngăn cách nhau bởi một lớp polyme điện môi, có khả năng hấp thụ ánh sáng vùng NIR cho phép tăng cường độ tương phản ảnh cộng hưởng từ (MRI) theo chế độ trọng T_2 và hình ảnh quang điện từ (như công bố của Jin Y, Jia C, Huang SW, O'Donnell M, Gao X, *Nat Commun. 2010;1(4):1-8*). Ngoài ra, cấu trúc lai với phía trong rỗng nên cung cấp bề mặt riêng cao vì vậy có thể sử dụng chúng như chất mang thuốc trong điều trị bệnh ung thư. Thuốc có thể được nạp bằng cách "đóng gói" bên trong cấu trúc rỗng hoặc gắn lên bề mặt lớp vỏ Au, các phân tử thuốc được liên kết với bề mặt Au bên trong hoặc bên ngoài bằng các liên kết kém bền (Lin L Sen, Yang X, Zhou Z, *Adv Mater. 2017;29(21):1606681 (1-9)*). Tuy nhiên nhược điểm chính của các hệ Fe_3O_4-Au rỗng đã được chế tạo là kích thước hạt của chúng rất lớn (từ 40 đến 100 nm), nên ảnh hưởng đến sự xâm nhập vào các mô và quá trình lưu thông máu trong cơ thể. Ví dụ nghiên cứu của nhóm Xuemei Hou và cộng sự (*RSC Advances, 7(31), 18844-18850*) đã chế tạo hệ lai Fe_3O_4-SiO_2-Au có khả năng chuyển đổi quang nhiệt với nhiệt độ tăng lên khoảng 40 ^oC dưới chiếu xạ tia laze 808 nm ở 2W/cm^2 trong vòng 10 phút với nồng độ 160 µg/mLvà có khả năng chụp ảnh MRI, CT, tuy nhiên vì sử dụng lớp vỏ silica làm lớp ở giữa trước khi phủ lớp nano vàng ở bên ngoài nên kích thước vật liệu thu được là lớn khoảng 90 nm. Do đó, việc chế tạo các hệ lai Fe_3O_4-Au rỗng với kích thước hạt nhỏ và tích hợp cả tính chất từ và quang (trong vùng NIR), sử dụng làm chất tương phản cho

chụp ảnh MRI theo cả hai chế độ trọng T_1 và trọng T_2 đồng thời có khả năng gia nhiệt kép (quang / từ - nhiệt) vẫn là một thách thức lớn hiện nay.

Hiện nay hầu hết các sáng chế (patent) đã công bố chỉ mới tập trung vào vật liệu đơn thuần là các oxit kim loại, như tác giả Kwang Yeol Lee và cộng sự trong patent US 2016/0051707 A1 đã nêu ra dạng vật liệu dạng lõi vỏ (lõi-vỏ) gồm một oxit kim loại cho hình ảnh trọng T_2 và một oxit kim loại cho hình ảnh trọng T_1, tuy nhiên chưa đánh giá được thông số về độ hồi phục của vật liệu chế tạo. Tác giả Yadong Yin, Jianping Ge trong patent US 10,118,834 B2 công bố năm 2018 chỉ tập trung vào chế tạo dạng đơn phân tán kiểu cluster của Fe_3O_4. Hay mới nhất là patent US 2019/0022258 A1 của He Wei và cộng sự, Viện nghiên cứu Massachusetts Institute of Technology, Mỹ đã nêu ra phương pháp chế tạo vật liệu Fe_3O_4 theo phương pháp phân hủy nhiệt trong dung môi hữu cơ và phủ bọc hạt nano bằng phối tử chuyển pha là zwitterion dopamine sulfonate (ZDS), đã thử nghiệm trên động vật khả năng là chất tương phản ảnh trong kỹ thuật chụp ảnh MRI, tuy nhiên cũng chưa đánh giá và công bố về thông số độ hồi phục của vật liệu.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình chế tạo hệ vật liệu lai từ - quang kích thước nano đa chức năng cho mục đích hỗ trợ điều trị bệnh ung thư với các yêu cầu để sử dụng trong quang từ nhiệt trị ung thư và chẩn đoán hình ảnh bằng kỹ thuật chụp ảnh cắt lớp CT, cộng hưởng từ MRI với độ ổn định và lặp lại cao.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình chế tạo hệ vật liệu lai từ - quang Fe_3O_4-Au kích thước nano có cấu trúc rỗng, bao gồm các bước:

a) Tạo ra hạt vật liệu lai Fe_3O_4-Ag dạng lõi - vỏ (lõi-vỏ) và quả tạ (hình quả tạ) có kích thước nano theo phương pháp nuôi mầm tinh thể bao gồm các bước:

- định lượng các thành phần cần thiết: hạt nano từ Fe_3O_4, n-hexan, $AgNO_3$, 1-octadecanol và oleyamin,

- phân tán riêng rẽ hạt nano từ Fe_3O_4 trong n-hexan thu được dung dịch A,

- nạp dung dịch A ở trên vào bình phản ứng,

- nạp các chất còn lại nêu trên vào bình,

- khuấy đều hỗn hợp này trong thời gian quy định,

- nạp dung dịch chứa dung môi 1-octadexen vào bình phản ứng này,

- khuấy đều hỗn hợp này trong thời gian quy định,

- nạp khí N_2 vào bình phản ứng,

- tăng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này tới các nhiệt độ quy định theo các giai đoạn, cụ thể là tốc độ tăng nhiệt cho giai đoạn từ 25 đến 80°C là 5°C/phút, khi nhiệt độ đạt 80°C duy trì trong khoảng 30 phút; và cho giai đoạn từ 80 đến 200°C là 5°C/phút, khi nhiệt độ đạt 200°C duy trì trong khoảng 60 phút,

- làm nguội dung dịch này đến nhiệt độ trong phòng, thu được dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Ag,

- tách và tinh chế hạt nano thu được bằng cách rửa dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Ag với etanol, kết hợp ly tâm và dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano; phân tán hạt nano thu được trong dung môi n-hexan, lặp đi lặp lại quá trình rửa này một vài lần, thu được hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag.

Theo một phương án thực hiện của sáng chế, trong đó ở bước a), việc tách và tinh chế hạt nano Fe_3O_4-Ag bằng cách sử dụng etanol kết hợp ly tâm và dùng nam châm từ được tiến hành như sau: lấy một lượng nhất định của mẫu cho vào các ống nghiệm sạch; cho tiếp etanol vào các ống nghiệm này rồi xử lý bằng siêu âm trong thời gian 10 phút (lần 1), rồi ly tâm ở tốc độ 12000 vòng/phút trong thời gian khoảng 10 phút, dùng pipet hút hết chất lỏng màu vàng có chứa hạt nano Ag tự do bên trên, đồng thời dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano lai Fe_3O_4-Ag, phần mẫu tách ra sau khi bị hút bằng thanh nam châm từ được phân tán trong một lượng nhất định n-hexan bằng rung siêu âm trong thời gian quy định, trong đó quy trình rửa như vậy được lặp đi lặp lại một vài lần.

b) Tạo ra hạt vật liệu lai Fe_3O_4-Au rỗng có kích thước nano bằng phương pháp thế do sự chênh lệch thế oxi hóa-khử (phản ứng thế galvanic) bao gồm các bước

- định lượng các thành phần cần thiết: hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag thu được từ bước a) nêu trên, 1-octadexen, oleyamin và $H[AuCl_4].3H_2O$,

- phân tán hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag thu được từ bước a) nêu trên trong 1-octadexen trong thời gian quy định, thu được dung dịch B,

- hòa tan riêng rẽ $H[AuCl_4].3H_2O$ trong hỗn hợp 1-octadexen và oleyamin, thu được dung

dịch C,

- nạp dung dịch B ở trên vào bình phản ứng,

- nhỏ từ từ dung dịch C vào bình phản ứng chứa dung dịch B ở trên,

- nạp khí N_2 vào bình phản ứng,

- khuấy đều hỗn hợp này trong thời gian quy định đến khi dung dịch xuất hiện màu xanh ổn định, thu được dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Au,

- tách và tinh chế hạt nano thu được bằng cách rửa dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Au với etanol, kết hợp ly tâm và dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano; phân tán hạt nano thu được trong dung môi n-hexan, lặp đi lặp lại quá trình rửa này một vài lần, và

- nạp dung dịch NH_3 vào để loại bỏ hoàn toàn AgCl (là sản phẩm của phản ứng thế), thu được hệ vật liệu lai từ - quang Fe_3O_4-Au rỗng kích thước nano.

Theo một phương án thực hiện của sáng chế, trong đó ở bước b), việc tách và tinh chế hạt nano Fe_3O_4-Au bằng cách sử dụng etanol kết hợp ly tâm và dùng nam châm từ được tiến hành như sau: lấy một lượng nhất định của mẫu cho vào các ống nghiệm sạch; cho tiếp etanol vào các ống nghiệm này rồi xử lý bằng siêu âm trong thời gian 10 phút (lần 1), rồi ly tâm ở tốc độ 12000 vòng/phút trong thời gian khoảng 10 phút, dùng pipet hút hết chất lỏng phía trên, đồng thời dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano lai Fe_3O_4-Au, phần mẫu tách ra sau khi được giữ lại bằng thanh nam châm từ được phân tán trong một lượng nhất định n-hexan bằng siêu âm trong thời gian quy định, trong đó quy trình rửa như vậy được lặp đi lặp lại vài lần.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là ảnh TEM các hạt Fe_3O_4 tương ứng với thời gian phản ứng khác nhau (a) 10 phút, (b) 30 phút, (c) 60 phút, (d) 120 phút và biểu đồ phân bố kích thước hạt (e).

Hình 2 là ảnh được xác định bằng phương pháp kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM: Transmission Electron Microscopy) của mẫu Fe_3O_4/Ag và giản đồ phân bố kích thước hạt tại các tỉ lệ $\varepsilon = [Ag^+]/[Fe]$ khác nhau.

Hình 3 là phổ phân tích thành phần nguyên tố (EDS) của Fe_3O_4-Ag.

Hình 4 là sơ đồ cơ chế hình thành hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Au rỗng (ảnh hưởng của tỷ lệ $[Au^{3+}]/[Ag]$ lên hình thái học của Fe_3O_4-Au rỗng).

Hình 5 là phổ UV-Vis, và giản đồ nhiễu xạ tia X (XRD) của các vật liệu hạt nano Fe_3O_4 (8,1 ± 0,7 nm), hạt nano Ag (15,0 ± 1,2 nm), Fe_3O_4-Ag (16,0 ± 0,8 nm) và Fe_3O_4 - Ag (8,1 – 16,3 nm).

Hình 6 là giản đồ nhiễu xạ tia X (XRD) của các vật liệu hạt nano Fe_3O_4 (seeds) (8,1 ± 0,7 nm), hạt nano Ag (15 ± 1,2 nm), Fe_3O_4-Ag (16,0 ± 0,8 nm) và Fe_3O_4 - Ag (8,1 – 16,3 nm).

Hình 7 là ảnh TEM và ảnh chụp dung dịch tương ứng của các nano khuôn (template) Fe_3O_4-Ag (a1, a2) và nano Fe_3O_4-Au (b1, b2) tạo thành từ các khuôn (template) tương ứng với cùng lượng dung dịch $H[AuCl_4]$.

Hình 8 là ảnh TEM của khuôn (template) Fe_3O_4-Ag (a), hệ lai Fe_3O_4-Au (b-h) được tạo thành với thể tích $H[AuCl_4]$ khác nhau và sự phân bố kích thước hạt (i) của (a và d).

Hình 9 là ảnh được xác định bằng phương pháp kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM: Transmission Electron Microscopy) và đường cong từ hóa của mẫu Fe_3O_4-Au rỗng tại các thể tích dung dịch $H[AuCl_4]$ khác nhau.

Hình 10 là phổ phân tích thành phần nguyên tố (EDS) của hạt nano Fe_3O_4-Au rỗng được điều chế ở các thể tích dung dịch $H[AuCl_4]$ khác nhau: 1,5 mL (a), 2,0 mL (b) và 2,5 mL (c).

Hình 11 là sự phân bố của các nguyên tử trong vật liệu Fe_3O_4-Au rỗng (tại 2,0 mL $H[AuCl_4]$) theo phương pháp EDS-SEM.

Hình 12 là sơ đồ cơ chế hình thành hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Au rỗng

Hình 13 là ảnh chụp (a) và phổ hấp thụ plasmon (b) của dung dịch nano lai Fe_3O_4-Au rỗng được điều chế ở các thể tích dung dịch Au^{3+} khác nhau.

Hình 14 là hình ảnh MRI trọng T_2 của các hạt lai Fe_3O_4-Au rỗng ở nồng độ [Fe] khác nhau và giá trị TE khác nhau (trái) và đường tuyến tính $1/T_2$ của các hạt lai Fe_3O_4-Au rỗng ở các nồng độ Fe khác nhau.

Hình 15 là hình ảnh MRI trọng T_1 của các hạt lai Fe_3O_4-Au rỗng ở nồng độ [Fe] khác nhau (a); đường tuyến tính $1/T_1$ của các hạt lai Fe_3O_4-Au rỗng ở các nồng độ Fe khác nhau (b); Hình ảnh MRI trọng T_1 (c) và cường độ (d) của H_2O, Dotarem và các hạt nano lai Fe_3O_4-Au rỗng ở các giá trị TR khác nhau.

Hình 16 là độ tăng nhiệt độ của dung dịch các hạt lai Fe_3O_4-Au rỗng và H_2O dưới tác dụng của từ trường và chiếu xạ laze trong điều kiện riêng rẽ và kết hợp (từ trường + laze) với từ trường có cường độ H = 200 Oe, tần số f = 450 kHz và laze có công suất 0,65 W/cm^2, bước sóng 808nm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các phương án thực hiện của sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết.

Quy trình chế tạo hệ vật liệu lai từ - quang Fe_3O_4-Au kích thước nano có cấu trúc rỗng theo sáng chế, bao gồm các bước sau:

a) Tạo ra hạt nano lai Fe_3O_4-Ag dạng lõi - vỏ bằng phương pháp nuôi mầm tinh thể.

Các hóa chất ban đầu bao gồm: hạt nano từ Fe_3O_4, n-hexan, oleyamin (OLA), 1-octadecanol (OCD-ol), $AgNO_3$ và 1-octadexen (ODE). Cân một lượng chính xác hạt nano Fe_3O_4 rồi phân tán trong n-hexan, xử lý bằng siêu âm 10 phút để đảm bảo các hạt phân tán đều thu được dung dịch A, nạp dung dịch A vào bình phản ứng. Nạp các chất oleyamin, 1-octadecanol và $AgNO_3$ vào bình phản ứng, khuấy đều hỗn hợp này trong thời gian quy định 15-30 phút. Nạp dung dịch có chứa dung môi 1-octadexen vào bình phản ứng này. Hỗn hợp được khuấy đều liên tục trong thời gian 15-30 phút trước khi tăng nhiệt tới các thời gian và nhiệt độ phản ứng khác nhau. Khí N_2 được nạp liên tục vào bình phản ứng trong thời gian phản ứng. Tốc độ tăng nhiệt cho giai đoạn từ 25 đến 80°C là 5°C/phút, khi nhiệt độ đạt 80°C duy trì nhiệt độ này trong khoảng 30 phút, và giai đoạn từ 80 đến 200°C là 5°C/phút, khi nhiệt độ đạt 200°C duy trì nhiệt độ này trong khoảng 60 phút. Sau đó, dung dịch được làm nguội tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, thu được dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Ag. Sau đó, dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Ag được rửa bằng etanol, kết hợp ly tâm và sử dụng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano, phân tán hạt nano thu được trong dung môi n-hexan, lặp đi lặp lại quá trình rửa như vậy một vài

lần, thu được hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag. Các mẫu được sấy khô trước khi khảo sát các đặc trưng cấu trúc, kích thước hạt và tính chất từ.

Theo một phương án thực hiện của sáng chế, trong đó ở bước a), việc rửa dung dịch với etanol, kết hợp ly tâm và dùng nam châm từ được tiến hành như sau: lấy một lượng nhất định của mẫu cho vào các ống nghiệm sạch; cho tiếp etanol vào các ống nghiệm này rồi xử lý bằng siêu âm trong thời gian 10 phút (lần 1), rồi ly tâm ở tốc độ 12000 vòng/phút trong thời gian khoảng 10 phút, dùng pipet hút hết chất lỏng màu vàng có chứa hạt nano Ag tự do bên trên, đồng thời dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano lai Fe_3O_4-Ag, phần mẫu tách ra sau khi được giữ lại bằng thanh nam châm từ được phân tán trong một lượng nhất định n-hexan bằng siêu âm trong thời gian quy định, trong đó quy trình như vậy được lặp đi lặp lại một vài lần, chẳng hạn 2-3 lần.

Cấu trúc lai Fe_3O_4-Ag được hình thành bằng cách khử Ag^+ lên bề mặt của các hạt nano Fe_3O_4 đã tổng hợp với sự có mặt của OLA và OCD-ol trong dung môi ODE. Kích thước, hình dạng và sự phân tán của cấu trúc lai sẽ quyết định tính chất quang của chúng. Có thể thấy rằng, cấu trúc của hệ lai Fe_3O_4/Ag phụ thuộc nhiều vào tỉ lệ mol giữa Ag và Fe (ε = [Ag]: [Fe]). Khi giá trị ε thay đổi từ 0,5 đến 6,8 các hạt lai có cấu trúc dạng lõi-vỏ, khi tăng giá trị này đến 9 thì cấu trúc hình quả tạ được hình thành (Bảng 1).

Bảng 1. Mối quan hệ giữa điều kiện tổng hợp và hình thái học của cấu trúc lai Fe_3O_4 – Ag

ε = [Ag]/[Fe]	**OLA (mL)**	**Nhiệt độ (°C)**	**Thời gian phản ứng (phút)**	**Hình thái hạt lai Fe_3O_4/Ag**
0,5	6	200	30	Lõi-vỏ
			60	Lõi-vỏ
1,4	6	200	30	Lõi-vỏ
			60	Lõi-vỏ
2,3	6	200	30	Lõi-vỏ
			60	Lõi-vỏ
3,2	6	200	30	Lõi-vỏ

			60	Lõi-vỏ
4,5	6	200	30	Lõi-vỏ
			60	Lõi-vỏ
			120	Lõi-vỏ
6,8	6	200	30	Lõi-vỏ
			60	Lõi-vỏ
			120	Lõi-vỏ
9,0	6	200	30	*Hình quả tạ,* lõi-vỏ
			60	*Hình quả tạ,* lõi-vỏ
			120	*Hình quả tạ,* lõi-vỏ
11,4	6	200	30	*Hình quả tạ*
			60	*Hình quả tạ*
			120	*Hình quả tạ*
13,6	6	200	30	*Hình quả tạ*
			60	*Hình quả tạ*
			120	*Hình quả tạ*

Kết quả cho thấy, giá trị ε< 3,2 cấu trúc lõi-vỏ được hình thành không đồng đều. Trong trường hợp ε = 1,4 (Hình 2a), quan sát thấy có những hạt cầu nhỏ, có màu nhạt, cùng với các hạt cầu lớn, màu đậm hơn. Các hạt nano nhỏ này là Fe_3O_4 không được phủ hoặc được phủ một lớp vỏ Ag rất mỏng, kích thước thay đổi không nhiều so với ban đầu. Còn các hạt lớn kích thước 12,5 ± 1,9 nm là hạt lai có cấu trúc lõi-vỏ (Fe_3O_4- Ag), với lõi là hạt nano Fe_3O_4 và lớp vỏ là Ag. Khi giá trị ε tăng từ 3,2 đến 6,8, cấu trúc lõi-vỏ được hình thành đồng đều hơn, hầu như không thấy các hạt Fe_3O_4 tự do (Hình 2b, c). Đặc biệt mẫu có giá trị ε = 6,8 thu được các hạt tương đối đồng đều, kích thước hạt lõi-vỏ đạt 16,0 ± 0,8 nm, sự phân bố kích thước hẹp với sai số kích thước 5% (Hình 2c). Khi ε = 9,0, ngoài các hạt lai có cấu trúc lõi-vỏ (chiếm khoảng 20 - 25%) còn xuất hiện các hạt lai có cấu trúc dạng hình quả tạ gồm một hạt nano từ được gắn với một hạt nano Ag (Hình 2d). Phần nhỏ hơn và có màu nhạt hơn là hạt nano từ Fe_3O_4 với kích thước 8,1 ± 0,7 nm (không thay đổi so với kích thước ban đầu) hạt to và đậm hơn là nano Ag với kích thước 16,3 ± 0,9 nm. Tăng giá trị ε đến 13,6, các hạt lai thu được hầu hết có cấu trúc hình quả tạ (Hình

2e), ở đây kích thước hạt Ag thay đổi không nhiều so với trường hợp ε = 9 nhưng sự phân bố kích thước trong trường hợp này lớn hơn.

Kết quả kiểm tra phổ tán sắc năng lượng EDX (xem Hình 3) cho thấy thành phần cấu trúc lai Fe_3O_4-Ag được tạo ra bởi quy trình theo sáng chế gồm các nguyên tố chính là Fe, Ag và O, ngoài ra còn xuất hiện nguyên tố C với cường độ thấp là do nó nằm trong thành phần của chất hoạt động bề mặt còn lại sau khi rửa mẫu. Giá trị ε thực tế thu được từ kết quả EDX với cấu trúc lõi-vỏ là 3,6 (giá trị lý thuyết là 6,8) và cấu trúc dumbbell – like là 6,3 (giá trị lý thuyết là 11,4). Sự sai khác của giá trị ε giữa lý thuyết và thực tế là do trong quá trình tổng hợp ngoài cấu trúc lai còn sinh ra các hạt Ag tự do và bị loại bỏ trong quá trình rửa mẫu. Từ những kết quả phân tích ở trên có thể tóm tắt sơ đồ mô tả sự hình thành cấu trúc lai giữa Fe_3O_4 và Ag như hình 4.

Để xác nhận sự hình thành cấu trúc lai Fe_3O_4-Ag, theo một phương án thực hiện, các tác giả sáng chế cũng tiến hành đo phổ UV-vis của bộ mẫu chế tạo được. Hình 5 là phổ UV-vis của các hạt nano đơn lẻ Fe_3O_4, Ag và hệ nano lai Fe_3O_4-Ag. Trong vùng bước sóng từ 350 - 800 nm hạt nano từ Fe_3O_4 không xuất hiện đỉnh hấp thụ. Điều này là hoàn toàn hợp lý vì Fe_3O_4 không có hiệu ứng Plasmonic hay các cơ chế quang học khác. Với mẫu nano bạc, do hiệu ứng Plasmonic nên trên phổ hấp thụ xuất hiện một đỉnh tại vị trí 405 nm, với độ bán rộng của đỉnh hấp thụ Plasmon khá hẹp (Hình 5). Với các các hạt nano lai Fe_3O_4-Ag, xuất hiện vị trí cộng hưởng plasmon bề mặt của nano Ag tại vị trí 410 nm ứng với hệ lai Fe_3O_4-Ag cấu trúc lõi-vỏ và 420 nm đối với hệ lai Fe_3O_4-Ag cấu trúc hình quả tạ (Hình 5). Sự hình thành nano Ag trên các hạt Fe_3O_4 (seeds) dẫn đến sự mở rộng và dịch chuyển đáng kể vị trí SPR so với các hạt nano Ag riêng lẻ. Kết quả này một lần nữa chứng minh sự lắng đọng thành phần nano Ag trên các hạt nano Fe_3O_4.

Kết quả nhiễu xạ tia X (XRD) cho thấy các hạt Fe_3O_4 được sử dụng như là mầm tinh thể (seeds) cho quá trình hình thành cấu trúc lai có các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng cho cấu trúc spinel đảo của Fe_3O_4, gồm các pick điển hình tương ứng với các mặt phẳng mạng (220), (311), (400), (511) và (440) tại các vị trí 30,0°; 35,5°; 43,0°;57,0° và 62,5° (JCPDS 19-0629) (Hình 6). Trong số các đỉnh nhiễu xạ, đỉnh (311) có cường độ cao nhất. Với cấu trúc Fe_3O_4-Ag lõi-vỏ, không quan sát thấy các pick của Fe_3O_4, chỉ xuất hiện các pick đặc trưng cho Ag cấu trúc lập phương tâm mặt tại các vị trí 2θ = 38,21°; 43,61° và 64,21°

tương ứng với mặt phẳng tinh thể (111), (200) và (220) (JCPDS 004-0783) (Hình 6). Điều này có thể giải thích là do hạt Fe_3O_4 đã được bọc hoàn toàn bởi lớp vỏ Ag (như quan sát ảnh TEM - Hình 2c). Với cấu trúc Fe_3O_4-Ag hình quả tạ, xuất hiện các pick đặc trưng cho Fe_3O_4 spinel với cường độ giảm mạnh, một số đỉnh như (222) và (422) không quan sát thấy trên giản đồ; ngoài ra còn xuất hiện các đỉnh của Ag với cường độ mạnh. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả TEM và EDX đã chỉ ra ở trên.

b) Tạo ra hạt nano lai Fe_3O_4-Au rỗng bằng phương pháp thế do sự chênh lệch thế oxi hóa-khử (phản ứng thế galvanic).

Các hóa chất ban đầu bao gồm: hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag thu được ở bước a), $H[AuCl_4].3H_2O$, 1-octadexen, và oleyamin. Các hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag sau khi tổng hợp ở bước a) được rửa nhằm loại bỏ tạp chất là các chất dư và sản phẩm phụ trong quá trình tổng hợp. Sau đó cân lấy một lượng chính xác hạt nano từ-quang Fe_3O_4-Ag rồi phân tán trong 1-octadexen, xử lý bằng siêu âm15 phút để đảm bảo các hạt phân tán đều thu được dung dịch B, nạp dung dịch B vào bình phản ứng. Cân lấy một lượng chính xác $H[AuCl_4].3H_2O$ hòa tan trong hỗn hợp 1-octadexen và oleyamin, xử lý bằng siêu âm15 phút để đảm bảo các hạt phân tán đều thu được dung dịch C, nhỏ từ từ dung dịch C vào bình phản ứng có chứa sẵn dung dịch B. Hỗn hợp được khuấy đều liên tục, đồng thời khí N_2 được nạp vào bình trong thời gian thực hiện phản ứng cho đến khi dung dịch xuất hiện màu xanh ổn định, thu được dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Au,. Tiến hành rửa dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Au với etanol, kết hợp ly tâm và dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano, phân tán hạt nano thu được trong dung môi n-hexan, lặp đi lặp lại quá trình rửa như vậy một vài lần, chẳng hạn 2-3 lần. Sau đó, thêm một lượng dư dung dịch NH_3 bão hòa để loại bỏ AgCl còn lại trong sản phẩm, thu được hệ vật liệu lai từ - quang Fe_3O_4-Au rỗng kích thước nano. Các hạt lai Fe_3O_4-Au rỗng được tách ra bằng cách sử dụng một thanh từ, sau đó rửa sạch bằng nước cất.

Theo một phương thực hiện của sáng chế, trong đó ở bước b), việc rửa dung dịch với etanol, kết hợp ly tâm và dùng nam châm từ được tiến hành như sau: lấy một lượng nhất định của mẫu cho vào các ống nghiệm sạch; cho tiếp etanol vào các ống nghiệm này rồi xử lý bằng siêu âm trong thời gian 10 phút (lần 1), rồi ly tâm ở tốc độ 12000 vòng/phút trong thời gian khoảng 10 phút, dùng pipet hút hết chất lỏng phía trên, đồng

thời dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano lai Fe_3O_4-Au, phần mẫu tách ra sau khi được giữ lại bằng thanh nam châm từ được phân tán trong một lượng nhất định n-hexan bằng siêu âm trong thời gian quy định, trong đó quy trình như vậy được lặp đi lặp lại một vài lần, ví dụ 2-3 lần.

Phản ứng thế galvanic thường được sử dụng trong quá trình chế tạo các cấu trúc nano rỗng dựa vào sự khác nhau về thế điện cực giữa các cặp oxi hóa – khử. Lỗ trống được tạo thành do quá trình oxi hóa của tinh thể kim loại, các tinh thể này sau đó hoạt động như những khuôn (template) cho sự hình thành cấu trúc rỗng. Trong ví dụ này, hệ lai Fe_3O_4-Au rỗng được tổng hợp bằng cách sử dụng các hạt nano lai Fe_3O_4-Ag cấu trúc lõi-vỏ làm khuôn (template) cho quá trình tổng hợp thông qua phản ứng thế Galvanic giữa Ag (trên khuôn) và $H[AuCl_4]$:

$$3Ag^0 + Au^{3+} \rightarrow Au^0 + 3Ag^+$$

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự hình thành Fe_3O_4-Au cấu trúc rỗng phụ thuộc vào khuôn (template) Fe_3O_4-Ag. Với khuôn (template) có độ dày lớp vỏ Ag 4,7 nm (Hình 7 a1), cấu trúc Fe_3O_4-Au rỗng không được hình thành (Hình 7 b1). Trong trường hợp độ dày lớp vỏ Ag 7,9 nm (Hình 7 a2) xuất hiện những lỗ trống nhỏ ở giữa hạt nano lai, điều đó chứng minh cấu trúc Fe_3O_4-Au rỗng được hình thành (Hình 7 b2).

Kết quả ảnh TEM Hình 8 cho thấy, khi tăng thể tích $H[AuCl_4]$ từ 1,0 – 2,0 mL hệ lai thu được có dạng hình cầu rỗng. Kích thước lỗ trống và độ dày lớp vỏ Au tăng dần và đạt giá trị lớn nhất khi thể tích dung dịch $H[AuCl_4]$ là 2,0mL. Trong trường hợp này các hạt lai thu được có cấu trúc giống như lồng nano, với kích thước hạt lai Fe_3O_4-Au trung bình trong khoảng 16-17 nm (mẫu 2,0 mL $H[AuCl_4]$) hầu như không thay đổi so với khuôn (template) Fe_3O_4-Ag. Khi tăng thể tích dung dịch $H[AuCl_4]$ lớn hơn 2,0 mL thì các hình cầu rỗng dần bị phá vỡ, ngoài những hạt cầu rỗng còn thu được những hạt nano bị phân mảnh hoặc dạng đặc.

Hình 9 chỉ ra đường cong từ trễ của khuôn mẫu nano Fe_3O_4-Ag và các hạt lai Fe_3O_4-Au rỗng. Kết quả cho thấy sự hình thành cấu trúc Fe_3O_4-Au rỗng không làm thay đổi tính chất siêu thuận từ so với vật liệu khuôn mẫu nano Fe_3O_4-Ag nhưng giá trị từ độ bão hòa (Ms) tăng nhẹ. Từ độ bão hòa của khuôn mẫu nano là 16,5 emu/g và mẫu Fe_3O_4-

Au rỗng tăng từ 17,1 đến 22,2 emu/g, tương ứng với thể tích dung dịch $H[AuCl_4]$ tăng từ 1,0 đến 2,0 mL.

Kết quả phân tích phổ tán xạ năng lượng tia X (EDS) cho thấy tất cả các mẫu nghiên cứu đều xuất hiện các đỉnh đặc trưng của nguyên tố Fe, Ag, Au và O. Ngoài ra, còn quan sát thấy các đỉnh với cường độ thấp của các nguyên tố C và N là do sự đóng góp của chất hoạt động bề mặt (Hình 10). Tính đồng nhất của các nguyên tử trong vật liệu Fe_3O_4-Au rỗng được phân tích với mẫu đại diện (2,0 mL $H[AuCl_4]$) bằng phương pháp EDS-SEM (Hình11). Kết quả cho thấy sự phân bố đồng đều của tất cả các nguyên tử trong mẫu lai Fe_3O_4-Au rỗng. Như vậy, bằng phương pháp chế tạo đơn giản, có thể thu được Fe_3O_4-Au HNP rỗng với thành phần và cấu trúc được kiểm soát. Từ các kết quả thu được ở trên, sơ đồ ảnh hưởng của tỷ lệ [Au]/[Ag] đến hình thái của các hạt nano lai Fe_3O_4-Au rỗng như Hình 12.

Hình 13a là ảnh chụp dung dịch của các hạt nano lai Fe_3O_4-Au rỗng sau khi bọc PMAO trong dung môi nước, màu của dung dịch thay đổi với sự gia tăng của lượng dung dịch $H[AuCl_4]$ sử dụng trong phản ứng. Sự thay đổi màu sắc của dung dịch hạt lai cũng được thể hiện bằng sự mở rộng và dịch chuyển đỉnh cộng hưởng plasmon bề mặt của vật liệu sang vùng NIR (Hình 13b). Tính chất này được giải thích bằng sự hình thành lớp vỏ Au xốp cùng với các lỗ trống được hình thành trong các hạt nano lai.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tiếp theo, sáng chế sẽ được minh họa rõ hơn qua các ví dụ sau đây, các ví dụ này hoàn toàn không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1: Quy trình tổng hợp hạt nano Fe_3O_4

Các hạt nano Fe_3O_4 được tạo ra bằng cách phân hủy nhiệt các tiền chất trong các dung môi hữu cơ. Các hóa chất ban đầu bao gồm: $Fe(acac)_3$ – Sắt (III) axetylaxetonat (190 mM), axit oleic (744 mM), oleyamin (744 mM) và 1-octadecanol (300 mM) được nạp vào bình phản ứng có chứa 40 mL 1-octadexen dưới điều kiện cấp khí nitơ liên tục trong suốt quá trình phản ứng. Hỗn hợp được khuấy đều trong thời gian 30 phút trước khi tăng nhiệt tới các thời gian và nhiệt độ phản ứng khác nhau. Tốc độ tăng nhiệt cho giai đoạn từ 25 đến 100°C là 7°C/phút khi nhiệt độ đạt 100°C duy trì trong khoảng 30 phút để

loại bỏ nước, giai đoạn từ 100 đến 200°C là 10°C/phút, khi nhiệt độ đạt 200°C hỗn hợp được hồi lưu trong 30 phút và tốc độ tăng nhiệt từ 200 đến 295°C là 7°C/phút. Ở nhiệt độ này, các mẫu được lấy ra với thời gian phản ứng là 10 phút, 30 phút, 60 phút và 120 phút để điều tra sự tăng trưởng hình thái của các hạt nano. Sản phẩm được làm nguội đến nhiệt độ phòng trước khi tiếp xúc với không khí và rửa bằng etanol kết hợp ly tâm trước khi phân tán trong dung môi n-hexan. Các hạt Fe_3O_4 kích thước nano thu được được sấy khô trước khi thực hiện các phân tích cấu trúc, kích thước hạt và đặc tính từ tính.

Hình 1 chỉ ra ảnh TEM và biểu đồ phân bố kích thước hạt Fe_3O_4 được chuẩn bị ở thời gian phản ứng là 10, 30, 60 và 120 phút. Có thể thấy rằng các hạt thu được đều ở dạng hình cầu, biên hạt rõ ràng với kích thước tương đối đồng đều, sự phân bố kích thước hạt của các mẫu tương đối hẹp. Kích thước hạt tăng từ 3,4 ± 0,5 nm đến 13,9 ± 1,1 nm khi tăng thời gian phản ứng từ 10 phút đến 120 phút.

Ví dụ 2: Quy trình tổng hợp hạt nano Fe_3O_4-Ag

Các hóa chất ban đầu bao gồm: 0,1 gam hạt nano từ Fe_3O_4 thu được ở ví dụ 1 được phân tán trong 5 mL n-hexan; 1,0 gam $AgNO_3$; 6,0mL oleyamin và 0,3 gam 1-octadecanol được nạp vào bình phản ứng; khuấy đều hỗn hợp này trong thời gian 15 phút; nạp 40 mL dung dịch chứa dung môi 1-octadexen vào bình phản ứng. Hỗn hợp được khuấy đều trong thời gian 30 phút trước khi tăng nhiệt tới các thời gian và nhiệt độ phản ứng khác nhau. Khí N_2 được nạp liên tục vào bình phản ứng trong thời gian phản ứng. Tốc độ tăng nhiệt cho giai đoạn từ 25 đến 80°C là 5°C/phút, khi nhiệt độ đạt 80°C duy trì nhiệt độ này trong khoảng 30 phút, và giai đoạn từ 80 đến 200°C là 5°C/phút, khi nhiệt độ đạt 200°C duy trì nhiệt độ trong khoảng 60 phút. Sau đó, dung dịch được làm nguội tự nhiên đến nhiệt độ trong phòng, thu được dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Ag. Dung dịch này được rửa bằng etanol, kết hợp ly tâm và sử dụng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano, hạt nano thu được được phân tán trong dung môi n-hexan, quá trình này được tiến hành hai lần, thu được hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag.

Quy trình rửa mẫu như sau: lấy 1mL mẫu cho vào mỗi ống nghiệm sạch. Cho tiếp 1 mL etanol vào các ống nghiệm rồi xử lý bằng siêu âm trong thời gian 10 phút (lần 1), rồi ly tâm ở tốc độ 12000 vòng/phút trong thời gian khoảng 10 phút. Sau đó dùng pipet hút hết chất lỏng màu vàng có chứa hạt nano Ag tự do bên trên, đồng thời dùng thanh nam

châm từ để giữ lại các hạt nano lai Fe_3O_4-Ag. Phần mẫu lắng sau khi quay ly tâm và được giữ lại bằng thanh nam châm từ được phân tán trong 1 mL n-hexan bằng cách xử lý siêu âm trong thời gian 10 phút. Tiếp tục cho 1mL etanol vào hỗn hợp dung dịch và tiến hành lặp lại quy trình như trên, thu được hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag.

Ví dụ 3: Quy trình tổng hợp hạt nano Fe_3O_4-Au rỗng

Các hóa chất ban đầu bao gồm: 3 mg hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag được làm sạch ở ví dụ 2, được phân tán trong 10mL1-octadexen bằng cách xử lý bằng siêu âm 15 phút, thu được dung dịch B; 15 mg $H[AuCl_4].3H_2O$ được hòa tan trong 15 mL1-octadexen và 0,5 mL oleyamin, thu được dung dịch C. Nạp dung dịch B vào bình phản ứng, sau đó nhỏ từ từ dung dịch C vào bình phản ứng chứa dung dịch B ở trên. Hỗn hợp phản ứng được khuấy đều trong thời gian 45 phút đến khi dung dịch xuất hiện màu xanh ổn định. Khí N_2 được nạp liên tục vào bình phản ứng trong thời gian phản ứng. Sau đó tiến hành rửa hỗn hợp với etanol, kết hợp ly tâm và dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano lai Fe_3O_4-Au, phân tán hạt nano thu được trong dung môi n-hexan, trong đó quá trình rửa như vậy được tiến hành hai lần. Sản phẩm thu được được nạp dung dịch NH_3 để loại bỏ AgCl, thu được hệ vật liệu lai từ - quang Fe_3O_4-Au rỗng kích thước nano.

Quy trình rửa mẫu nêu trên được tiến hành cụ thể như sau: lấy 1 mL mẫu cho vào mỗi ống nghiệm sạch. Cho tiếp 1 mL etanol vào các ống nghiệm rồi xử lý bằng siêu âm trong thời gian 10 phút (lần1), rồi ly tâm ở tốc độ 12000 vòng/phút trong thời gian khoảng 10 phút. Sau đó dùng pipet hút hết chất lỏng phía trên, đồng thời dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano lai Fe_3O_4-Au. Phần mẫu lắng sau khi quay ly tâm và được giữ lại bằng thanh nam châm từ được tiếp tục cho phân tán trong 1 mL n-hexan bằng cách xử lý siêu âm trong thời gian 10 phút. Tiếp tục cho 1mL etanol vào hỗn hợp dung dịch và lặp đi lặp lại quy trình như vậy. Sau đó sản phẩm được thêm 3 mL dung dịch NH_3 đặc để loại bỏ AgCl. Mẫu vật liệu lai thu được được sấy khô trước khi khảo sát các đặc trưng cấu trúc, kích thước hạt, tính chất và thử nghiệm các ứng dụng.

Ví dụ 4: Tính độ hồi phục r_1, r_2 của vật liệu nano Fe_3O_4-Au rỗng

Mẫu sản phẩm được pha loãng với nồng độ Fe lần lượt là 0,03 mM, 0,09 mM, 0,18 mM, 0,3 mM và 0,45 mM và được đặt trong các lọ có thể tích 2 mL. Độ hồi phục dọc r_1 được đo bằng chuỗi TR Turbo Spin-Echo thay đổi và độ hồi phục ngang r_2 được đo bằng

chuỗi Spin-Echo với TR cố định. Phần mềm Syngo-fastView, EFilm Workstation (Merge Health) và Matlab đã được sử dụng để vẽ các vùng quan tâm (ROI) và tính toán tốc độ hồi phục. Các đường cong phân rã phù hợp với phương trình phân rã theo cấp số mũ để tính T_2, $y = A + Ce^{-TE/T_2}$ và phương trình phục hồi tăng trưởng theo cấp số mũ để tính T_1, $y = A + C\left(1 - e^{-TR/T_1}\right)$, tốc độ hồi phục dọc và ngang ($1/T_2$ hoặc R_2, s^{-1}) được vẽ như là một hàm của nồng độ sắt, được biểu thị bằng mM của sắt, độ hồi phục dọc và ngang (r_1, r_2) tương đối thu được từ độ dốc của đường thẳng phù hợp. Đường cong suy giảm được gắn với phương trình suy giảm theo cấp số mũ để tính toán T_2, trong đó A là độ lệch tuyệt đối và C là cường độ tín hiệu T_2 của các mẫu, được đo bằng cách sử dụng chuỗi xung Spin-Echo (SE) với các tham số sau: TE hiệu quả, với 07 tiếng vang từ 11 đến 91 ms, TR = 4000 ms, trường nhìn 208x230 mm^2 (FOV), độ dày lát 4 mm, số lượng trung bình = 1. T_1 của các mẫu được đo bằng cách sử dụng Turbo Spin Echos (TSE) chuỗi xung TR biến đổi với các tham số sau: TE = 11 ms, TRs dao động từ 100 - 2500 ms, trường quan sát 200 mm x 200 mm xy (FOV), độ dày lát 4 mm, kích thước ma trận 192 × 320 cung cấp 200 độ phân giải xy, số trung bình = 1. Độ hồi phục dọc và ngang được đo, lần lượt là r_1 và r_2, trên máy quét MRI 1,5 T, 64 MHz (Siemens Magnetom, Đức).

Như được hiển thị trong Hình 14 và Hình 15, mẫu lai Fe_3O_4-Au rỗng thể hiện giá trị r_1 cao là 8,47 và giá trị r_2 là 74,45 $mM^{-1}s^{-1}$. Độ hồi phục r_1 cao 8,47 $mM^{-1}s^{-1}$, chúng có tiềm năng là tác nhân tương phản tích cực hiệu quả. Hơn nữa, tỷ lệ r_1/r_2 cũng là một tham số quan trọng để đánh giá hiệu quả của các chất tương phản T_1, T_2. Tỷ lệ r_1/r_2 của mẫu lai Fe_3O_4-Au rỗng lần lượt là 0,11, cao hơn 1,4; 2,26; 1,34 lần so với r_1/r_2của ferumoxytol, Resovist và Feridex/Endoremdựa trên SPION có bán trên thị trường. Tỷ lệ r_1/r_2 của mẫu lai Fe_3O_4-Au rỗng là 0,11 chứng tỏ rằng nó có khả năng sử dụng như cả chất tương phản dương T_1 và tương phản âm T_2, biểu hiện tiềm năng của nano lai Fe_3O_4-Au rỗng như là chất tương phản kép cho kỹ thuật chụp ảnh cộng hưởng từ MRI.

Ví dụ 5: Thử nghiệm hiệu ứng từ - nhiệt, quang - nhiệt và quang/từ - nhiệt kết hợp

Tất cả các thí nghiệm khảo sát sự gia nhiệt của các hạt nano lai được thực hiện bằng máy phát thương mại (UHF-20A) cung cấp từ trường xoay chiều cường độ 16 kA/m, tần số 450 kHz và laze 808 nm được sử dụng ở công suất 0,65 W/cm^2. Trong mọi phép

đo, 200 µL dung dịch hạt nano lai Fe_3O_4-Au rỗng và đối chứng nước cất được sử dụng. Nhiệt độ của các mẫu được đo bằng cảm biến nhiệt độ PT100 và được kết nối với máy tính qua cổng USB.

Để đánh giá sự gia nhiệt của các hạt nano lai, dung dịch các hạt nano Fe_3O_4-Au rỗng (được điều chế với 2,0 mL dung dịch $H[AuCl_4]$) phân tán ở [Fe] = 3,125 mM (~ 0,175 mg/mL) trong dung môi nước được sử dụng. Các thí nghiệm được thực hiện trong ba điều kiện: (i) đốt nóng cảm ứng từ (MHT) tại từ trường có cường độ 16 kA/m (200 Oe) và tần số 450 kHz, (ii) đốt quang (PTT) dưới laze trong vùng NIR 808 nm, công suất 0,65 W/cm^2 và (iii) đốt quang/từ kết hợp (MHT + PTT) ở cùng điều kiện (chế độ kép). Trong thí nghiệm này nước cất được sử dụng để đối chứng. Kết quả Hình 16 cho thấy, ở tất cả các điều kiện thí nghiệm đều có sự thay đổi nhiệt độ sau 20 phút xử lý. Hiệu quả gia nhiệt quang/từ kết hợp (MHT + PTT) vượt trội so với trường hợp chỉ sử dụng từ trường (MHT) hoặc chiếu laze (PTT). Độ tăng nhiệt độ sau 5 phút của phương thức gia nhiệt kép (MHT + PTT) là 36°C, lớn hơn nhiều so với trường hợp MHT (6°C) và PTT (21°C). Mức tăng nhiệt độ bão hòa theo ba phương thức gia nhiệt MHT, PTT và (MHT + PTT) tương ứng là 22,0; 25,0 và 38,5°C sau hơn 10 phút thử nghiệm. Đối với đối chứng nước tinh khiết cho thấy, mức tăng nhiệt độ rất thấp (1,0 - 2,5 °C) với cả ba phương thức gia nhiệt MHT, PTT và (MHT + PTT). Trong trường hợp gia nhiệt cảm ứng từ MHT, công suất tổn hao riêng (SLP) được tính theo khối lượng sắt trong dung dịch (m_{Fe} = 0,175 mg/mL) là 84,75 W/g. Báo cáo của Ana Espinosa cho thấy mức tăng nhiệt độ cao nhất là 19 °C đối với mẫu lai Fe_3O_4-Au sau 5 phút gia nhiệt kép (tại [Fe] = 7 mM ~ 0,39 mg/mL dưới từ trường có cường độ 20 kA/m, tần số 900 kHz và laze có bước sóng 680 nm, công suất 0,3 W/cm^2). Trong trường hợp MHT, giá trị SLP nhận được là 634 ± 76 W/g. Fan Yang và cộng sự báo cáo mức tăng nhiệt độ là 31°C đối với vật liệu nano lai Fe_3O_4-PbS/CdS sau 5 phút gia nhiệt quang/từ kết hợp với nồng độ hạt lai là 10 mM, công suất laze 3,3 W/cm^2, từ trường có tần số 150 kHz và cường độ 7 kA/m. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phương thức quang/từ nhiệt kết hợp (MHT/PTT) được tạo ra trong từ trườngcó cường độ 16 kA/m, tần số 450 kHz và laze NIR 808 nm với công suất 0,65 W/cm^2, nằm trong phạm vi ứng dụng an toàn. Kết quả cũng cho thấy, các hạt nano lai Fe_3O_4-Au rỗng có tiềm năng trong điều trị bệnh ung thư nhờ việc cải thiện hiệu quả gia nhiệt bằng phương thức quang/từ nhiệt kết hợp.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Sáng chế đề xuất quy trình công nghệ cho phép chế tạo hệ vật liệu lai từ - quang kích thước nano đa chức năng cho mục đích hỗ trợ chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư với các yêu cầu để sử dụng trong quang từ nhiệt trị ung thư và chẩn đoán hình ảnh bằng kỹ thuật chụp ảnh cắt lớp CT, cộng hưởng từ MRI với độ ổn định và lặp lại cao.

Để tạo ra các cấu trúc nano lai Fe_3O_4-Ag (lõi/vỏ hoặc hình quả tạ), các nghiên cứu hiện nay trên thế giới thường được thực hiện bằng cách thay đổi bản chất dung môi hoặc thay đổi tiền chất. Trong sáng chế này, các tác giả sáng chế đã phát triển quy trình tổng hợp cho phép tạo ra vật liệu lai nano Fe_3O_4-Ag với khả năng thay đổi dạng (lõi/vỏ hoặc hình quả tạ), kích thước/chiều dày của phần nano Ag hoặc độ đồng đều hạt thông qua một bước rất đơn giản là thay đổi nồng độ tiền chất Ag sử dụng.

Các cấu trúc nano Au rỗng, hiện nay thường được chế tạo bằng cách sử dụng khuôn mẫu là các hạt nano SiO_2, Fe_3O_4-SiO_2, polyme, Ag và trong một vài trường hợp là Co. Trong trường hợp sử dụng khuôn mẫu nano SiO_2, Fe_3O_4-SiO_2 hoặc polyme, các hạt nano Au có kích thước từ 1-3 nm được tổng hợp bằng phương pháp khử được gắn lên bề mặt của các khuôn mẫu nano thông qua các liên kết hóa học. Lớp vỏ vàng liên tục được hình thành bao bọc xung quanh các khuôn mẫu nano bằng cách khử muối Au sử dụng chất khử yếu với sự có mặt của khuôn mẫu nano-nano Au. Cấu trúc Au hoặc Fe_3O_4-Au rỗng được tạo thành bằng cách loại bỏ khuôn mẫu nano polyme (dùng nhiệt) hoặc SiO_2 (bằng phương pháp hóa học). Trong trường hợp sử dụng các khuôn mẫu nano SiO_2, Fe_3O_4-SiO_2 hoặc polyme, do kích thước khuôn mẫu nano thường rất lớn (40-200 nm) nên cấu trúc Au hoặc Fe_3O_4-Au rỗng thu được cũng có kích thước rất lớn, ảnh hưởng đến khả năng phân tán của chúng trong dung dịch.

Với trường hợp sử dụng nano kim loại Ag hoặc Co làm khuôn mẫu nano, lớp vỏ Au hình thành đồng thời với việc loại bỏ khuôn mẫu (thông qua phản ứng thế galvanic). Kích thước của các khuôn mẫu Ag và Co có thể điều khiển trong khoảng 15 đến vài chục nm nên kích thước của cấu trúc Au rỗng thu được có thể điều khiển như mong muốn. Tuy nhiên khi sử khuôn mẫu là các nano kim loại Ag hoặc Co, cấu trúc Au rỗng thu được chỉ có tính chất quang đơn thuần, và do đó trong nhiều trường hợp hạn chế khả năng ứng

dụng của vật liệu (ví dụ như, ứng dụng từ nhiệt nhiệt hoặc làm chất tương phản chụp ảnh MRI).

Trong khi đó theo sáng chế, hạt nano lai Fe_3O_4-Ag được sử dụng làm khuôn mẫu nano để tạo ra cấu trúc Fe_3O_4-Au rỗng, do đó vừa đảm bảo được kích thước nhỏ (dưới 20 nm, rất thích hợp cho các ứng dụng y sinh) vừa có tính đa chức năng từ-quang của hệ vật liệu chế tạo được. Các khảo sát về hiệu ứng đóng nóng từ/quang-nhiệt của hệ vật liệu chế tạo được cho thấy có thể kết hợp đồng thời cả đốt nóng từ và quang để tăng cường khả năng đốt nóng cục bộ của hệ vật liệu nano Fe_3O_4-Au rỗng.

Ngoài ra, các kết quả thực nghiệm cho thấy hệ vật liệu nano Fe_3O_4-Au rỗng thể hiện đồng thời cả khả năng cải thiện tương phản dương (rút ngắn thời gian hồi phục T_1, tốt hơn các sản phẩm thương mại là các phức Gd^{3+} hiện đang được sử dụng trong thực tế) trong khi vẫn duy trì được khả năng tương phản âm, tương tự như của các vật liệu nano Fe_3O_4 được công bố trong các tài liệu. Khám phá khả năng tương phản kép (rút ngắn cả T_1 và T_2) của hệ vật liệu lai Fe_3O_4-Au mở ra tiềm năng ứng dụng thực tế trong chẩn đoán chụp ảnh MRI, và có thể cả chụp ảnh CT.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sản phẩm chế tạo theo sáng chế có thể ứng dụng cho hàng loạt thiết bị MRI, CT và thiết bị nhiệt trị trong chẩn đoán hình ảnh và điều trị ung thư trên cả nước.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình chế tạo hệ vật liệu lai từ - quang Fe_3O_4-Au kích thước nano có cấu trúc rỗng, bao gồm các bước sau:

a) tạo ra hạt nano lai Fe_3O_4-Ag dạng lõi - vỏ bằng phương pháp nuôi mầm tinh thể:

- phân tán 0,1 gam các hạt nano từ Fe_3O_4 trong 5 mL n-hexan để thu được dung dịch A,

- nạp dung dịch A ở trên vào bình phản ứng,

- nạp 1,0 gam muối bạc $AgNO_3$, 0,3 gam 1-octadecanol và 6,0 mL oleyamin (OLA) vào bình phản ứng,

- khuấy đều hỗn hợp này trong thời gian 15-30 phút,

- nạp 40 mL dung dịch chứa dung môi 1-octadexen vào bình phản ứng này,

- khuấy đều hỗn hợp này trong thời gian 15-30 phút,

- nạp khí N_2 vào bình phản ứng,

- tăng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng này tới các nhiệt độ quy định theo các giai đoạn, cụ thể là tốc độ tăng nhiệt cho giai đoạn từ 25 đến 80°C là 5°C/phút, khi nhiệt độ đạt 80°C duy trì trong khoảng 30 phút; và cho giai đoạn từ 80 đến 200°C là 5°C/phút, khi nhiệt độ đạt 200°C duy trì trong khoảng 60 phút,

- làm nguội dung dịch này đến nhiệt độ trong phòng, thu được dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Ag,

- rửa dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Ag với etanol, kết hợp ly tâm và dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano, phân tán hạt nano thu được trong dung môi n-hexan, lặp đi lặp lại quá trình rửa này một vài lần, thu được hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag;

b) tạo ra hạt nano lai Fe_3O_4-Au rỗng bằng phương pháp thế do sự chênh lệch thế oxi hóa-khử (phản ứng thế galvanic):

- định lượng các thành phần cần thiết, cụ thể là: hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag thu được từ bước a) nêu trên, 1-octadexen, oleyamin và $H[AuCl_4].3H_2O$,

- phân tán 3 mg hạt nano lai từ-quang Fe_3O_4-Ag thu được từ bước a) nêu trên trong 10mL 1-octadexen trong thời gian quy định, thu được dung dịch B,

- hòa tan riêng rẽ 15 mg $H[AuCl_4].3H_2O$ trong hỗn hợp gồm 15 mL 1-octadexen và 0,5 mL oleyamin, thu được dung dịch C,

- nạp dung dịch B ở trên vào bình phản ứng,

- nhỏ từ từ dung dịch C vào bình phản ứng chứa dung dịch B ở trên,

- nạp khí N_2 vào bình phản ứng,

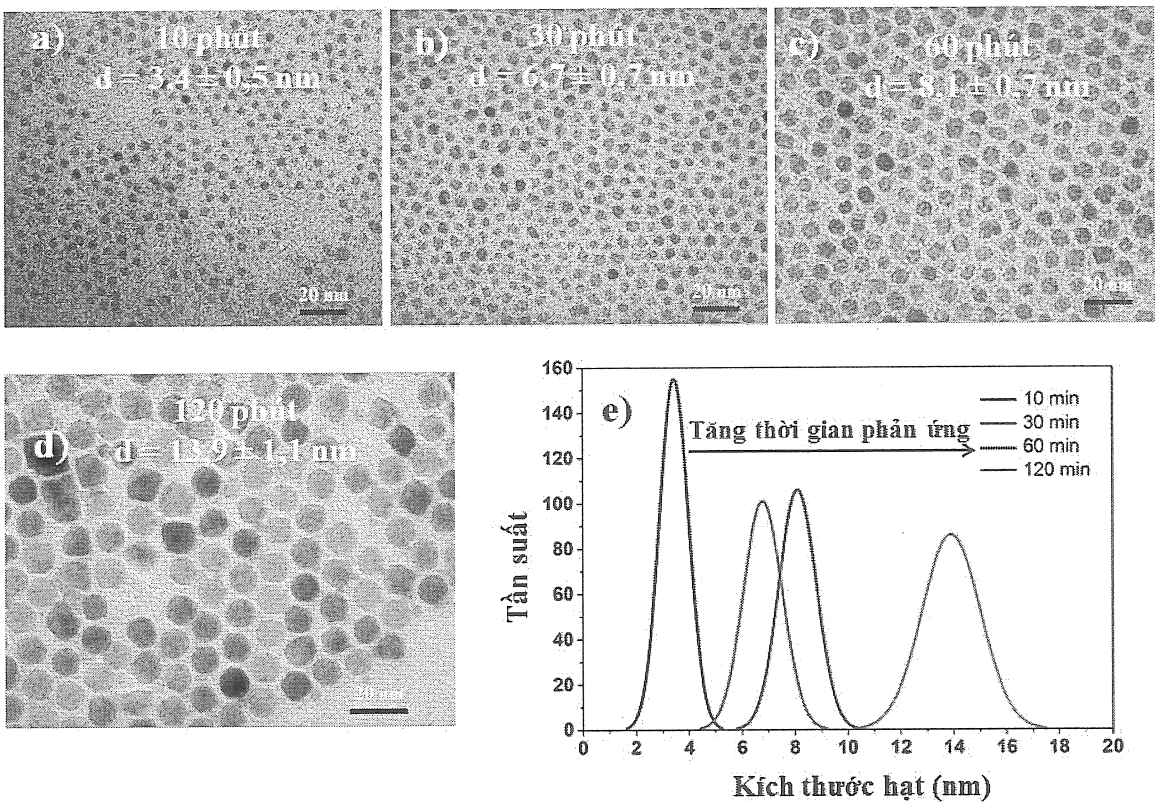
- khuấy đều hỗn hợp này trong thời gian quy định đến khi dung dịch xuất hiện màu xanh ổn định, thu được dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Au,

- rửa dung dịch chứa hạt nano lai Fe_3O_4-Au với etanol, kết hợp ly tâm và dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano, phân tán hạt nano thu được trong dung môi n-hexan, lặp đi lặp lại quá trình rửa này một vài lần, và

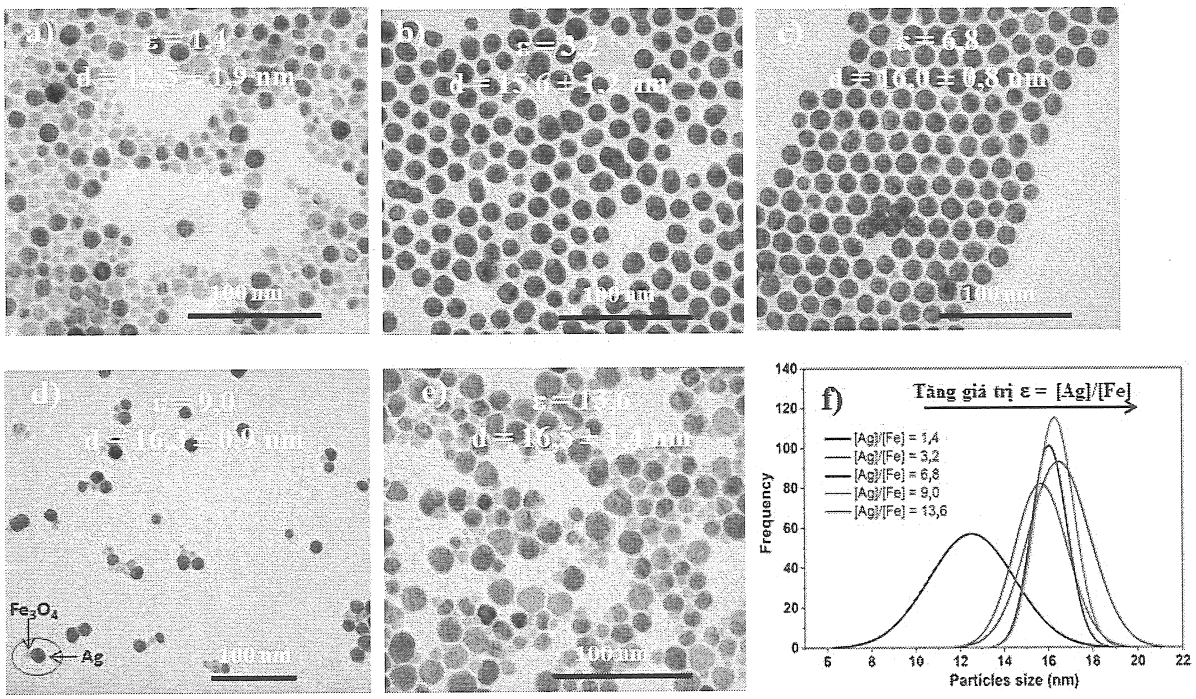
- nạp dung dịch NH_3 vào để loại bỏ AgCl, thu được hệ vật liệu lai từ - quang Fe_3O_4-Au rỗng kích thước nano.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó ở bước a), việc rửa dung dịch với etanol, kết hợp ly tâm và dùng nam châm từ được tiến hành như sau: lấy một lượng nhất định của mẫu cho vào các ống nghiệm sạch; cho tiếp etanol vào các ống nghiệm này rồi xử lý bằng siêu âm trong thời gian 10 phút (lần 1), rồi ly tâm ở tốc độ 12000 vòng/phút trong thời gian khoảng 10 phút, dùng pipet hút hết chất lỏng màu vàng có chứa hạt nano Ag tự do bên trên, đồng thời dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano lai Fe_3O_4-Ag, phần mẫu tách ra sau khi được giữ lại bằng thanh nam châm từ được phân tán trong một lượng nhất định n-hexan bằng siêu âm trong thời gian quy định, trong đó quy trình rửa như vậy được lặp đi lặp lại một vài lần.

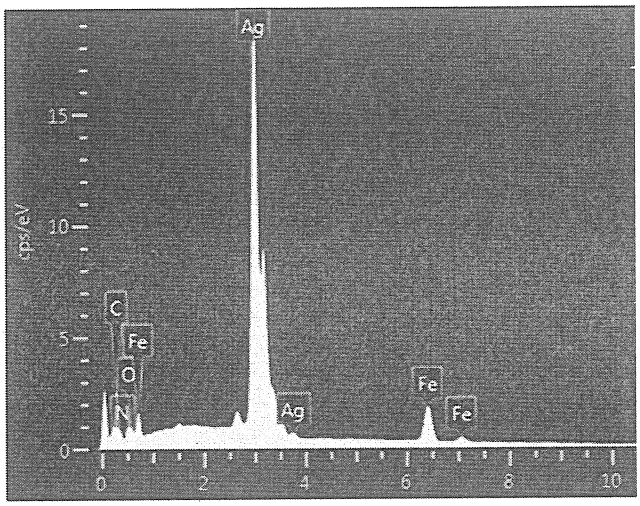
3. Quy trình theo điểm 1, trong đó ở bước b), việc rửa dung dịch với etanol, kết hợp ly tâm và dùng nam châm từ được tiến hành như sau: lấy một lượng nhất định của mẫu cho vào các ống nghiệm sạch; cho tiếp etanol vào các ống nghiệm này rồi xử lý bằng siêu âm trong thời gian 10 phút (lần 1), rồi ly tâm ở tốc độ 12000 vòng/phút trong thời gian khoảng 10 phút, dùng pipet hút hết chất lỏng phía trên, đồng thời dùng thanh nam châm từ để giữ lại các hạt nano lai Fe_3O_4-Au, phần mẫu tách ra sau khi được giữ lại bằng thanh nam châm từ được phân tán trong một lượng nhất định n-hexan bằng siêu âm trong thời gian quy định, trong đó quy trình rửa như vậy được lặp đi lặp lại một vài lần.


a) 10 phút
d = 3,4 ± 0,5 nm
b) 30 phút
d = 6,7 ± 0,7 nm
c) 60 phút
d = 8,1 ± 0,7 nm
d) 120 phút
d = 13,9 ± 1,1 nm
e)
Tăng thời gian phản ứng
10 min
30 min
60 min
120 min
Tần suất
Kích thước hạt (nm)

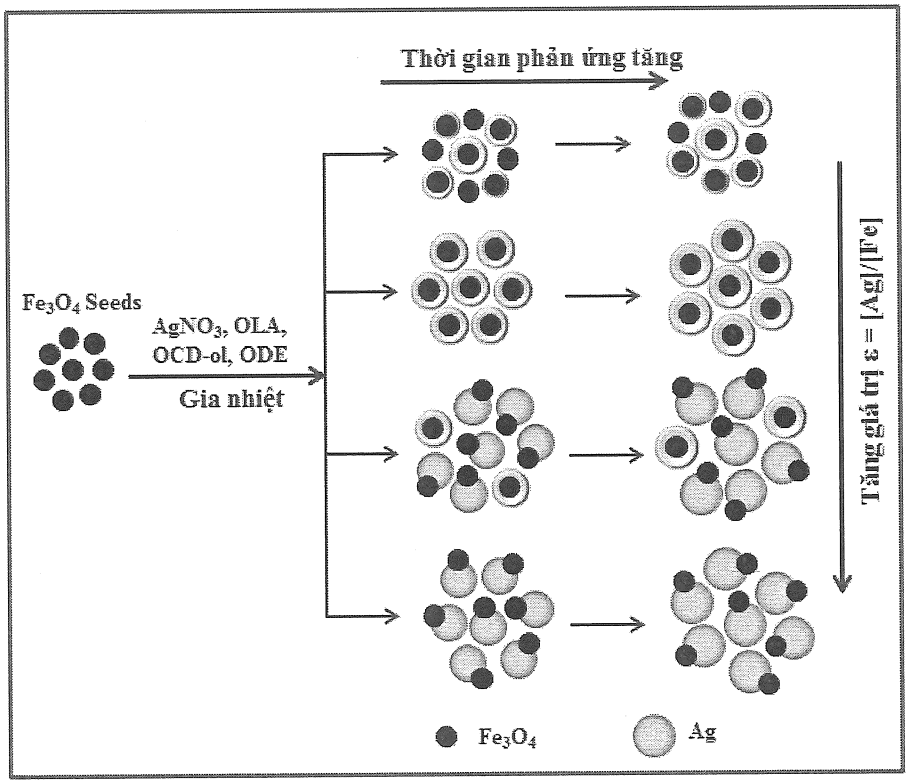
Hình 1


Fe3O4
Ag
f)
Tăng giá trị ε = [Ag]/[Fe]
[Ag]/[Fe] = 1,4
[Ag]/[Fe] = 3,2
[Ag]/[Fe] = 6,8
[Ag]/[Fe] = 9,0
[Ag]/[Fe] = 13,6
Frequency
Particles size (nm)

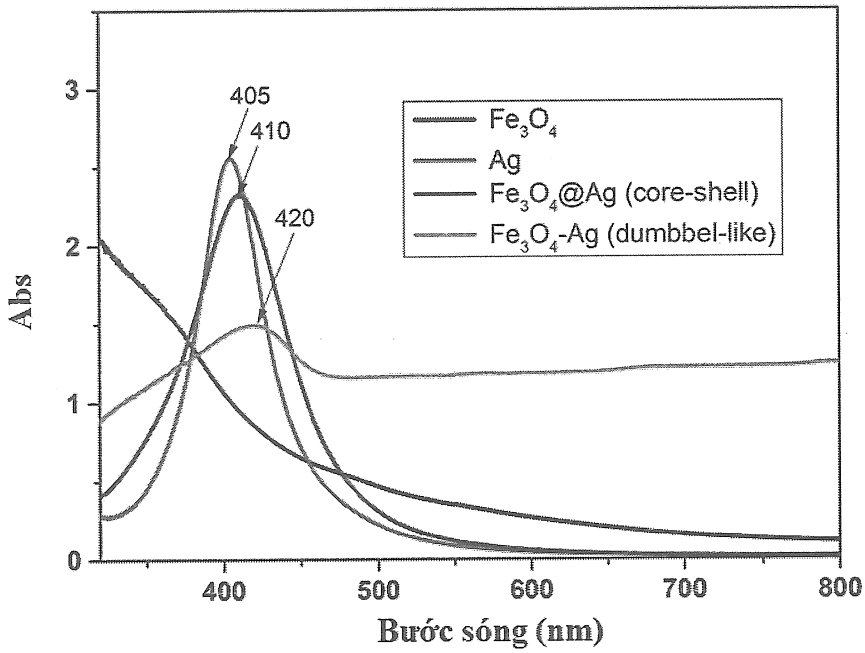
Hình 2


Ag
15
10
5
0
cps/eV
C
Fe
O
N
Ag
Fe
Fe
0
2
4
6
8
10

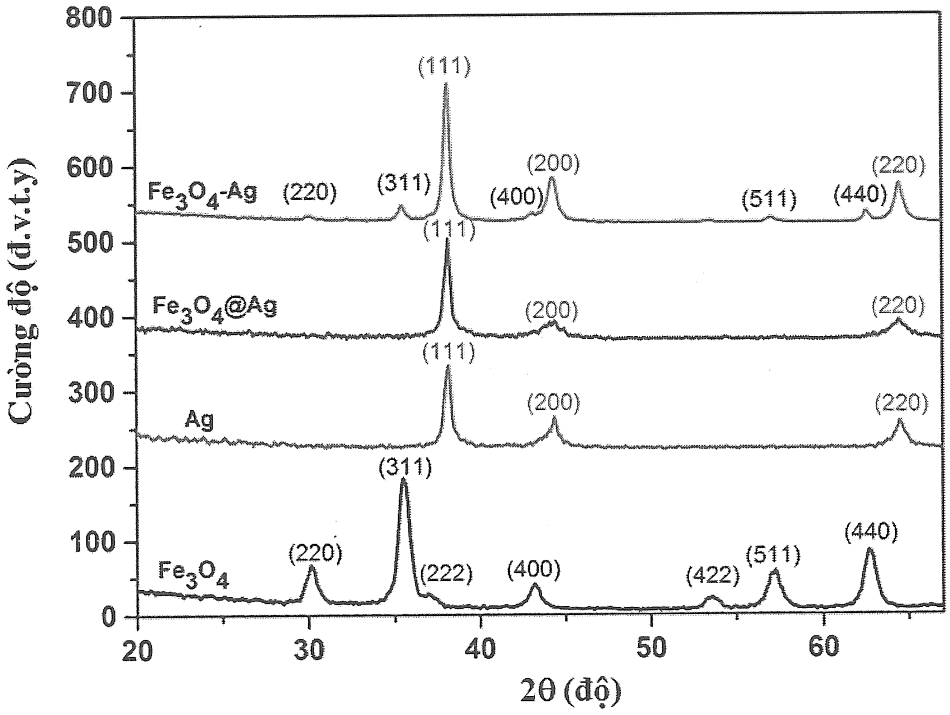
Hình 3


Thời gian phản ứng tăng
Fe3O4 Seeds
AgNO3, OLA,
OCD-ol, ODE
Gia nhiệt
Tăng giá trị ε = [Ag]/[Fe]
Fe3O4
Ag

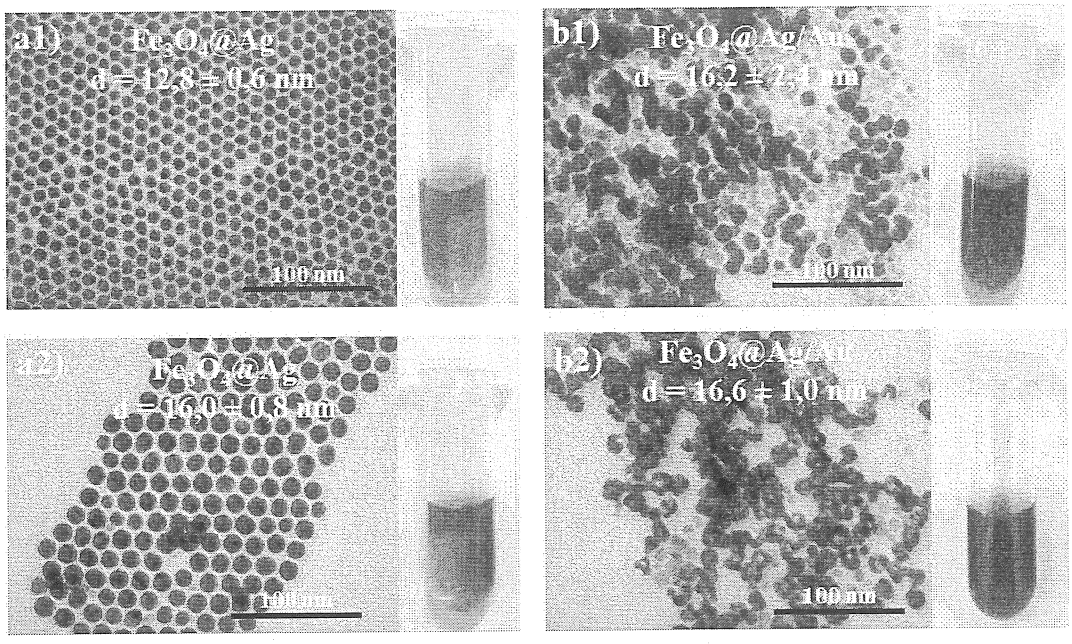
Hình 4


405
410
420
Fe_3O_4
Ag
Fe_3O_4@Ag (core-shell)
Fe_3O_4-Ag (dumbbel-like)
Abs
Bước sóng (nm)

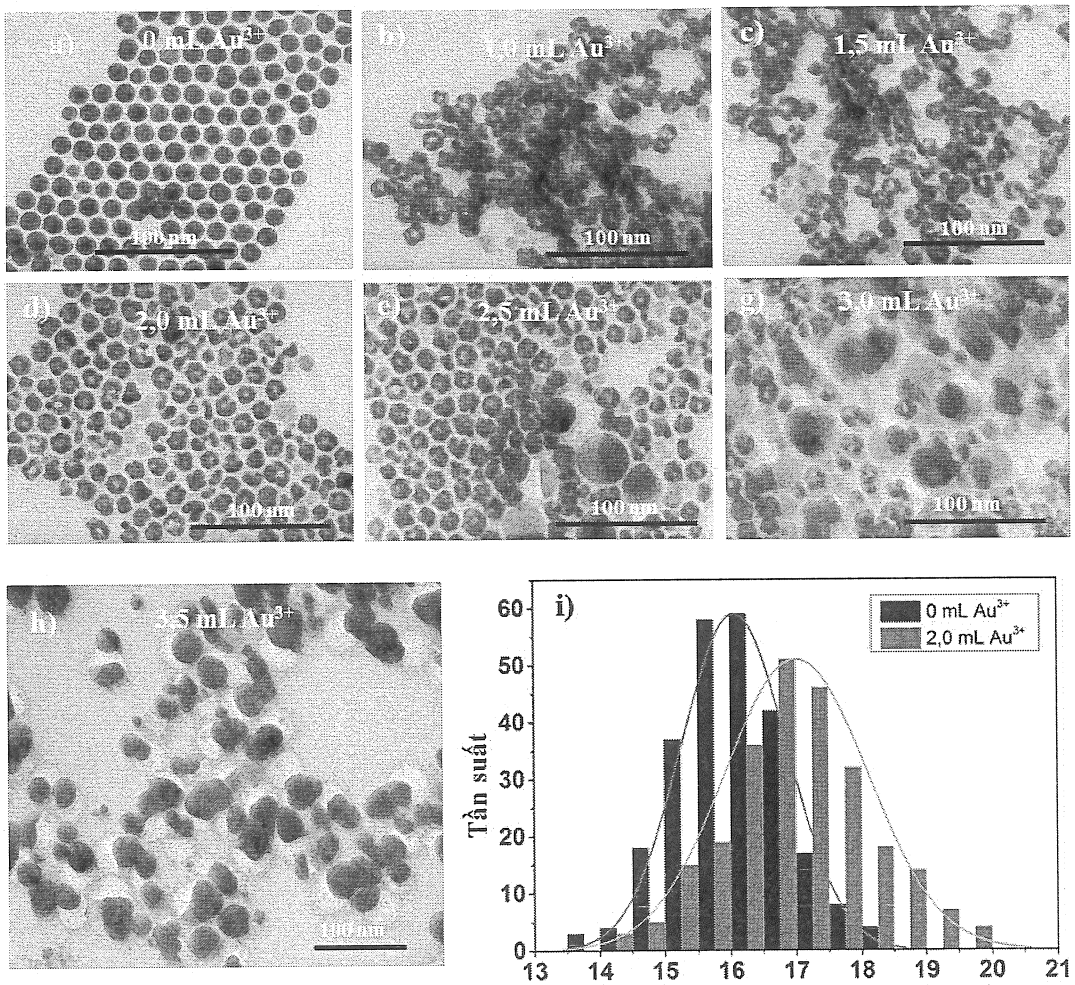
Hình 5


Fe_3O_4-Ag
Fe_3O_4@Ag
Ag
Fe_3O_4
(111)
(220)
(311)
(400)
(200)
(511)
(440)
(222)
(422)
Cường độ (đ.v.t.y)
2θ (độ)

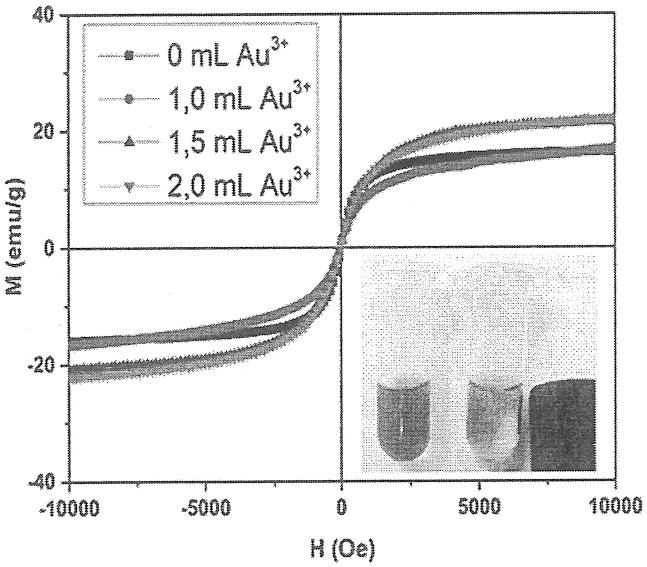
Hình 6


a1) Fe3O4@Ag
d = 12,8 ± 0,6 nm
100 nm
b1) Fe3O4@Ag/Au
d = 16,2 ± 2,4 nm
100 nm
a2) Fe3O4@Ag
d = 16,0 ± 0,8 nm
100 nm
b2) Fe3O4@Ag/Au
d = 16,6 ± 1,0 nm
100 nm

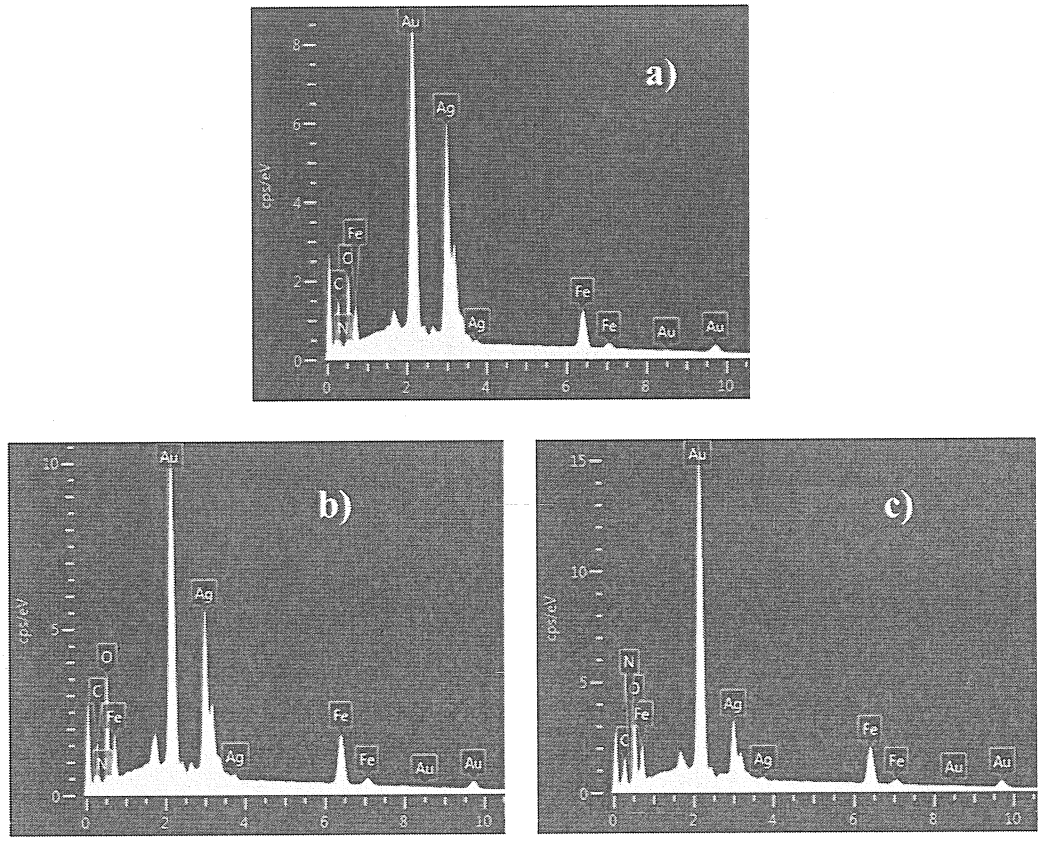
Hình 7


a) 0 mL Au3+
100 nm
b) 1,0 mL Au3+
100 nm
c) 1,5 mL Au3+
100 nm
d) 2,0 mL Au3+
100 nm
e) 2,6 mL Au3+
100 nm
g) 3,0 mL Au3+
100 nm
h) 3,5 mL Au3+
100 nm
i)
0 mL Au3+
2,0 mL Au3+
Tần suất
Kích thước hạt (nm)
0
10
20
30
40
50
60
13
14
15
16
17
18
19
20
21

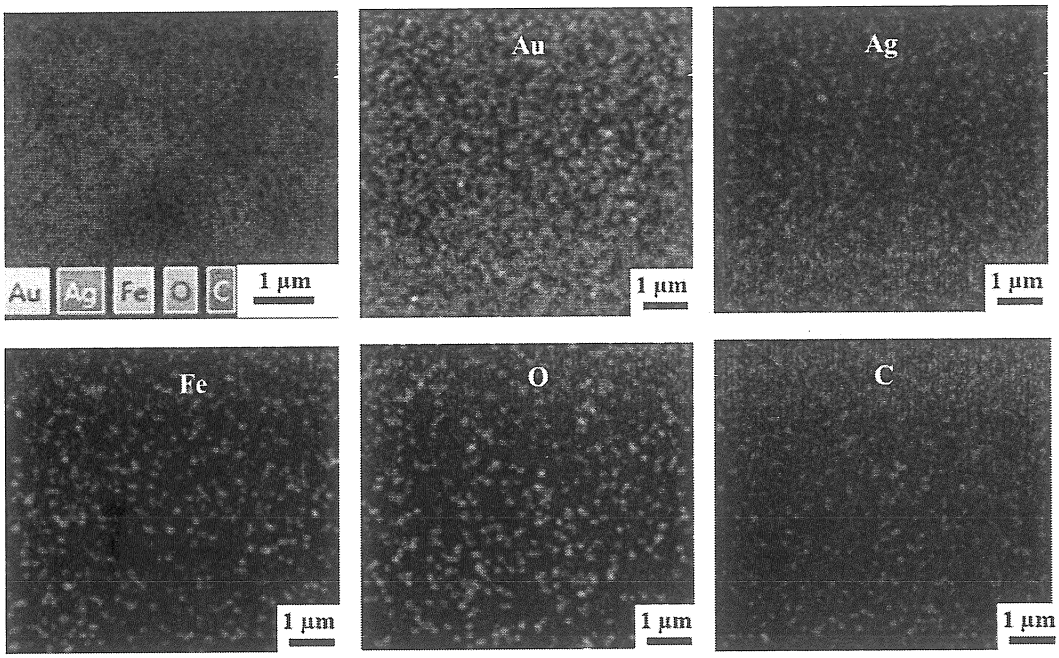
Hình 8



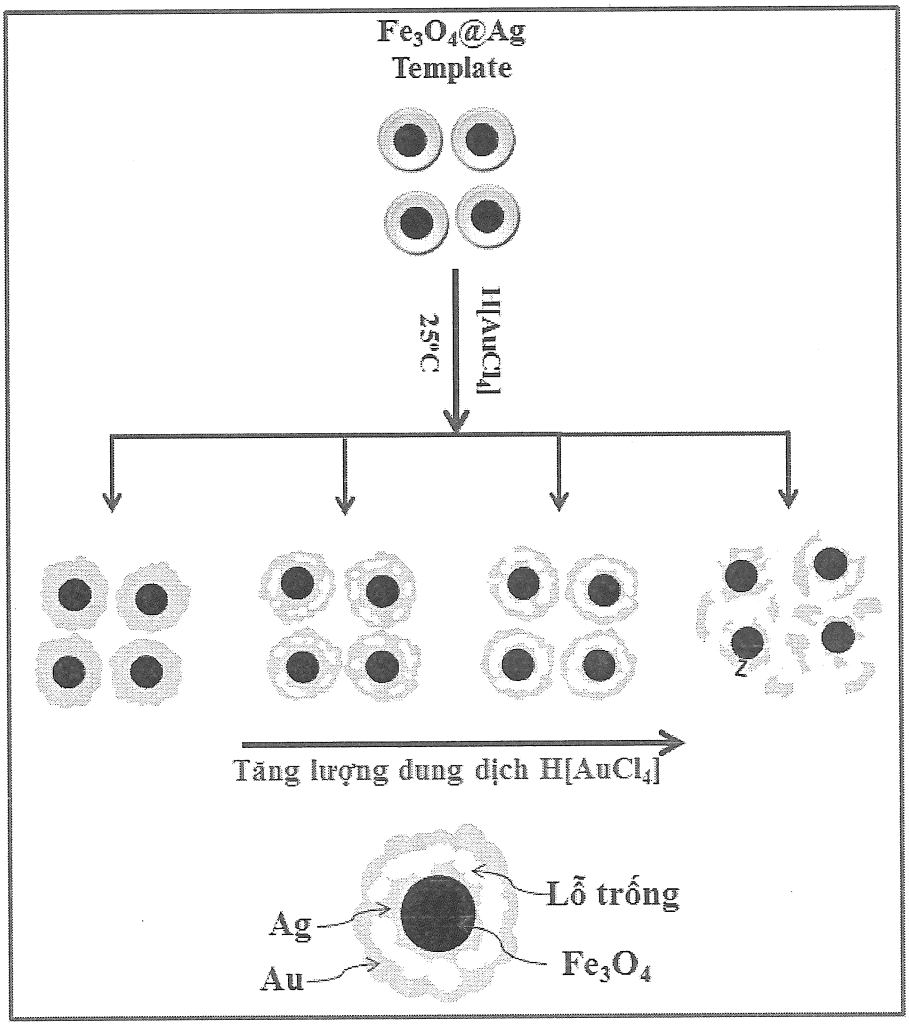
Hình 9



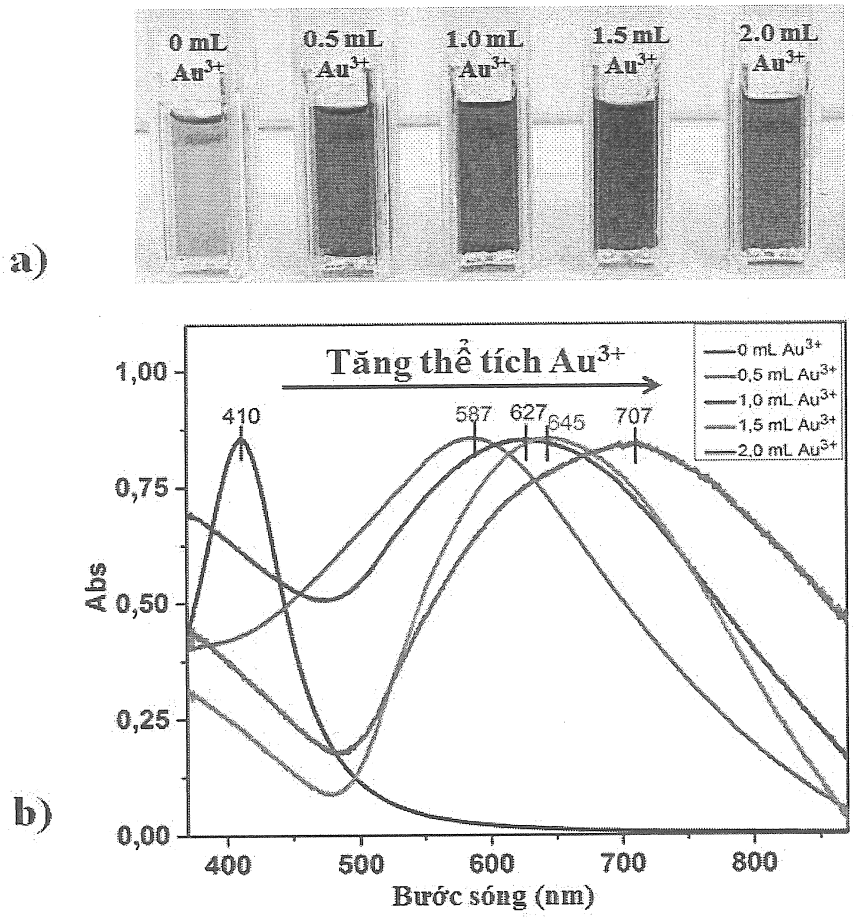
Hình 10



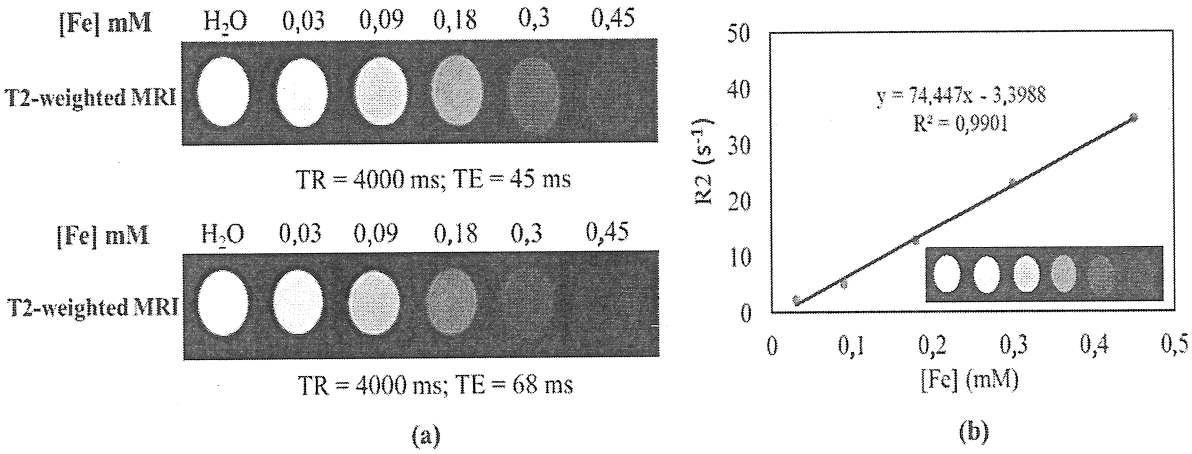
Hình 11



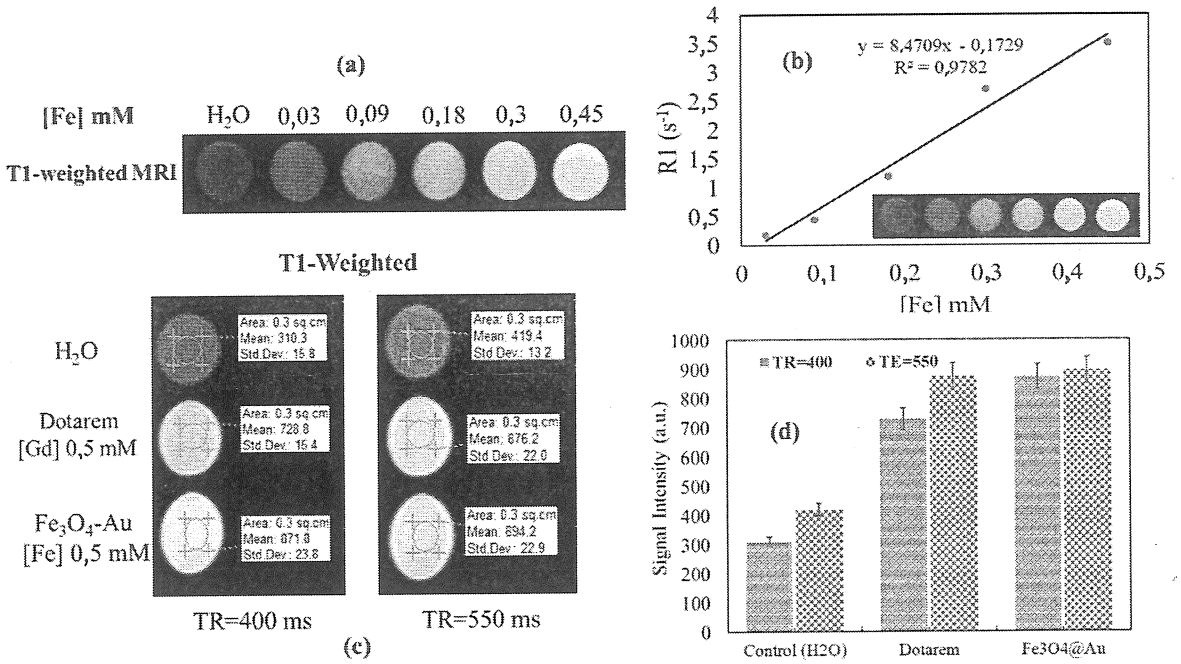
Hình 12



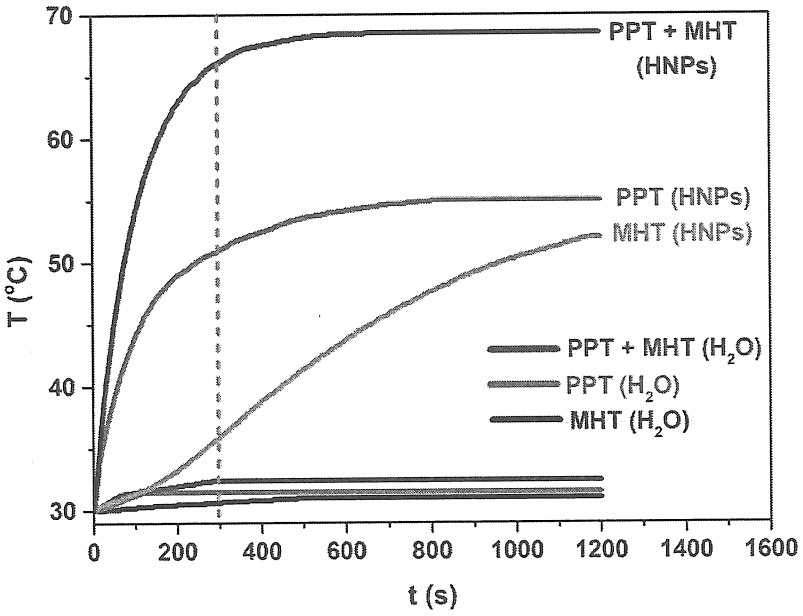
Hình 13



Hình 14



Hình 15



Hình 16