

## Chế tạo chất lỏng từ chứa $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @PMAO cho ứng dụng MRI bằng phương pháp phân hủy nhiệt

Lê Thế Tâm<sup>1,2\*</sup>, Nguyễn Hoa Du<sup>1</sup>, Nguyễn Quốc Thắng<sup>3</sup>, Phan Thị Hồng Tuyết<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Ngọc Linh<sup>2,4</sup>, Võ Kiều Anh<sup>5</sup>, Phạm Hồng Nam<sup>6</sup>, Nguyễn Đặng Thái<sup>1</sup>, Trần Hậu Đông<sup>1</sup>, Đào Hà Thanh<sup>1</sup>, Lê Trọng Lưu<sup>2,5</sup>, Trần Đại Lâm<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Đại học Vinh, 182 Lê Duẩn, Thành phố Vinh, Nghệ An

<sup>2</sup>Học viện khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

<sup>3</sup>Đại học Hà Tĩnh, Thành phố Hà Tĩnh

Đại học Khoa học Thái Nguyên, Thành phố Thái Nguyên

<sup>5</sup>Viện Kỹ thuật Nhiệt đới, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

<sup>6</sup>Viện Khoa học Vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Đến Toà soạn 23-8-2018; Chấp nhận đăng 30-10-2018

### Abstract

In this paper, iron oxide ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) nanoparticles coated with biocompatible poly (maleic anhydride-alt-1-octadecene) (PMAO) were synthesized for use as an MRI (magnetic resonance imaging) contrast agent. By using an organic solvent with high boiling temperature for the thermal treatment of initial mixture in the presence of the inexpensive surfactants/reductants oleic acid and oleylamine, the method disposes a possibility of creating high-quality nanoparticles with uniform particle size and high degree of crystallinity with short reaction time. The dependence of structure, morphology and magnetic property of samples on reaction temperature were characterized. The structural analysis showed that the  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles were of good crystallinity and the magnetic  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanomaterials was formed in liquid phase with spinel single phase structure. TEM images also revealed that the as-synthesized nanoparticles were quasi spherical in shape and fairly uniform in size, with the average diameter of 9-11 nm. The saturation magnetization as high as 56 emu/g was obtained for  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles synthesized at 320 °C with the mean particle size of 10 nm. The MRI image was detected with higher contrast in comparison with that before injecting. The MRI images of a rabbit taken by the T2 status shows that the resulting coated ferrite nanoparticles can be used as a T2 MRI contrast agent. The results suggest that the obtained  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles be promising for applications in biomedicine.

**Keywords.** Magnetic resonance imaging (MRI), transverse relaxation time (T2), magnetic fluid, thermal decomposition, poly(maleic anhydride-alt-1-octadecene) (PMAO).

### 1. MỞ ĐẦU

Hiện nay, trong việc chẩn đoán hình ảnh bằng kỹ thuật chụp cộng hưởng từ (MRI), các tác nhân tương phản T1 đã trở thành thương phẩm truyền thống. Chúng thường là phức chất thuận từ của ion kim loại có mômen từ spin lớn như  $\text{Gd}^{3+}$  với 7 electron độc thân.<sup>[1-3]</sup> Ion  $\text{Gd}^{3+}$  thường được kết hợp với các phối tử đa càng như DTPA (axit dietyltri-amin pentaaxetic) để tạo ra các phức chất “càng cua” Gd-DTPA.<sup>[3,4]</sup> Trong quá trình hồi phục, sự tương tác giữa mômen từ của proton với mômen từ của các ion thuận từ khiến cho thời gian T1 giảm, và nhờ vậy tốc độ hồi phục R1 tăng lên.

Trong những năm gần đây, cùng với sự phát triển của công nghệ nano, việc sử dụng hạt nano sắt oxit làm chất tăng mức độ tương phản trong MRI đang được nghiên cứu mạnh và thực tế đến nay đã có nhiều dòng sản phẩm thương mại dùng loại vật liệu này.<sup>[5-8]</sup> Các hạt nano  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  thường được sử dụng làm tác nhân tương phản âm (T2) để tăng cường độ tín hiệu bằng cách làm tối vùng mô quan sát trong hình ảnh trọng T2W. Các nghiên cứu chỉ ra rằng các hạt nano sắt oxit làm tăng mức độ tương phản tốt hơn cả Gd-DTPA. Cụ thể: chúng làm giảm cả T1, T2 và tăng tốc độ hồi phục trong cả hai chế độ chụp MRI trọng T1 và trọng T2.<sup>[9,10]</sup> So với chất tương phản MRI truyền thống, các chất tương phản

mới với cấu trúc nano có nhiều ưu điểm. Đầu tiên, việc biến tính và chức năng hóa bề mặt làm cho chất tương phản ổn định và thích hợp cho các mục đích sinh học khác nhau nhờ sự có mặt của các nhóm chức.<sup>[10-12]</sup> Thứ hai, việc điều chỉnh hình dạng, kích thước và thành phần cho phép thay đổi mức độ tương phản của hình ảnh MRI.<sup>[13,14]</sup> Những yêu cầu quan trọng đối với sản phẩm tăng tương phản MRI là hạt nano từ phải có kích thước bé, độ phân bố hạt tương đối đều, độ bền cao, từ độ bão hòa đủ lớn, và chất bọc phải có độ tương hợp sinh học tốt. Trong bài báo này, chúng tôi sử dụng phương pháp phân hủy nhiệt để tổng hợp các hạt nano từ  $Fe_3O_4$ . Poly (maleic anhydrit-alt-1-octadecen) (PMAO) được sử dụng làm tác nhân chuyển pha và bọc. Các đặc trưng cấu trúc, hình thái học, tính chất từ và thử nghiệm khả năng làm chất tăng tương phản trong chụp MRI của vật liệu được khảo sát và thảo luận.

## 2. THỰC NGHIỆM

### 2.1. Hóa chất

Các hóa chất dùng để tổng hợp mẫu nano  $Fe_3O_4$  là các sản phẩm thương mại của hãng Sigma-Aldrich và Energy Chemical hạng tinh khiết phân tích bao gồm: sắt(III) axetylaxetonat  $Fe(acac)_3$ , oleylamin (OLA), axit oleic (OA), 1-octadecen, etanol, n-hexan, clorofom, và poly (maleic anhydrit-alt-1-octadecen) (PMAO). Môi trường trợ được tạo bởi khí nitơ sạch 99,99 %. Nước cất được tách ion.

### 2.2. Phương pháp chế tạo hệ chất lỏng nano từ chứa hạt $Fe_3O_4@PMAO$

#### 2.2.1 Quy trình tổng hợp hạt nano $Fe_3O_4$

Các hóa chất ban đầu bao gồm: 1,8075 gam  $Fe(acac)_3$ ; 4,8 ml OA; 4,8 ml OLA nạp vào bình cầu ba nhánh dung tích 100 ml có chứa sẵn 40 ml 1-octadecen. Hỗn hợp được khuấy 500 vòng/phút trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ phòng, kết hợp sục khí nitơ tạo môi trường phản ứng. Tiến hành các quá trình gia nhiệt, từ 25-100 °C (tốc độ 7 °C/phút), khi đạt 100 °C duy trì trong khoảng 30 phút. Gia nhiệt 100-200 °C (10 °C/phút), khi đạt 200 °C duy trì 30 phút. Toàn bộ dung dịch được cho vào bình cầu 3 nhánh, được gia nhiệt ở các nhiệt độ khác nhau trong khoảng 270 °C đến 320 °C. Tại các nhiệt độ này thời gian phản ứng trong bình cầu được giữ ổn định 60 phút. Các mẫu được kí hiệu M1, M2 và M3 tương ứng với nhiệt độ phản ứng tăng dần 270 °C, 300 °C và 320 °C (nhiệt độ sôi của 1-octadecen).

Kết thúc phản ứng, sản phẩm được làm nguội tự nhiên tại nhiệt độ phòng và rửa bằng etanol kết

hợp ly tâm (12000 vòng/phút) trước khi phân tán trong dung môi n-hexan. Các mẫu được sấy khô trước khi khảo sát các đặc trưng cấu trúc, kích thước hạt và tính chất từ.

#### 2.2.2 Quá trình chuyển pha và bọc hạt nano $Fe_3O_4$ bằng PMAO

0,5 g PMAO phân tán trong 10 ml clorofom siêu âm khoảng 10 phút cho tan đều. Tiếp theo, cân 500 mg hạt vật liệu đã được rửa sạch, phân tán trong 10 ml clorofom, rung siêu âm 10 phút để đảm bảo các hạt phân tán đều. Trộn 2 dung dịch này với nhau và rung siêu âm đến khi dung dịch được trộn đều, không lắng cặn. Sản phẩm thu được khuấy đều ở nhiệt độ phòng cho đến khi clorofom bay hết (khoảng 3-4 giờ) thu được chất rắn dạng sệt. Tiếp tục cho 10 ml dung dịch NaOH 1 M vào, khuấy cho đến khi phân tán đều (khoảng 10-12 giờ), sau đó tiến hành rửa gạn bằng ly tâm nhằm loại bỏ PMAO còn dư (quá trình này lặp lại nhiều lần). Sản phẩm thu được là hạt  $Fe_3O_4$  đã được bọc PMAO. Cuối cùng, lấy sản phẩm thu được phân tán trong nước, rung siêu âm thu được chất lỏng từ.

### 2.3. Kỹ thuật xác định các đặc trưng của vật liệu

Việc phân tích pha tinh thể của mẫu được khảo sát trên thiết bị nhiễu xạ kế tia X D8 Advance Bruker (Đức) sử dụng bức xạ  $Cu-K\alpha$  ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ). Hình thái và kích thước hạt được khảo sát trên kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) JEM 1010, đo phổ hồng ngoại FT-IR trên thiết bị Nicolet 6700. Giảm độ phân tích nhiệt được đo trên hệ máy Labsys 18TG/DSC Setaram (Pháp) với tốc độ nâng nhiệt là 10 °C/phút trong môi trường không khí từ 30 °C đến 800 °C. Từ độ bão hòa ở 300 K được đo với từ trường ngoài lớn nhất là 11 kOe trên hệ đo từ kế mẫu rung (VSM). Phân bố kích thước hạt và độ bền thể được xác định bằng phương pháp tán xạ laser động trên thiết bị Zetasizer – Nano ZS của hãng Malvern – UK.

### 2.4. Chụp ảnh cộng hưởng từ (MRI)

Mẫu chất lỏng từ M4 chế tạo được đem thử nghiệm đánh giá khả năng làm chất tương phản MRI trên thỏ (khối lượng 1,5 kg) bằng máy đo cộng hưởng từ hãng Siemens (Model: MAGNETOM Avanto 1.5 T), có tần số 64 MHz, từ trường 1,5 tesla tại Bệnh viện Quốc tế Vinh, Thành phố Vinh, tỉnh Nghệ An. Thỏ được tiêm theo đường tĩnh mạch với 5 ml chất lỏng từ có nồng độ hạt từ là 3 mg/ml (tương ứng với 0,16 mM Fe). Sau khi tiêm chất lỏng từ, thỏ được gây mê bằng 45 mg ketamin với 5 mg xylazin, bằng cách tiêm tĩnh mạch ở tai.

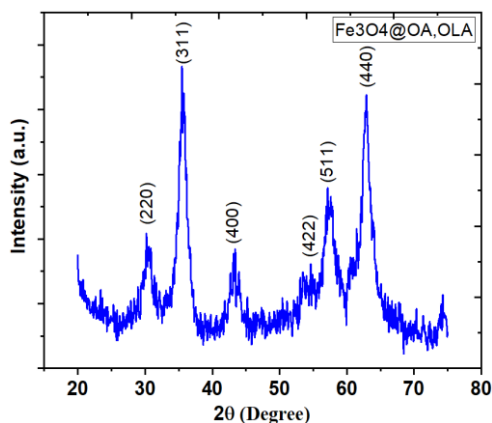
Tần số hình ảnh: Thở được chụp trước và sau khi tiêm chất lỏng từ để so sánh tín hiệu hình ảnh. Quá trình chụp MRI được tiến hành sau khi tiêm 10 phút. Các hình ảnh MRI trên thở được chụp ở chế độ trọng T2 (hồi phục ngang) đo theo trình tự xung Turbo spin - Echo (TSE) với TR > 3000 ms, TE > 50 ms, từ trường quan sát (FOV) x-y 290x290 mm<sup>2</sup>, chiều dày lát cắt 5 mm, kích thước ma trận 298x320 cho độ phân giải x-y 200 μm<sup>2</sup>.

### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1. Đặc trưng cấu trúc lõi vỏ, hình thái học và độ phân tán của vật liệu

Hình 1 là giản đồ XRD của mẫu bột Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M3) được tổng hợp bằng phương pháp phân hủy nhiệt. Kết quả cho thấy giản đồ XRD của mẫu đều chứa các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng cho vật liệu Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> có cấu trúc ferrit spinel tương ứng với các họ mặt (220), (311), (222), (400), (422), (511) và (440) (JCPDS file no 79-0417). Trong phương pháp phân hủy nhiệt, do tổng hợp trong dung môi hữu cơ và sử dụng chất hoạt động bề mặt (axit oleic và oleylamin) nên các hạt Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> tạo thành có một lớp vỏ bọc bên ngoài, giữ cho các hạt tinh thể có kích thước nhỏ.

Để biết các hạt tạo thành có được bọc bởi các chất hoạt động bề mặt hay không, mẫu chứa hạt nano từ sau khi chế tạo được đo phổ hấp thụ hồng

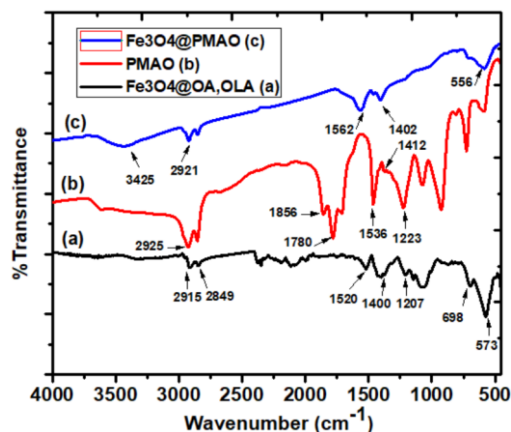


Hình 1: Giản đồ XRD của hạt nano Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M3) tổng hợp bằng phương pháp phân hủy nhiệt

Để xác định tỉ phần đóng góp của lớp vỏ hữu cơ, một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến sự suy giảm giá trị từ độ bão hòa, thành phần của mẫu M3 chứa hạt nano từ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@OA, OLA được khảo sát bằng phương pháp phân tích nhiệt TGA. Giản đồ phân tích nhiệt của mẫu Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@OA, OLA (hình 3a) cho thấy-mẫu có sự mất khối ở 4 giai đoạn. Giai đoạn

ngoại (hình 2). Kết quả cho thấy, phổ hồng ngoại có các dải hấp thụ đặc trưng của các dao động nhóm chức của OA, OLA và của Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.<sup>[15,16]</sup> Các dải ở 2915 cm<sup>-1</sup> và 2849 cm<sup>-1</sup> là dao động hóa trị của liên kết C-H.<sup>[17]</sup> Hai dải tại 1520 cm<sup>-1</sup> và 1400 cm<sup>-1</sup> lần lượt được quy gán cho dao động hóa trị bất đối xứng và đối xứng của nhóm chức cacboxylat (COO<sup>-</sup>). Các đỉnh này xuất hiện là do trên bề mặt hạt vật liệu xuất hiện lớp vỏ bọc của OA và OLA.<sup>[16]</sup> Dải hấp thụ mạnh tại vị trí 573 cm<sup>-1</sup> của nhóm Fe-O đặc trưng cho hạt nano từ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.<sup>[17]</sup>

Trên phổ hồng ngoại của mẫu Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PMAO hình 2, sự xuất hiện các dải hấp thụ ở 1536 cm<sup>-1</sup> và 1414 cm<sup>-1</sup> tương ứng với dao động hoá trị đối xứng và bất đối xứng của nhóm cacboxylat trong axit oleic chứng tỏ có liên kết giữa nguyên tử Fe và nhóm COO<sup>-</sup> trên bề mặt hạt. Hai dải tại 1856 cm<sup>-1</sup> và 1780 cm<sup>-1</sup> trong phổ IR của PMAO là do sự đóng góp của vòng anhydrit. Sau khi bọc bằng PMAO, sự dịch chuyển của hai dải này đến 1562 cm<sup>-1</sup> và 1402 cm<sup>-1</sup> - chứng tỏ sự mở vòng anhydrit của PMAO thành các nhóm COO (hình 3b). Điều này cho thấy có sự tương tác giữa hạt từ với PMAO, và tương tác này giúp hạt Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> bọc bằng PMAO tan được trong nước.<sup>[18]</sup> Dải hấp thụ mạnh tại vị trí 556 cm<sup>-1</sup> của nhóm Fe-O đặc trưng cho hạt nano từ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Như vậy, phổ hồng ngoại đã chứng minh được sự tạo thành các hạt nano từ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PMAO sau khi hạt nano từ được chuyển pha và bọc bởi polyme nói trên.

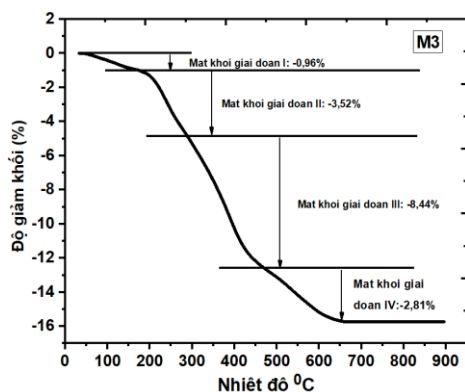


Hình 2: Phổ FTIR của Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> chế tạo bằng phương pháp phân hủy nhiệt với lớp vỏ bọc OA, OLA (a), của PMAO (b) và của vật liệu sau khi chuyển pha và bọc bằng PMAO (c)

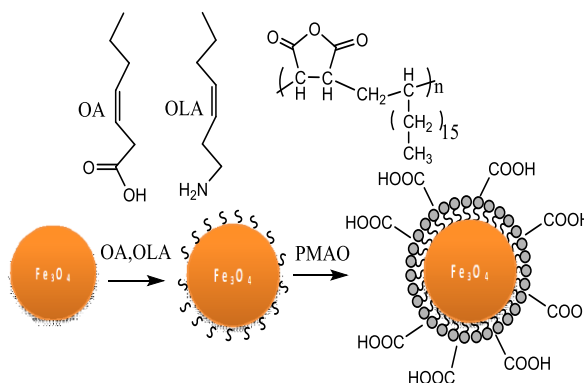
mất khối đầu tiên khoảng 0,96 % ở nhiệt độ 25-200 °C do lượng nước ẩm. Giai đoạn thứ 2 giảm khối lượng 3,52 % trong khoảng 200-300 °C kèm theo đỉnh thu nhiệt ở 236 °C được cho là sự thoát dung môi hữu cơ hấp phụ trên bề mặt hạt. Giai đoạn thứ 3 giảm 8,44 % xảy ra trong khoảng 300-500 °C ứng với đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ 389 °C. Sự mất khối

này có thể do sự phân hủy một phần các hợp chất hữu cơ (OA và OLA) để loại bỏ nhóm chức như NH<sub>2</sub>. Giai đoạn thứ 4 từ 500-800 °C, mẫu mất khối khoảng 2,81 % điều này có thể cho rằng do mẫu được đo trong không khí nên xảy ra sự phân hủy một phần nhỏ các hạt nano Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>.<sup>[19]</sup> Như vậy, dựa vào

quá trình mất khối trên đường TGA ở giai đoạn (25-450°C) ta có thể xác định được giá trị khối lượng thực của lõi Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Kết quả tính toán cho thấy: lượng hạt từ trong mẫu chế tạo bằng phương pháp phân hủy nhiệt chiếm 87,08 %.



Hình 3a: Giảm đồ TGA của Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> với lớp vỏ bọc OA, OLA chế tạo bằng phương pháp phân hủy nhiệt

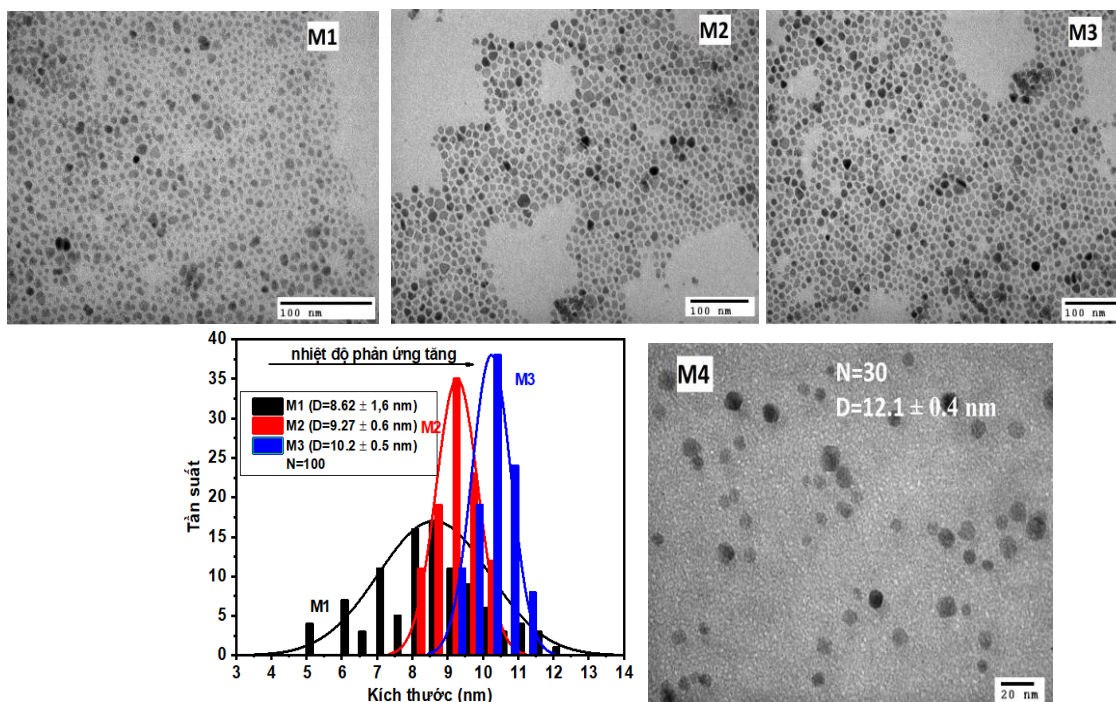


Hình 3b: Minh họa quá trình chuyển pha và bọc hệ hạt nano bằng PMAO

Bảng 1: Giá trị từ độ bao gồm cả lớp vỏ và lõi (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + OA + OLA, PMAO), kích thước hạt trung bình (D<sub>TEM</sub>) và thế zeta của các mẫu

Tên mẫu	Ms (11kOe) (emu/g)	Hc (Oe)	D <sub>TEM</sub> (nm)	Thế zeta (mV)
M1	48	3	8,62	-
M2	51	6	9,27	-
M3	56	8	10,2	-
M4	53	-	12,1	-40,1

Hình thái và sự phân bố của các mẫu hạt Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> chưa chuyển pha (M1, M2, M3) và mẫu M3 sau khi chuyển pha và bọc bằng PMAO (M4) được nghiên cứu bằng kỹ thuật kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) và được đưa ra trong hình 4. Kết quả thu được từ ảnh TEM cho thấy, đối với 2 mẫu M1 và M2 được tổng hợp ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ sôi của dung môi, hạt thu được có kích thước nhỏ từ 7,0 nm đến 10 nm, không đồng đều, biên hạt kém rõ nét. Mẫu M3 được chế tạo ở nhiệt độ sôi của dung môi



Hình 4: Ảnh TEM mẫu Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M1, M2, M3), Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PMAO (M4) và sự phân bố kích thước hạt tương ứng

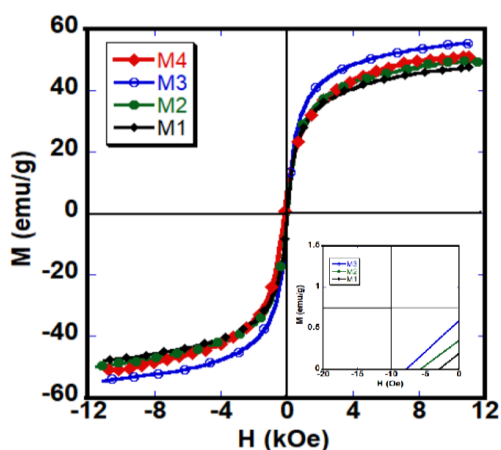
1-octadecen (320 °C) có kích thước hạt trung bình là 10,2 nm, phân bố kích thước hạt đồng đều, biên hạt trở nên rõ nét hơn so với 2 mẫu được tổng hợp ở nhiệt độ thấp. Điều này cho thấy nhiệt độ là yếu tố quan trọng trong quá trình hình thành và phát triển hạt.<sup>[20,21]</sup> Từ hình 4 cho thấy sau khi bọc PMAO bề mặt của các hạt Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> trở nên ưa nước và phân tán tốt trong nước (M4). Như vậy, có thể nhận định rằng lớp polyme đã bao phủ lên bề mặt các hạt và giúp chúng ổn định, phân tán tốt trong nước.

### 3.2. Độ bền hệ chất lỏng và tính chất từ của vật liệu

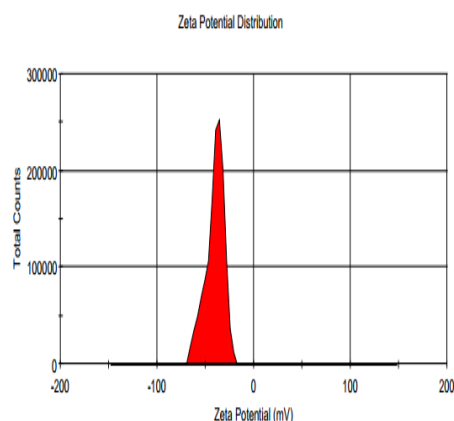
Quá trình thay đổi bề mặt hạt nano từ Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> có thể làm thay đổi tính chất từ của hạt. Tính chất từ (M<sub>s</sub>) của các mẫu M1, M2, M3 và mẫu M4 (mẫu M3 sau khi chuyển pha và bọc bằng PMAO giảm đi nhiều hay ít phụ thuộc vào độ dày lớp PMAO và sự tương tác bề mặt các hạt nano với PMAO. Hình 5 cho thấy giá trị từ độ của mẫu Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> sau khi chuyển pha bởi PMAO (M4) giảm từ 56 emu/g xuống 53 emu/g. Quá trình chuyển pha bằng PMAO đã làm giảm từ

độ của mẫu khoảng 6 %.

Hình 5 là các đường cong từ hóa của các mẫu Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> được điều chế ở các nhiệt độ phản ứng khác nhau. Từ độ tại 300 K của các mẫu xác định tại từ trường đo cực đại 11 kOe có giá trị 48 emu/g, 51 emu/g, 56 emu/g và 53 emu/g tương ứng với các mẫu M1, M2, M3 và mẫu M3 sau khi chuyển pha bằng PMAO (M4) (bảng 1). Các kết quả này cho thấy, kích thước hạt và từ độ tăng theo sự tăng nhiệt độ phản ứng, và giảm đi khi bọc hạt vật liệu từ bằng lớp bề mặt hữu cơ. Đường từ hóa của các mẫu trong vùng từ trường nhỏ cho thấy lực kháng từ của các mẫu M1 đến M3 tại 300 K đều nhỏ hơn 10 Oe (bảng 1). Để đánh giá độ bền phân tán của mẫu nano Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> sau khi chuyển pha và bọc bằng PMAO (M4), mẫu được khảo sát bằng phương pháp phổ tán xạ laser động (DLS) trên máy đo thế Zetasizer. Giá trị thế zeta của mẫu Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> sau khi chuyển pha và bọc bằng PMAO (M4) (hình 6) chỉ ra mẫu M4 cho thế zeta cao -40,1 mV. Dựa vào tiêu chuẩn đánh giá độ bền có thể kết luận rằng mẫu Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> sau khi chuyển pha bởi PMAO có độ bền cao và có thể ứng dụng vào y sinh.



Hình 5: Đường cong từ hóa và đường cong từ hóa phóng đại trong vùng từ trường nhỏ dùng để xác định H<sub>c</sub> của các mẫu M1, M2, M3 ở các nhiệt độ khác nhau trong cùng thời gian phản ứng và mẫu M4 (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PMAO)



Hình 6: Thế zeta của mẫu Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@PMAO (M4)

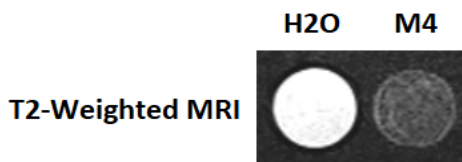
### 3.3. Ứng dụng làm chất tăng độ tương phản trong chụp ảnh cộng hưởng từ (MRI)

Trong kỹ thuật chụp MRI, cường độ tín hiệu tăng dần từ 0 đến cực đại trong thời gian T1 và giảm dần từ cực đại trở về 0 trong thời gian T2. Nhằm tạo ra sự tương phản tốt nhất về hình ảnh của các mô, người ta phải chọn thời điểm T1 và T2 thích hợp để thu nhận các tín hiệu bức xạ cung cấp cho quá trình tạo ảnh. Hình ảnh tương phản MRI ở các mô theo chế độ trọng T2 phụ thuộc vào các giá trị xung TR, TE. Nhằm tạo ảnh T2 điều chỉnh (T2W), cần chọn

một giá trị TE tương ứng với thời gian tại đó tương phản T2 lớn nhất giữa hai loại mô. Tương phản T2 cực đại thu được bằng cách dùng xung TE, TR tương đối dài. Trong nghiên cứu này, tham số chuỗi cho hình ảnh trọng T2 là TR / TE là 3571 ms / 94 ms với chế độ chụp SAGITAL (mặt cắt dọc). Hình 7 là ảnh cộng hưởng từ MRI của mẫu chất lỏng từ M4 ở nồng độ 30 µg/ml và mẫu so sánh (H<sub>2</sub>O) chụp theo chế độ trọng T2.

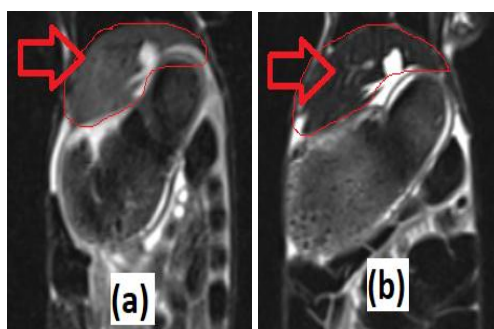
Từ hình 7 ta thấy, mẫu đối chứng H<sub>2</sub>O có ảnh mẫu trắng là mẫu không có chất lỏng chứa hạt nano từ tính M4. Sự tương phản thay đổi rất rõ ràng khi

thêm một lượng nhỏ mẫu M4.



**Hình 7:** Khả năng tăng tương phản hình ảnh chụp cộng hưởng từ ở chế độ T2W của mẫu M4 và mẫu so sánh ( $H_2O$ )

Các hình ảnh MRI của thỏ trước và sau khi tiêm chất lỏng từ M4 được chụp ở chế độ T2 (hồi phục ngang) được thể hiện trên hình 8.



**Hình 8:** Khả năng tăng tương phản hình ảnh chụp cộng hưởng từ trên mô gan thỏ ở chế độ T2W (SAGITAL), TE = 94 ms, TR = 3571 ms đối với (a) Thỏ trước khi tiêm chất lỏng từ, (b) Thỏ sau khi tiêm chất lỏng từ

Hình 8a cho thấy hình ảnh MRI các bộ phận của Thỏ trước khi tiêm hầu như đều có một màu xám, không phân biệt rõ được vùng ranh giới của các bộ phận nội quan của thỏ. Trong khi đó, sau thời gian 10 phút tiêm mẫu chất lỏng từ, các tín hiệu trên ảnh MRI (hình 8b) đã có sự thay đổi, hình ảnh các cơ quan nội tạng của thỏ trên ảnh MRI đã thể hiện rõ ràng hơn so với ảnh MRI trước khi tiêm thuốc. Cường độ tín hiệu ở mô gan sau khi tiêm mẫu chất lỏng tăng lên đáng kể so với hình ảnh chưa tiêm thuốc (xuất hiện vùng tối màu rõ rệt). Điều này chứng tỏ chất lỏng từ đã tập trung ở mô gan và hiệu ứng siêu thuận từ của các hạt nano từ  $Fe_3O_4$ . Kết quả thu được trên ảnh MRI đối với mẫu M4 cho thấy hệ chất lỏng từ chế tạo được có thể được sử dụng như một tác nhân T2 trong MRI.

#### 4. KẾT LUẬN

Sử dụng phương pháp phân hủy nhiệt trong dung môi 1-octadecen ở  $320^\circ C$  trong sự có mặt OA và OLA, chúng tôi đã tổng hợp thành công hạt nano từ  $Fe_3O_4$  có cấu trúc tinh thể đơn pha. Các hạt có hình dạng và kích thước phân bố đồng đều trong khoảng

9-11 nm, với giá trị từ độ bão hòa đạt 56 emu/g. Tương tác của PMAO với hạt nano từ  $Fe_3O_4$  giúp chuyển vật liệu này từ pha hữu cơ sang pha nước với độ ổn định cao, giá trị thế zeta  $-40,1$  mV. Vật liệu  $Fe_3O_4@PMAO$  thu được có độ bão hòa từ đạt 53 emu/g. Kết quả thu được trên ảnh MRI của thỏ cho thấy hệ chất lỏng có thể được sử dụng như một tác nhân tương phản T2 trong MRI.

**Lời cảm ơn.** Công trình này được thực hiện với sự hỗ trợ về kinh phí của đề tài mã số: B2018-HHT-05 (N.Q.T) và CNHD-ĐT.064/15-17 (T.Đ.L).

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. C. F. G. C. Geraldés and S. Laurent. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging, *Contrast Media Mol. Imaging*, **2009**, 4(1), 1-23.
2. P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, and R. B. Lauffer. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications, *Chem. Rev.*, **1999**, 99(9), 2293-352.
3. P. Hermann, J. Kotek, V. Kubiček, and I. Lukeš. Gadolinium(III) complexes as MRI contrast agents: Ligand design and properties of the complexes, *Dalt. Trans.*, **2008**, 9226(23), 3027-3047.
4. L. Gao *et al.* A Novel Gd-DTPA-conjugated Poly(L-3-glutamyl-glutamine)-paclitaxel Polymeric Delivery System for Tumor Theranostics, *Sci. Rep.*, **2017**, 7(1), 1-13.
5. J. Estelrich, M. J. Sánchez-Martín, and M. A. Busquets. Nanoparticles in magnetic resonance imaging: From simple to dual contrast agents, *Int. J. Nanomedicine*, **2015**, 10, 1727-1741.
6. C. Corot and D. Warlin. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI: Contrast media pharmaceutical company R&D perspective, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomedicine Nanobiotechnology*, **2013**, 5(5), 411-422.
7. D. Zhu, F. Liu, L. Ma, D. Liu, and Z. Wang. Nanoparticle-based systems for T1-weighted magnetic resonance imaging contrast agents, *Int. J. Mol. Sci.*, **2013**, 14(5), 10591-10607.
8. L. M. A. Ali, P. Marzola, E. Nicolato, S. Fiorini, and M. De. Polymer-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles as T2 contrast agent for MRI and their uptake in liver, *Futur. Sci.*, **2017**, OA, FSO235.
9. F. Li *et al.*, Core/shell  $Fe_3O_4/Gd_2O_3$  nanocubes as T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> dual modal MRI contrast agents, *Nanoscale*, **2016**, 8(25), 12826-12833.
10. L. Feng *et al.* A Core-Shell-Satellite Structured  $Fe_3O_4@g-C_3N_4$ -UCNPs-PEG for T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>-Weighted Dual-Modal MRI-Guided Photodynamic Therapy, *Adv. Healthc. Mater.*, **2017**, 6(18), 1700502.

11. H. Zhu *et al.* Aptamer-PEG-modified Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@Mn as a novel T1-and T2-dual-model MRI contrast agent targeting hypoxia-induced cancer stem cells, *Sci. Rep.*, **2016**, 6(11), 1-12.
12. G. Wang, W. Gao, X. Zhang, and X. Mei. Au Nanocage Functionalized with Ultra-small Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles for Targeting T1-T2Dual MRI and CT Imaging of Tumor, *Sci. Rep.*, **2016**, 6(3), 1-10.
13. W. Zhang, C. Xu, G.-Q. Yin, X.-E. Zhang, Q. Wang, and F. Li. Encapsulation of Inorganic Nanomaterials inside Virus-Based Nanoparticles for Bioimaging, *Nanotheranostics*, **2017**, 1(4), 358-368.
14. H. Shokrollahi. Contrast agents for MRI, *Mater. Sci. Eng. C*, **2013**, 33(8), 4485-4497.
15. D. Maity and D. C. Agrawal. Synthesis of iron oxide nanoparticles under oxidizing environment and their stabilization in aqueous and non-aqueous media, *J. Magn. Magn. Mater.*, **2007**, 308(1), 46-55.
16. N. Wu, L. Fu, M. Su, M. Aslam, K. C. Wong, and V. P. Dravid. Interaction of Fatty Acid Monolayers with Cobalt Nanoparticles, *Nano Lett.*, **2004**, 4(2), 383-386.
17. D. Maity, S. G. Choo, J. Yi, J. Ding, and J. M. Xue. Synthesis of magnetite nanoparticles via a solvent-free thermal decomposition route, *J. Magn. Magn. Mater.*, **2009**, 321(9), 1256-1259.
18. M. Insausti *et al.* Tailoring biocompatible Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for applications to magnetic hyperthermia, **2012**, 8232, 823210.
19. L. Zhang, R. He, and H. C. Gu. Oleic acid coating on the monodisperse magnetite nanoparticles, *Appl. Surf. Sci.*, **2006**, 253(5), 2611-2617.
20. S. Ahmadi, C. H. Chia, S. Zakaria, K. Saeedfar, and N. Asim. Synthesis of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanocrystals using hydrothermal approach, *J. Magn. Magn. Mater.*, **2012**, 324(24), 4147-4150.
21. J. Wang, J. Sun, Q. Sun, and Q. Chen. One-step hydrothermal process to prepare highly crystalline Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles with improved magnetic properties, *Mater. Res. Bull.*, **2003**, 38(7), 1113-1118.

**Liên hệ: Lê Thế Tâm**

Viện Công nghệ Hóa sinh-Môi trường, Đại học Vinh

182, Lê Duẩn, Thành phố Vinh, Nghệ An, Việt Nam

E-mail: tamlt@vinhuni.edu.vn

Điện thoại: +84- 946640960.