

Sử dụng hạt nano từ tính mang thuốc để tăng cường khả năng ức chế vi khuẩn của thuốc kháng sinh Chloramphenicol

Nguyễn Hoàng Hải^{1,*}, Cấn Văn Thạch¹, Nguyễn Hoàng Lương¹, Nguyễn Châu¹,
Khuất Thị Thu Nga², Nguyễn Thị Vân Anh², Phan Tuấn Nghĩa²

¹ Trung tâm Khoa học Vật liệu, Khoa Vật lý, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên,
Đại học Quốc gia Hà Nội, 334 Nguyễn Trãi, Hà Nội, Việt Nam

² Trung tâm Khoa học Sự sống, Khoa Sinh học, Trường Đại học Khoa học Tự nhiên,
Đại học Quốc gia Hà Nội, 334 Nguyễn Trãi, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 8 tháng 3 năm 2008

Tóm tắt. Hạt nano từ tính Fe_3O_4 được chế tạo bằng phương pháp đồng kết tủa có kích thước từ 10 đến 30 nm, có tính siêu thuận từ với từ độ bão hòa cực đại đạt đến 74 emu/g. Biến thiên entropy từ cực đại đạt 0,825 J/kg.K ở vùng nhiệt độ phòng. Hạt nano từ tính được bọc bởi hai lớp chất hoạt hóa bề mặt là axit oleic và natri dodecyl sulfate. Thuốc kháng sinh Chloramphenicol (3 % khối lượng) được nhồi vào khoảng trống giữa hai lớp chất hoạt hóa bề mặt nói trên để tạo ra phức hệ hạt-thuốc. Thí nghiệm kiểm tra quá trình nhả thuốc của phức hệ hạt-thuốc lên vi khuẩn *Escherichia coli* cho thấy thuốc kháng sinh được mang bởi phức hệ có thời gian tác dụng lên vi khuẩn lâu hơn thuốc kháng sinh đối chứng.

Từ khóa: Hạt nano từ tính, Fe_3O_4 , Magnetite, Lý sinh học, Giải thuốc có điều khiển.

1. Mở đầu

Chất lỏng có từ tính là một chất lỏng bao gồm các hạt nano từ tính đã được chức năng hóa bề mặt để cho các ứng dụng trong vật lý, hóa học, môi trường [1] và sinh học [2]. Đặc biệt là các ứng dụng của chất lỏng từ trong sinh học được nghiên cứu rất nhiều trong một vài năm trở lại đây. Những ứng dụng phổ biến của chất lỏng từ tính trong sinh học là tách chiết DNA, tách chiết tế bào, trị nhiệt từ, tác nhân tăng độ tương phản trong cộng hưởng từ hạt

nhân, dung giải thuốc [3,4]. Đối với dung giải thuốc, bằng cách nào đó hạt nano từ tính được gắn kết với thuốc, khi lưu thông trong cơ thể, dưới tác dụng của từ trường mà phức hệ hạt-thuốc được dẫn đến vị trí mong muốn trong cơ thể. Do đó, hiệu quả của thuốc được tăng lên đáng kể. Các thông số quan trọng ảnh hưởng đến quá trình dung giải là tỷ phần thuốc trong phức hệ hạt-thuốc, khả năng phân tán của phức hệ trong dung môi, tính tương hợp sinh học và độ ổn định trong môi trường làm việc. Có nhiều cách để gắn thuốc với hạt nano sử dụng gắn kết hóa học hoặc liên kết ion [5]. Tuy nhiên các phương pháp đó phức tạp và bao gồm nhiều

* Tác giả liên hệ. ĐT: 84-4-5582216
E-mail: nhhai@vnu.edu.vn

bước và khả năng mang thuốc rất hạn chế. Các phương pháp khác như bao bọc hạt nano từ tính bằng các polymer tự hủy như poly(DL-lactide-co-glycolide) hay dendrimer gây ra suy giảm đáng kể từ độ. Gần đây, một phương pháp có thể mang được khoảng 8 % khối lượng thuốc doxorubicin hydrochloride với hạt nano từ tính đã được nghiên cứu [6]. Theo nguyên lý này thì hạt nano được bao bọc bởi hai lớp chất hoạt hóa bề mặt là axit oleic và pluronic acid phân tán trong nước được điền kẽ thuốc vào khoảng giữa hai lớp chất hoạt hóa bề mặt để tạo nên phức hệ hạt-thuốc. Phức hệ nói trên có từ tính rất mạnh và có thể phân tán trong nước rất có triển vọng để điều trị bệnh ung thư. Bài báo này trình bày nghiên cứu của chúng tôi sử dụng hạt nano từ tính được bao bọc bởi hai lớp chất hoạt hóa bề mặt là axit oleic (OA) và natri dodecyl sulfate (SDS) và sử dụng nguyên lý tương tự như trên để nhồi thuốc kháng sinh Chloramphenicol (Cm) vào khoảng giữa hai lớp chất hoạt hóa bề mặt. Khả năng mang thuốc, nhả thuốc và thử nghiệm tác dụng của thuốc gây ức chế phát triển của vi khuẩn *Escherichia coli* (*E. coli*) sẽ được trình bày.

2. Thực nghiệm

Hạt nano từ tính có kích thước 10 nm – 30 nm được chế tạo bằng phương pháp đồng kết tủa ion Fe^{3+} ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) và Fe^{2+} ($\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) bằng OH^- tại nhiệt độ phòng trong môi trường không khí. Trong các phản ứng, nồng độ của ion Fe^{2+} được thay đổi là 0,001; 0,002; 0,005; 0,01; 0,02; 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,25 M/l và nồng độ của ion Fe^{3+} được thay đổi tương ứng để sao cho tỷ phần mol $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ luôn được giữ không đổi bằng 2. Để tránh hiện tượng Fe^{2+} chuyển thành Fe^{3+} , dung dịch chứa các muối

này được nhỏ một ít HCl sao cho pH của dung dịch bằng 3 và thí nghiệm được thực hiện sao cho tác động của ánh sáng bên ngoài ở mức tối thiểu. Trong một thí nghiệm điển hình, lấy 3,98 g $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ và 10,82 g $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ hòa tan vào 200 ml nước cất 2 lần. Hòa tan 18 ml dung dịch NH_4OH 25 % vào 100 ml nước cất để thu được một dung dịch kiềm. Nhỏ dung dịch chứa muối sắt vào dung dịch kiềm để tạo kết tủa màu đen của hạt nano magnetite Fe_3O_4 . Sau phản ứng, hạt nano được rửa bằng nước cất và từ trường của một thanh nam châm 5 lần để loại bỏ các hóa chất còn dư ta được các hạt nano từ tính magnetite Fe_3O_4 .

Để thực hiện phép đo từ nhiệt, chúng tôi lấy mẫu với nồng độ tiền chất là 0,02 M/l dạng bột trộn với epoxy và để khô trong từ trường 1 T để tạo thành mẫu bột định hướng. Đường cong từ hoá cơ bản của mẫu này được đo ở các nhiệt độ khác nhau từ 150 K đến 400 K trong từ trường song song với từ trường dùng để định hướng mẫu. Kết quả được sử dụng để tính toán biến thiên entropy từ của mẫu.

Để phân tán hạt nano vào dung môi hữu cơ, chúng tôi lấy 0,5 g hạt nano từ tính chứa trong 20 ml nước khuấy mạnh với 10 ml axit oleic (9-Octadecenoic acid $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$, số đăng ký CAS: 112-80-1) trong thời gian 30 phút để tạo một lớp OA bao bọc quanh hạt nano thông qua tương tác của nhóm carboxyl của OA với bề mặt của hạt. Sau một thời gian khuấy các hạt nano từ tính sẽ chuyển từ pha nước sang OA làm cho OA ban đầu trong suốt trở nên có màu đen trong khi pha nước có chứa hạt nano có màu đen trở thành trong suốt vì không còn hạt nano nữa. Loại bỏ phần nước và rửa OA còn dư bằng n-hexane 5 lần sử dụng phương pháp tách từ để thu được hạt nano bao bọc bởi OA (NP-OA) phân tán trong 20 ml n-hexane.

Để bao bọc hạt nano bởi hai lớp chất hoạt hóa bề mặt, khuấy dung dịch có chứa hạt nano nói trên với 40 ml dung dịch có chứa 1 g natri dodecyl sulfate (natri lauryl sulfate $C_{12}H_{25}OSO_3Na$, số đăng ký CAS: 151-21-3) trong thời gian 2 h. Sau khi khuấy, hạt nano ở trong n-hexane sẽ chuyển sang nước. Loại bỏ n-hexane, rửa tách từ 5 lần bằng nước cất ta thu được hạt nano được bao bọc bởi hai lớp chất hoạt hóa bề mặt là OA và SDS (NP-OA-SDS) phân tán trong 20 ml nước. Để nhồi thuốc kháng sinh Cm lên hạt nano từ tính, 96 mg Cm được hòa tan trong 2,5 ml ethanol sau đó nhỏ thêm nước cất để thu được 10 ml. Đổ 10 ml dung dịch chứa Cm vào 20 ml dung dịch chứa NP-OA-SDS và khuấy đều bằng máy khuấy từ trong 15 h. Sau đó, thuốc kháng sinh còn dư được loại bỏ bằng tách từ và rửa bằng nước cất 5 lần. Kết quả cuối cùng là hạt nano từ tính bao bọc bởi hai lớp chất hoạt hóa bề mặt là OA và SDS đã được nhồi thuốc kháng sinh Cm (NP-Cm) phân tán trong 20 ml nước được giữ ở nhiệt độ 5 °C trước khi đưa ra sử dụng.

Cấu trúc của hạt nano từ tính được phân tích bằng máy nhiễu xạ tia X Bruker D5005, kích thước hạt được quan sát bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) JEOL JEM 1010. Tính chất từ được đo bằng từ kế mẫu rung (VSM) DMS 880. Phép phân tích nhiệt để xác định tỷ phần các chất hoạt hóa bề mặt và thuốc kháng sinh được đo bằng máy SDT 2960 TA. Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier có được từ máy đo Nicolet Impact 410 cho biết liên kết của chất hoạt hóa bề mặt lên bề mặt hạt nano từ tính.

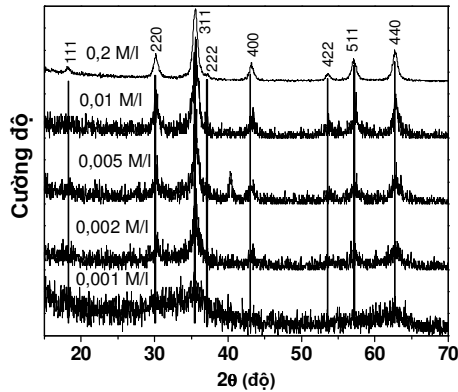
Để xác định khả năng ức chế sinh trưởng của thuốc kháng sinh lên vi khuẩn *E. coli* (chủng DH 5 α), đĩa thủy tinh có đường kính 10 cm chứa 20 ml môi trường đặc Luria-Bertani

(LB), với thành phần gồm 1 % trypton, 0,5 % dịch chiết nấm men, 1 % muối NaCl, và 1,6 % thạch, được dùng để cấy *E. coli* lên bề mặt. Sau đó, đĩa thạch LB được để khô ở nhiệt độ 37°C và được đục những lỗ nhỏ có đường kính khoảng 0,5 cm. Hạt nano chứa thuốc NP-Cm hòa tan trong nước được nhỏ vào những lỗ được đục sẵn. Thuốc kháng sinh sẽ khuếch tán từ trong lỗ ra xung quanh và ức chế sinh trưởng vi khuẩn *E. coli*. Để thuốc khuếch tán ra xung quanh, chúng tôi giữ đĩa thạch ở nhiệt độ từ 4°C đến 10°C trong thời gian 2 h, sau đó chúng tôi nâng nhiệt độ lên 37°C trong vài ngày để ủ cho vi khuẩn phát triển thành các đám khuẩn lạc. Nếu thuốc có tác dụng thì sau một thời gian, vi khuẩn sẽ không phát triển ở những vùng xung quanh lỗ thử. Ngược lại, nếu thuốc không tác dụng thì vi khuẩn vẫn phát triển như thường. Vùng vi khuẩn phát triển và vùng vi khuẩn không phát triển được có thể được nhận biết nhờ màu sắc ở các vùng đó không giống nhau. Bằng cách đo đường kính vòng tròn ức chế sinh trưởng của vi khuẩn xung quanh lỗ thử ta có thể xác định được khả năng kháng khuẩn của thuốc kháng sinh được mang bởi hạt nano và so sánh với thuốc kháng sinh đối chứng không có hạt nano. Việc xác định đường kính kháng khuẩn thông qua chụp ảnh và xử lý bằng phần mềm *Image J* [7].

3. Kết quả và thảo luận

3.1. Cấu trúc và hình thái học của hạt nano từ tính Fe_3O_4

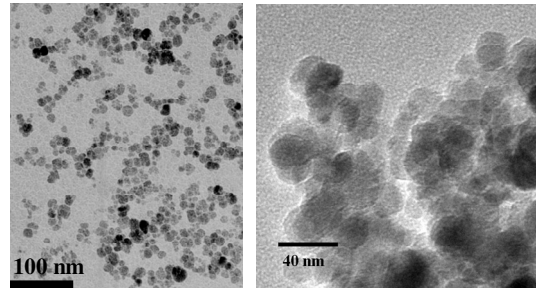
Kết quả nhiễu xạ tia X của hạt nano từ tính magnetite với một số nồng độ ion Fe^{2+} là 0,001, 0,002, 0,005, 0,01 và 0,2 M/l được cho trong hình 1. Các đỉnh nhiễu xạ của các mẫu này và



Hình 1. Kết quả nhiễu xạ tia X của hạt nano từ tính magnetite với nồng độ ion Fe^{2+} là 0,001, 0,002, 0,005, 0,01 và 0,2 M/l. Các đỉnh nhiễu xạ của các mẫu này trùng khớp với các đỉnh nhiễu xạ của mẫu chuẩn của Fe_3O_4 (số 1-1111) được thể hiện ở những thanh dọc.

của các mẫu với nồng độ khác tương tự nhau và trùng khớp với các đỉnh nhiễu xạ của mẫu Fe_3O_4 chuẩn (số 1-1111). Điều này cho thấy mẫu thu được đều có cấu trúc spinel đảo giống như các mẫu khối. Ngoài những đỉnh nhiễu xạ của magnetite, kết quả không cho thấy có nhiễu xạ của những pha lạ. Sự mở rộng của các đỉnh nhiễu xạ ở các mẫu có nồng độ thấp là kết quả của sự tồn tại các hạt có kích thước nm trong các mẫu này. Khi nồng độ tiền chất tăng, các đỉnh trở nên sắc nét và hẹp hơn. Từ độ rộng của đỉnh nhiễu xạ [8], kích thước hạt tính được là 0,5, 8,9, 9,4, 10,3, và 13,8 nm tương ứng với các nồng độ tiền chất như đã nói ở trên. Giá trị 0,5 nm đối với mẫu có nồng độ tiền chất 0,001 M/l chưa hẳn là giá trị thực của hạt nano mà có thể cho thấy mức độ tinh thể hóa của các hạt nano khi nồng độ tiền chất loãng rất thấp.

Cơ chế hình thành hạt nano từ tính trong quá trình đồng kết tủa được hiểu như sau [9]:

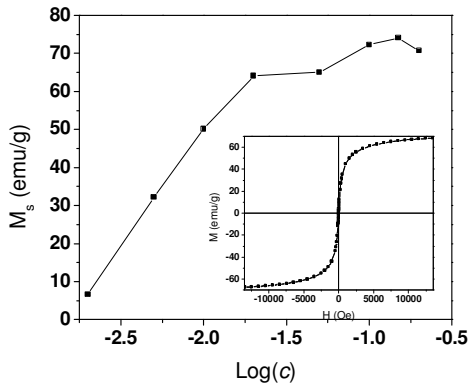


Hình 2. Ảnh hiển vi điện tử truyền qua của hạt nano từ tính magnetite khi nồng độ ion Fe^{2+} thay đổi. Hình trái nồng độ là 0,05 M/l; hình phải nồng độ là 0,25 M/l.

khi nồng độ của các ion của tiền chất tham gia phản ứng đạt đến một nồng độ quá bão hòa nhất định thì xuất hiện sự hình thành đột ngột của các mầm tinh thể. Các mầm tinh thể này hấp thu vật chất trong dung dịch liên tục để phát triển thành hạt nano hoặc/và kết tụ với nhau để tạo ra những hạt lớn hơn. Kích thước hạt nano trong các phản ứng đồng kết tủa phụ thuộc vào độ pH và nồng độ ion. Khi thay đổi nồng độ ion và cố định pH kích thước của hạt sẽ thay đổi từ nhỏ đến lớn khi nồng độ đi từ loãng đến đặc [10]. Các hạt nano có kích thước từ 10 nm đến 100 nm có thể tạo thành từ phương pháp này [11]. Ảnh hiển vi điện tử truyền qua của hạt nano từ tính magnetite khi nồng độ ion Fe^{2+} thay đổi được cho trên hình 2. Khi nồng độ tiền chất thấp sự khuếch tán của vật chất lên các mầm tinh thể sẽ nhỏ và kết quả là kích thước hạt sẽ nhỏ. Từ hình 2 chúng ta thấy kích thước trung bình của hạt nano khi nồng độ tiền chất 0,05 M/l là $10,0 \pm 2,8$ nm còn kích thước của hạt nano khi nồng độ 0,25 M/l là $28,6 \pm 6,2$ nm.

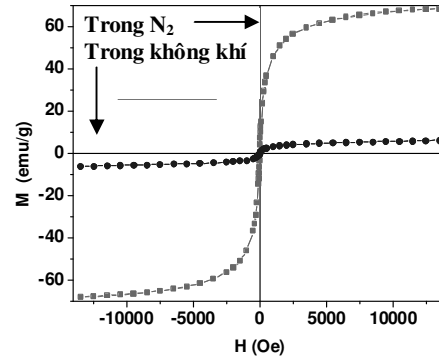
3.2. Từ tính của hạt nano

Sự phụ thuộc của từ độ (M) vào từ trường ngoài (H) của các mẫu cho thấy tính siêu thuận



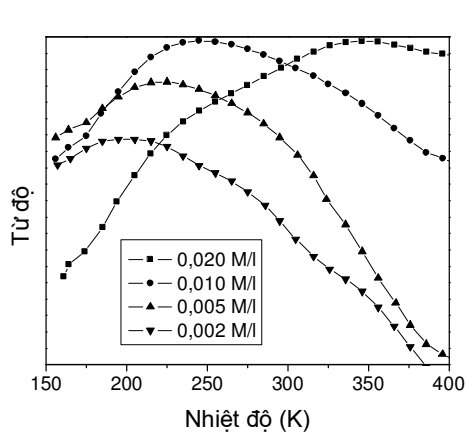
Hình 3. Sự phụ thuộc của từ độ bão hòa vào nồng độ tiền chất c . Hình nhỏ là đường cong từ hóa của mẫu có nồng độ tiền chất $c = 0,005$.

từ ở nhiệt độ phòng với từ độ bão hòa thay đổi từ 6 emu/g ở nồng độ loãng cho đến 74 emu/g ở nồng độ tiền chất đặc. Từ độ bão hòa M_s được xác định từ việc làm khớp với đường cong từ hóa ở vùng từ trường cao theo công thức gần bão hòa như sau: $M = M_s(1 - b/H^2)$, với H là từ trường ngoài, b là một thông số làm khớp [12]. Siêu thuận từ là một hiện tượng rất thú vị mà chỉ khi vật liệu sắt từ đạt đến kích thước nm mới có. Ở đó, chuyển động nhiệt đủ mạnh để có thể phá vỡ trật tự sắt từ. Mỗi một hạt nano lúc này giống như một nguyên tử trong trạng thái thuận từ nhưng với mômen từ lớn hơn nhiều mômen từ của một nguyên tử nên gọi là siêu thuận từ. Vật liệu có tính siêu thuận từ ở một nhiệt độ nào đó có từ độ bão hòa (M_s) tương đối cao và không có lực kháng từ, tức là, vật liệu hoàn toàn bị khử từ khi không có từ trường ngoài. Để biết vật liệu có tính siêu thuận từ hay không người ta phải xác định từ sự phụ thuộc của từ độ vào từ trường ngoài ở các nhiệt độ khác nhau $M(H)$. Sau đó so sánh đường cong $M(H/T)$ của các đường cong đó trong vùng



Hình 4. Đường cong từ hóa của mẫu có nồng độ tiền chất là 0,002 được chế tạo trong môi trường không khí và môi trường khí N_2 .

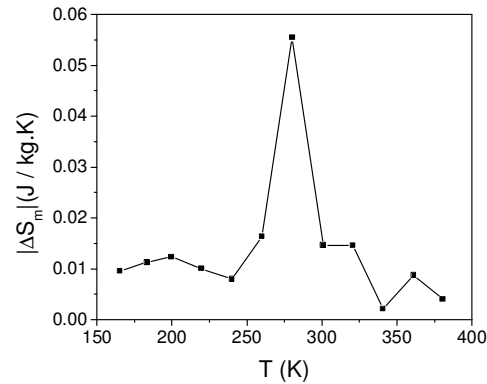
nhiệt độ mà vật liệu thể hiện tính siêu thuận từ. Nếu các đường cong $M(H/T)$ trùng nhau và không có lực kháng từ thì vật liệu là siêu thuận từ. Một cách khác để biết vật liệu ở trạng thái siêu thuận từ là đo đường cong từ độ phụ thuộc vào nhiệt độ $M(T)$ ở từ trường thấp khi được làm lạnh trong từ trường bằng không (ZFC) hoặc khác không (FC). Ở nhiệt độ thấp, vật liệu có tính sắt từ thì hai đường cong FC và ZFC tách rời nhau. Ở nhiệt độ cao, vật liệu có tính siêu thuận từ, hai đường cong đó trùng nhau. Nhiệt độ mà tại đó hai đường cong bắt đầu tách nhau, thông thường là đỉnh cực đại của đường cong ZFC, được gọi là nhiệt độ chuyển siêu thuận từ, T_B . Với kích thước vài đến vài chục nm, hạt nano magnetite là hạt đơn đômen. Quá trình quay của mômen từ do chuyển động nhiệt phải thắng được hàng rào năng lượng dị hướng từ tinh thể KV , trong đó K là dị hướng từ tinh thể bậc 1, V là thể tích của hạt nano từ tính. Nhiệt độ chuyển siêu thuận từ được xác định từ công thức Néel-Arrhenius: $\ln(\tau/\tau_0)k_B T_B = KV$ [13], trong đó k_B là hằng số Boltzman, T là nhiệt độ tuyệt đối, τ_0 là hằng số có giá trị khoảng $10^{-9} - 10^{-10}$, τ là thời gian hồi phục. Giá



Hình 5. Đường cong ZFC của các hạt nano từ tính với nồng độ tiền chất $c = 0,002, 0,005, 0,01, 0,02$.

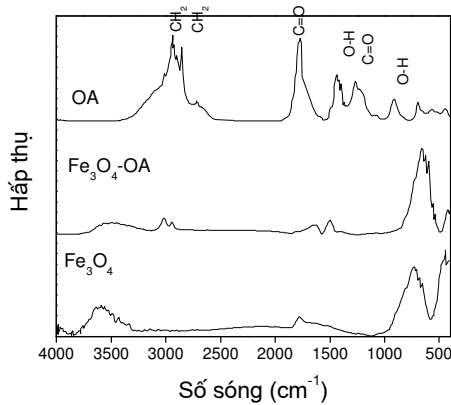
trị $\ln(\tau/\tau_0)$ dao động trong khoảng 22 – 25 (thường được lấy là 25) khi mà thời gian hồi phục τ có giá trị bằng thời gian của phép đo từ tính, thông thường khoảng 30 s. Về phải là năng lượng dị hướng từ tinh thể, về trái là một hằng số đại diện cho thời gian hồi phục của mômen từ nhân với năng lượng nhiệt. Với cùng một loại vật liệu thì T_B sẽ tỷ lệ với kích thước hạt nano, hạt càng lớn thì T_B càng lớn. Vật liệu siêu thuận từ là lý tưởng cho ứng dụng y sinh, tuy nhiên, vật liệu có tính chất giống siêu thuận từ, tức là về bản chất là chất sắt từ nhưng lực kháng từ rất nhỏ vẫn được sử dụng nhiều trong y sinh học [14].

Hình 3 cho thấy sự phụ thuộc của từ độ bão hòa vào nồng độ tiền chất. Khi nồng độ tiền chất loãng thì từ độ bão hòa rất thấp, đạt 6 emu/g đối với nồng độ tiền chất 0,001 M/l. Khi nồng độ tiền chất cao thì từ độ bão hòa cũng cao. Giá trị lớn nhất là 74 emu/g đạt được khi nồng độ tiền chất là 0,01 M/l. Hình nhỏ ở hình 3 cho biết dáng điệu của một đường cong $M(H)$ với nồng độ tiền chất là 0,005 M/l. Hình này



Hình 6. Biến thiên entropy từ cực đại của mẫu được tạo thành từ hạt nano từ tính phân tán trong epoxy. Từ trường đặt vào mẫu song song với từ trường (1 T) đặt vào khi epoxy bị cô đặc.

cho thấy vật liệu không có lực kháng từ. Các giá trị của từ độ bão hòa nhỏ hơn giá trị của từ độ khối vào khoảng 95 emu/g là do ở kích thước nhỏ các nguyên tử trên bề mặt có từ tính yếu chiếm tỷ phần đáng kể. Từ tính yếu của các nguyên tử trên bề mặt có thể là do sự ôxi hóa trong quá trình phản ứng. Để khẳng định điều này, chúng tôi tiến hành chế tạo mẫu với nồng độ tiền chất 0,001 M/l trong môi trường khí nitơ N_2 . Kết quả là từ độ bão hòa tăng lên đáng kể. Nếu được chế tạo trong không khí, hạt nano từ chỉ có M_s là 6 emu/g thì khi được chế tạo trong N_2 thì M_s đạt đến 64 emu/g (hình 4). Điều này khẳng định môi trường rất quan trọng đối với từ tính của hạt nano khi nồng độ tiền chất thấp. Tuy nhiên, với nồng độ tiền chất cao, M_s không khác biệt nhiều khi được chế tạo ở hai môi trường khác nhau. Hình 5 là các đường cong ZFC của một số mẫu với nồng độ tiền chất thấp. Nhiệt độ T_B rút từ cực đại của đường cong ZFC là 205 K, 225 K, 245 K, và 350 K với nồng độ tiền chất là 0,002, 0,005, 0,01, và 0,02 M/l. Kết quả này một lần nữa khẳng định nồng



Hình 7. Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier của hạt nano từ tính Fe_3O_4 (dưới), hạt nano từ tính bao bọc bởi axit oleic (giữa), và axit oleic tinh khiết (trên).

độ tiền chất cao ảnh hưởng đến kích thước hạt và do đó làm tăng nhiệt độ chuyển siêu thuận từ.

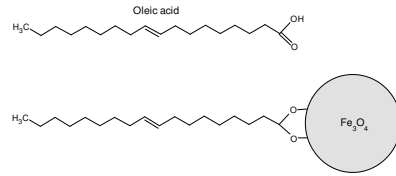
Để tính được biến thiên entropy từ đoạn nhiệt của mẫu bột định hướng, chúng tôi đo một loạt các đường cong từ hóa ban đầu của mẫu ở nhiệt độ biến thiên từ 150 K đến 400 K và sử dụng công thức [15]:

$$\Delta S_m(T, \Delta H) = \int_0^{H_{\max}} \left. \frac{\partial M(T, H)}{\partial T} \right|_H dH \quad (1)$$

trong đó $H_{\max}$ là từ trường ngoài lớn nhất đặt vào mẫu. Trong các phép đo của chúng tôi, từ trường này đạt 13,5 kOe. Thông thường, từ trường biến đổi không liên tục mà theo những đại lượng rời rạc nên biến thiên entropy từ đoạn nhiệt được xác định như sau:

$$\Delta S_m = \sum \frac{M_i - M_{i+1}}{T_i - T_{i+1}} \Delta H \quad (2)$$

trong đó M_i và M_{i+1} là các giá trị từ độ tại các nhiệt độ tương ứng là T_i và T_{i+1} với biến thiên từ trường ΔH . Giá trị của biến thiên entropy của

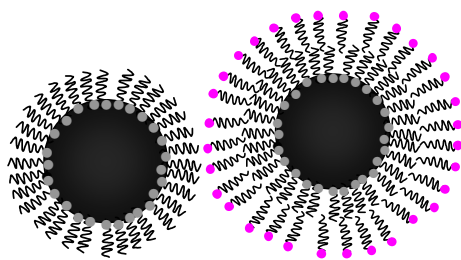


Hình 8. Sơ đồ mô tả liên kết giữa hạt nano từ tính với axit oleic. Nhóm carboxyl của OA gắn kết với bề mặt hạt nano để lại phần đuôi hydrocarbon hướng ra ngoài.

mẫu với nồng độ tiền chất là 0,01 M/l được cho trong hình 6. Giá trị cực đại 0,055 J/kg.K đạt được ở nhiệt độ 280 K. Giá trị này thấp hơn rất nhiều giá trị biến thiên entropy từ của các vật liệu khác như là các vật liệu perovskite [16] hoặc băng từ nano tinh thể [17]. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng mẫu của chúng tôi là mẫu bột định hướng với tỷ phần hạt nano từ tính/epoxy = 1/15. Như vậy, giá trị biến thiên entropy cực đại của hạt nano tinh thể sẽ là 0,825 J/kg.K, giá trị này có thể so sánh được với giá trị của hệ mẫu ferrite $\text{Ni}_{1-x}\text{Zn}_x\text{Fe}_2\text{O}_4$ [18]. Một đặc điểm đáng lưu ý là giá trị biến thiên entropy từ cực đại lớn nhất ở gần nhiệt độ phòng và tương đối sắc nét nên có thể có những ứng dụng trong tương lai.

3.3. Phân tán hạt nano trong dung môi và chế tạo phức hệ hạt nano-thuốc kháng sinh

Hạt nano từ tính sau khi được chế tạo chưa là chất lỏng từ ổn định. Muốn tạo được một hệ phân tán ổn định (chất lỏng từ), bề mặt hạt nano từ tính cần được bao bọc bằng các chất hoạt hóa bề mặt. Axit oleic được sử dụng làm chất ổn định để hạt nano phân tán trong dung môi không phân cực là n-hexane. Hình 7 là phép đo hồng ngoại khai triển Fourier (FTIR) của hạt nano từ tính bao bọc OA và so sánh với phép đo tiến hành trên hạt nano không bao bọc và OA tinh khiết. Phổ hấp thụ hồng ngoại của OA tinh



Hình 9. Sơ đồ mô tả hạt nano từ tính được bao bọc bởi một lớp (hình trái) và hai lớp (hình phải) chất hoạt hóa bề mặt. Nếu hạt nano chỉ được một lớp OA bao bọc, chúng sẽ có tính ưa dầu nên có thể phân tán trong n-hexane. Nếu hạt nano được hai lớp chất hoạt hóa bề mặt bao bọc, một lớp OA bên trong và một lớp SDS ở bên ngoài, chúng sẽ có tính ưa nước nên có thể phân tán trong nước. Khoảng giữa hai lớp OA và SDS là khoảng trống thân dầu, ở đó, các thuốc thân dầu như Chloramphenicol có thể khu trú.

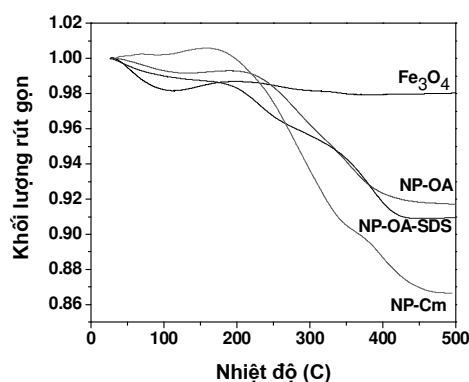
khuyết cho thấy các đỉnh hấp thụ tương ứng với các dao động của nhóm C=O ở 1707 cm^{-1} và 1280 cm^{-1} ; của nhóm O-H ở 3000 cm^{-1} (đỉnh rộng), 1460 cm^{-1} (dao động trong mặt phẳng) và 910 cm^{-1} (dao động ngoài mặt phẳng); của nhóm CH₂ ở 2932 cm^{-1} và 2861 cm^{-1} . Phổ hồng ngoại của hạt nano có bao bọc OA thì ngoài các đỉnh hấp thụ đặc trưng cho Fe₃O₄ thì thấy tồn tại hai đỉnh hấp thụ đặc trưng cho dao động của nhóm CH₂. Các dao động của các nhóm C=O và O-H đều không thấy xuất hiện. Điều này cho thấy nhóm carboxyl của OA đã biến mất vì phân tử OA đã tạo liên kết hóa học với bề mặt hạt nano từ tính [6] (hình 8). Như vậy, đầu phân cực của OA đã liên kết với hạt nano và đuôi không phân cực hướng vào dung môi n-hexane. Dựa vào hàm lượng OA trong mẫu Fe₃O₄ bao phủ bởi OA với giả thiết chỉ có một lớp phân tử OA bao xung quanh hạt nano và kích thước trung bình của các hạt nano Fe₃O₄ đã được xác định từ phép đo ảnh hiển vi điện tử truyền qua chúng ta có thể đánh giá diện tích bề mặt hạt nano chiếm bởi mỗi phân tử OA theo công thức:

$$s = \frac{6(1-c)M}{cD\rho N} 10^{24} \quad (3)$$

với s là diện tích chiếm bởi mỗi phân tử OA (nm^2), c là hàm lượng OA trong mẫu ($c = 8\%$ khối lượng), M là khối lượng của một mol OA ($M = 282,5\text{ g/mol}$), D là đường kính trung bình của các hạt nano Fe₃O₄ (20 nm), ρ là khối lượng riêng của Fe₃O₄ ($\rho = 5180\text{ kg/m}^3$), N là số Avogadro. Kết quả tính được $s = 0,31\text{ nm}^2$ kết quả này khá phù hợp với các kết quả đã công bố [19] $s = 0,28\text{ nm}^2$, chứng tỏ các hạt Fe₃O₄ được bao phủ bởi chỉ một lớp OA. Sau khi bao học thêm một lớp SDS, các hạt nano từ tính sẽ được bao phủ bởi hai lớp phân tử gồm OA và SDS như hình 9.

Phép đo phân tích nhiệt ở vùng nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến 500°C với tốc độ gia nhiệt là 20°C/phút được cho trong hình 10. Trong hình đó, trục tung là tỷ lệ khối lượng mẫu ở các nhiệt độ khác nhau so với khối lượng mẫu ở nhiệt độ phòng. Trên đồ thị ta thấy tất cả các mẫu dù đã được sấy khô nhưng vẫn có độ ẩm nhất định thể hiện ở sự suy giảm khoảng 2% khối lượng ngay tại nhiệt độ dưới 100°C . Đối với mẫu Fe₃O₄ ngoài sự suy giảm khối lượng này thì không còn sự suy giảm nào khác trong toàn dải nhiệt độ được khảo sát, điều này là dễ hiểu bởi vì Fe₃O₄ có nhiệt độ sôi cao hơn nhiều so với dải nhiệt độ khảo sát.

Đối với mẫu Fe₃O₄ bao phủ bởi OA có sự suy giảm khoảng 7% khối lượng ở nhiệt độ khoảng 300°C trong vùng nhiệt độ từ 220°C đến 420°C . Trong khi đó theo các kết quả đã công bố thì OA bay hơi mạnh ở nhiệt độ khoảng 250°C trong dải nhiệt độ từ 150°C đến 400°C [6]. Kết quả này không những cho phép kết luận về sự có mặt OA trong mẫu mà còn cho phép kết luận rằng đã có sự liên kết giữa OA với bề mặt hạt nano làm cho OA khó bay hơi hơn.



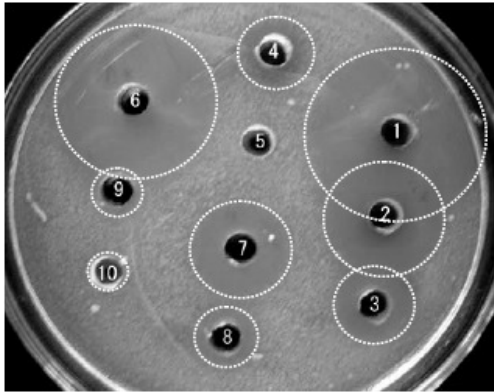
Hình 10. Khối lượng của hạt nano Fe_3O_4 , NP-OA, NP-OA-SDS, và NP-Cm ở các nhiệt độ khác nhau.

Đối với mẫu Fe_3O_4 bao phủ bởi lớp chất hoạt hóa bề mặt kép NP-OA-SDS ta thấy ngoài sự suy giảm khối lượng do độ ẩm của mẫu còn có thêm hai sự suy giảm khối lượng khác. Thứ nhất đó là sự suy giảm khoảng 3 % khối lượng xảy ra trong dải nhiệt độ từ 180°C đến 300°C. Sự suy giảm này chủ yếu là do OA bay hơi mặc dù cũng có một phần SDS bay hơi trong dải nhiệt độ này. Thứ hai đó là sự suy giảm khoảng 5 % khối lượng chủ yếu là do SDS bay hơi xảy ra trong dải nhiệt độ từ 300 °C đến 420 °C. Hình 10 cũng cho thấy sự mất mát khối lượng của hạt nano bọc bởi hai lớp chất hoạt hóa bề mặt và được nhồi thuốc kháng sinh Cm. So sánh với sự suy giảm khối lượng của hạt nano NP-OA-SDS không nhồi thuốc, hạt nano NP-Cm giảm khối lượng nhiều hơn, sự khác biệt giữa hai mẫu này là 3 % khối lượng chính là do sự có mặt của thuốc kháng Cm bay hơi ở nhiệt độ cao. Điều đó cho thấy tỷ phần khối lượng thuốc Cm/NP-Cm là 3 %. Bản chất của quá trình nhồi thuốc kháng sinh là nhờ hiện tượng thân dầu của phân tử thuốc Cm. So với một số loại kháng sinh khác như ampicilin,

cephalosporin, thì Cm có tính thân dầu cao hơn. Trong quá trình khuấy với hạt NP-OA-SDS, phân tử thuốc kháng sinh không ưa nước sẽ khu trú vào khoảng không gian giữa hai lớp chất hoạt hóa bề mặt. Phức hệ NP-Cm có từ tính suy giảm khoảng 10 % so với từ tính của hạt nano không bao bọc. Sự suy giảm này rất nhỏ so với nhiều phương pháp khác, ở đó từ độ suy giảm trên 50 %.

3.4. Ước chế sinh trưởng vi khuẩn *E. Coli* của phức hệ NP-Cm

Để tìm hiểu khả năng giải thuốc của phức hệ NP-Cm, chúng tôi tiến hành nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc kháng sinh trong phức hệ nói trên lên quá trình phát triển của vi khuẩn *E. coli* cấy trên đĩa thạch. Hình 11 là ảnh chụp đĩa thạch được cấy vi khuẩn *E. coli* sau 14 h nhỏ thuốc kháng sinh Cm và phức hệ NP-Cm vào các lỗ được đục trên đĩa thạch. Các lỗ được đánh số từ 1 đến 5 là các lỗ được nhỏ 50 μl NP-Cm với nồng độ NP-Cm tương ứng là 200, 40, 20, 10 và 5 $\mu\text{g/ml}$. Các lỗ được đánh số từ 6 đến 10 là các lỗ được nhỏ 50 μl nước có chứa thuốc kháng sinh đối chứng Cm tương ứng là 200, 40, 20, 10 và 5 $\mu\text{g/ml}$. Hình tròn được đánh dấu cho thấy vùng kháng khuẩn do thuốc kháng sinh có tác dụng. Ở bên ngoài hình tròn, các vùng có màu sáng và đục hơn là những vùng mà vi khuẩn phát triển thành các đám khuẩn lạc. Ở bên trong, các vùng có màu sẫm và trong suốt hơn là những vùng mà vi khuẩn không thể phát triển được. Điều thú vị ở chỗ, nếu ta so sánh từng cặp lỗ: 1-6, 2-7, 3-8, 4-9, 5-10 thì sau 14 h, đường kính hình tròn kháng khuẩn của phức hệ NP-Cm luôn lớn hơn đường kính hình tròn kháng khuẩn của thuốc Cm đối chứng mặc dù lượng thuốc kháng sinh Cm trong phức hệ NP-Cm thấp hơn nhiều so với lượng thuốc kháng sinh đối chứng. Sở dĩ chúng tôi không thể



Hình 11. Đường kính của vòng kháng khuẩn của các lỗ có chứa phức hệ NP-Cm và Cm đối chứng sau 14 h ủ. Các lỗ được đánh số từ 1 đến 5 là các lỗ chứa 5 μm dung dịch có phức hệ NP-Cm với nồng độ tương ứng là 200, 40, 20, 10, và 5 μg/ml. Các lỗ được đánh số từ 6 đến 10 là các lỗ chứa 5 μm dung dịch có thuốc kháng sinh Cm với nồng độ tương ứng là 200, 40, 20, 10, và 5 μg/ml để đối chứng. Vòng kháng khuẩn được đánh dấu bởi các hình tròn màu trắng phân tách vùng kháng khuẩn bên trong và vùng vi khuẩn có thể phát triển ở bên ngoài.

đo được thời gian ngắn hơn 14 h vì phải có một thời gian đủ dài để thuốc kháng sinh khuếch tán ra xung quanh. Sự khuếch tán của thuốc Cm đối chứng dễ dàng được hình dung nhưng sự khuếch tán của thuốc kháng sinh Cm trong phức hệ NP-Cm thì phức tạp hơn. Tuy nhiên, sự khuếch tán xảy ra trong cả hai trường hợp đều do sự chênh lệch nồng độ Cm giữa vùng có nồng độ Cm cao và những vùng có nồng độ Cm thấp ở xung quanh. Sự khuếch tán này phụ thuộc vào sự chênh lệch nồng độ, độ nhớt của môi trường, khoảng cách, thời gian và nhiệt độ. Mật độ dòng khuếch tán J được cho bởi công thức sau:

$$J = D \cdot A \cdot \Delta C / \Delta x \quad (4)$$

trong đó D là hệ số khuếch tán, A là diện tích bề mặt tiếp xúc, ΔC là sự chênh lệch nồng độ

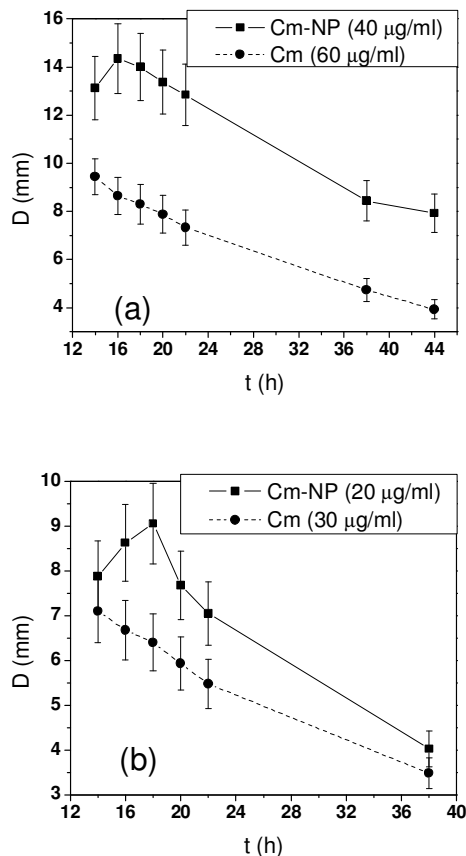
thuốc kháng sinh ở hai vị trí cách nhau một khoảng Δx . Hệ số khuếch tán D có liên quan đến nhiệt độ T và độ nhớt của môi trường η theo công thức Stokes-Einstein:

$$D \cdot \eta = k_B T / 6\pi R \quad (5)$$

với k_B là hằng số Boltzman, R là bán kính của phân tử thuốc kháng sinh. Điều này có nghĩa là nếu nhiệt độ tăng thì mật độ dòng khuếch tán tăng lên theo nhiệt độ thông qua sự phụ thuộc tuyến tính của hệ số khuếch tán vào nhiệt độ và sự phụ thuộc phi tuyến của độ nhớt của môi trường vào nhiệt độ. Khi bảo quản phức hệ NP-Cm ở nhiệt độ gần nhiệt độ đóng băng của nước, sự khuếch tán của Cm từ chỗ có nồng độ cao đến chỗ nồng độ thấp bị hạn chế vì lúc đó độ nhớt của môi trường rất lớn. Khi được sử dụng làm thí nghiệm ở 37°C thì quá trình khuếch tán gia tăng mạnh hơn và làm cho thuốc có tác dụng ra xung quanh. Phép kiểm tra ảnh hưởng của nước đến quá trình phát triển của vi khuẩn cho thấy nước không ảnh hưởng đến quá trình phát triển của vi khuẩn. Điều này có nghĩa là thuốc kháng sinh được mang trong phức hệ NP-Cm có tác dụng ức chế vi khuẩn mạnh hơn thuốc kháng sinh đối chứng sau 14 h. Thuốc kháng sinh Cm tinh khiết khi tan trong nước rất dễ bị thủy phân làm mất hoạt tính sau một thời gian dài. Thuốc kháng sinh trong phức hệ NP-Cm được bảo vệ bởi các lớp chất hoạt hóa bề mặt nên sẽ khó bị thủy phân hơn trong môi trường nước.

Để tìm hiểu sâu hơn quá trình tác dụng của thuốc kháng sinh trong hai trường hợp trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu quá trình ức chế sinh trưởng của vi khuẩn theo thời gian.

Quá trình khuếch tán của thuốc phụ thuộc vào thời gian theo định luật Fick:



Hình 12. Đường kính của vòng kháng khuẩn của các lỗ chứa NP-Cm và Cm đối chứng theo thời gian với nồng độ thuốc kháng sinh cao (trên) và thấp (dưới).

$$C(x,t) = C(0,0) \operatorname{erfc}(x/\sqrt{4Dt}) \quad (6)$$

với $C(x,t)$ là nồng độ thuốc tại thời điểm t cách nguồn khuếch tán khoảng cách x . Điều này có nghĩa là, với thời gian đủ dài thì thuốc kháng sinh sẽ khuếch tán ra khắp bề mặt đĩa thạch và như thế vi khuẩn sẽ không thể sinh trưởng được ở bất kỳ vị trí nào trên đĩa thạch. Tuy nhiên, quá trình ức chế sinh trưởng của vi khuẩn bởi thuốc kháng sinh bị hạn chế bởi hai yếu tố là nồng độ phải đủ cao hơn một ngưỡng nhất định và thời gian tác dụng phải đủ lâu. Chúng tôi tiến hành

nghiên cứu quá trình ức chế sinh trưởng theo thời gian với hai nồng độ khác nhau: cặp lỗ số 2-7 (thí nghiệm A, nồng độ cao) và cặp lỗ số 3-8 (thí nghiệm B, nồng độ thấp). Trong thí nghiệm trước, lỗ số 2 và 3 được nhỏ 50 µl dung dịch có chứa NP-Cm với nồng độ là 40 và 20 µg/ml. Lỗ số 7 và 8 được nhỏ 50 µl dung dịch có chứa Cm với nồng độ là 40 và 20 µg/ml. Ở thí nghiệm trước (hình 11), chúng ta thấy đường kính kháng khuẩn của lỗ số 2 luôn lớn hơn lỗ số 7 và đường kính của lỗ số 3 luôn lớn hơn lỗ số 8. Chúng tôi muốn sau 14 h đường kính của hai lỗ phải bằng nhau nên tăng nồng độ thuốc Cm ở lỗ số 7 và 8 trong thí nghiệm theo thời gian tương ứng là 60 và 30 µg/ml rồi so sánh với lỗ 2 và 3 với nồng độ NP-Cm giữ nguyên như cũ. Hình 12 là kết quả của sự phụ thuộc của đường kính vòng kháng khuẩn theo thời gian. Chúng ta có thể thấy sau 14 h đường kính vòng kháng khuẩn của hai lỗ chứa NP-Cm gần nhau hơn nhưng chúng vẫn luôn lớn hơn đường kính vòng kháng khuẩn của các lỗ có thuốc Cm đối chứng suy giảm liên tục theo thời gian trong khi đường kính vòng kháng khuẩn của NP-Cm đạt một cực đại sau đó mới suy giảm. Về nguyên tắc, theo định luật Fick thì đường kính vòng kháng khuẩn phải luôn tăng theo thời gian vì nồng độ tỷ lệ với thời gian khuếch tán. Tuy nhiên chúng ta thấy đường kính vòng kháng khuẩn của các lỗ chứa NP-Cm chỉ tăng đến một giá trị nào đó rồi suy giảm. Đường kính vòng kháng khuẩn của các lỗ chứa NP-Cm đạt cực đại trong khoảng thời gian từ 16 h đến 18 h sau khi cấy. Như trên đã lưu ý, giá trị cực đại này là do sự cạnh tranh giữa quá trình khuếch tán tăng theo thời gian nhưng quá trình phân huỷ của thuốc kháng sinh cũng tăng theo thời gian. Chúng ta không thấy cực đại của

đường kính của vòng kháng khuẩn của các lỗ chứa thuốc Cm đối chứng vì có thể cực đại đó xảy ra ở thời điểm trước 14 h. Ở thí nghiệm A, đường kính vòng kháng khuẩn của lỗ có thuốc Cm đối chứng sau 14 h bằng đường kính vòng kháng khuẩn của lỗ có chứa NP-Cm sau 36 h. Lưu ý rằng nồng độ Cm trong lỗ có NP-Cm thấp hơn hàng chục lần nồng độ Cm trong các lỗ có Cm đối chứng. Như vậy ức chế sinh trưởng của vi khuẩn của thuốc kháng sinh mang bởi hạt nano có tác dụng hơn ức chế sinh trưởng của thuốc kháng sinh đối chứng lên rất nhiều lần. Điều này được giải thích là do khi ở trong nước, Cm bị thủy phân làm mất một phần lớn hoạt tính rất nhanh. Khi ở trong phức hệ NP-Cm, thuốc kháng sinh được bảo vệ bởi các phân tử chất hoạt hóa bề mặt nên có tác dụng kéo dài hơn thuốc kháng sinh không được bảo vệ. Kết quả này tương tự với nhiều kết quả kéo dài thời gian tác dụng của thuốc bằng các phương pháp bao bọc khác [20].

4. Kết luận

Chúng tôi đã chế tạo được các hạt nano từ tính Fe_3O_4 với kích thước có thể thay đổi và phân tán chúng trong dung môi hữu cơ hoặc nước để tạo ra các chất lỏng từ tính. Các hạt nano từ tính có từ độ bão hòa đạt đến 74 emu/g và biến thiên entropy từ cực đại đạt đến 0,825 J/kg.K. Hạt nano từ tính còn được sử dụng để mang thuốc kháng sinh Chloramphenicol với tỷ phần nhồi thuốc là 3 % khối lượng. Nghiên cứu ức chế kháng sinh lên vi khuẩn *E. coli* cho thấy thuốc được mang bởi các hạt nano có tác dụng kéo dài hơn nhiều lần so với thuốc đối chứng. Nghiên cứu này có ưu điểm là hệ thuốc và hạt nano có từ tính rất cao.

Lời cảm ơn

Công trình này được sự giúp đỡ về tài chính từ Đề tài QT-07-10 của Đại học Quốc gia Hà Nội và Đề tài 406006 của Chương trình nghiên cứu cơ bản cấp nhà nước.

Tài liệu tham khảo

- [1] S. Yean, L. Cong, C. T. Yavuz, J. T. Mayo, W. W. Yu, A.T. Kan, V. L. Colvin, M. B. Tomson, Effect of magnetite particle size on adsorption and desorption of arsenite and arsenate, *J. Mater. Res.* 20 (2005) 3255.
- [2] I. Safarik, M. Safarikova, Magnetic techniques for the isolation and purification of proteins and peptides, *Biomag. Res. Tech.* (2004): www.biomagres.com/content/2/1/7
- [3] D.L. Leslie-Pelecky, V. Labhasetwar, R.H. Kraus, Jr., *Nanobiomagnetism*, in *Advanced Magnetic Nanostructures*, edited by D.J. Sellmyer and R.S. Skomski, Kluwer, New York, 2005.
- [4] Q.A. Pankhurst, J. Connolly, S.K. Jones, and J. Dobson, Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 36 (2003) R167.
- [5] C. Alexiou, W. Arnold, R.J. Klein, F.G. Parak, P. Hulin, C. Bergemann, W. Erhardt, S. Wagenpfeil, and A.S. Lubbe, Distribution of Mitoxantrone after magnetic drug targeting: fluorescence microscopic investigations on VX2 squamous cell Carcinoma cells, *Cancer Res.* 60 (2000) 6641.
- [6] T.K. Jain, M.A. Morales, S.K. Sahoo, D.L. Leslie-Pelecky, V. Labhasetwar, Iron-oxide nanoparticles for sustained delivery of anticancer agents, *Molecular Pharmaceutics* 2 (2005) 194.
- [7] <http://rsb.info.nih.gov/ij/>
- [8] B.E. Warren, *X-ray diffraction*, Addison-Wesley, Mineola NY, 1990.
- [9] P. Tartaj, M. P. Morales, S. Veintemillas-Verdaguer, T. Gonzalez-Carreno, C.J. Serna, The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 36 (2003) R182.

- [10] J.P. Jolivet, *Metal Oxide Chemistry and Synthesis: From Solutions to Solid State*, Wiley, New York, 2000.
- [11] I.J. Bruce, J. Taylor, M. Todd, M.J. Davies, E. Borioni, C. Sangregorio, T. Sen, Synthesis, characterization and application of silica-magnetic nanocomposites, *J. Magn. Magn. Mater.* 284 (2004) 145.
- [12] S. Chikazumi, *Physics of Ferromagnetism*, Clarendon Press, Oxford, 1997.
- [13] Y.P. He, S.Q. Wang, C.R. Li, Y.M. Miao, Z.Y. Wu, B.S. Zou, Synthesis and characterization of functionalized silica-coated Fe_3O_4 superparamagnetic nanocrystals for biological applications, *J. Phys. D: Appl. Phys.* 38 (2005) 1342.
- [14] I.J. Bruce, T. Sen, Surface Modification of Magnetic Nanoparticles with Alkoxysilanes and Their Application in Magnetic Bioseparations, *Langmuir* 21 (2005) 7029.
- [15] L. Neel, Propriétés magnétiques des ferrites: ferrimagnétisme et antiferromagnétisme, *Ann. de Phys.* 3 (1948) 137.
- [16] N. Chau, D.T. Hanh, N.D. Tho, N.H. Luong, Large magnetocaloric effect around room temperature in $\text{La}_{0.7}\text{Ca}_{0.3-x}\text{Pb}_x\text{MnO}_3$ perovskites, *J. Magn. Magn. Mater.* 303 (2006) e335.
- [17] N. Chau, P.Q. Thanh, N.Q. Hoa, N.D. The existence of giant magnetocaloric effect and laminar structure in $\text{Fe}_{73.5-x}\text{Cr}_x\text{Si}_{13.5}\text{B}_9\text{Nb}_3\text{Cu}_1$, *J. Magn. Magn. Mater.* 304 (2006) 36.
- [18] N. Chau, N.K. Thuan, N.H. Luong, N.H. Hai, D.L. Minh, Effects of Zn Content on the Magnetic and Magnetocaloric Properties of Ni-Zn Ferrites, to be published.
- [19] Liliana Patricia Ramirez Rios, Superpara- and paramagnetic polymer colloids by miniemulsion processes, Luận án tiến sỹ, Viện Max-Planck, 2004.
- [20] K.J. Whittlesey, L.D. Shea, Delivery system for small drugs, proteins, and DNA: the neuroscience/biomaterials interface, *Experimental Neurology* 190 (2004) 1.

Inhibitory effect of Chloramphenicol on bacteria by loading it on magnetic nanoparticles

Nguyen Hoang Hai¹, Can Van Thach¹, Nguyen Hoang Luong¹, Nguyen Chau¹,
Khuat Thi Thu Nga², Nguyen Thi Van Anh², Phan Tuan Nghia²

¹ Center for Materials Science, Faculty of Physics, College of Science,
Vietnam National University, Hanoi, 334 Nguyen Trai, Hanoi, Vietnam

² Center for Life Science, Faculty of Biology, College of Science,
Vietnam National University, Hanoi, 334 Nguyen Trai, Hanoi, Vietnam

Magnetic nanoparticles Fe_3O_4 prepared by coprecipitation method have particle size from 10 to 30 nm, superparamagnetic behavior with the saturation magnetization up to 74 emu/g. Magnetic entropy change reached 0.825 J/kg.K at room temperature region. The nanoparticles were coated by a double layer of surfactants oleic acid and natri dodecyl sulfate. Antibiotics Chloramphenicol (3 wt. %) was loaded to the hydrophobic space between the two layers of surfactants to create a complexe particle-drug. The inhibitory effect of the antibiotics on *Escherichia coli* showed an extension of the inhibitory effect of the drug loaded on the nanoparticles.