

NGHIÊN CỨU PHÂN PHỐI CÓ ĐÍCH DƯỢC PHẨM NANO BẰNG LỰC NHIỆT ĐỘNG TỔNG QUÁT TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC CỬU LONG

VŨ BÁ DŨNG^{1*}

Tóm tắt

Nhóm các nhà khoa học tại Đại học Cửu Long đang nghiên cứu phát triển ứng dụng lực nhiệt động tổng quát vào quá trình vận chuyển và tập trung dược phẩm nano (nano bạc và nano vàng) đến đích chính xác trong cơ thể con người. Kết quả cho thấy:

i) Dưới tác động của lực nhiệt động tổng quát các hạt nano dược phẩm có thể tự động di chuyển đến các vị trí xác định cần thiết trong cơ thể. Dưới sự tác động của lực nhiệt động tổng quát các hạt dược phẩm nano có thể tập trung và gắn chặt với các tổ chức cơ thể hoặc tế bào mà nó di chuyển tới với khoảng thời gian tùy ý có thể điều khiển được.

ii) Một phương pháp mới để phân phối có đích các dược phẩm nano trong cơ thể được đề xuất như sau: làm cho nhiệt độ của các tổ chức nào đó nhỏ hơn nhiệt độ các vùng khác trong cơ thể (37°C), thì các hạt nano dược phẩm sẽ tự động di chuyển đến và gắn chặt vào các tổ chức đó cho đến khi nhiệt độ tại đây được làm cân bằng trở lại bằng với nhiệt độ cơ thể.

Từ khoá: Lực nhiệt động tổng quát; Phân phối dược phẩm nano có đích; Hạt nano bạc; Hạt nano vàng.

Abstract

Scientists of University of Cuu Long study to developing the application of general thermophoretic forces in the process of transmitting and concentrating nanodrugs (nano silver and nano gold) to the specific site of the body. The results show that:

i) The action of general thermophoretic force on the nano drugs in the air and the blood make they can be transported body and concentrated on the cells and organs of the body;

ii) A new method of the targeted nanodrug delivery is proposed: making the temperature of an organ is lower than the temperature of the other place in the body (37°C), the nano drug particles transport automatically to the organ and concentrates on here.

Keywords: General thermophoretic force; Targeted nanodrug delivery; Nano-silver; Nano-gold.

¹ Trường Đại học Cửu Long

* Người chịu trách nhiệm về bài viết: Vũ Bá Dũng

1. Mở Đầu

Một trong các chủ đề của cuộc cách mạng công nghiệp lần thứ tư (Công nghiệp 4.0) là công nghệ nano và công nghệ robot nano. Công nghệ nano, y học nano và dược phẩm nano có thể đem lại một cách mạng y học và công tác chăm sóc sức khỏe con người. Công nghệ nano đã có nhiều bước tiến vượt bậc trong nghiên cứu phát triển thuốc mới, dược phẩm nano đã cho thấy những ưu thế vượt trội so với các dạng bào chế thông thường qua việc nâng cao hiệu quả và an toàn. Khả năng lưu thông dược chất nano trong hệ tuần hoàn là một trong những yếu tố quan trọng góp phần tạo ra hiệu quả điều trị. Các dược phẩm nano có ưu điểm vượt trội là có thể ngấm sâu vào các tổ chức và tế bào của cơ thể để tác dụng trúng đích [1-3].

Nano bạc (nano-Ag) bao gồm các hạt bạc có kích thước nano, khoảng từ 8-140 nm. Các hạt nano-Ag có diện tích mặt rất lớn giúp gia tăng tiếp xúc của chúng với vi khuẩn hoặc nấm vì thế cho hiệu quả diệt khuẩn ngay khi tiếp xúc. Nhờ có cấu trúc đặc thù của nano-Ag mà nó có nhiều ưu điểm: khả năng tiêu diệt vi khuẩn, diệt virus, chống tái nhiễm khuẩn, chống nấm, khử mùi hiệu quả cao. Diệt khuẩn nhanh, không gây kích ứng, dị ứng và sản phẩm phụ. Trong y học hiện đại, bạc được ứng dụng dưới nhiều hình thức để điều trị bệnh như: bệnh nội khoa, đường hô hấp, viêm mũi họng, cơ xương khớp, bệnh ngoài da, dị ứng, giúp củng cố miễn dịch. Nano-Ag diệt khuẩn một cách có chọn lọc và làm cho vi khuẩn không thể kháng trở lại. Dưới dạng ion hòa tan, bạc khiến màng tế bào vi khuẩn dễ thâm thấu hơn, cản trở và ức chế quá trình trao đổi chất của tế bào, không cho vi khuẩn tạo ra chất kháng thể. Cơ chế này không tác động đối với tế bào của con người, nhờ vậy mà bạc rất an toàn cho sức khỏe [4, 5].

Trong số các vật liệu nano kim loại, hạt nano vàng (nano-Au) cũng được ghi nhận được sử dụng trong việc điều trị nhiều bệnh rất hiệu quả ở người, từ bệnh thoái hóa đến bệnh truyền nhiễm, và đặc biệt là trong điều trị ung thư ác tính. Vài thập kỷ trở lại đây, các nghiên cứu đa ngành đã tập trung vào việc thiết kế và tối ưu hóa hạt nano-Au nhằm hỗ trợ các phương pháp chẩn đoán ung thư và tăng cường hiệu quả trong điều trị căn bệnh quái ác này. Dựa vào khả năng hấp thụ tia phóng xạ cao, các đặc tính lý hóa độc đáo, tính chọn lọc cao trong việc nhắm mục tiêu đến các tế bào khối u, độc tính thấp, cũng như khả năng vận chuyển các loại thuốc chống ung thư hiệu quả và việc kết hợp dễ dàng với các phương pháp điều trị khác, các hạt nano-Au xuất hiện như yếu tố đầy tiềm năng trong việc phát triển các liệu pháp mới điều trị ung thư [4, 5].

Một đặc tính quan trọng làm cho dược phẩm nano có hiệu quả điều trị cao là các hạt thuốc nano có thể được vận chuyển có đích đến và tập trung tại các tế bào hoặc cơ quan bị bệnh trong cơ thể.

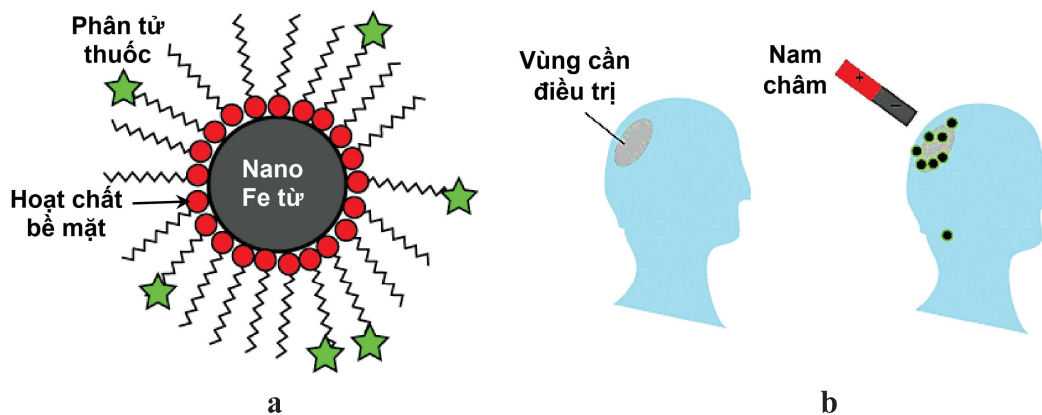
2. Các phương pháp vận chuyển dược phẩm nano có đích

Trong công nghệ dược phẩm, một vấn đề tồn tại từ rất lâu đó là khó khăn trong việc cung cấp liều thích hợp của một hoạt chất cụ thể đến đúng vị trí tổn thương. Các dược phẩm nano có tiềm năng to lớn trong việc giải quyết nhược điểm này, khi có khả năng vận chuyển và cung cấp thuốc đến đúng vị trí mong muốn. Việc nhắm mục tiêu chính xác như vậy khiến các chế phẩm nano có khả năng làm giảm tác dụng phụ toàn thân cũng như tuân thủ điều trị tốt hơn ở bệnh nhân. Có một số phương pháp phân phối thuốc có đích, trong đó điển hình là phương pháp sử dụng từ trường và robot nano.

2.1 Vận chuyển dược phẩm nano có đích bằng từ trường

Việc chế tạo ra các hạt thuốc nano có từ tính và các hạt nano sắt từ đã gợi mở một phương pháp vận chuyển dược phẩm có đích bằng từ trường. Sự kết hợp giữa công nghệ nano và từ tính đã tạo ra một công nghệ đặc biệt, có tiềm năng ứng dụng cao trong y học được gọi là công nghệ nano từ. Cốt lõi của

công nghệ này là dung dịch nano từ. Thành phần của một dung dịch nano từ thường bao gồm 5% các chất rắn từ tính (là các hạt vật chất kích thước nano, có từ tính), 10% chất hoạt động bề mặt và 85% chất mang. Nhờ chứa các hạt siêu nhỏ có từ tính nên có thể điều khiển dung dịch này (có mang theo các hạt thuốc nano hoặc các axit nucleic) di chuyển đến và tập trung vào những vị trí xác định trong cơ thể dưới sự tác động từ trường (hình 1).



Hình 1. a) Sơ đồ cấu trúc một hạt nano sắt từ có gắn các phân tử thuốc. b) Sơ đồ phân bố thuốc có đích thực hiện bởi nano sắt từ.

Các hạt nano từ còn có nhiều ứng dụng khác trong lĩnh vực y tế bao gồm: gia tăng chất lượng cộng hưởng từ; tăng nhiệt độ cục bộ điều trị tế bào ác tính; phân phối thuốc theo mục tiêu; thực hiện thao tác trên màng tế bào. Sắt là vật liệu thường được dùng để nghiên cứu làm hạt nano từ tính. Các hạt nano sắt từ (Fe_2O_3 và Fe_3O_4) có xu hướng tập hợp lại khi đặt trong từ trường. Trong điều trị bệnh, các hạt nano từ dẫn thuốc được tiêm vào tĩnh mạch, tuần hoàn máu sẽ vận chuyển chúng tới vùng cần điều trị. Sau đó, từ trường được sử dụng để định vị, tập trung và đưa các hạt vào vị trí xác định trong cơ thể, có thể ở cả những vị trí mà các bác sĩ khó tiếp cận được bằng cách thông thường như mạch máu não, trong ống thận,... để điều trị khối u, ung thư và lưu lại ở đó cho tới khi hoàn thành trị liệu rồi loại ra khỏi cơ

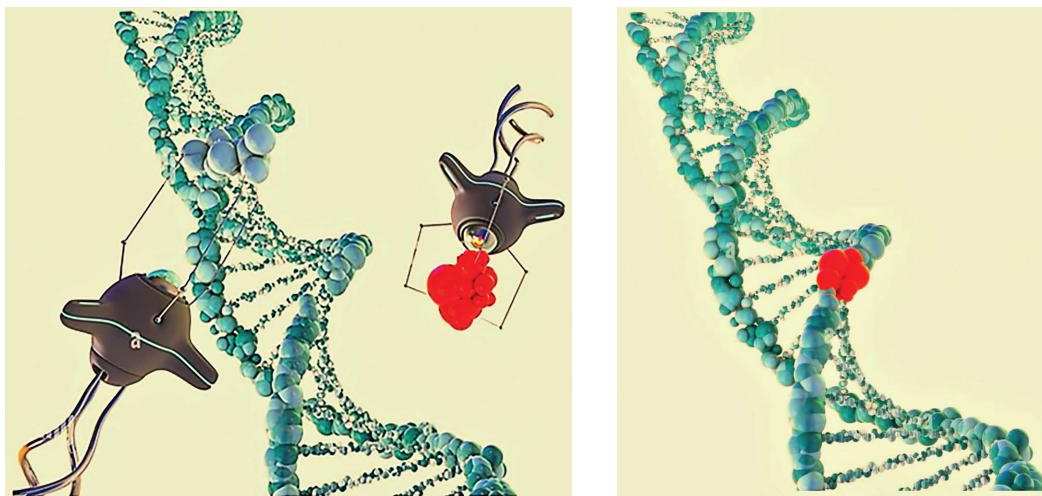
thể. Trong nhiều trường hợp, các hạt nano sắt từ mang thuốc được tiêm trực tiếp vào vùng cần điều trị. Các hạt nano sắt từ kích thước lớn 50-100 nm không di chuyển bình thường mà bám trên thành mạch huyết quản và di chuyển theo từ trường đến vị trí mong muốn.

2.2 Vận chuyển dược phẩm nano có đích bằng robot nano

Robot nano là một nhánh tương đối mới của công nghệ nano liên quan đến việc thiết kế và chế tạo các thiết bị ở cấp độ nguyên tử, phân tử hoặc tế bào. Mục đích của công nghệ này là đạt được khả năng làm việc ở cấp độ phân tử, nguyên tử và điều khiển bằng ngoại lực, nội lực [6, 7]. Robot nano, hay còn được gọi là nanoid, là những robot cực kỳ nhỏ được thiết kế để thực hiện một nhiệm vụ cụ thể với

độ chính xác cao. Ứng dụng của robot nano trong y học là cung cấp một loạt các công cụ nhằm điều chẩn đoán và trị bệnh để cải thiện sức khỏe con người. Các robot nano y tế có thể thực hiện nhiều nhiệm vụ khác nhau trong chẩn đoán, theo dõi, điều trị bệnh và vận tải thuốc tới đích. Dược phẩm nano có nhiều đặc điểm điều trị bệnh vượt trội, tuy nhiên việc vận chuyển dược phẩm nano theo phương pháp truyền thống (thuốc tự động di chuyển theo đường uống hoặc tiêm) thì khả năng điều

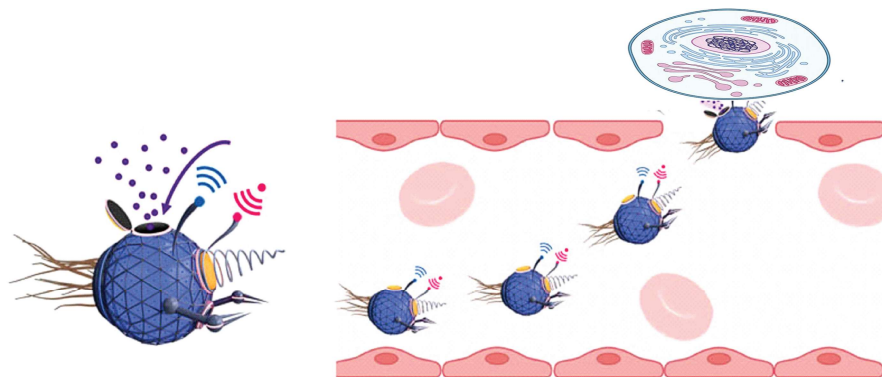
hướng để phân phối thuốc phụ thuộc vào hệ tuần hoàn. Theo đó, cần phải sử dụng thường xuyên các loại thuốc với liều lượng cao để đạt được hiệu quả điều trị tối ưu, đồng thời thường dẫn đến các tác dụng phụ liên quan đến độc tính. Để đạt được sự phân phối chính xác của thuốc điều trị nhằm vào các phần cụ thể của cơ thể, các đặc tính điều hướng có kiểm soát, lực đẩy, kéo và khả năng xuyên qua mô là cần thiết cho các phương tiện phân phối thuốc.



Hình 2. Hạt nano thuốc được robot nano vận chuyển đến vị trí cần thiết trong cơ thể.

Vì robot nano có tất cả các đặc tính mong muốn này nên chúng là mục tiêu tiềm năng để vận chuyển thuốc. Các robot nano được thiết kế có thể di chuyển tự động, giúp đưa thuốc đến những khu vực khó tiếp cận. Robot nano

được điều khiển bằng năng lượng ngoại sinh (từ trường, năng lượng ánh sáng, sóng âm, điện trường, v.v.) hoặc năng lượng nội sinh (năng lượng phản ứng hóa học).



Hình 3. Một mô hình robot nano vận chuyển nano dược phẩm tới đích trong cơ thể.

Robot nano có thể cách mạng hóa các phương pháp phân phối thuốc, cải thiện tốc độ, hiệu quả và tính đặc hiệu của điều trị bệnh tật và nhiễm trùng. Bằng cách sử dụng các cảm biến tích hợp, robot nano có thể xác định chính xác vị trí bệnh hoặc các vùng bị nhiễm bệnh trong cơ thể, nơi cần sử dụng thuốc điều trị. Robot nano có thể tự động hoặc thông qua điều khiển từ xa quản lý các loại thuốc thích hợp tại địa điểm mục tiêu. Sự ra đời của robot nano trong việc phân phối thuốc có thể dẫn đến kết quả điều trị được nâng cao đáng kể, đồng thời giảm thiểu các tác dụng phụ tiềm ẩn thường liên quan đến việc phân phối thuốc toàn thân. Bằng cách đưa thuốc trực tiếp đến vị trí bệnh lý, robot nano có thể đảm bảo rằng các tác nhân trị liệu phát huy tác dụng tối đa tác dụng tại vị trí mong muốn đồng thời giảm thiểu phơi nhiễm toàn thân, do đó làm giảm khả năng xảy ra tác dụng phụ. Khái niệm này, thường được gọi là phân phối thuốc có mục tiêu, là một trong những lợi ích hứa hẹn nhất của robot nano trong y học hiện đại [6-9].

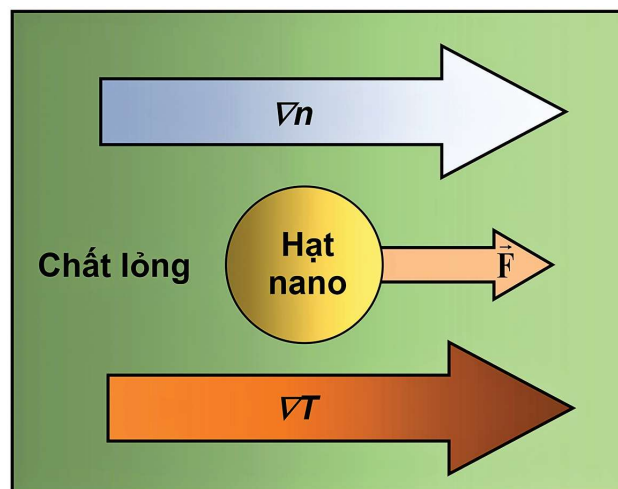
Nhóm các nhà khoa học của Trường Đại học Cửu Long đang thực hiện nghiên cứu một phương pháp mới để thực hiện phân phối được phẩm nano có đích tới đích và gắn chúng vào các cơ quan hoặc tế bào tại vị trí xác định trên cơ thể.

3. Phân phối được phẩm nano có đích bằng lực nhiệt động tổng quát

Lực nhiệt động tổng quát là loại lực tác dụng vào các hạt nano khi đặt trong chất lỏng hoặc chất khí có xác lập trong đó các gradient nồng độ (∇n) và gradient nhiệt độ (∇T) [10-12]. Hình 2 là sơ đồ mô tả lực nhiệt động tổng quát tác dụng lên một hạt nano hình cầu. Lực nhiệt động tổng quát được mô tả bằng phương trình [12]:

$$F = -\frac{k_B}{4\sqrt{2}} \frac{R^2}{r^2} T \left(\frac{\nabla T}{T} + \frac{\nabla n}{n} \right) \quad (1)$$

Trong đó k_B là hằng số Boltzman, R là bán kính hạt nano, r là bán kính các phân tử chất lỏng hoặc khí, T và n là nhiệt độ và nồng độ phân tử (của chất lỏng hoặc chất khí) tại vị trí hạt nano, ∇T và ∇n là gradient nhiệt độ và gradient nồng độ.



Hình 3. Sơ đồ mô hình lực nhiệt động tổng quát tác dụng vào một hạt nano hình cầu đặt trong chất lỏng hoặc chất khí có tồn tại gradient nồng độ và gradient nhiệt độ.

Phương trình (1) có thể được áp dụng cho bài toán chuyển động định hướng của các hạt

được phân nano bạc (nano-Ag) và nano vàng (nano-Au) trong không khí với 80% là N_2 và

trong máu với 95% là nước. Các hạt nano-*Ag* có kích cỡ $8 \div 140\text{nm}$ có tác dụng diệt vi khuẩn, nấm và vi rút. Các hạt nano-*Au* có kích cỡ $13 \div 100\text{nm}$ có tác dụng diệt vi rút và tế bào ung thư. Chúng tôi thực hiện xác định phương trình mô tả lực nhiệt động tổng quát tác dụng vào hai loại hạt nano-*Ag* và nano-*Au* ở trong không khí và trong máu của cơ thể người. Vì

thành phần của không khí chủ yếu là N_2 và thành phần của máu chủ yếu là nước (H_2O), nên lực nhiệt động tổng quát tác dụng vào các hạt nano (nano-*Ag*, nano-*Au*) trong không khí là do các phân tử khí N_2 và trong máu là do các phân tử nước (H_2O) tạo ra. Các thông số về bán kính các hạt R, r trong phương trình (1) được lựa chọn như sau (bảng (1)):

Bảng 1. Bán kính của các hạt nano-*Ag*, nano-*Au*, phân tử N_2 và phân tử H_2O .

Hạt	Nano- <i>Ag</i>	Nano- <i>Au</i>	N_2 -molecule	H_2O -molecule
Bán kính (nm)	100	50	0,5	0,14

Thay các số liệu trong bảng (1) vào phương trình (1) ta có các phương trình mô tả lực nhiệt động tổng quát tác dụng vào các hạt nano-*Ag*, nano-*Au* ở trong không khí và trong mạch máu. Ở đây các phân tử N_2 trong không khí và các phân tử H_2O trong máu coi như là phân bố đồng đều nên gradient nồng độ bằng không ($\nabla n = 0$):

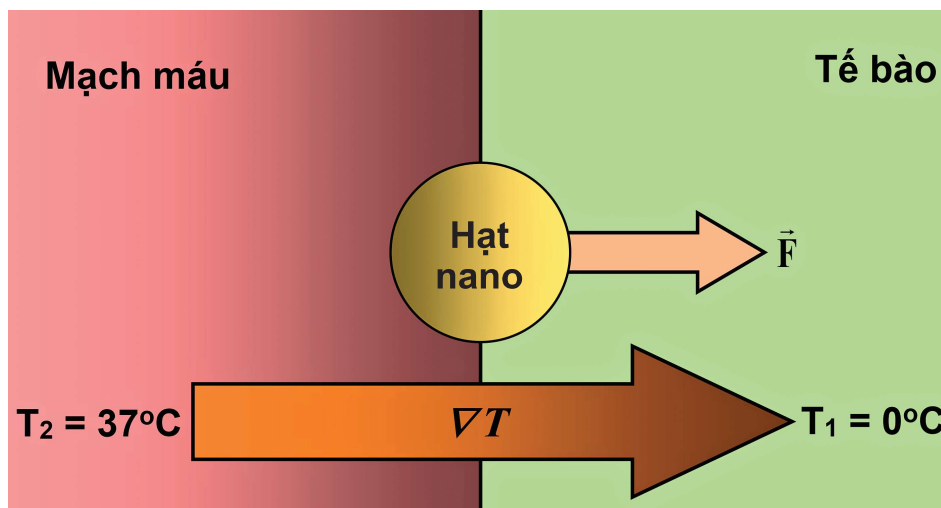
$$F_{Ag-K} = -9,84 \times 10^{-21} \nabla T \quad (2)$$

$$F_{Ag-M} = -1,25 \times 10^{-20} \nabla T \quad (3)$$

$$F_{Au-K} = -2,46 \times 10^{-21} \nabla T \quad (4)$$

$$F_{Au-M} = -3,1 \times 10^{-21} \nabla T \quad (5)$$

Ở đây F_{Ag-K}, F_{Ag-M} là lực nhiệt động tổng quát tác dụng vào các hạt nano-*Ag* trong không khí và trong máu; F_{Au-K}, F_{Au-M} là lực nhiệt động tổng quát tác dụng vào các hạt nano-*Au* trong không khí và trong máu.



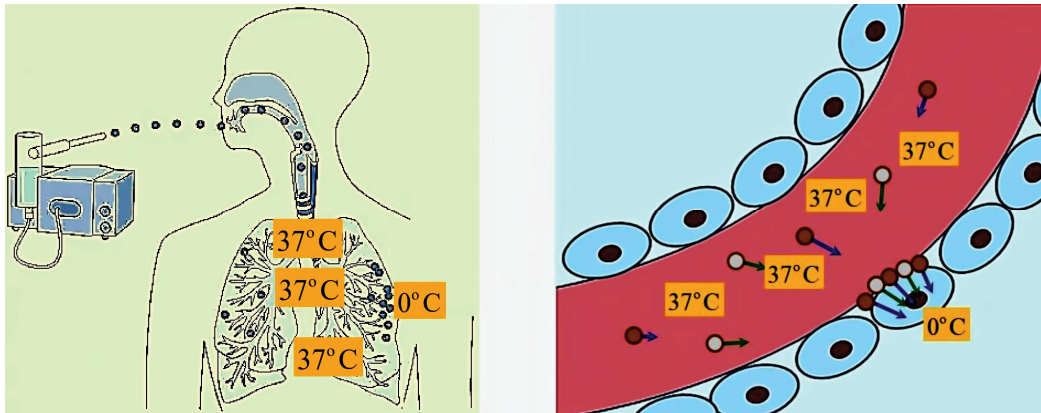
Hình 3. Sơ đồ mô hình lực nhiệt động tổng quát tác dụng vào một hạt nano hình cầu đặt trong chất lỏng hoặc chất khí với gradient nồng độ bằng không ($\nabla n = 0$) và gradient nhiệt độ khác không ($\nabla T \neq 0$), hướng từ máu (hoặc không khí) vào tế bào.

Bảng 2. Kết quả tính toán lực nhiệt động tổng quát tác dụng vào các hạt nano-Ag, nano-Au trong không khí và trong máu khi gradient nhiệt độ nhỏ ($\nabla T = 1 \text{ K/m}$) và khi gradient nhiệt độ cực đại ($\nabla T_{\text{Max}} = 7,4 \cdot 10^8 \text{ K/m}$).

∇T (K/m)	$F_{\text{Ag-K}}$ (N)	$F_{\text{Ag-M}}$ (N)	$F_{\text{Au-K}}$ (N)	$F_{\text{Au-M}}$ (N)
1	9.84×10^{-21}	1.25×10^{-20}	2.46×10^{-21}	3.70×10^{-21}
7.40×10^8	7.28×10^{-12}	9.25×10^{-12}	1.82×10^{-12}	2.74×10^{-12}

Các phương trình (2, 3, 4, 5) cho thấy lực nhiệt động tổng quát tác dụng lên các hạt nano-Ag và nano-Au phụ thuộc vào phương chiều và độ lớn của gradient nhiệt độ. Dựa

vào các phương trình này, người ta có thể tính được độ lớn của lực nhiệt động tổng quát tác dụng vào các hạt nano-Ag và nano-Au.



Hình 4. Phương pháp phân phối dược phẩm nano: làm nhiệt độ của các tổ chức cần vận chuyển thuốc tới đó có nhiệt độ nhỏ hơn nhiệt độ cơ thể.

Bảng (2) là kết quả tính toán đối với lực nhiệt động tổng quát tác dụng vào các hạt nano-Ag, Nano-Au ở trong không khí và ở trong mạch máu ứng với gradien. Kết quả đã cho thấy:

i) Lực nhiệt động tổng quát tác dụng lên các hạt nano-Ag và nano-Au phụ thuộc vào độ lớn của gradient nhiệt độ: khi gradient nhiệt độ nhỏ cỡ $1 \text{ }^{\circ}\text{C/m}$ thì lực tác dụng là khá nhỏ (cỡ 10^{-21} N), khi gradient nhiệt độ lớn cỡ ($10^8 \text{ }^{\circ}\text{C/m}$) thì lực tác dụng có thể đạt tới độ lớn cực đại ($10 \text{ pN} = 10^{-11} \text{ N}$) đối với các hạt nano-Ag trong máu;

ii) Lực nhiệt động tổng quát tác dụng lên các hạt nano dược phẩm trong máu cao hơn trong không khí;

iii) Dưới tác động của lực nhiệt động tổng quát các hạt nano dược phẩm có thể được di chuyển đến các vị trí xác định cần thiết trong cơ thể, và đây cũng là lực có tác động làm cho các hạt nano dược phẩm tập trung và gắn chặt với các tổ chức hoặc tế bào trong cơ thể mà nó di chuyển tới với khoảng thời gian tùy ý, có thể điều khiển được;

iv) Một phương pháp mới để phân phối được phẩm nano có đích được đề xuất như sau: tạo ra được một gradiet nhiệt độ hướng từ máu (hoặc không khí) đến một tổ chức xác định trong cơ thể (hình (4)), thì các hạt nano được phẩm sẽ tự động di chuyển đến, tập trung và gắn chặt vào đó.

4. Kết luận

i) Có thể xác định và tính toán được lực nhiệt động tổng quát tác dụng vào các hạt nano-Ag và nano-Au ở trong máu và trong không khí

ii) Dưới tác động của lực nhiệt động tổng quát các hạt nano-Ag và nano-Au và các hạt được phẩm khác có thể tự động di chuyển đến các vị trí xác định trong cơ thể, chúng tập trung và gắn chặt vào các tổ chức này với khoảng thời gian tùy ý.

iii) Một phương pháp mới để phân phối có đích các được phẩm nano được đề xuất như sau: làm cho nhiệt độ của các tổ chức nào đó nhỏ hơn nhiệt độ các vùng khác trong cơ thể (37°C), thì các hạt nano được phẩm sẽ tự động di chuyển đến và gắn chặt vào các tổ chức hoặc tế bào này cho đến khi nhiệt độ tại đây được làm cân bằng trở lại bằng với nhiệt độ cơ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] S. Rosenthal (2001). Bar-coding biomolecules with fluorescent nanocrystals, *Nat. Biotechnol.* 19, pp.621-622.
- [2] M. Han, X. Gao and J.Z. Su (2001). Nanotechnology on Duty in Medical Applications, *Nat. Biotechnol.* 19, pp.631-635.
- [3] J.K. Patra, G. Das (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects, *J. Nanobiotechnology* 16, p.71.
- [4] P. Talarska, M. Boruckowski, and J. Żurawski (2021). Current Knowledge of Silver and Gold Nanoparticles in Laboratory Research - Application, Toxicity, Cellular Uptake (2021), *Nanomaterials* 11(9), p.2454.
- [5] G. Pasparakis (2022). Recent developments in the use of gold and silver nanoparticles in Biomedicine, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 14(5), p.1817.
- [6] A. Menciassi, E. Sinibaldi, V. Pensabene, P. Dario. From miniature to nano robots for diagnostic and therapeutic applications (2010), *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.*
- [7] J. Li, L. Dekanovsky, B. Khezri, B. Wu, H. Zhou, Z. Sofer (2022). Biohybrid Micro- and Nanorobots for Intelligent Drug Delivery, *Cyborg Bionic Syst.*
- [8] S. Subramanian, J. S. Rathore and N. N. Sharma (2009). Design and analysis of helical flagella propelled nanorobots, *4th IEEE International Conference on Nano/ Micro Engineered and Molecular Systems*, pp. 950-953.
- [9] K. Kostarelos (2010). Nanorobots for medicine: how close are we? *Nanomedicine*.
- [10] V.B Dung, D.V. Thien, T.B. Tuan (2019), Dynamics of negative Diffusivity and uphill diffusion in ternary and single systems, *European Physical Journal* 206, p.9015.
- [11] Vu Ba Dung, Tong Ba Tuan (2022), Downhill and uphill diffusion of gases with Temperature inversions in the atmosphere, *Indian Journal of Physics* 96 (7), p.1905.
- [12] Vu Ba Dung (2024), General thermophoretic force on a small spherical particle in gases, *Indian Journal of Physics*, <https://doi.org/10.1007/s12648-024-03201-8>