

TỔNG HỢP HẠT LAI NHẠY NHIỆT TỪ POLY(N-ISOPROPYLACRYLAMIDE) VÀ SILICA

SYNTHESIS OF THERMOSENSITIVE HYBRID PARTICLES FROM POLY(N-ISOPROPYLACRYLAMIDE) AND SILICA

Cao Lưu Ngọc Hạnh, Nguyễn Thị Bích Thuyền, Lương Huỳnh Vũ Thanh,
Đoàn Văn Hồng Thiện, Ngô Trương Ngọc Mai

Trường Đại học Cần Thơ

clnhanh@ctu.edu.vn, ntbthuyen@ctu.edu.vn, lhwthanh@ctu.edu.vn, dvhthien@ctu.edu.vn, ntnmai@ctu.edu.vn

Tóm tắt - Nghiên cứu đã tổng hợp thành công hạt lai kết hợp giữa lõi poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM) và vỏ silica dựa trên hai cách tiếp cận. Cách thứ nhất, N,N'-methylenebisacrylamide (MBA) được dùng làm tác nhân liên kết ngang trong quá trình hình thành lõi hạt P(NIPAM/AM), tiếp theo là quá trình lắng đọng của tiền chất silica trên bề mặt lõi thông qua phản ứng sol-gel với sự hiện diện của 3-glycidyloxypropyltrimethoxysilane (GLYMO). Hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica thu được có dạng hình cầu, cấu trúc vỏ - lõi, phân bố kích thước hẹp, và vẫn giữ được đặc tính nhạy nhiệt. Tuy nhiên, đường kính hạt tương đối to ($563,5 \pm 28,2$ nm). Cách thứ hai (không dùng MBA), các hạt lai P(NIPAM/AM)@silica được tổng hợp từ các chuỗi P(NIPAM/AM) trong trạng thái co ở 50°C làm chất tạo mầm cho quá trình bọc silica trong sự hiện diện của GLYMO. Kết quả thu được hạt lai P(NIPAM/AM)@silica có hình dạng, cấu trúc và tính chất tương tự P(NIPAM/AM/MBA)@silica nhưng đường kính chỉ $68,7 \pm 6,2$ nm. Kết quả thu được từ nghiên cứu mở ra tiềm năng ứng dụng của vật liệu lai giữa PNIPAM và silica trong lĩnh vực dẫn truyền thuốc.

Từ khóa - N-isopropylacrylamide; silica; hạt lai nhạy nhiệt; cấu trúc vỏ-lõi.

1. Giới thiệu

Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM) là một trong số các polymer nhạy nhiệt có tiềm năng ứng dụng cao trong lĩnh vực dẫn truyền thuốc vì nhiệt độ hoà tan tới hạn dưới (LCST) khoảng 32°C , khá gần với nhiệt độ sinh lý của con người [1-2]. Đặc tính nhạy nhiệt của PNIPAM được giải thích một cách đơn giản là sự thay đổi trạng thái của các mạch polymer theo sự thay đổi của nhiệt độ tạo ra những tính chất thú vị có giá trị ứng dụng trong thực tế. Cụ thể, PNIPAM được cấu tạo từ nhóm amide ưa nước và nhóm isopropyl kỵ nước [3-5]. Dưới LCST, các nhóm amide của PNIPAM tương tác mạnh với các phân tử nước thông qua liên kết hydro dẫn đến một lượng lớn nước bao bọc xung quanh chuỗi polymer tạo ra dung dịch polymer đồng nhất [6-11]. Ngược lại, khi nhiệt độ lớn hơn LCST, các liên kết hydro giữa nhóm amide của PNIPAM và các phân tử nước bị phá vỡ dẫn đến sự phân tách các pha lỏng và rắn, kết quả là chuỗi PNIPAM co lại [12-15]. Vì thế, PNIPAM được nghiên cứu để hướng đến các ứng dụng trong dẫn truyền thuốc. Tuy nhiên, tính ổn định cơ học của PNIPAM không cao, nó tương đối mềm ở trạng thái ngâm nước theo báo cáo của Nun và cộng sự [16]. Chính vì thế, ông đã kết hợp PNIPAM với silica vì một số đặc tính vượt trội như bền cơ học, hóa học, ổn định nhiệt, tương hợp sinh học tốt, và độc tính thấp [16]. Hơn nữa, silica có thể được tổng hợp trực tiếp trên bề mặt lõi hạt PNIPAM để tạo thành hạt lai cấu trúc vỏ-lõi [16]. Năm 2011, Chen và cộng sự đã tổng hợp vật liệu lai nano cấu trúc vỏ-lõi với lõi là PNIPAM và vỏ là silica thông qua phản ứng RAFT (Reversible

Abstract - This study has successfully synthesized the hybrid particles combining poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAM) core and silica shell based on two approaches. With the first approach, N,N'-methylene bisacrylamide (MBA) is used as a cross-linking agent in the formation of particle core P(NIPAM/AM), followed by the deposition process of silica precursor on the core surface via sol-gel reaction in the presence of 3-glycidyloxypropyltrimethoxysilane (GLYMO). The resulting hybrid particles P(NIPAM/AM/MBA)@silica have a spherical shape, perfect shell-core structure, narrow size distribution, and retains thermosensitive properties. However, the particle diameter is relatively large (ca. $563,5 \pm 28,2$ nm). With the second approach (without MBA), the P(NIPAM/AM)@silica hybrid particles are synthesized by using P(NIPAM/AM) chains in a shrinking state at 50°C as the nuclei for the silica encapsulation process in the presence of GLYMO. As a result, P(NIPAM/AM)@silica particles have shape, structure and properties similar to P(NIPAM/AM/MBA)@silica particles but only $68,7 \pm 6,2$ nm in diameter. The resultant particles with controlled particle morphology and physicochemical properties are useful for drug delivery system.

Key words - N-isopropylacrylamide; silica; thermosensitive hybrid particles; core-shell structure.

addition fragmentation chain transfer) và phản ứng “Click” [17]. Năm 2015, Zou và cộng sự đã thực hiện thành công phản ứng trùng hợp quang khơi mào trực tiếp (direct surface-initiated photopolymerization - DSIP) PNIPAM trên bề mặt của hạt silica bằng cách chiếu xạ với tia UV [18]. Năm 2017, Nun và cộng sự đã kiểm soát quá trình phát triển của vỏ PNIPAM chứa liên kết ngang (BIS) trên bề mặt hạt silica và tác giả kết luận rằng tính đáp ứng nhiệt của sản phẩm có thể thay đổi theo quá trình tăng trưởng của lớp vỏ PNIPAM [16]. Các nghiên cứu trên chỉ tập trung chủ yếu tổng hợp các hạt lai với lõi silica và lớp vỏ PNIPAM để định hướng ứng dụng trong dẫn truyền thuốc. Tuy nhiên, quá trình hấp thụ và nhả thuốc của các hạt lai silica@PNIPAM trong thời gian rất nhanh [19]. Thêm vào đó, vấn đề về động học của quá trình hấp thụ và nhả thuốc khó kiểm soát. Ngược lại, với các hạt lai từ lõi PNIPAM và vỏ silica sẽ linh hoạt trong việc kiểm soát tốc độ và thời gian dẫn thuốc và nhả thuốc có thể bằng cách thay đổi bề dày hay cấu trúc của lớp vỏ silica [20-21]. Trong nghiên cứu này, hạt lai từ lõi PNIPAM và vỏ silica được tổng hợp theo cách tiếp cận đơn giản và hiệu quả. Đầu tiên, các hạt keo P(NIPAM/AM/MBA) được tổng hợp bằng phương pháp đồng trùng hợp gốc của NIPAM, AM và MBA với sự có mặt của chất khơi mào potassium persulfate (KPS). Tiếp theo là quá trình sol-gel của tetraethyl orthosilicate (TEOS) và 3-glycidyloxypropyl trimethoxysilane (GLYMO) trực tiếp trên bề mặt hạt keo vừa tổng hợp tạo thành hạt lai có cấu trúc lõi-vỏ hoàn hảo. Việc sử dụng chất kết hợp GLYMO có ý nghĩa quan trọng vì nó chứa một nhóm epoxide và ba

nhóm methoxysilyl được sử dụng để tăng cường ái lực giữa phần hữu cơ và vô cơ [22]. Theo cách này, nhóm amide bậc nhất của AM có thể phản ứng với nhóm epoxide của GLYMO, trong khi bốn nhóm ethoxysilyl của TEOS và ba nhóm metoxysilyl của GLYMO có thể đồng thời trải qua phản ứng sol-gel [22-24] để tạo thành các hạt nano silica cực nhỏ ngay trên bề mặt hạt keo, do đó dẫn đến hình thái hạt lai mong muốn. Ngoài ra, hạt lai từ lõi PNIPAM và vỏ silica còn được tổng hợp theo cách tiếp cận thứ hai (không sử dụng MBA). Các chuỗi P(NIPAM/AM) không chứa liên kết ngang (MBA) thông qua sự phân tách pha rắn-lỏng, sau đó co lại ở kích thước nano khi nhiệt độ trên LCST (50°C) sẽ tham gia như tác nhân tạo mầm cho quá trình bao bọc silica để tạo thành cấu trúc hạt lai vô-lõi hoàn hảo thay vì sử dụng hạt keo như trên. Cách tiếp cận này đã kiểm soát được kích thước hạt lai trong phạm vi kích thước nano như mong đợi. Các kết quả thu được từ nghiên cứu này rất hữu ích trong việc thiết kế các hạt lai lõi PNIPAM và vỏ silica đáp ứng nhiệt với các đặc tính hóa lý và hình thái hạt được kiểm soát.

2. Vật liệu và phương pháp

2.1. Vật liệu

Các hóa chất sử dụng bao gồm N-isopropylacrylamide (NIPAM, 99%, Acros), acrylamide (AM, 99%, Sigma-Aldrich), N,N'-methylenebisacrylamide (MBA, 99%, Acros), potassium persulfate (KPS, 99%, Acros), 3-glycidyloxypropyl trimethoxysilane (GLYMO, 98%, Evonik) và tetraethyl orthosilicate (TEOS, 98%, Acros). Các hóa chất được sử dụng trực tiếp mà không qua các bước tinh chế lại.

2.2. Các bước tiến hành thí nghiệm

2.2.1. Tổng hợp hạt nano silica

Hạt nano silica được tổng hợp bằng phản ứng sol-gel giữa TEOS và GLYMO trong nước. Tỷ lệ khối lượng của TEOS và GLYMO là 1:1. Hỗn hợp được điều chỉnh đến pH 12 bằng dung dịch sodium hydroxide (0,5 M) và sau đó đun nóng đến 50°C duy trì trong khoảng thời gian 5 giờ. Các hạt nano silica thu được bằng cách ly tâm 5.000 vòng/phút trong 20 phút và rửa bằng cồn. Sau đó, sản phẩm cuối cùng được rửa lại với nước khử ion ba lần.

2.2.2. Tổng hợp hạt P(NIPAM/AM/MBA) nhạy nhiệt

Hạt P(NIPAM/AM/MBA) được tổng hợp bằng phương pháp trùng hợp kết tủa gốc tự do từ 0,5 g monomer NIPAM, 2% monomer kết hợp AM, 3% chất khâu mạng MBA, và 4% chất khơi mào KPS trong 50 mL nước khử ion. Phần trăm các chất được tính theo phần trăm khối lượng của NIPAM. Các nguyên liệu trên được cho vào bình cầu và tiến hành sục khí nitơ liên tục trong 20 phút. Sau đó, bình cầu được làm kín và được ngâm trong bể dầu silicon đã điều nhiệt ở 70°C trong 6 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, các hạt P(NIPAM/AM/MBA) khoảng kích thước micro thu được bằng cách ly tâm với tốc độ 5.000 vòng/phút trong 20 phút. Tiếp theo, các hạt P(NIPAM/AM/MBA) được rửa với nước khử ion ba lần để loại bỏ các monomer dư và một số tạp chất khác. Cuối cùng, các hạt P(NIPAM/AM/MBA) được dùng để khảo sát một số tính chất, chủ yếu là tính nhạy nhiệt. Ngoài ra, hạt P(NIPAM/AM/MBA) còn được sử dụng như lõi hạt cho bước tổng hợp tiếp theo tạo ra hạt vô-lõi P(NIPAM/AM/MBA)@silica kích thước micro.

2.2.3. Tổng hợp hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica kích thước micro

Để tổng hợp hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica kích thước micro, lõi hạt P(NIPAM/AM/MBA) (đã được tổng hợp như Mục 2.2.2) được bao bọc bởi lớp vỏ silica thông qua phản ứng sol-gel. Tiền chất silica được sử dụng là TEOS và chất gắn kết được sử dụng là GLYMO. Đầu tiên, 200g dung dịch huyền phù P(NIPAM/AM/MBA) (0,5 wt%) được điều chỉnh đến pH 12 bằng dung dịch sodium hydroxide (0,5 M) và sau đó đun nóng đến 50°C. Tiếp theo là thêm 1g GLYMO và 1 g TEOS vào hỗn hợp trên. Phản ứng tiếp tục được duy trì ở 50°C trong khoảng thời gian 5 giờ. Các hạt lai kích thước micro thu được bằng cách ly tâm 5.000 vòng/phút trong 20 phút và rửa bằng cồn. Sau đó, sản phẩm cuối cùng được rửa lại với nước khử ion ba lần.

2.2.4. Tổng hợp hạt lai P(NIPAM/AM)@silica kích thước nano

Để tạo ra hạt lai P(NIPAM/AM)@silica kích thước nano, lõi polymer được sử dụng là dung dịch P(NIPAM/AM) không chứa chất khâu mạng MBA thay vì lõi hạt như được tổng hợp trong Mục 2.2.2. Ngoài ra, hóa chất, hàm lượng và các bước tiến hành thí nghiệm tổng hợp hạt lai kích thước nano là tương tự như tổng hợp hạt lai kích thước micro. Các hạt lai kích thước nano thu được bằng cách ly tâm 22.000 vòng/phút trong 60 phút và rửa bằng cồn. Sau đó, sản phẩm cuối cùng được rửa lại với nước khử ion ba lần.

2.3. Các phương pháp phân tích

Hình thái, cấu trúc và kích thước hạt của hạt nano silica, hạt P(NIPAM/AM/MBA), các hạt lai được xác định thông qua kính hiển vi điện tử quét nguồn phát xạ trường (FE-SEM, JEOL JSM-6500F) và kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM, H-7100 TEM, Hitachi). Mẫu được phân tán trong nước với tổng hàm lượng chất rắn khoảng 0,05%, sau đó nhỏ trên phim đồng để quan sát với FE-SEM và những lưới đồng vào huyền phù khi quan sát với TEM. Tiếp theo, mẫu được sấy khô trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng. Đường kính hạt trung bình số (d_n), đường kính hạt trung bình trọng lượng (d_w) và chỉ số polydispersity (PDI) được tính theo công thức (1), (2) và (3) tương ứng. Các thông số này được xác định thông qua ảnh FE-SEM hoặc TEM bằng cách đo ít nhất 100 hạt. Đường kính hạt được xác định bằng phần mềm Image-J. Ngoài ra, trên cơ sở hình ảnh FE-SEM thu được tiến hành phối hợp với phương pháp phổ tán sắc năng lượng tia X (EDX) ở các điểm khác nhau trên bề mặt mẫu để dự đoán thành phần nguyên tố trong các mẫu vật liệu.

$$d_n = \frac{\sum N_i d_i}{\sum N_i} \quad (1)$$

$$d_w = \left(\frac{\sum N_i d_i^6}{\sum N_i d_i^3} \right)^{1/3} \quad (2)$$

$$PDI = \frac{d_w}{d_n} \quad (3)$$

Trong đó, N_i là số lượng hạt và d_i là đường kính hạt. Ngoài ra, tính chất nhiệt của các mẫu còn được khảo sát thông qua thiết bị phân tích nhiệt vi sai (DSC, TA Instruments Q20) khảo sát trong khoảng nhiệt độ 25 đến 50°C với tốc độ gia nhiệt 2°C/phút⁻¹. Các mẫu đo DSC đều được chuẩn bị trực tiếp trong chén nhôm có nắp bằng cách lấy 1 mg mẫu khô hoà vào 10 µL nước cất, sau đó trữ qua đêm trước khi đo. Kết quả thu được từ lần gia nhiệt đầu tiên. Sự phân hủy nhiệt của các mẫu sau khi sấy khô được

xác định bằng thiết bị phân tích nhiệt trọng lượng (TGA, Perkin-Elmer Diamond TG/DTA) ở tốc độ gia nhiệt $10^{\circ}\text{C}.\text{phút}^{-1}$ trong phạm vi nhiệt độ 100 đến 700°C .

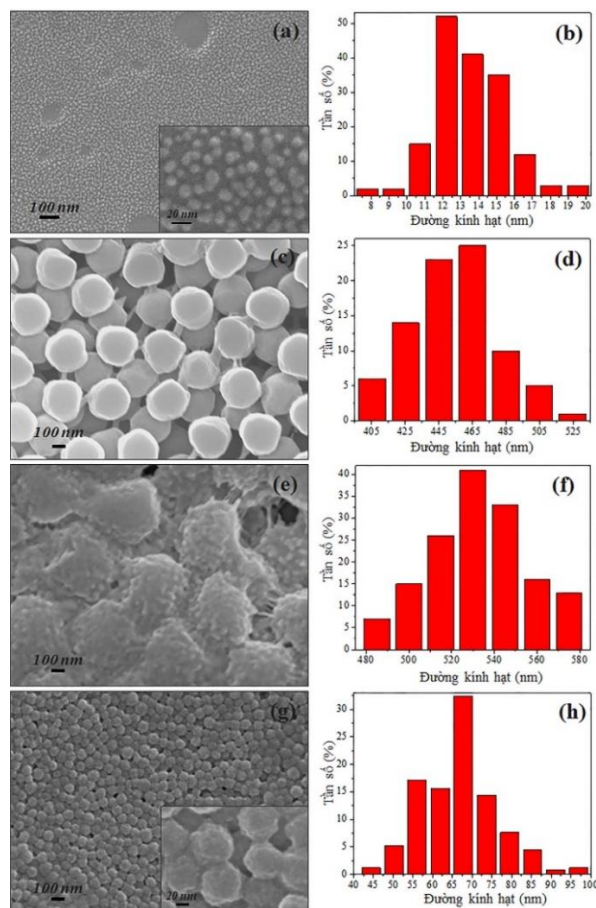
Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR, FTS-3500, Bio-Rad) được sử dụng để xác định sự hiện diện của silica trong hạt lai nhạy nhiệt P(NIPAM/AM)@silica. Phổ FTIR được ghi lại trong phạm vi quét $400 - 4.000\text{ cm}^{-1}$ với 32 lần quét và độ phân giải 4 cm^{-1} trong môi trường nito để loại bỏ độ ẩm. Mẫu được chuẩn bị bằng cách sấy khô ở 90°C trong 24 giờ trong tủ sấy chân không và sau đó trộn với KBr tinh khiết.

3. Kết quả và bàn luận

Đầu tiên, kết quả hình thái học và kích thước của các hạt lai nhạy nhiệt kết hợp giữa lõi hạt hữu cơ [P(NIPAM/AM/MBA) hoặc P(NIPAM/AM)] và lớp vỏ vô cơ silica tổng hợp theo hai cách tiếp cận khác nhau được quan sát bởi kính hiển vi điện tử quét nguồn phát xạ trường (FE-SEM) như thể hiện trong Hình 1e và 1g. Bên cạnh đó, hình thái học và kích thước của các mẫu đối chứng như hạt nano silica (Hình 1a) và lõi hạt P(NIPAM/AM/MBA) (Hình 1c) cũng được khảo sát để so sánh.

Với cách tiếp cận thứ nhất, trước tiên, lõi hạt P(NIPAM/AM/MBA) được tổng hợp với sự có mặt của tác nhân liên kết ngang MBA. Ảnh FE-SEM (Hình 1c) thể hiện lõi hạt P(NIPAM/AM/MBA) có dạng hình cầu với bề mặt nhẵn, nhưng hạt mềm dễ bị biến dạng theo phương thẳng đứng do quá trình xử lý khi chụp mẫu. Tuy nhiên, có thể dự đoán rằng lõi hạt vẫn có dạng hình cầu khi được phân tán trong nước. Sự phân bố kích thước lõi hạt tương đối đồng đều được thể hiện trong Hình 1d ($\text{PDI} = 1,04$). Tiếp theo, các lõi hạt hình cầu này được bao bọc bởi các hạt nano silica ở nhiệt độ 50°C , pH 12. Lõi và vỏ được liên kết với nhau thông qua tác nhân liên kết GLYMO. Tác nhân liên kết này sở hữu nhóm epoxy có thể phản ứng với các nhóm amino của AM, NIPAM, và MBA trên bề mặt lõi hạt bằng phản ứng mở vòng. Trong đó, khả năng phản ứng giữa nhóm epoxy với nhóm amino bậc nhất của AM cao hơn so với nhóm amino bậc hai của NIPAM và MBA. Đây cũng chính là lý do một lượng nhỏ AM được chọn để đồng trùng hợp với NIPAM. Ngoài ra, phần còn lại của tác nhân liên kết GLYMO sẽ tham gia cùng với TEOS (tiền chất silica) trong giai đoạn đầu của phản ứng sol-gel để khởi đầu cho quá trình hình thành các hạt nano silica trên bề mặt của lõi hạt, sau đó là sự tăng trưởng liên tục của lớp vỏ silica. Cuối cùng, các hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica thu được có kích thước tương đối đồng đều ($\text{PDI} = 1,01$) với đường kính trung bình khoảng $528,4 \pm 31,3\text{ nm}$ (Hình 1f). Độ dày vỏ được ước tính dựa trên hiệu số đường kính trung bình của hạt lai và lõi hạt, khoảng $31,5\text{ nm} = (528,4 - 465,5)/2$. Thêm vào đó, ảnh FE-SEM của các hạt lai thể hiện dạng hình cầu, bề mặt gồ ghề với một số lượng lớn các hạt nano silica bao phủ (Hình 1e). Các hạt nano silica này được quan sát thấy gần như tương đồng về kích thước và hình dạng với các hạt nano silica đối chứng được tổng hợp từ quá trình sol-gel của GLYMO và TEOS (Hình 1a). Như vậy, mặc dù với cách tiếp cận này, các lõi hạt P(NIPAM/AM/MBA) được bao bọc thành công bởi các hạt nano silica, tuy nhiên hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica thu được có đường kính tương đối to trong khoảng kích thước

micromet. Vì thế, khả năng ứng dụng trong lĩnh vực dẫn truyền thuốc bị hạn chế.

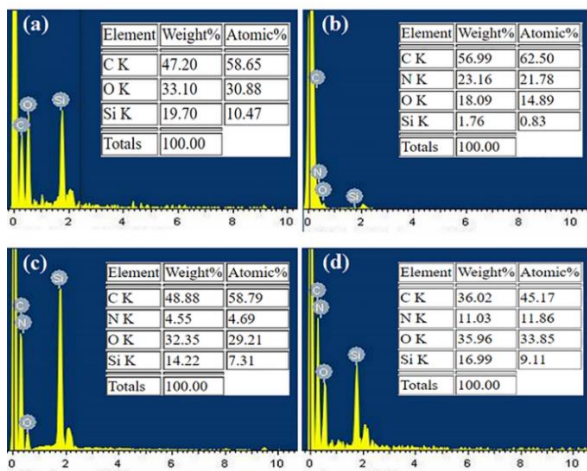


Hình 1. Ảnh FE-SEM và sự phân bố kích thước hạt tương ứng của hạt nano silica (a)-(b); P(NIPAM/AM/MBA) (c)-(d); P(NIPAM/AM/MBA)@silica (e)-(f); và P(NIPAM/AM)@silica (g)-(h)

Với cách tiếp cận thứ hai, dựa vào đặc tính nhạy nhiệt thuận nghịch của dung dịch chứa các chuỗi P(NIPAM/AM) (không sử dụng chất khâu mạng) được đặc trưng bởi nhiệt độ hòa tan tới hạn dưới ($\text{LCST} \approx 35^{\circ}\text{C}$) (Hình 4C). Dưới 35°C , các chuỗi P(NIPAM/AM) hòa tan vào trong nước thông qua liên kết hydro liên phân tử giữa các nhóm amide và các phân tử nước. Trên 35°C , các liên kết hydro trở nên yếu hơn và các phân tử nước bị đẩy ra khỏi chuỗi polymer. Kết quả là các chuỗi polymer co lại do tăng độ kỵ nước và hình thành các hạt không bền có hình dạng gần như hình cầu. Vì thế, chuỗi P(NIPAM/AM) được đun nóng đến nhiệt độ 50°C để bắt đầu cho quá trình bao bọc bởi silica tạo ra hạt lai P(NIPAM/AM)@silica hoàn chỉnh. Kết quả từ ảnh FE-SEM (Hình 1g) cho thấy, các hạt lai này có dạng hình cầu, bề mặt gồ ghề với các hạt nano silica bao bọc. Đặc biệt là các hạt lai P(NIPAM/AM)@silica thu được có đường kính trung bình khoảng $69,4 \pm 8,7\text{ nm}$, sự phân bố kích thước hạt tương đối đồng đều ($\text{PDI} = 1,02$) thể hiện trên Hình 1h và nhỏ hơn rất nhiều so với hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica với sự có mặt của chất khâu mạng. Đồng thời, kích thước này cũng nhỏ hơn nhiều so với một số nghiên cứu khác trên thế giới. Chẳng hạn như các hạt lai có hình dạng giống quả mâm xôi từ lõi microgel PNIPAM được gắn kết bởi silica với đường kính hạt 500 nm đã được báo cáo bởi Dechezelles và cộng sự [23].

Wang và Asher [26] đã điều chế lõi PNIPAM được bao quanh bởi lớp vỏ silica với đường kính 400 nm. Tuy nhiên, các hạt mang thuốc với kích thước micromet rất khó để thâm nhập vào các mô và các tế bào, thậm chí có thể làm nghẽn các mạch máu nhỏ dẫn đến việc phân phối các phân tử thuốc hướng đích không hiệu quả [27–32]. Ngoài ra, một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng, sự hấp thụ thuốc của các hạt nano cao hơn khoảng 15–250 lần so với các vi hạt trong phạm vi kích thước hạt 1–10 μm [28, 33–34]. Chính vì thế, kết quả ấn tượng từ nghiên cứu này đã mở ra tiềm năng ứng dụng cho hạt lai P(NIPAM/AM)@silica trong lĩnh vực dẫn truyền thuốc.

Trên cơ sở ảnh FE-SEM tiến hành kết hợp với phương pháp phổ tán xạ năng lượng tia X (EDX) ở nhiều điểm ngẫu nhiên trên bề mặt mẫu để tham khảo về thành phần các nguyên tố. Kết quả thu được ở 3 điểm ngẫu nhiên cho thấy, thành phần thu được của các nguyên tố có mặt tại các điểm đo có độ lặp khá cao. Điều này chứng tỏ các mẫu tổng hợp tương đối đồng đều. Kết quả phổ EDX của các mẫu đại diện được thể hiện cụ thể trong Hình 2.

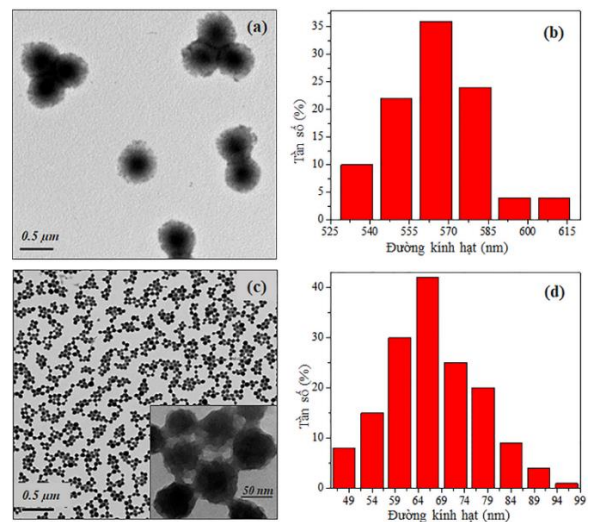


Hình 2. Giản đồ EDX của hạt nano silica (a), hạt P(NIPAM/AM/MBA) (b), hạt lai (NIPAM/AM/MBA)@silica (c), và hạt lai P(NIPAM/AM)@silica (d)

Kết quả phổ tán xạ năng lượng tia X (EDX) của các mẫu hoàn toàn phù hợp với kết quả ảnh FE-SEM (Hình 1). Theo đó, không có sự hiện diện của nguyên tố Nitrogen (N) trong mẫu hạt nano silica (Hình 2a) và một lượng rất nhỏ (khoảng 0,83%) nguyên tố Silicon (Si) trong mẫu hạt P(NIPAM/AM/MBA) (Hình 2b). Ngược lại, kết quả từ Hình 2c và 2d thể hiện rõ các vật liệu tổng hợp được chứa hai thành phần, trong đó nguyên tố N đại diện cho sự có mặt của lõi hạt P(NIPAM/AM/MBA) hoặc P(NIPAM/AM) và nguyên tố Si (Silicon) đại diện cho sự có mặt của lớp vỏ silica. Cụ thể, P(NIPAM/AM/MBA)@silica chứa 4,69% N và 7,31% Si (tỷ lệ nguyên tố N:Si $\approx$ 1:2), trong khi P(NIPAM/AM)@silica chứa 11,86% N và 9,11% Si (tỷ lệ nguyên tố N:Si $\approx$ 1:1). Từ kết quả trên có thể dự đoán các hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica có lớp vỏ silica dày hơn so với hạt lai P(NIPAM/AM)@silica.

Để khẳng định chính xác hơn về bề dày lớp vỏ silica cũng như cấu trúc vỏ-lõi của các hạt lai, các mẫu được chụp với kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM). Kết quả ở Hình 3a và 3c cho thấy, cả hai hạt lai đều có dạng hình cầu với bề mặt gồ ghề. Sự phân bố kích thước hạt tương đối đồng đều trong khoảng 530–620 nm đối với mẫu P(NIPAM/AM/MBA)@silica và trong khoảng 45–99 nm đối với mẫu P(NIPAM/AM)@silica.

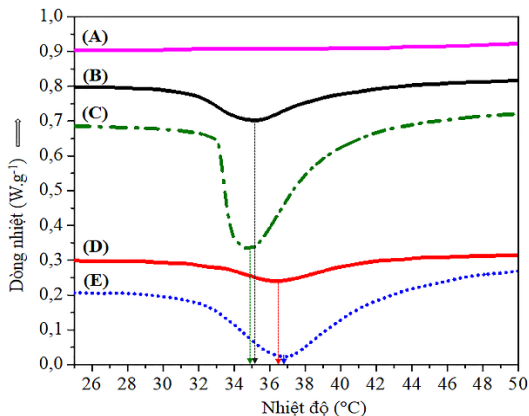
Đường kính trung bình của hạt P(NIPAM/AM)@silica là $68,7 \pm 6,2$ nm (PDI = 1,04) được kiểm soát chỉ bằng 1/8 so với P(NIPAM/AM/MBA)@silica với đường kính trung bình là $563,5 \pm 28,2$ nm (PDI = 1,05). Đặc biệt là cả hai hạt lai đều đạt được cấu trúc vỏ-lõi hoàn chỉnh như mong muốn. Tuy nhiên, ranh giới giữa lõi hạt và lớp vỏ của P(NIPAM/AM/MBA)@silica và P(NIPAM/AM)@silica không thể hiện rõ trên ảnh TEM nên bề dày lớp vỏ chỉ mang tính chất tham khảo. Bề dày lớp vỏ được đo và xử lý với phần mềm ImageJ dựa trên ảnh TEM của hạt P(NIPAM/AM/MBA)@silica khoảng $80,7 \pm 9,3$ nm và của hạt P(NIPAM/AM)@silica khoảng $20,7 \pm 4,1$ nm. Như vậy, các hạt P(NIPAM/AM/MBA) được bao bọc bởi các lớp silica dày hơn và đồng đều hơn so với chuỗi P(NIPAM/AM), hoàn toàn phù hợp với kết quả EDX đã trình bày bên trên. Thêm vào đó, vỏ silica của các hạt P(NIPAM/AM/MBA)@silica được cấu thành từ những hạt nano silica (Hình 3a), trong khi lớp vỏ hạt nano silica của P(NIPAM/AM)@silica không thể hiện rõ ràng (Hình 3c). Độ dày và cấu trúc của lớp vỏ silica sẽ là yếu tố quan trọng quyết định thời gian tải và phóng thích thuốc nếu các hạt lai này được ứng dụng trong lĩnh vực dẫn truyền thuốc.



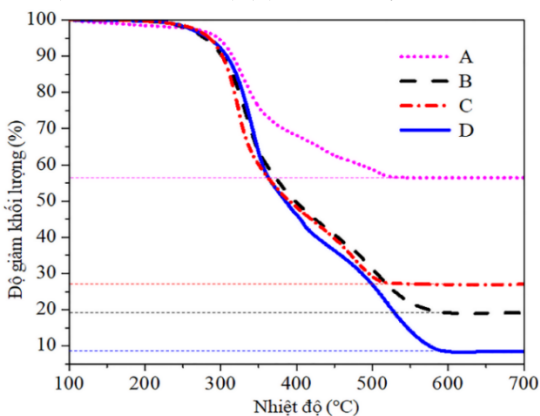
Hình 3. Ảnh TEM và sự phân bố kích thước hạt tương ứng của hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica (a) và (b); và hạt lai P(NIPAM/AM)@silica (c) và (d)

Tính chất nhiệt của các mẫu khảo sát như lõi hạt P(NIPAM/AM), P(NIPAM/AM/MBA), hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica và hạt lai P(NIPAM/AM)@silica được khảo sát thông qua thiết bị phân tích nhiệt vi sai (DSC) trong phạm vi nhiệt độ 25–50°C ở tốc độ gia nhiệt 2°C/phút⁻¹. Các hạt nano silica cũng được khảo sát để làm mẫu đối chứng. Kết quả ở Hình 4B và 4D cho thấy, các hạt lai [P(NIPAM/AM)@silica và P(NIPAM/AM/MBA)@silica] vẫn giữ được tính chất nhạy nhiệt như mong đợi, mặc dù so với lõi hạt P(NIPAM/AM/MBA) độ nhạy nhiệt của các hạt lai có xu hướng giảm đáng kể do các hạt lai này đã được bao bọc bởi các hạt nano silica bên ngoài. Tính nhạy nhiệt của hạt lai vẫn tồn tại có thể do cấu trúc vỏ hình thành từ nhiều hạt nano silica nên để lại những khe nhỏ cho phép các phân tử nước có thể thẩm thấu qua. Hơn nữa, các khe này trong vỏ silica cung cấp cho hạt lai không gian đệm để hỗ trợ trong quá trình chuyển pha của lõi hạt từ trạng thái trương nở sang trạng thái co và ngược lại khi có sự thay đổi của nhiệt độ. Đây là lý do tại sao các hạt lai vẫn có thể giữ được tính

chất nhạy nhiệt. Nhiệt độ chuyển pha (LCST) của các mẫu khảo sát được xác định dựa trên nhiệt độ tại đỉnh thu nhiệt nhỏ nhất trên giản đồ DSC [35]. Kết quả ở Hình 4B và 4C thể hiện nhiệt chuyển pha của hạt lai P(NIPAM/AM)@silica và P(NIPAM/AM) vào khoảng 35°C. Với sự có mặt của MBA, LCST của các mẫu P(NIPAM/AM/MBA) và P(NIPAM/AM/MBA)@silica bị dịch chuyển đến nhiệt độ cao hơn với giá trị khoảng 36,7°C (Hình 4D và 4C). Điều này có thể giải thích do mức độ hydrat hóa cao xung quanh các phân đoạn chứa MBA có thể hình thành liên kết hydro mạnh hơn với các phân tử nước. Ngược lại, giản đồ DSC của mẫu nano silica đối chứng (Hình 4A) thể hiện hầu như không có sự thay đổi nhiệt lượng khi tăng nhiệt độ mẫu từ 25 đến 50°C.



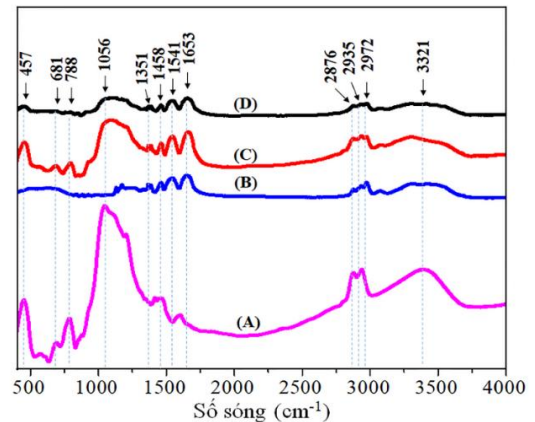
Hình 4. Giản đồ DSC của hạt nano silica (A), hạt lai P(NIPAM/AM)@silica (B), P(NIPAM/AM) (C), hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica (D), và hạt P(NIPAM/AM/MBA) (E) theo sự thay đổi của nhiệt độ



Hình 5. Giản đồ TGA của hạt nano silica (A), hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica (B), hạt lai P(NIPAM/AM)@silica (C), và hạt P(NIPAM/AM/MBA) (D) theo sự thay đổi của nhiệt độ

Ngoài ra, tính chất nhiệt của các mẫu còn được khảo sát thông qua phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA). Giản đồ TGA thể hiện hai giai đoạn giảm khối lượng của các thành phần hữu cơ trong mẫu khi tăng dần nhiệt độ từ 100°C đến 700°C. Giai đoạn đầu (trong khoảng nhiệt độ 250-350°C) là giai đoạn giảm khối lượng của thành phần hữu cơ trong GLYMO [36]. Giai đoạn sau (trong khoảng nhiệt độ 350-600°C) là độ giảm khối lượng của P(NIPAM/AM) [37]. Thêm vào đó, mục tiêu chính khi sử dụng thiết bị TGA là để xác định lượng còn lại sau quá trình nung và đó chính là thành phần vô cơ hay hàm lượng silica cần xác định. Kết quả là, lượng còn lại của mẫu hạt nano silica là cao nhất khoảng 57% (Hình 5A) và thấp nhất là lượng còn lại của lõi hạt

P(NIPAM/AM/MBA) khoảng 9% (Hình 5D). Đối với hai mẫu hạt lai, lượng silica còn lại sau khi nung của mẫu P(NIPAM/AM)@silica chiếm khoảng 19% (Hình 5C) thấp hơn so với của mẫu P(NIPAM/AM/MBA)@silica chiếm khoảng 27% (Hình 5B). Điều này chứng tỏ lớp vỏ bọc silica của hạt P(NIPAM/AM)@silica mỏng hơn của hạt P(NIPAM/AM/MBA)@silica. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với kết quả TEM và EDX đã trình bày ở phần trên.



Hình 6. Giản đồ FTIR của hạt nano silica (A), hạt P(NIPAM/AM/MBA) (B), hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica (C), và hạt lai P(NIPAM/AM)@silica (D) theo sự thay đổi của nhiệt độ

Cuối cùng, phổ hồng ngoại chuyển đổi Fourier (FTIR) của các hạt nano silica, hạt P(NIPAM/AM/MBA), hạt lai P(NIPAM/AM/MBA)@silica và hạt lai P(NIPAM/AM)@silica được trình bày trong Hình 6. Kết quả cho thấy, giản đồ của các hạt lai (Hình 6C và 6D) có các đỉnh hấp phụ đặc trưng tương tự với giản đồ của P(NIPAM/AM/MBA) (Hình 6B) trong dải số sóng từ 1351 cm⁻¹ đến 4000 cm⁻¹. Cụ thể, các đỉnh ở 1351 cm⁻¹ và 1458 cm⁻¹ là do dao động của nhóm isopropyl, và các đỉnh ở 1541 cm⁻¹ và 3321 cm⁻¹ do dao động giãn dài của liên kết N-H của nhóm amit trong PNIPAM [38]. Đỉnh ở 1653 cm⁻¹ có thể là do dao động của nhóm cacbonyl trong PNIPAM, AM và/hoặc MBA [39]. Các đỉnh ba ở số sóng 2876, 2935 và 2972 cm⁻¹ là do dao động của liên kết C-H [39]. Đỉnh nhỏ xuất hiện ở 3082 cm⁻¹ tương ứng với dao động kéo dài của liên kết N-H trong AM [39]. Mặt khác, phổ FTIR của các mẫu hạt lai (Hình 6C, 6D) chứa các đỉnh đặc trưng từ 1056 đến 1250 cm⁻¹ đại diện cho cấu trúc mạng Si-O-Si cũng được quan sát thấy trong phổ FTIR của mẫu nano silica (Hình 6A). Tuy nhiên, hầu như không xuất hiện trong mẫu P(NIPAM/AM/MBA) (Hình 6B). Ngoài ra, có các đỉnh có cường độ yếu hơn ở số sóng 457, 681 và 788 cm⁻¹ tương ứng với liên kết Si-O-C chủ yếu hiện diện trong vùng phân cách giữa lõi hữu cơ và lớp vỏ vô cơ [41]. Điều này khẳng định lại một lần nữa đã tổng hợp thành công các hạt lai kết hợp giữa lõi hữu cơ nhạy nhiệt [P(NIPAM/AM/MBA) hoặc P(NIPAM/AM)] và lớp vỏ vô cơ silica.

4. Kết luận

Nghiên cứu đã tổng hợp thành công hai loại hạt lai nhạy nhiệt đều có hình cầu, cấu trúc vỏ-lõi với sự phân bố kích thước hạt tương đối đồng đều. Hơn thế nữa, kích thước hạt lai quan sát trên ảnh TEM giảm đi khoảng 8 lần từ đường kính khoảng 563,5 ± 28,2 nm [P(NIPAM/AM/MBA)@silica] đến khoảng 68,7 ± 6,2 nm [P(NIPAM/AM)@silica] bằng cách thay đổi cách tiếp cận trong quá trình bọc silica. Chưa khoá đề

tổng hợp hạt lai vô-lõi hoàn hảo là sự đồng trùng hợp NIPAM với AM để các nhóm amide bậc nhất của AM có thể phản ứng với nhóm epoxide của GLYMO. Thêm vào đó, ba nhóm methoxysilyl của GLYMO có thể cùng tham gia phản ứng sol-gel với bốn nhóm ethoxysilyl của TEOS để tạo thành lớp vỏ silica hoàn chỉnh. Điều thú vị là các hạt lai sau khi được bọc với silica vẫn giữ được tính nhạy nhiệt vốn có của lõi hạt. Đây là đặc tính rất quan trọng để các hạt lai này có tiềm năng ứng dụng trong lĩnh vực dẫn truyền thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Gandhi A., Paul A., Sen, S.O. and Sen K.K., "Studies on thermoresponsive polymers: Phase behaviour, drug delivery and biomedical applications", *Asian J. Pharm. Sci.*, 10, 2015, 99-107.
- [2] Kamachi Y., Bastakoti B.P., Alshehri S.M., Miyamoto N., Nakato T. and Yamauchi Y., "Thermo-responsive hydrogels containing mesoporous silica toward controlled and sustainable releases", *Mater. Lett.*, 168, 2016, 176-179.
- [3] Cejková J., Hanuš J. and Štěpánek F., "Investigation of internal microstructure and thermo-responsive properties of composite PNIPAM/silica microcapsules", *J. Colloid and Interface Sci.*, 346, 2010, 352-360.
- [4] Lim H.L., Hwang Y., Kar M. and Varghese S., "Smart hydrogels as functional biomimetic systems", *Biomater. Sci.*, 2, 2014, 603-618.
- [5] Schattling P., Jochuma F.D. and Theato P., "Multi-stimuli responsive polymers – the all-in-one talents", *Polym. Chem.*, 5, 2014, 25-36.
- [6] Sierra-Martin B., Retama J.R., Laurenti M., Barbero A.F. and Cabarcos E.L., "Structure and polymer dynamics within PNIPAM-based microgel particles", *Adv. Colloid Interface Sci.*, 205, 2014, 113-123.
- [7] López-León T., Ortega-Vinuesa J.L., Bastos-González D. and Elaissari A., "Thermally sensitive reversible microgels formed by poly(N-isopropylacrylamide) charged chains: A Hofmeister effect study", *J. Colloid Interface Sci.*, 426, 2014, 300-307.
- [8] Oliveira T.E., Mukherji D., Kremer K. and Netz P.A., "Effects of stereochemistry and copolymerization on the LCST of PNIPAm", *J. Chem. Phys.*, 146, 2017, 034904.
- [9] Wei J., Li Y. and Ngai T., "Tailor-made microgel particles: Synthesis and characterization", *Colloids Surf. A: Physicochem. Eng. Asp.*, 489, 2016, 122-127.
- [10] Kwok M.H. and Ngai T.A., "Confocal microscopy study of micron-sized poly (N-isopropylacrylamide) microgel particles at the oil-water interface and anisotropic flattening of highly swollen microgel", *J. Colloid Interface Sci.*, 461, 2016, 409-418.
- [11] Haq M.A., Su Y. and Wang D., "Mechanical properties of PNIPAM based hydrogels: A review", *Mater. Sci. Eng. C*, 70, 2017, 842-855.
- [12] Abbott L.J., Tucker A.K. and Stevens M.J., "Single chain structure of a poly(N-isopropylacrylamide) surfactant in water", *J. Phys. Chem. B*, 119, 2015, 3837-3845.
- [13] Liu K., Pan P. and Bao Y., "Synthesis, micellization, and thermally-induced macroscopic micelle aggregation of poly(vinylchloride)-g-poly(N-isopropylacrylamide) amphi philic copolymer", *R. Soc. Chem.*, 5, 2015, 94582-94590.
- [14] Bischofberger I. and Trappe V., "New aspects in the phase behaviour of poly-N-isopropyl acrylamide: systematic temperature dependent shrinking of PNIPAM assemblies well beyond the LCST", *Sci. Rep.*, 5, 2015, 15520.
- [15] Karg M. and Hellweg T., "New "smart" poly(NIPAM) microgels and nanoparticle microgel hybrids: Properties and advances in characterization", *Curr. Opin. in Colloid Interface Sci.*, 14, 2009, 438-450.
- [16] Nun N., Hinrichs S., Schroer M.A., Sheyfer D., Grübel G. and Fischer B., "Tuning the size of thermoresponsive poly(N-Isopropyl Acrylamide) grafted silica microgels", *Gels*, 3, 2017, 34.
- [17] Chen J., Liu M., Chen C., Gong H. and Gao C., "Synthesis and characterization of silica nanoparticles with well-defined thermoresponsive PNIPAM via a combination of RAFT and click chemistry", *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 3, 2011, 3215-3223.
- [18] Zou H. and Schladt H., "Thermoresponsive PNIPAM/Silica nanoparticles by direct photopolymerization in aqueous media", *J. Poly. Sci., Part A: Poly. Chem.*, 53, 2015, 1260-1267.
- [19] Zheng Y., Wang L., Lu L., Wang Q., and Benicewicz B.C., "pH and Thermal Dual-Responsive Nanoparticles for Controlled Drug Delivery with High Loading Content", *ACS Omega*, 2, 2017, 3399-3405.
- [20] Cao-Luu N.H., Pham Q.T., Yao Z.H., Wang F.M., and Chern C.S., "Synthesis and characterization of PNIPAM microgel core-silica shell particles", *J. Mater. Sci.*, 54(10), 2019, 7503-7516.
- [21] Cao-Luu N.H., Pham Q.T., Yao Z.H., Wang F.M., and Chern C.S., "Synthesis and characterization of P(N-isopropylacrylamide-co-N,N'-methylenebisacrylamide-co-acrylamide) core - silica shell nanoparticles by using reactive surfactant polyoxyethylene alkylphenyl ether ammonium sulfate", *European Polymer Journal*, 120, 2019, 109263.
- [22] Guillory X., Tessier A., Gratien G.O., Weiss P., Collic-Jouault S., Dubreuil D., Lebreton J. and Bideau J.L., "Glycidyl alkoxysilane reactivities towards simple nucleophiles in organic media for improved molecular structure definition in hybrid materials", *RSC Adv.*, 6, 2016, 74087-74099.
- [23] Kim D.Y., Jin S.H., Jeong S.G., Lee B., Kang K.K. and Lee C.S., "Microfluidic preparation of monodisperse polymeric microspheres coated with silica nanoparticles", *Sci. Rep.*, 8, 2018, 8525.
- [24] Wang X. and Gillham J.K., "Competitive primary amine/epoxy and secondary amine/epoxy reactions: effect on the isothermal time-to-vitrify", *J. App. Poly. Sci.*, 43, 1991, 2267-2277.
- [25] Dechezelles J.F., Malik V., Crassous J.J., and Schurtenberger P., "Hybrid raspberry microgels with tunable thermoresponsive behaviour", *Soft Matter*, 9, 2013, 2798-2802.
- [26] Wang L., and Asher S.A., "Fabrication of silica shell photonic crystals through flexible core templates", *Chem. Mater.*, 21, 2009, 4608-4613.
- [27] Albanese A., Tang P.S., and Chan W.C.W., "The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems", *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 14, 2012, 1-16.
- [28] Singh R., and Lillard J.W., "Nanoparticle-based targeted drug delivery", *Exp. Mol. Pathol.*, 86, 2009, 215-223.
- [29] Sun T., Zhang Y.S., Pang B., Hyun D.C., Yang M., and Xia Y., "Engineered nanoparticles for drug delivery in cancer therapy", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 2014, 12320-12364.
- [30] Loomis K., McNeely K., and Bellamkonda R.V., "Nanoparticles with targeting, triggered release, and imaging functionality for cancer applications", *Soft Matter*, 7, 2011, 839-856.
- [31] Faraji A.H., and Wipf P., "Nanoparticles in cellular drug delivery", *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 2009, 2950-2962.
- [32] Danaei M., Dehghankhold M., Ataei S., Davarani F.H., Javanmard R., Dokhani A., Khorasani S., and Mozafari M.R., "Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems", *Pharmaceutics*, 10, 2018, 57-74.
- [33] Chou L.Y.T., Ming K., and Chan W.C.W., "Strategies for the intracellular delivery of nanoparticles", *Chem. Soc. Rev.*, 40, 2011, 233-245.
- [34] Cai Z., Wang Y., Zhu L.J., and Liu Z.Q., "Nanocarriers: a general strategy for enhancement of oral bioavailability of poorly absorbed or pre-systemically metabolized drugs", *Curr. Drug Metab.*, 11, 2010, 197-207.
- [35] Schonhoff M., Larsson A., Welzel P.B. and Kuckling D., "Thermoreversible polymers adsorbed to colloidal Silica: a ^1H NMR and DSC study of the phase transition in confined geometry", *J. Phys. Chem. B*, 106, 2002, 7725-7728.
- [36] Godnjavec J., Znoj B., Vince J., Steinbacher M., Znidarsic A. and Venturini P., "Stabilization of rutile TiO_2 nanoparticles with GLYMO in polyacrylic clear coating", *Mater. Tech.*, 46(1), 2012, 19-24.
- [37] Park J.H., Lee Y.H. and Oh S.G., "Preparation of thermosensitive PNIPAM-grafted mesoporous silica particles", *Macromol. Chem. Phys.*, 208, 2007, 2419-2427.
- [38] Hu X., Hao X., Wu Y., Zhang J., Zhang X., Wang P.C., Zou G. and Liang X.J., "Multifunctional hybrid silica nanoparticles for controlled doxorubicin loading and release with thermal and pH dually response", *J. Mater. Chem. B Mater. Biol. Med.*, 1, 2013, 1109-1118.
- [39] Jadhav S.A., Brunella V., Miletto I., Berlier G. and Scalapone D., "Synthesis of poly(N-isopropylacrylamide) by distillation precipitation polymerization and quantitative grafting on mesoporous silica", *J App. Poly. Sci.*, 133, 2016, 44181-44189.
- [40] Cai T., Yang Z., Li H., Yang H., Li A. and Cheng R., "Effect of hydrolysis degree of hydrolyzed polyacrylamide grafted carboxymethyl cellulose on dye removal efficiency", *Cellulose*, 20, 2013, 2605-2614.
- [41] Tinio J.V.G., Simfroso K.T., Peguit A.D.M.V. and Candidato R.T.Jr., "Influence of OH – Ion concentration p_n the surface morphology of ZnO-SiO₂ nanostructure", *J. Nanotechnol.*, 1, 2015, 1-7.