

Chế tạo hạt nanocapsules Chitosan chứa thuốc Curcumin bằng phương pháp Coaxial electrospraying

Đoàn Ngọc Hoan¹, Phạm Ngọc Sinh², Võ Phong Phú¹, Hoàng Minh Sơn³, Huỳnh Đại Phú^{1,2*}

¹Khoa Công nghệ vật liệu, Trường Đại học Bách khoa, Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh

²Phòng thí nghiệm trọng điểm quốc gia Vật liệu Polymer và Composite, Trường Đại học Bách khoa, Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh

³Khoa Công nghệ hóa học, Trường Đại học Công nghiệp TP Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài 8/6/2017; ngày chuyển phản biện 12/6/2017; ngày nhận phản biện 10/7/2017; ngày chấp nhận đăng 12/7/2017

Tóm tắt:

Hạt nanocapsule Chitosan chứa thuốc curcumin được chế tạo thành công bằng phương pháp Coaxial electrospraying - phương pháp cho phép chế tạo các hạt polymer nhiều lớp có kích thước nano bằng cách sử dụng kim đồng tâm. Sức căng bề mặt của các dung dịch Chitosan với hàm lượng Chitosan khác nhau được xác định nhằm đánh giá khả năng tạo thành cấu trúc lõi - vỏ của các hạt thu được. Nồng độ Chitosan trong dung dịch và thông số vận hành - hiệu điện thế sử dụng - được khảo sát để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố này đến quá trình hình thành hạt nanocapsule. Hình thái và kích thước của hạt được đánh giá bằng phương pháp kính hiển vi điện tử quét (SEM). Cấu trúc lõi - vỏ của hạt được đánh giá bằng phương pháp kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM). Các hạt tạo thành có bề mặt bằng phẳng và kích thước trong khoảng từ 15 đến 235 nm. Các kết quả cho thấy Coaxial electrospraying là phương pháp đơn giản và hiệu quả để chế tạo hạt nanocapsule.

Từ khóa: Chitosan, Coaxial electrospraying, Curcumin, nanocapsules.

Chỉ số phân loại: 2.9

Đặt vấn đề

Curcumin (diferuloylmethane) là một hợp chất polyphenol có màu vàng. Hợp chất này được coi là chất mang tính chất được lý chính trong củ nghệ vàng. Những nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng Curcumin có nhiều tính chất được lý, đặc biệt là khả năng kháng và tiêu diệt các tế bào ung thư [1, 2]. Tuy nhiên, tác dụng của Curcumin bị hạn chế nhiều trong quá trình sử dụng do khả năng hòa tan kém, nhanh bị đào thải khỏi cơ thể người [3]. Để tăng khả năng điều trị của Curcumin, một hướng tiếp cận thu hút được nhiều sự chú ý đó là kết hợp Curcumin vào các hệ mang thuốc như các hạt polymer có kích thước nano, liposome, hydrogel... [4, 5].

Chitosan là một polymer thiên nhiên thu được bằng cách deacetyl hóa chitin, một loại polysaccharide thu được từ các loại vỏ tôm, cua và một số loại giáp xác. Trong các nguyên liệu sử dụng làm hệ mang thuốc, Chitosan được xem như là một trong những polymer tốt nhất với các tính chất: Khả năng tương thích sinh học tốt, có khả năng phân hủy sinh học và có khả năng kháng khuẩn [6-8].

Trong nghiên cứu trước đây [7, 9], Electrospinning là phương pháp được áp dụng để kết hợp các loại thuốc và protein vào các hạt dẫn truyền thuốc có kích thước nanomet. Tuy nhiên, các hạt mang thuốc này có nhược

điểm là không kiểm soát được vị trí của thuốc ở trên bề mặt hạt. Do đó thường xảy ra hiện tượng nhả thuốc bùng nổ từ các hạt chế tạo bằng phương pháp này. Để khắc phục nhược điểm đó, phương pháp Coaxial electrospraying được cải tiến dựa trên phương pháp Electrospraying. So với các hạt nano tạo bằng các phương pháp Electrospraying, hạt nano tạo thành từ phương pháp Coaxial electrospraying có nhiều ưu điểm vượt trội. Với cấu trúc lõi - vỏ, hạt tạo thành từ phương pháp này có thể kiểm soát được vị trí của thuốc trong hạt, hạn chế tối đa lượng thuốc nằm ngoài hạt. Nhờ đó, hệ mang thuốc hạn chế được sự bùng nhả thuốc ở thời điểm ban đầu so với hạt không có cấu trúc lõi - vỏ [10]. Đây là một phương pháp đầy hứa hẹn để có thể chế tạo các hạt mang thuốc kích thước nano có cấu trúc lõi - vỏ. Tuy nhiên, phương pháp này bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như: Sức căng bề mặt của dung dịch và nồng độ dung dịch hay các thông số của quá trình Coaxial electrospraying (hiệu điện thế sử dụng, lưu lượng sử dụng, kích thước đầu kim...) [11, 12].

Trong nghiên cứu này, hạt nanocapsule Chitosan chứa thuốc Curcumin được chế tạo bằng phương pháp Coaxial electrospraying. Các thí nghiệm được tiến hành để dự đoán khả năng hình thành cấu trúc lõi - vỏ của hạt và khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tạo hạt bao gồm: Nồng độ Chitosan, hiệu điện thế sử dụng (U), lưu lượng

*Tác giả liên hệ: Email: hdpfu@hcmut.edu.vn

Fabrication of Curcumin-loaded Chitosan nanocapsules using the Coaxial electrospraying method

Ngoc Hoan Doan¹, Ngoc Sinh Pham², Phong Phu Vo¹, Minh Son Hoang³, Dai Phu Huynh^{1, 2*}

¹Faculty of Materials Technology, HCMUT - VNUHCM

²National Key Laboratory of Polymer and Composite Materials, HCMUT - VNUHCM

³Faculty of Chemical Engineering, IUH

Received 8 June 2017; accepted 12 July 2017

Abstract:

Chitosan nanocapsules loaded with curcumin were fabricated using coaxial electrospraying - an electrohydrodynamic process that generates multi-layer nanoparticles by utilizing coaxial electrified jets. The surface tensions of polymer solutions in various chitosan concentrations were measured to predict the formation of the core-shell structure of the observed nanoparticles. The effects of chitosan concentrations and process parameters such as the applied voltage and flow rate on the nanoparticle generation and the morphology of final nanoparticles were examined using scanning electron microscopy (SEM). The core-shell structure of produced nanocapsules was analyzed using transmission electron microscopy (TEM). Fabricated chitosan nanocapsules had a smooth surface with the diameter ranging from 15 nm to 235 nm. Results suggested that the coaxial electrospraying is a simple and efficient technique for nanocapsules production.

Keywords: Chitosan, coaxial electrospraying, Curcumin, nanocapsules.

Classification number: 2.9

sử dụng (Q).

Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

Vật liệu

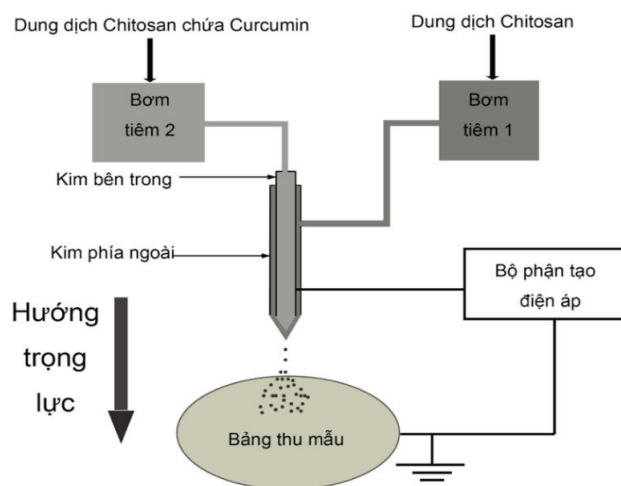
Chitosan với độ deacetyl hóa: 80-85%, trọng lượng phân tử $M_w = 100.000-300.000$ (g/mol) được mua của hãng Acros Organics (Bi). Curcumin được mua từ Viện Dược liệu (Việt Nam). Acid acetic được cung cấp bởi Prolabo chemicals. Tất cả các hóa chất được sử dụng trực tiếp mà không tiến hành thêm bất cứ phương pháp làm

tinh khiết nào khác.

Phương pháp nghiên cứu

Chuẩn bị dung dịch Chitosan và dung dịch Chitosan chứa thuốc Curcumin: Cho Chitosan và acid acetic 90% vào lọ thủy tinh có nắp vặn. Sau đó sử dụng máy khuấy từ để hòa tan Chitosan ở nhiệt độ phòng trong vòng 24 h để Chitosan hòa tan hết trong acid acetic (dung dịch trở nên đồng nhất). Một phần ba dung dịch Chitosan ở trên được chiết ra lọ thủy tinh khác, sau đó thêm thuốc Curcumin với hàm lượng 10 wt% so với hàm lượng Chitosan. Hỗn hợp trên được khuấy từ trong vòng 1 h để hòa tan hoàn toàn thuốc Curcumin vào dung dịch.

Tạo hạt Chitosan chứa Curcumin bằng phương pháp Coaxial electrospraying: Quá trình chế tạo hạt nanocapsule Chitosan chứa Curcumin được thực hiện bằng thiết bị Coaxial electrospraying tự chế (home-made). Việc cài đặt và thực hiện quá trình Coaxial được mô tả ở hình 1. Các dung dịch sau khi được hòa tan hoàn toàn được cho vào xilanh 20 ml nối với kim tiêm đồng tâm và được đặt vào thiết bị bơm tiêm điện. Dung dịch Chitosan sẽ được đưa vào đầu kim phía ngoài, dung dịch Chitosan chứa Curcumin được đưa vào vào đầu kim phía trong. Collector được bọc màng (phôi) nhôm để dễ dàng thu sản phẩm. Tiến hành quá trình Coaxial electrospraying với nhiệt độ 40°C, độ ẩm khoảng 80%.



Hình 1. Sơ đồ quá trình tạo hạt Chitosan chứa Curcumin bằng phương pháp Coaxial electrospraying.

Phương pháp phân tích: Sức căng bề mặt của dung dịch Chitosan và dung dịch Chitosan chứa Curcumin được xác định bằng máy Dataphysics OCA 20. Mẫu được phân tích tại Phòng thí nghiệm trọng điểm Polymer và Composite.

Hình thái của hạt nanocapsule Chitosan chứa Curcumin được phân tích bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM - Hitachi S4800, Khu công nghệ cao TP Hồ Chí Minh). Đường kính hạt được xác định bằng phần mềm Image-J. Cấu trúc lõi - vỏ của hạt thu được được phân tích bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM - JEOL JEM 1400, Phòng thí nghiệm trọng điểm Polymer và Composite).

Kết quả và thảo luận

Dự đoán khả năng tạo thành cấu trúc core-shell của hạt thu được bằng cách đánh giá sức căng bề mặt và sức căng liên diện của dung dịch

Sức căng bề mặt và sức căng liên diện của 2 dung dịch sử dụng để phun có ảnh hưởng rất lớn đến cấu trúc của hạt thu được. Để đạt được cấu trúc lõi - vỏ như mong muốn, hệ số che phủ của dung dịch pha ngoài - dung dịch Chitosan lên dung dịch pha trong - dung dịch Chitosan chứa thuốc Curcumin ($\lambda_{\text{shell/core}}$) phải là dương [10, 13]. Nghĩa là:

$$\lambda_{\text{shell/core}} = \gamma_{\text{core}} - \gamma_{\text{shell}} - \gamma_{\text{shell/core}} > 0 \quad (1)$$

Trong đó γ_{core} là sức căng bề mặt của dung dịch Chitosan chứa Curcumin, γ_{shell} là sức căng bề mặt của dung dịch Chitosan, $\gamma_{\text{shell/core}}$ là sức căng liên diện giữa 2 pha. Trong trường hợp này, do dung dịch trong 2 pha là hai dung dịch có khả năng hòa tan vào nhau nên sức căng liên diện giữa 2 pha sẽ có giá trị gần bằng không ($\gamma_{\text{shell/core}} \approx 0$). Do đó hệ số che phủ có thể tính bằng công thức:

$$\lambda_{\text{shell/core}} = \gamma_{\text{core}} - \gamma_{\text{shell}} \quad (2)$$

Bảng 1 trình bày giá trị sức căng bề mặt của dung dịch Chitosan (γ_{shell}) và sức căng bề mặt của dung dịch Chitosan có chứa thuốc Curcumin (γ_{core}) với những nồng độ Chitosan khác nhau, đồng thời cũng đưa ra giá trị tính toán hệ số che phủ của pha dung dịch Chitosan lên pha dung dịch Chitosan chứa thuốc Curcumin ($\lambda_{\text{shell/core}}$).

Bảng 1. Sức căng bề mặt của dung dịch Chitosan, dung dịch Chitosan chứa thuốc Curcumin và hệ số che phủ tương ứng.

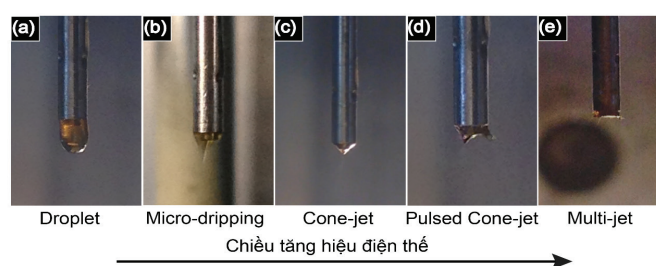
Chitosan concentration (wt%)	γ_{core}	γ_{shell}	$\lambda_{\text{shell/core}}$
2	31,47 ($\pm 0,52$)	34,44 ($\pm 2,0$)	2,97
3	31,25 ($\pm 0,42$)	32,13 ($\pm 1,12$)	0,88
4	31,58 ($\pm 0,04$)	32,16 ($\pm 0,47$)	0,58
5	31,68 ($\pm 0,09$)	32,60 ($\pm 0,48$)	0,92

Kết quả đo sức căng bề mặt của các dung dịch cho thấy không có sự khác biệt nhiều về sức căng bề mặt giữa dung dịch Chitosan và dung dịch Chitosan chứa thuốc Curcumin. Dựa vào biểu thức (2), hệ số che phủ ($\lambda_{\text{shell/core}}$) cũng được tính toán. Kết quả cho thấy các giá trị

hệ số che phủ ($\lambda_{\text{shell/core}}$) đều dương với các dung dịch chứa Chitosan nồng độ từ 2 wt% tới 5 wt%. Điều này cho thấy các cặp dung dịch đều phù hợp để tiến hành chế tạo hạt nanocapsule có cấu trúc lõi - vỏ.

Khảo sát quá trình tạo thành chế độ phun

Trong quá trình Coaxial electrospraying, chế độ phun đóng vai trò rất quan trọng đối với sự hình thành cấu trúc lõi - vỏ của hạt thu được [14, 15]. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng hạt thu được có hình dạng tốt và có cấu trúc lõi - vỏ rõ ràng khi được tạo thành với chế độ phun là “cone-jet”. Ngoài ra, một số nghiên cứu gần đây về phương pháp Coaxial electrospraying cũng cho thấy chế độ phun bị ảnh hưởng chủ yếu bởi hiệu điện thế đưa vào hệ [10]. Do đó, phần này tập trung vào khảo sát việc hình thành các chế độ phun trên đầu kim bằng cách thay đổi hiệu điện thế áp vào hệ và giữ nguyên các thông số khác của quá trình phun như khoảng cách phun và lưu lượng phun. Hiệu điện thế với giá trị từ 5 kV đến 25 kV, độ tăng hiệu điện thế là 2,5 kV, được sử dụng để khảo sát việc hình thành các chế độ phun trên đầu kim của hệ.



Hình 2. Năm chế độ phun: (a) droplet, (b) micro-dripping, (c) stable cone-jet, (d) pulsed cone-jet, (e) multi-jet, đặt được tương ứng với các hiệu điện thế tăng dần: 5, 10, 12,5, 20 và 25 kV. Thông số Coaxial electrospraying: L = 10 cm, $Q_{\text{core}}/Q_{\text{shell}} = 0,1/0,2$ ml/h. Nồng độ Chitosan: 5 wt%.

Hình 2 trình bày các chế độ phun thu được khi thay đổi hiệu điện thế áp vào. Khi hiệu điện thế áp vào khá nhỏ, $U = 5$ kV, lực điện trường không đủ lớn để có thể thắng được sức căng bề mặt và lực nhớt của dung dịch, dẫn đến việc hình thành một giọt lớn trên đầu kim (hình 2 a), chế độ phun này được gọi là “droplet”. Theo thời gian, giọt polymer này phát triển ngày càng lớn. Khi kích thước của giọt polymer đủ lớn, trọng lực và lực tĩnh điện đủ lớn để thắng được sức căng bề mặt và lực nhớt của dung dịch, giọt polymer này sẽ rơi xuống màng thu và tạo thành một lớp phim mỏng. Chế độ phun này tiếp tục được ghi nhận khi hiệu điện thế tăng lên $U = 7,5$ kV. Tuy nhiên, các hạt polymer rơi xuống có kích thước nhỏ hơn với tốc độ lớn hơn so với trường hợp hiệu điện thế sử dụng $U = 5$ kV.

Chế độ phun “micro-dripping” thu được khi tăng hiệu

điện thế lên 10 kV (hình 2 b). Hiện tượng này xảy ra là do tác động của chế độ phun của đầu kim trong lên chế độ phun của đầu kim ngoài. Với hiệu điện thế này, lực điện trường chỉ đủ lớn để hình thành chế độ cone-jet ở dòng polymer phía bên ngoài. Trong khi đó, chế độ phun của dòng polymer phía bên trong vẫn đang tồn tại ở dạng giọt (droplet). Do đó cản trở sự phân tán thành các hạt nhỏ của dòng polymer phía bên ngoài. Kết quả là hình thành các giọt có kích thước micromet - nên gọi là chế độ micro-dripping.

Khi tiếp tục tăng hiệu điện thế lên đến 12,5 kV, giọt polymer ở đầu kim đã được định hình thành nón Taylor có hình côn, chế độ phun đạt được là chế độ “cone-jet”. Ở hiệu điện thế này, lực điện trường đã đủ lớn để có thể thắng được sức căng bề mặt của dung dịch polymer trong cả 2 pha, tạo thành chế độ phun “cone-jet” cho cả hai dòng polymer (hình 2 c). Đây là chế độ thích hợp để tiến hành chế tạo hạt có cấu trúc lõi - vỏ. Ngoài ra, chế độ này được duy trì khi tiếp tục tăng hiệu điện thế lên 15 kV và 17,5 kV.

Khi hiệu điện thế sử dụng tăng lên 20 kV, chế độ phun chuyển thành “pulsed cone-jet”. Ở chế độ phun này, hiệu điện thế lớn làm mất ổn định chế độ phun. Với hiệu điện thế tương đối lớn, giọt polymer ở đầu kim bị chia ra thành hai hoặc ba tia, mỗi tia là 1 “cone-jet” nhỏ, nhưng những tia này xuất hiện theo từng đợt (theo xung) theo thời gian (hình 2 d).

Khi hiệu điện thế tăng lên đến 25 kV, nón Taylor ở trên đầu kim đã biến mất, thay vào đó là hàng loạt các tia polymer có kích thước rất nhỏ xuất hiện trên đầu kim, chế độ phun này được gọi là “multi-jet” (hình 2 e). Khi hiệu điện thế quá lớn so với sức căng và lực nhớt của dung dịch, giọt polymer bị phân tách thành các tia nhỏ. Ở chế độ phun này, pha lõi và pha vỏ bị tách biệt hoàn toàn. Do đó không phù hợp để có thể tạo được cấu trúc lõi - vỏ như mong muốn.

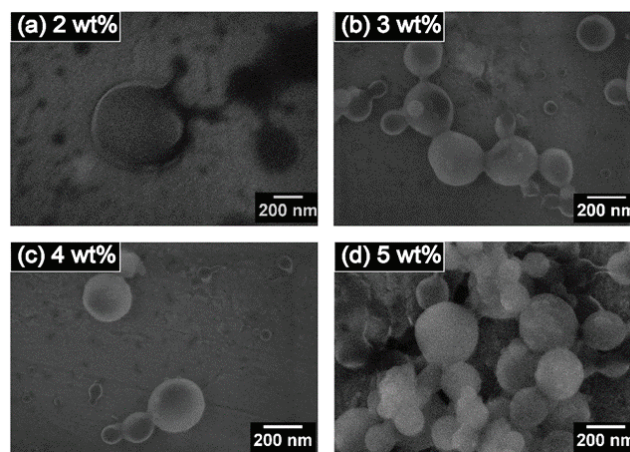
Qua quá trình khảo sát ảnh hưởng của hiệu điện thế đến chế độ phun cho thấy, chế độ phun “cone-jet” là chế độ thích hợp để tạo được hạt có cấu trúc lõi - vỏ, đạt được khi hiệu điện thế nằm trong khoảng 12,5 đến 17,5 kV. Do đó hiệu điện thế sử dụng trong các thí nghiệm tiếp theo sẽ nằm trong khoảng từ 12,5 đến 17,5 kV.

Ảnh hưởng của nồng độ Chitosan đến hình thái và kích thước hạt thu được

Trong phần này, sự ảnh hưởng của nồng độ Chitosan trong dung dịch đến hình thái và kích thước hạt sẽ được khảo sát và đánh giá. Dung dịch với nồng độ Chitosan từ 2 wt% đến 5 wt% được sử dụng để tiến hành tạo hạt. Các thông số Coaxial electrospraying khác được giữ nguyên trong quá trình khảo sát: $L = 10 \text{ cm}$, $Q_{\text{core}}/Q_{\text{shell}} = 0,1/0,2 \text{ ml/h}$, $U = 12,5 \text{ kV}$. Hình 3 là ảnh SEM của các mẫu hạt thu

được với các nồng độ Chitosan khác nhau.

Kết quả ảnh SEM cho thấy, ở nồng độ 2 wt% mẫu thu được không phải ở dạng hạt mà ở dạng màng mỏng (hình 3 a). Ở nồng độ 2 wt%, số lượng chuỗi polymer trong dung dịch không đủ lớn để hình thành nên các chuỗi rối, dung dịch nằm trong khoảng “dilute regime”, kết quả là các giọt polymer tạo thành trong quá trình Coaxial electrospraying khi di chuyển đến bảng cực thu trong quá trình bay hơi dung môi thì bị xẹp lại do các chuỗi polymer kết hợp lại với nhau không đủ để hình thành bộ xương nâng đỡ.



Hình 3. Ảnh SEM của hạt nanocapsules Chitosan chứa Curcumin thu được với nồng độ Chitosan khác nhau: (a) 2 wt%, (b) 3 wt%, (c) 4 wt%, (d) 5 wt%. Thông số Coaxial electrospraying: $L = 10 \text{ cm}$, $Q_{\text{core}}/Q_{\text{shell}} = 0,1/0,2 \text{ ml/h}$, $U = 12,5 \text{ kV}$.

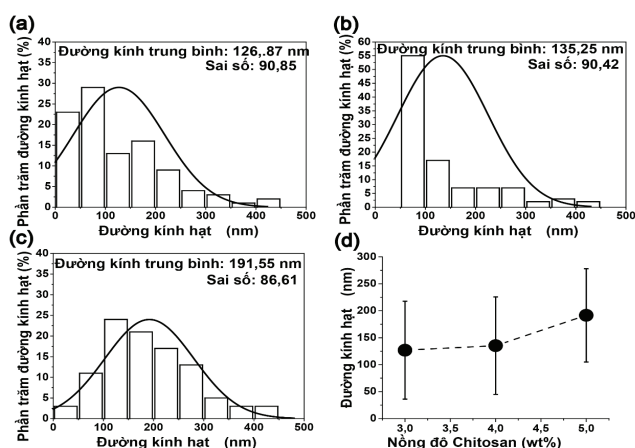
Khi nồng độ Chitosan trong dung dịch tăng lên 3 wt%, mẫu thu được đã có hình dạng hình cầu rõ ràng, bề mặt các hạt khá trơn nhẵn tuy có một phần nhỏ bị dính vào nhau. Kết quả này cho thấy, với nồng độ Chitosan là 3 wt%, dung dịch đã đạt được lượng chuỗi rối nhất định, dung dịch đã nằm trong vùng “semi-dilute moderately entangled regime”, bộ xương nâng đỡ là các chuỗi polymer liên kết với nhau đã hình thành đủ, giúp cho hạt trong quá trình bốc bay dung môi không bị thay đổi hình dạng. Kết quả không có nhiều sự khác biệt khi tăng nồng độ Chitosan từ 3 wt% lên đến 4 wt% (hình 3 b và 3 c).

Tuy nhiên, khi nồng độ tăng lên đến 5 wt%, hạt thu được có xu hướng bị dính chùm vào nhau, trên bề mặt hạt lớn xuất hiện nhiều những hạt nhỏ vệ tinh bám trên bề mặt (hình 3 d). Ở nồng độ này, tuy sức căng bề mặt không thay đổi nhiều, nhưng lực nhớt của dung dịch polymer lại tăng lên, khiến cho lực tĩnh điện không còn khả năng tách các hạt này phân tán rời ra. Kết quả là các hạt bị dính vào nhau trong quá trình bay đến màng thu.

Sự thay đổi nồng độ cũng ảnh hưởng đến kích thước

hạt thu được. Như được trình bày ở hình 4, đường kính trung bình của các hạt tăng nhẹ từ 126,87 ($\pm 90,85$) nm lên 135 ($\pm 90,42$) nm khi nồng độ Chitosan thay đổi từ 3 wt% lên 4 wt%. Tuy nhiên, khi nồng độ tăng lên 5 wt% thì có một sự thay đổi mạnh về kích thước hạt thu được, đường kính trung bình hạt tăng lên 191,55 ($\pm 86,61$) nm. Sự thay đổi về độ nhớt của dung dịch polymer được cho là nguyên nhân dẫn đến sự thay đổi kích thước hạt thu được khi thay đổi nồng độ Chitosan. Khi dung dịch có độ nhớt lớn hơn, sự tác động của điện trường lên giọt dung dịch bị giảm đi do lực nhớt của dung dịch lớn hơn, khiến cho khả năng phân tách giọt polymer bị giảm đi, kết quả là hình thành các hạt cầu polymer có kích thước lớn hơn.

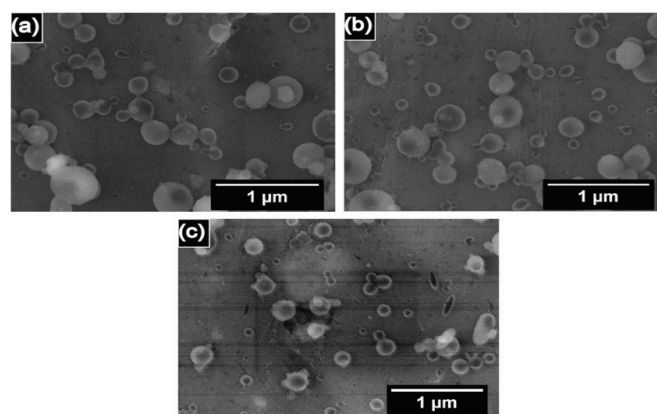
Những kết quả trên cho thấy, với nồng độ Chitosan là 3 wt%, hạt thu được có dạng hình cầu, bề mặt của hạt trơn nhẵn, kích thước hạt thu được là nhỏ nhất và gần nhất với giá trị yêu cầu là từ 70 đến 200 nm. Do đó giá trị nồng độ Chitosan 3 wt% sẽ được lựa chọn để tiếp tục tiến hành khảo sát sự ảnh hưởng của hiệu điện thế đến hình dạng và kích thước hạt trong phần tiếp theo.



Hình 4. Sự phân bố kích thước và đường kính trung bình của hạt nanocapsules Chitosan chứa Curcumin tạo thành bởi dung dịch polymer có nồng độ Chitosan khác nhau: (a) 3, (b) 4, và (c) 5 wt%. Hình (d) biểu diễn sự ảnh hưởng của nồng độ Chitosan đến kích thước trung bình hạt thu được.

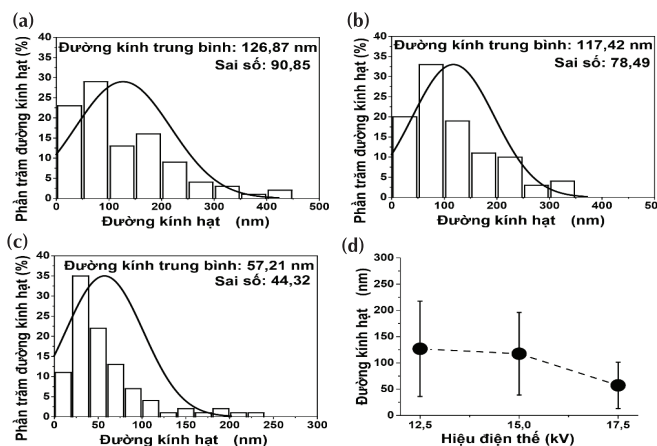
Ảnh hưởng của hiệu điện thế sử dụng đến hình dạng và kích thước hạt thu được

Trong phần này, sự ảnh hưởng của hiệu điện thế đến hình dạng và kích thước hạt của sản phẩm thu được sẽ được tiến hành khảo sát và đánh giá. Dung dịch Chitosan với nồng độ 3% được sử dụng để tiến hành thí nghiệm. Giá trị hiệu điện thế sử dụng lần lượt là các hiệu điện thế mà chế độ phun đạt được là chế độ “cone-jet”: 12,5, 15, 17,5 kV. Các thông số Coaxial electrospraying khác sẽ được giữ nguyên trong suốt quá trình khảo sát: $L = 10$ cm, $Q_{\text{core}}/Q_{\text{shell}} = 0,1/0,2$ ml/h.



Hình 5. Ảnh SEM của hạt nanocapsules Chitosan chứa Curcumin thu được với hiệu điện thế sử dụng khác nhau: (a) 12,5, (b) 15 và (c) 17,5 kV.

Hình 5 là ảnh SEM của mẫu hạt nanocapsule Chitosan chứa Curcumin tạo thành với các hiệu điện thế khác nhau. Nhìn chung hình dạng của các hạt thu được ở các hiệu điện thế khác nhau không có nhiều sự khác biệt. Các hạt thu được có dạng hình cầu rõ ràng, bề mặt các hạt khá trơn nhẵn. Khi tăng hiệu điện thế sử dụng, các hạt thu được có xu hướng tách rời nhau hơn. Với sự gia tăng hiệu điện thế, lực điện trường trong quá trình Coaxial electrospraying được tăng cường, giúp cho quá trình phân tách giọt polymer được thực hiện dễ dàng, lực đẩy Coulomb trong trường hợp này cũng cao hơn nên các hạt thu được sẽ dễ dàng phân tách trong quá trình bay đến màng thu.



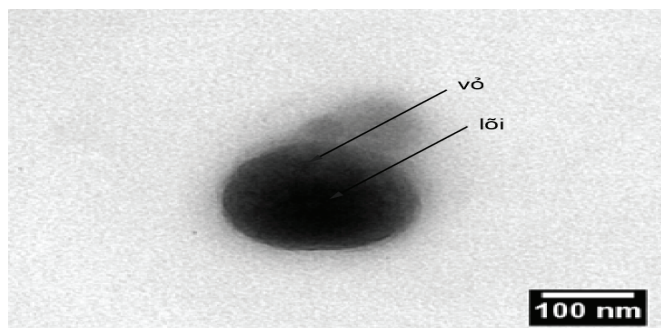
Hình 6. Sự phân bố kích thước và đường kính trung bình của hạt nanocapsules Chitosan chứa Curcumin thu được với hiệu điện thế sử dụng khác nhau: (a) 12,5, (b) 15 và (c) 17,5 kV. Hình (d) biểu diễn sự ảnh hưởng của nồng độ Chitosan đến kích thước trung bình hạt thu được.

Hiệu điện thế cũng ảnh hưởng đến kích thước hạt nanocapsule thu được. Trên ảnh SEM của 3 mẫu hạt thu ở ba hiệu điện thế khác nhau (hình 5) có thể thấy kích thước của các hạt thu được có xu hướng nhỏ hơn khi hiệu điện

thể tăng lên. Sự thay đổi về kích thước khi hiệu điện thế thay đổi được trình bày chi tiết ở hình 6. Khi hiệu điện thế thay đổi từ 12,5 kV lên 15 kV, chỉ có một sự thay đổi nhỏ về đường kính trung bình của hạt thu được, từ 126,87 ($\pm 90,85$) xuống 117,42 ($\pm 78,49$) nm. Tuy nhiên, có một sự thay đổi lớn về kích thước hạt khi hiệu điện thế tăng lên 17,5 kV: Đường kính hạt trung bình giảm chỉ còn 57,21 ($\pm 44,32$) nm. Sự thay đổi về hiệu điện thế dẫn đến sự thay đổi hình dạng nón Taylor. Với sự tăng lên về hiệu điện thế, nón Taylor có xu hướng trở nên nhọn, tạo điều kiện cho việc phân tách giọt polymer trên đầu nón trở nên dễ dàng hơn, kết quả là sự thay đổi về kích thước hạt thu được.

Cấu trúc lõi - vỏ của hạt nanocapsule Chitosan chứa Curcumin

Cấu trúc của hạt nanocapsule Chitosan chứa Curcumin được phân tích bằng kính hiển vi điện tử truyền qua TEM. Hình 7 là ảnh TEM của hạt nanocapsule Chitosan chứa Curcumin được tạo thành bằng cách sử dụng các thông số Coaxial electrospraying: $L = 10$ cm, $Q_{\text{core}}/Q_{\text{shell}} = 0,1/0,2$ ml/h, $U = 17,5$ kV, nồng độ Chitosan: 3 wt%.



Hình 7. Ảnh TEM của hạt nanocapsule Chitosan chứa Curcumin. Thông số Coaxial electrospraying: $L = 10$ cm, $Q_{\text{core}}/Q_{\text{shell}} = 0,1/0,2$ ml/h, $U = 17,5$ kV, nồng độ Chitosan: 3 wt%.

Kết quả ảnh TEM cho thấy hạt nanocapsule thu được đã đạt được cấu trúc lõi - vỏ như mong muốn. Tuy nhiên, biên giới giữa pha lõi và pha vỏ trong hạt thu được không rõ ràng. Hiện tượng này xảy ra là do hai dung dịch sử dụng trong pha lõi và pha vỏ là hai dung dịch có khả năng hòa tan vào nhau. Do đó, trong quá trình Coaxial electrospraying, hai pha dung dịch này có xu hướng khuếch tán vào nhau. Kết quả hạt khi thu được có pha lõi và pha vỏ khuếch tán một phần vào nhau. Ngoài ra, do sự khác biệt không nhiều về thành phần pha - chỉ khác biệt một phần nhỏ lượng thuốc đưa vào - nên khả năng phân biệt hai pha bằng phương pháp TEM vẫn còn nhiều hạn chế.

Kết luận

Hạt nanocapsules Chitosan chứa Curcumin đã được chế tạo thành công bằng phương pháp Coaxial electrospraying. Việc phân tích sức căng bề mặt của dung dịch Chitosan

và dung dịch Chitosan chứa Curcumin cho thấy hệ dung dịch sử dụng có thể tạo được hạt có cấu trúc lõi - vỏ. Thông số tốt nhất để tiến hành tạo hạt bằng phương pháp Coaxial electrospraying là: Nồng độ Chitosan: 3 wt%, $L = 10$ cm, $Q_{\text{core}}/Q_{\text{shell}} = 0,1/0,2$ ml/h, $U = 17,5$ kV. Các hạt nanocapsule được chế tạo từ bộ thông số này có kích thước từ 15 đến 235 nm. Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng phương pháp Coaxial electrospraying là một phương pháp hiệu quả để chế tạo hệ mang thuốc có kích thước nano có cấu trúc lõi - vỏ.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đại học Quốc gia TP Hồ Chí Minh trong khuôn khổ đề tài mã số B2015-20a-01. Các tác giả xin trân trọng cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] P. Anand, C. Sundaram, S. Jhurani, A.B. Kunnumakkara & B.B. Aggarwal (2008), "Curcumin and cancer: An 'old-age' disease with an 'age-old' solution", *Cancer letters*, **267**(1), pp.133-164.
- [2] R. Wilken, M.S. Veena, M.B. Wang & E.S. Srivatsan (2011), "Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma", *Molecular cancer*, **10**(1), p.12.
- [3] P. Anand, A.B. Kunnumakkara, R.A. Newman & B.B. Aggarwal (2007), "Bioavailability of curcumin: problems and promises", *Molecular pharmaceutics*, **4**(6), pp.807-818.
- [4] S. Bisht, G. Feldmann, S. Soni, R. Ravi, C. Karikar, A. Maitra & A. Maitra (2007), "Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): A novel strategy for human cancer therapy", *Journal of nanobiotechnology*, **5**(1), p.3.
- [5] N.S. Rejinold, M. Muthunayanan, V.V. Divyarani, P.R. Sreerekha, K.P. Chennazhi, S.V. Nair & R. Jayakumar (2011), "Curcumin-loaded biocompatible thermoresponsive polymeric nanoparticles for cancer drug delivery", *Journal of colloid and interface science*, **360** (1), pp.39-51.
- [6] M. Rinaudo (2006), "Chitin and chitosan: properties and applications", *Progress in polymer science*, **31**(7), pp.603-632.
- [7] T.D. Nguyen, N.H. Doan, D.P. Huynh (2015), "Research on micro-nano Chitosan spheres fabricated by electrospraying for insulin delivery system", *Vietnam Journal of Science and Technology*, **53**(2b), pp.11-20.
- [8] S.A. Agnihotri, N.N. Mallikarjuna & T.M. Aminabhavi (2004), "Recent advances on chitosan-based micro-and nanoparticles in drug delivery", *Journal of controlled release*, **100**(1), pp.5-28.
- [9] L.V.N. Vu, N.H. Tran, D.P. Huynh (2017), "Electrospray method: Processing parameters influence on morphology and size of PCL particles", *Vietnam Journal of Science and Technology*, **55**(1b), pp.209-215.
- [10] L. Zhang, J. Huang, T. Si, R.X. Xu (2012), "Coaxial electrospray of microparticles and nanoparticles for biomedical applications", *Expert review of medical devices*, **9**(6), pp.595-612.
- [11] Y.K. Hwang, U. Jeong, E.C. Cho (2008), "Production of Uniform-Sized Polymer Core-Shell Microcapsules by Coaxial Electrospraying", *Langmuir*, **24**(6), pp.2446-2451.
- [12] M. Zamani, M.P. Prabhakaran, E. San Thian, S. Ramakrishna (2014), "Protein encapsulated core-shell structured particles prepared by coaxial electrospraying: investigation on material and processing variables", *International journal of pharmaceutics*, **473**(1), pp.134-143.
- [13] L. Zhang, J. Huang, T. Si, R.X. Xu (2012), "Coaxial electrospray of microparticles and nanoparticles for biomedical applications", *Expert review of medical devices*, **9**(6), pp.595-612.
- [14] T. Si, L. Zhang, G. Li, C.J. Roberts, X. Yin & R. Xu (2013), "Experimental design and instability analysis of coaxial electrospray process for microencapsulation of drugs and imaging agents", *Journal of biomedical optics*, **18**(7), pp.075003-075003.
- [15] X. Chen, L. Jia, X. Yin, J. Cheng, J. Lu (2005), "Spraying modes in coaxial jet electrospray with outer driving liquid", *Physics of fluids*, **17**(3), 032101.