

DOI:10.22144/ctujos.2023.184

NGHIÊN CỨU CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN DUNG DỊCH PHUN ĐIỆN VÀ QUÁ TRÌNH PHUN ĐIỆN ĐỒNG TRỤC CỦA VI HẠT BERBERINE@CHITOSAN/PIPERINE

Cao Lưu Ngọc Hạnh^{1*}, Lương Huỳnh Vũ Thanh¹, Đặng Huỳnh Giao¹, Ngô Trương Ngọc Mai¹, Trần Nguyễn Phương Lan¹ và Mạc Chí Tâm²

¹Khoa Kỹ thuật hóa học, Trường Đại học Cần Thơ

²Học viên cao học, Khoa Kỹ thuật hóa học, Trường Đại học Cần Thơ

*Tác giả liên hệ (Corresponding author): clnhanh@ctu.edu.vn

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 21/03/2023

Sửa bài (Revised): 11/04/2023

Duyệt đăng (Accepted): 20/04/2023

Title: Study on factors affecting electro sprayed solutions and coaxial electro sprayed process for berberine@chitosan/piperine nanoparticles

Author(s): Cao Lưu Ngọc Hạnh*, Lương Huỳnh Vũ Thanh, Đặng Huỳnh Giao, Ngô Trương Ngọc Mai, Trần Nguyễn Phương Lan and Mạc Chí Tâm

Affiliation(s): Can Tho University

TÓM TẮT

Trong nghiên cứu này, ảnh hưởng của các yếu tố đến dung dịch phun điện (loại dung môi, nồng độ dung môi và nồng độ chitosan) và quá trình phun điện đồng trục (hiệu điện thế đặt vào hai điện cực, lưu lượng phun và khoảng cách giữa hai điện cực) đối với vi hạt berberine@chitosan/piperine được khảo sát và phân tích. Đối với dung dịch phun điện, hai loại dung môi được khảo sát (acetic acid và citric acid). Trong đó, acetic acid được chọn với nồng độ tối ưu 90%, nồng độ chitosan tối ưu là 4%. Dung dịch tối ưu cho quá trình phun điện có độ dẫn điện 745 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, độ nhớt 920 $\text{mPa}\cdot\text{s}$, sức căng bề mặt 30,9 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$. Đối với quá trình phun điện đồng trục, mẫu tối ưu có hiệu điện thế 17 kV , lưu lượng phun $Q_{\text{lõi}}/Q_{\text{vỏ}} = 0,1/0,2 \text{ mL/h}$ và khoảng cách hai điện cực là 10 cm . Với bộ số liệu tối ưu này, các vi hạt berberine@chitosan/piperine thu được có hình dạng gần như hình cầu, có cấu trúc lõi-vỏ, sự phân bố kích thước hạt tương đối đồng đều, đường kính hạt $203,78 \pm 58,56 \text{ nm}$.

Từ khóa: Berberine, phương pháp phun điện đồng trục, piperine, vi hạt chitosan

ABSTRACT

In this study, the influence of electro spray solution (including kind of solvent, solvent concentration, and chitosan concentration) and the coaxial electro spray process (including the voltage of two electrodes, spray flow, and the distance between two electrodes) on the berberine@chitosan/piperine nanoparticles, which were prepared by electro spraying method, were investigated and analyzed. For the electro sprayed solution, two types of solvents were investigated (e.g. acetic acid and citric acid), which acetic acid was chosen to use with the optimum concentration of 90%; the optimum chitosan concentration was 4%. The optimal solution for the electro spray process has a conductivity of 745 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, a viscosity of 920 $\text{mPa}\cdot\text{s}$, and a surface tension of 30.9 $\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$. For the coaxial electro spray process, the optimal sample has a voltage of 17 kV , a spray flow of 0.1/0.2 mL/h , and a distance of 10 cm between two electrodes. With the optimal data, the obtained berberine@chitosan/piperine nanoparticles have an almost spherical shape, a core-shell structure, a relatively uniform particle size distribution, and a $203.78 \pm 58.56 \text{ nm}$ particle diameter.

Keywords: Berberine, chitosan nanoparticle, coaxial electro spray method, piperine

1. GIỚI THIỆU

Berberine (BBR) đang được nghiên cứu rộng rãi do đặc tính chống ung thư dựa trên các con đường sinh hóa, đặc biệt là hiệu quả của BBR trong ung thư vú và ung thư ruột kết (Kaboli et al., 2014; Ortiz et al., 2014). Mặc dù có dược tính tiềm năng nhưng BBR vẫn có một số nhược điểm do sinh khả dụng kém, trọng lượng phân tử lớn, khả năng hòa tan trong nước thấp, chuyển hóa đáng kể ở gan và ruột, cũng như thải trừ toàn thân nhanh chóng (Yu et al., 2017; Iqbal et al., 2019; Tehrani et al., 2019).

Để cải thiện các hạn chế trên, nhiều kỹ thuật mang BBR được nghiên cứu như liên kết ngang ion (Zhou et al., 2017; Wang et al., 2018), hạt nano lipid rắn (Xue et al., 2013; Sailor et al., 2021), kết tủa bay hơi huyền phù nano (Kakran et al., 2010; Agarwal & Bajpai, 2014) và kết tủa chống dung môi bằng bom tiêm (Sahibzada et al., 2018; 2021). Trong đó, phương pháp phun điện đồng trục mang lại nhiều lợi ích như bảo vệ hoạt tính sinh học tốt, hiệu quả đóng gói cao và sự phân bố kích thước tương đối đồng đều (Zhang et al., 2012; Zare & Ramakrishna, 2020). Với phương pháp này, một điện áp nhất định được đặt vào kim tiêm đồng tâm, BBR được chuẩn bị ở kim bên trong, dung dịch chitosan được chuẩn bị ở kim bên ngoài (Wang & Zhao, 2019).

Nghiên cứu của Ghaffarzadegan et al. (2020) đã sử dụng kỹ thuật phun điện đồng trục để chế tạo các hạt nano polylactide acid (PLA) nạp BBR. Kết quả cho thấy các hạt nano này có thể cải thiện độc tính và tăng đặc tính hóa trị liệu của BBR đối với tế bào ung thư. Vì vậy, trong nghiên cứu này, chitosan (CS), một polymer sinh học nhạy pH, được sử dụng làm vỏ bọc BBR giúp dẫn truyền dược chất này hướng đích và giảm độ thanh thải chuyển hóa của nó trong cơ thể người.

Ngoài ra, Shoba et al. (1998) đã phát hiện ra rằng khi kết hợp với piperine từ hạt tiêu với tỷ lệ 1%, sinh khả dụng của curcumin ở người tăng lên tới 2000% so với khi không có piperine. Sự hấp thu curcumin ở ruột đã được chứng minh là tương đối cao hơn khi dùng đồng thời với PPR và nó tồn tại lâu hơn đáng kể trong các mô. Theo quan điểm này, PPR đã có thể cải thiện đáng kể sự hấp thu, khả dụng sinh học và giảm tốc độ đào thải thuốc. Để tăng sinh khả dụng cho BBR, một dược chất khác cũng được sử dụng kết hợp. Như vậy, ngoài tiềm năng điều trị nhiều loại ung thư (Greenshields et al., 2015; Yaffe et al., 2015; Shoba et al., 1998), piperine (PPR) cũng được phát hiện như một thành phần tiềm năng có thể kết hợp với các dược chất khác để giảm tỷ lệ thải trừ

thuốc và tăng cường sinh khả dụng. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu thử nghiệm nào về sự kết hợp giữa BBR và PPR được báo cáo.

Do đó, nghiên cứu này hướng đến việc bào chế vi hạt BBR@CS/PPR với lõi là BBR và vỏ là CS/PPR bằng phương pháp phun điện đồng trục với mong muốn khảo sát và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến dung dịch phun điện và quá trình phun điện đồng trục nhằm thu thập bộ số liệu tối ưu để thực hiện các nghiên cứu tiếp theo.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu

Các hóa chất được sử dụng gồm: berberine chloride (BBR, Sigma-Aldrich), piperine (PPR, Sigma-Aldrich), acetic acid (AA, >99,5%, Jinhua), citric acid (CA, >99,5%, Guangdong) và ethanol (>99,7%, Chemsol). Chitosan (CS, độ deacetyl hóa >89%, khối lượng phân tử khoảng 30 kDa) được trích ly từ vỏ tôm thẻ chân trắng. Các hóa chất được dùng trực tiếp mà không tinh chế lại.

2.2. Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ dung môi

Dung môi được khảo sát là AA và CA. Dung dịch CS 4% được chuẩn bị bằng cách cho 0,4 g CS vào 10 mL dung dịch AA hoặc CA và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Tên mẫu được đặt Ax-By, với A, B lần lượt là dung môi, chất tan; x, y lần lượt là nồng độ dung môi, chất tan trong dung dịch. Các mẫu này được tiến hành đo các giá trị như sức căng bề mặt, độ dẫn điện và độ nhớt, đồng thời đánh giá kích thước và sự phân bố kích thước hạt thông qua ảnh SEM.

2.3. Khảo sát ảnh hưởng của nồng độ chất tan

Các lượng CS khác nhau được pha với 20 mL dung dịch AA hoặc CA ở nhiệt độ phòng khuấy trong 24 giờ để tạo các dung dịch CS có nồng độ là 2, 3, 4 và 5%. Các mẫu được tiến hành đo các giá trị sức căng bề mặt, độ dẫn điện và độ nhớt, đồng thời kết hợp với đánh giá kích thước và sự phân bố kích thước hạt thu được thông qua ảnh SEM. Các điều kiện cố định như thế nào?

2.4. Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình phun điện

Từ các giá trị tối ưu, mẫu được chuẩn bị để khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình phun điện đồng trục. Cụ thể, dung dịch BBR được bơm vào kim tiêm trong để tạo lõi và hỗn hợp CS/PPR được bơm vào kim tiêm ngoài để tạo vỏ với sự hỗ trợ của thiết bị tạo hiệu điện thế. Các thông số về hiệu điện

thể, khoảng cách đầu phun và vị trí thu mẫu, lưu lượng bơm được tiến hành khảo sát để xác định thông số tối ưu trong quá trình phun mẫu.

2.4.1. Khảo sát ảnh hưởng của hiệu điện thế đến các chế độ phun

Hiệu điện thế được khảo sát từ 5-20 kV với bước nhảy 5 kV. Khoảng cách hai điện cực 10 cm, lưu lượng (Thông nhất lưu lượng hay tốc độ) $Q_{lõi}/Q_{vỏ} = 0,1/0,2$ mL/h được tham khảo từ nghiên cứu của Xu et al. (2013). Khảo sát này nhằm quan sát sự thay đổi hình thái của giọt chính. Giá trị hiệu điện thế được chọn khi giọt chính đạt hình nón Taylor ổn định.

2.4.2. Khảo sát khoảng cách giữa đầu phun và vị trí thu mẫu

Khoảng cách giữa đầu phun và vị trí thu mẫu được khảo sát là 5, 10, 15 và 20 cm. Lưu lượng được cố định $Q_{lõi}/Q_{vỏ} = 0,1/0,2$ mL/h theo nghiên cứu của Xu et al. (2013). Khoảng cách được chọn khi hạt thu được hình cầu hoặc gần hình cầu, hạt đạt kích thước nhỏ với sự phân bố kích thước hẹp.

2.5. Các phương pháp phân tích

Các mẫu được đo sức căng bề mặt theo tiêu chuẩn ASTM D 1331-14 tại trung tâm đo lường chất lượng 3. Độ dẫn điện được đo bằng máy cầm tay EZDO-6021, Gondo Electronic Co. Độ nhớt được đo bằng thiết bị đo độ nhớt Brookfield DV1M. Hình thái và kích thước hạt được khảo sát thông qua SEM (Hitachi S-4800, Nhật) và TEM (JEM 2100, Jeol, Nhật) kết hợp với phần mềm Image-J để đánh giá sự phân bố kích thước hạt.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả ảnh hưởng của nồng độ các loại dung môi

Các mẫu dung dịch AA/CS và CA/CS ở những nồng độ dung môi khác nhau đã được tiến hành pha và đo các giá trị độ dẫn điện, độ nhớt, sức căng bề mặt nhằm đánh giá ảnh hưởng của nồng độ dung môi đến tính chất của dung dịch phun điện. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Ảnh hưởng của nồng độ dung môi đến tính chất của dung dịch phun điện

| Mẫu | Độ dẫn điện ($\mu\text{S.cm}^{-1}$) | Độ nhớt (mPa.s) | Sức căng bề mặt (mN.m^{-1}) |
|----------|---------------------------------------|-----------------|--|
| AA70-CS4 | 1129 | 95 | 34,7 |
| AA80-CS4 | 737 | 110 | 32,3 |
| AA90-CS4 | 398 | 120 | 28,6 |
| CA35-CS4 | 4976 | 200 | 67,7 |
| CA45-CS4 | 3630 | 240 | 67,5 |
| CA55-CS4 | 1923 | 280 | 65,9 |

(Mẫu được đặt tên với cú pháp: Ax-By với A, B lần lượt là tên dung môi và chất tan; x, y lần lượt là nồng độ phần trăm dung môi và chất tan trong dung dịch)

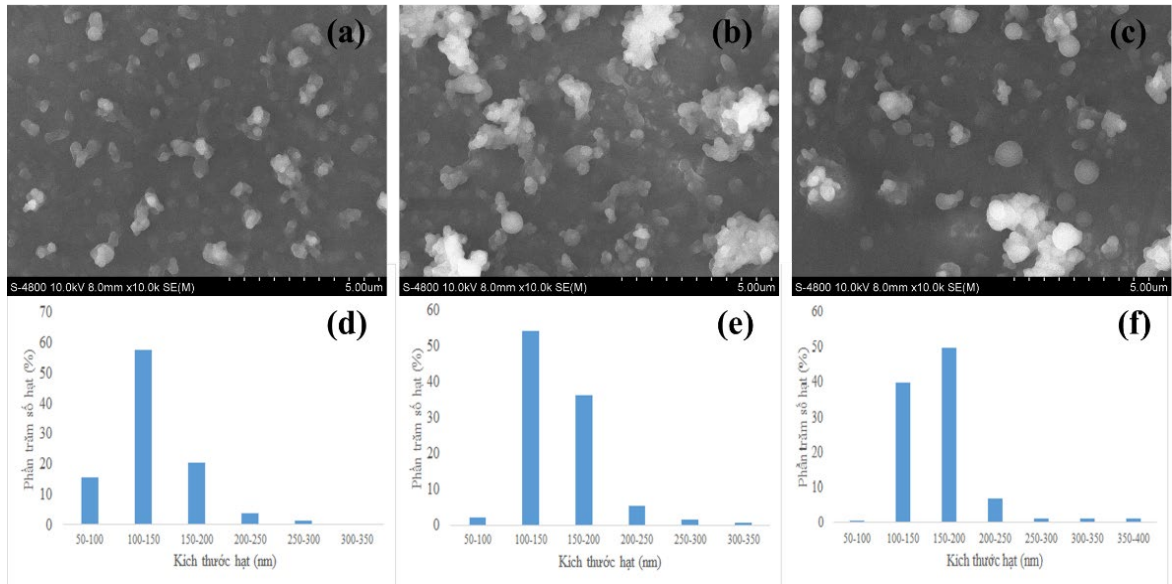
Kết quả cho thấy độ dẫn điện lần lượt là 1129, 737, 398 $\mu\text{S.cm}^{-1}$ tương ứng với các nồng độ dung môi AA là 70, 80, và 90%; tương tự, độ dẫn điện lần lượt là 4976, 3630, 1923 $\mu\text{S.cm}^{-1}$ ứng với các nồng độ dung môi CA 35, 45, và 55%. Giá trị độ dẫn điện thấp hơn từ 4 đến 6 lần so với dung dịch CA/CS, dd AA/CS được chọn cho khảo sát tiếp theo để thu được các hạt đơn phân tán, trong khi dung dịch có độ dẫn điện cao thường sử dụng để tạo thành các sợi trong quá trình phun điện (Xu et al., 2013). Giá trị độ nhớt của các dung dịch AA/CS lần lượt là 95, 110, và 120 mPa.s ứng với các nồng độ AA là 70, 80, và 90%; và độ nhớt của các dung dịch CA/CS lần lượt là 200, 240, và 280 mPa.s ứng với các nồng độ dung môi CA là 35, 45, và 55%. Với giá trị độ nhớt khá thấp (~100-300 mPa.s), dung dịch AA/CS và CA/CS đều có khả năng phun điện. Tuy nhiên, dung dịch AA/CS được ưu tiên sử dụng trong quá trình phun điện hơn vì dung dịch có độ nhớt thấp và độ dẫn điện quá cao như CA/CS ảnh hưởng rất lớn

đến tính ổn định của giọt chính và kích thước hạt thu được, thậm chí là không thể thu được hạt trong điều kiện dung dịch này (Jayasinghe & Edirisinghe, 2002).

Ngoài ra, kết quả có sự chênh lệch về sức căng bề mặt của các dung dịch AA/CS và CA/CS được trình bày trong Bảng 1. Tuy nhiên, với giá trị sức căng bề mặt thấp hơn, dung dịch AA/CS được chọn cho quá trình phun điện do sự tích điện tạo ra một lực tĩnh điện bên trong giọt chính, lực này cạnh tranh với sức căng bề mặt của giọt chính và tạo thành hình nón Taylor. Sau đó, lực đẩy tĩnh điện trên bề mặt của giọt chính nhiễm điện ở đầu kim phải thắng sức căng bề mặt dung dịch để phá vỡ tia chất lỏng thành giọt nhỏ hơn. Vì vậy, giá trị sức căng bề mặt thấp hơn tạo điều kiện thuận lợi hơn cho quá trình phun điện được dễ dàng, qua đó gián tiếp giúp quá trình tạo hạt tốt hơn (Bock et al., 2012).

Các khảo sát trên cho thấy dung dịch AA/CS thích hợp cho quá trình phun điện để thu được các hạt đơn phân tán. Hình 1 trình bày ảnh SEM các mẫu dung dịch AA/CS thu trên giấy bạc được đánh giá hình dạng và phân bố kích thước hạt của chúng cho các mẫu hạt thu được ở các nồng độ AA khác nhau có hình dạng gần như hình cầu, không có sự khác

biệt lớn về kích thước và các hạt có khuynh hướng kết tụ khi tăng dần nồng độ AA như hình 1a-c. Kích thước hạt phân bố trong khoảng 100-400 nm với kích thước trung bình tăng dần lần lượt là 136 ± 15 nm, 149 ± 14 nm và 164 ± 19 nm tương ứng với các nồng độ dung môi AA tăng dần 70, 80, và 90% (tương ứng với hình từ 1d đến 1f).



Hình 1. Ảnh SEM các mẫu hạt AA/CS ở nồng độ dung dịch acetic acid khác nhau

Ghi chú: (a) AA70-CS4, (b) AA80-CS4, (c) AA90-CS4 và sự phân bố kích thước hạt tương ứng (d, e, f). Điều kiện chế tạo mẫu: điện thế 20 kV, khoảng cách từ đầu kim phun đến vị trí thu mẫu 10 cm và lưu lượng lõi/vỏ là 0,1/0,2 mL/h.

Trong quá trình phun điện, các mẫu dung dịch AA/CS đều có những giai đoạn xuất hiện những giọt nhiều nhỏ do giọt chính bị mất ổn định, đồng thời các hạt thu được ở các nồng độ AA khác nhau cũng không có sự chênh lệch quá nhiều về kích thước. Do đó, với giá trị sức căng bề mặt thấp hơn, mẫu AA90-CS4 được chọn cho khảo sát tiếp theo vì khi sử dụng dung môi có sức căng bề mặt thấp hơn để hòa tan CS với lượng cao hơn sẽ giúp giọt chính được ổn

định và quá trình phun điện diễn ra dễ dàng hơn (Enayati et al., 2010).

3.2. Kết quả ảnh hưởng của nồng độ chitosan

Từ kết quả trên, dung môi AA 90% đã được chọn để hòa tan CS chuẩn bị các dung dịch AA/CS với nồng độ CS là 2, 3, 4 và 5%. Các mẫu dung dịch này cũng được tiến hành đo các thông số độ dẫn điện, độ nhớt và sức căng bề mặt (Bảng 2).

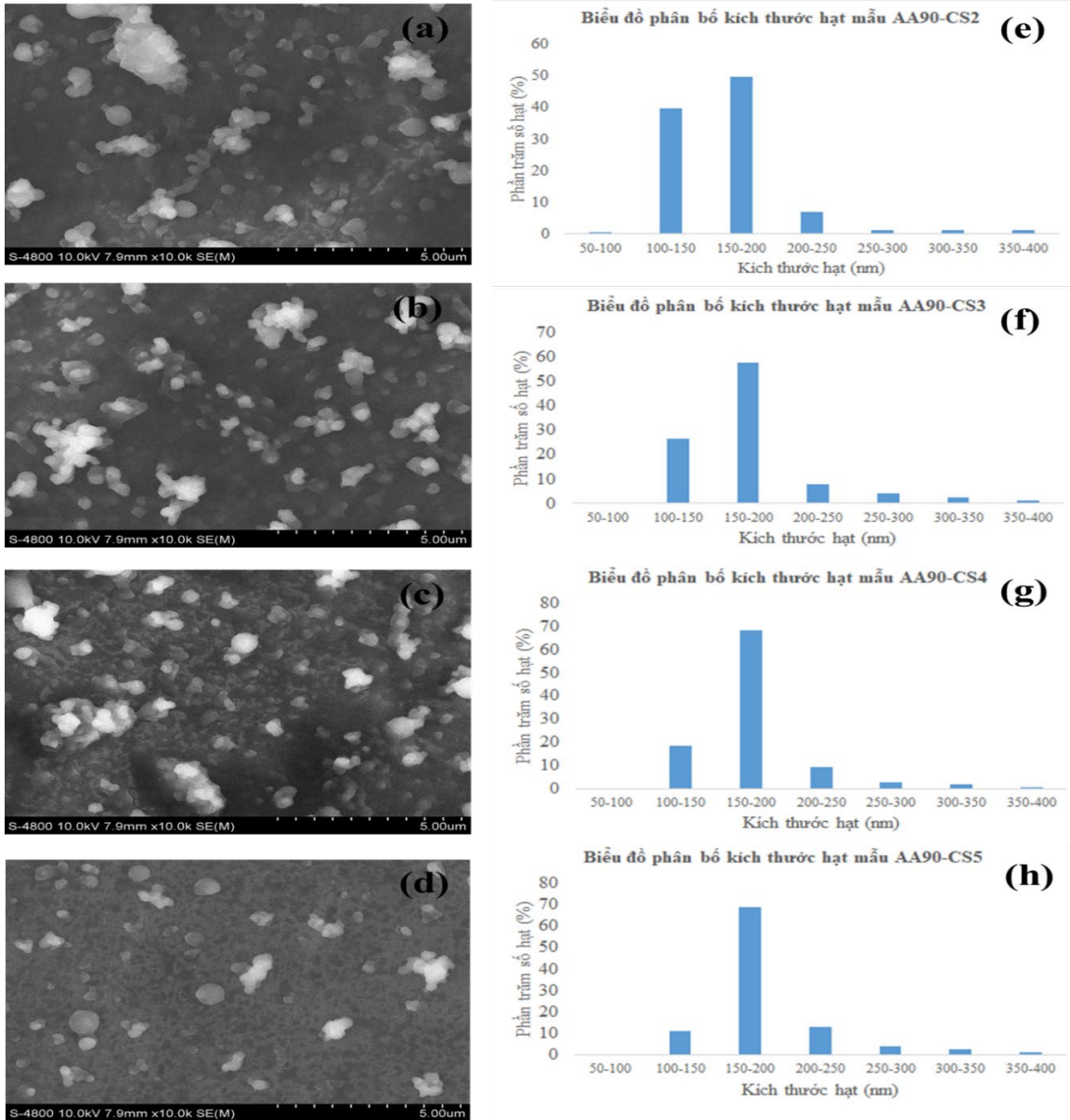
Bảng 2. Ảnh hưởng của nồng độ CS đến tính chất của dung dịch phun điện

| Mẫu | Độ dẫn điện ($\mu\text{S.cm}^{-1}$) | Độ nhớt (mPa.s) | Sức căng bề mặt (mN.m^{-1}) |
|----------|---------------------------------------|-----------------|--|
| AA90-CS2 | 398 | 95 | 28,6 |
| AA90-CS3 | 636 | 255 | 28,4 |
| AA90-CS4 | 745 | 920 | 30,9 |
| AA90-CS5 | 955 | 2020 | 30,7 |

(Mẫu được đặt tên với cú pháp: Ax-By với A, B lần lượt là tên dung môi và chất tan; x, y lần lượt là nồng độ phần trăm dung môi và chất tan trong dung dịch)

Trong khảo sát này, giá trị độ dẫn điện tăng dần khi tăng nồng độ CS trong dung dịch. Sự tăng độ dẫn điện lần lượt là 398, 636, 745, 955 $\mu\text{S.cm}^{-1}$ ứng với các nồng độ CS tăng dần 2, 3, 4, và 5%. Độ nhớt dung dịch AA/CS tăng mạnh từ 95, 255, 920, và

2020 mPa.s khi nồng độ CS tăng dần. Sức căng bề mặt không thay đổi đáng kể khi tăng dần nồng độ CS, tương đồng với kết quả nghiên cứu của Zhang & Kawakami (2010) đã công bố.



Hình 2. Ảnh SEM các mẫu AA/CS ở các nồng độ CS khác nhau

Ghi chú: (a) AA90-CS2, (b) AA90-CS3, (c) AA90-CS4, (d) AA90-CS5; và sự phân bố kích thước hạt tương ứng (e, f, g, h). Điều kiện chế tạo mẫu: điện thế 17 kV, khoảng cách từ đầu kim phun đến vị trí thu mẫu 10 cm và lưu lượng lõi/vỏ là 0,1/0,2 mL/h.

Ảnh SEM và phân bố kích thước hạt các sản phẩm phun điện các dung dịch (Hình 2) cho thấy chúng gần như hình cầu và đã có sự chênh lệch lớn về kích thước: nồng độ CS càng cao các hạt thu được có kích thước càng lớn có khuynh hướng kết tụ thành những hạt to hơn. Kích thước hạt phân bố ~100-400 nm với kích thước trung bình tăng dần lần lượt là $164,36 \pm 15$, $179,76 \pm 19$, $203,78 \pm 27$, và $246,40 \pm 23$ nm tương ứng với các nồng độ CS tăng

dần 2, 3, 4, và 5% (hình 2). Sự tăng kích thước rõ rệt đối với mẫu AA90-CS4 và AA90-CS5 do dung dịch ở hai mẫu này đã đạt được độ nhớt đủ lớn, nồng độ polymer cao làm tốc độ bay hơi của dung môi giảm và độ rối của chuỗi tăng lên. Do đó, nồng độ dung dịch polymer cao hơn sẽ dẫn đến các hạt thu được với kích thước lớn hơn (Gomez & Tang, 1994). Tuy nhiên, hình thái giọt chính bắt đầu ổn định khi dung dịch AA90-CS4 được sử dụng cho qua trình phun

điện và hầu như không có sự xuất hiện của các hạt nhiều nên AA90-CS4 là mẫu được chọn cho các khảo sát tiếp theo.

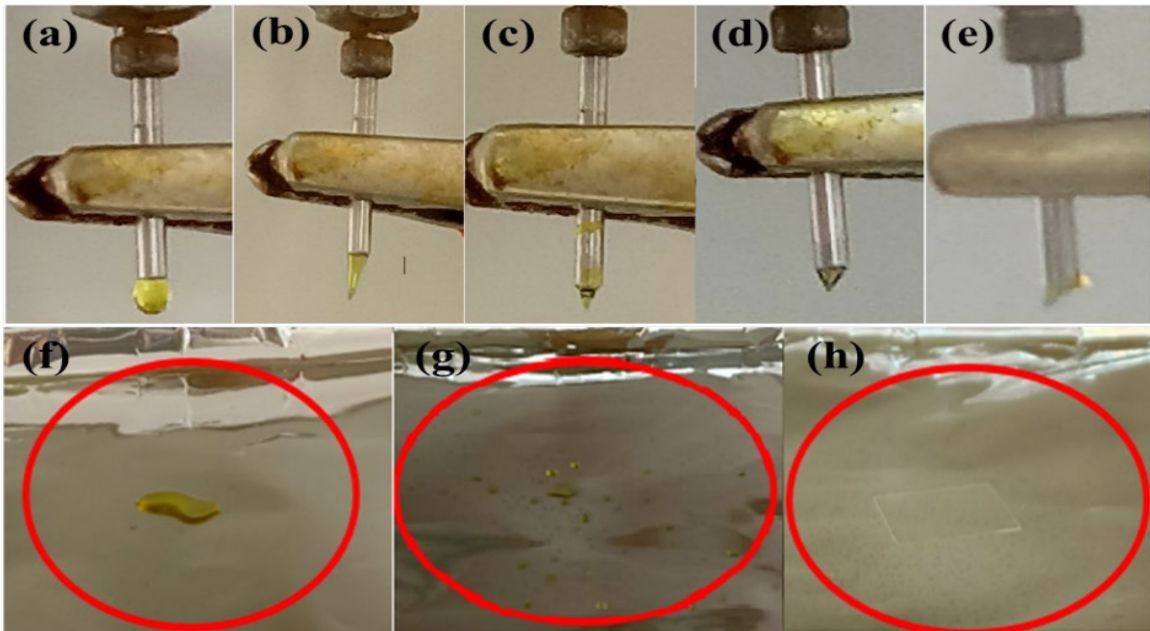
3.3. Kết quả ảnh hưởng của hiệu điện thế đến các chế độ phun

Điện áp đặt vào đầu kim là một thông số có ý nghĩa quyết định trong việc hình thành hình thái giọt chính và kích thước các hạt thu được trong quá trình phun điện đồng trục. Trong quá trình này, lực đẩy tĩnh điện trên bề mặt của giọt chất lỏng nhiễm điện ở đầu kim phải thắng sức căng bề mặt dung dịch để phá vỡ giọt chính thành những giọt nhỏ hơn (Gomez & Tang, 1994). Cấu trúc BBR@CS/PPR với những giá trị tối ưu đã được chọn trong các khảo sát trước được sử dụng để tiến hành phun điện trong khoảng điện thế từ 5 đến 20 kV với độ tăng 5 kV nhằm đánh giá hình thái giọt chính và kích thước hạt thu được. Các giá trị khoảng cách từ đầu kim phun đến vị trí thu mẫu và lưu lượng bơm lõi/vỏ được cố định tương ứng là 10 cm và 0,1/0,2 mL/h. Các hình thái

giọt chính và hình ảnh bảng thu mẫu trong quá trình phun được hiển thị như Hình 3.

Ở hiệu điện thế 5 kV đến 8 kV, lực đẩy tĩnh điện trên bề mặt giọt chính ở đầu kim không đủ lớn để thắng được sức căng bề mặt dung dịch để phá vỡ giọt chính thành những tia nhỏ hơn, do đó giọt chính mang hình thái một giọt chất lỏng lớn và to dần theo thời gian như Hình 3a hoặc Hình 3f.

Khi hiệu điện thế từ 10 kV đến 13 kV, giọt chính có hình nón dài ở mặt ngoài và luôn trong trạng thái không ổn định như Hình 3b. Hiện tượng này xảy ra do lực đẩy tĩnh điện chỉ đủ lớn để hình thành chế độ phun phản lực hình nón ở dòng dung dịch của lớp vỏ bên ngoài, trong khi dòng dung dịch lõi bên trong vẫn đang tồn tại ở dạng giọt. Do đó, giọt chính ở hiệu điện thế này luôn ở trạng thái không ổn định và kết quả là các giọt với kích thước lớn tác động lên bộ phận thu mẫu tăng dần theo thời gian. Chế độ phun nhỏ giọt này tiếp tục được duy trì đến điện thế khoảng 13 kV.



Hình 3. Các hình thái giọt chính với hiệu điện thế khác nhau

Ghi chú: (a) 5 kV, (b) 10 kV, (c) 15 kV, (d) 17 kV, (e) 20 kV; và ảnh mẫu hạt trên bảng thu mẫu ở các hiệu điện thế khác nhau: (f) 5 kV, (g) 10 kV, (h) 15-20 kV. Điều kiện chế tạo mẫu: khoảng cách từ đầu kim phun đến vị trí thu mẫu là 10 cm; và lưu lượng bơm lõi/vỏ là 0,1/0,2 mL/h.

Khi hiệu điện thế tăng lên 15 kV đến 20kV, hình thái giọt chính được thu nhỏ hơn và có hình dạng gần như hình nón như hình 3c. Tuy nhiên, ở giá trị hiệu điện thế này lực đẩy tĩnh điện vẫn chưa đủ lớn ở cả hai dòng dung dịch để đạt được chế độ phun phản lực hình nón đơn ổn định.

Ở hiệu điện thế 20 kV, giọt chính bị phân tách ra thành nhiều chế độ phản lực hình nón đơn. Chế độ phun này có thể thu được các hạt cấu trúc lõi/vỏ và các hạt thu được với kích thước nhỏ nhưng sự phân bố kích thước có thể rất rộng bởi sự mất ổn định của hình thái giọt chính như Hình 3e và 3c. Điện tích

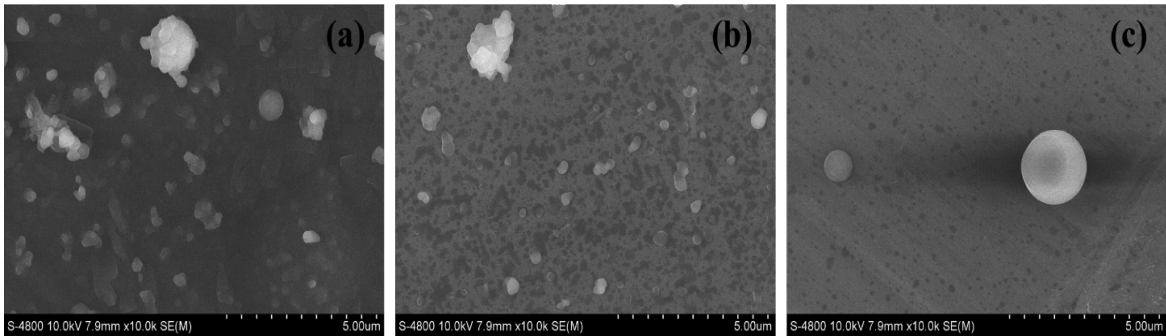
trên giọt tăng theo hiệu điện thế, do đó khi giọt được tích nhiều điện tích hơn làm cho ứng suất cắt lớn hơn trên mao dẫn của kim dẫn đến quá trình phun điện tốt hơn và tạo ra các giọt nhỏ hình tia, tuy nhiên việc tăng điện áp quá cao khó có thể thu được các hạt cấu trúc lõi-vỏ hoàn chỉnh (Ganan-Calvo et al., 1997).

Như vậy, ở 17 kV, hình thái giọt chính ở đầu kim phun đã đạt được hình nón đơn ổn định (Hình 3d), là giá trị phù hợp cho các khảo sát tiếp theo. Ở chế độ này, lực tĩnh điện ở cả 2 dòng dung dịch đã đủ lớn để thắng được sức căng bề mặt của dung dịch, kết quả các hạt thu được với kích thước nhỏ và

không có sự xuất hiện của những hạt nhiễu (Hình 3h).

3.4. Kết quả ảnh hưởng của khoảng cách giữa đầu phun và vị trí thu mẫu

Các mẫu được phun ở hiệu điện thế 17 kV, lưu lượng 0,1/0,2 mL/h ở khoảng cách từ 10-40 cm với độ tăng 10 cm nhằm đánh giá sự phân bố kích thước và hình thái của hạt. Kết quả cho thấy mẫu thu được ở khoảng cách 40 cm không có sự tồn tại của các hạt. Ảnh SEM của các mẫu hạt với các khoảng cách 10, 20 và 30 cm được hiển thị như Hình 4.

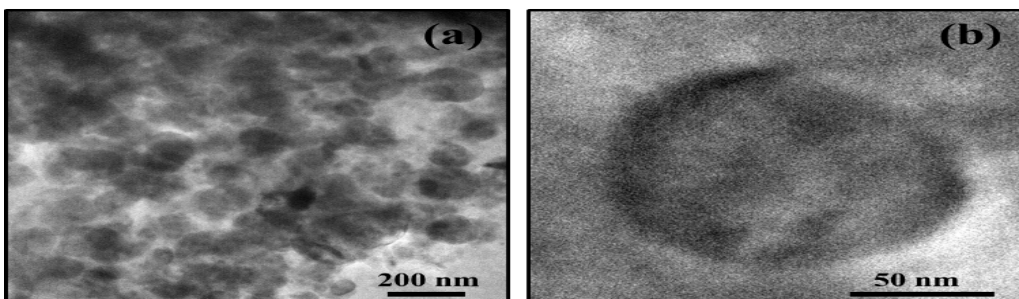


Hình 4. Ảnh SEM các mẫu hạt BBR@CS/PPR thu trên giấy bạc ở các giá trị khoảng cách khác nhau: (a) 10 cm, (b) 20 cm và (c) 30 cm

Ở khoảng cách 10 cm, sự xuất hiện của “vùng trắng” với tốc độ nhanh, các hạt thu được có hình dạng gần như hình cầu với mật độ cao và kích thước nhỏ (Hình 4a). Khi khoảng cách tăng lên 20 cm, các hạt thu được có hình dạng cầu rõ ràng hơn nhưng với mật độ thấp hơn và kích thước không đồng đều (Hình 4b). Khi khoảng cách phun được gia tăng lên 30 cm, gần như không có sự xuất hiện của “vùng trắng”, các hạt thu được ở khoảng cách này có hình dạng cầu hoàn chỉnh tuy nhiên sự tồn tại của các hạt là rất thấp (Hình 4c). Mặc dù sự xuất hiện của “vùng trắng” có thể là do trong quỹ đạo từ khi hạt được phân tách ra từ giọt chính tác động đến bộ phận thu mẫu, quá trình bay hơi dung môi không hoàn toàn và quá trình bay hơi này vẫn được tiếp tục diễn ra trên bộ phận thu mẫu tạo thành “vùng trắng”

(Thien et al., 2012). Tuy nhiên, dựa trên những kết quả từ ảnh SEM trong khảo sát khoảng cách phun, giả thuyết về “vùng trắng” giúp xác định thời gian của các hạt được phân tách ra từ giọt chính tác động đến bộ phận thu mẫu mà tại đó các hạt với kích thước từ nm đến μm tồn tại là hoàn toàn có khả năng. Do đó, khoảng cách 10 cm được chọn cho quá trình phun điện thu hạt có cấu trúc lõi/vỏ.

Cấu trúc các hạt BBR@CS/PPR tổng hợp ở điều kiện tối ưu được quan sát thông qua ảnh TEM (Hình 5). Các hạt thu được có hình dạng tương đối cầu, có cấu trúc lõi-vỏ, nhưng ranh giới lõi-vỏ không được xác định rõ ràng. Kích thước trung bình của các hạt BBR@CS/PPR $\sim 198,07 \pm 25,81$ nm và sự phân bố kích thước hạt tương đối rộng. Kết quả này tương đồng với kết quả từ ảnh SEM.



Hình 5. Ảnh TEM mẫu vi hạt BBR@CS/PPR ở điều kiện tối ưu

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã bước đầu thành công trong việc điều chế vi hạt BER@CS/PPR bằng phương pháp phun điện đồng trục. Các vi hạt thu được ở điều kiện tối ưu có hình dạng gần như hình cầu, có cấu trúc lõi-vỏ, sự phân bố kích thước hạt tương đối đồng đều, đường kính hạt $203,78 \pm 58,56$ nm. Vi hạt được điều chế với nồng độ dung dịch AA tối ưu là 90%, nồng độ chitosan tối ưu là 4%. Dung dịch phun điện ở nồng độ tối ưu như trên đạt độ dẫn điện $745 \mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$, độ nhớt 920 mPa.s, sức căng bề mặt $30,9 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Agarwal, V., & Bajpai, M. (2014). Preparation and optimization of esomeprazole nanosuspension using evaporative precipitation-ultrasonication. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(4), 497-503. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i4.2>
- Bock, N., Dargaville, T. R., & Woodruff, M. A. (2012). Electrospraying of polymers with therapeutic molecules: state of the art. *Progress in Polymer Science*, 37(11), 1510-1551. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2012.03.002>
- Enayati, M., Ahmad, Z., Stride, E., & Edirisinghe, M. (2010). Size mapping of electric field-assisted production of polycaprolactone particles. *Journal of the Royal Society Interface*, 7(suppl_4), S393-S402. <https://doi.org/10.1098/rsif.2010.0099.focus>
- Ganan-Calvo, A., Davila, J., & Barrero, A. (1997). Current and droplet size in the electrospraying of liquids. Scaling laws. *Journal of Aerosol Science*, 28(2), 249-275. [https://doi.org/10.1016/S0021-8502\(96\)00433-8](https://doi.org/10.1016/S0021-8502(96)00433-8)
- Ghaffarzadegan, R., Khoei, S., & Rezazadeh, S. (2020). Fabrication, characterization and optimization of berberine-loaded PLA nanoparticles using coaxial electrospray for sustained drug release. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(1), 237-252. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00335-y>
- Gomez, A., & Tang, K. (1994). Charge and fission of droplets in electrostatic sprays. *Physics of Fluids*, 6(1), 404-414. <https://doi.org/10.1063/1.868037>
- Greenshields, A. L., Doucette, C. D., Sutton, K. M., Madera, L., Annan, H., Yaffe, P. B., Knickle, A. F., Dong, Z., & Hoskin, D. W. (2015). Piperine inhibits the growth and motility of triple-negative breast cancer cells. *Cancer Letters*, 357(1), 129-140. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.11.017>
- Iqbal, J., Ejaz, S. A., Khan, I., Ausekle, E., Miliutina, M., & Langer, P. (2019). Exploration of quinolone and quinoline derivatives as potential anticancer agents. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(2), 1-14. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00290-3>
- Jayasinghe, S. N., & Edirisinghe, M. J. (2002). Effect of viscosity on the size of relics produced by electrostatic atomization. *Journal of Aerosol Science*, 33(10), 1379-1388. [https://doi.org/10.1016/S0021-8502\(02\)00088-5](https://doi.org/10.1016/S0021-8502(02)00088-5)
- Kaboli, P. J., Rahmat, A., Ismail, P., & Ling, K. -H. (2014). Targets and mechanisms of berberine, a natural drug with potential to treat cancer with special focus on breast cancer. *European Journal of Pharmacology*, 740, 584-595. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.06.025>
- Kakran, M., Sahoo, N. G., Li, L., Judeh, Z., Wang, Y., Chong, K., & Loh, L. (2010). Fabrication of drug nanoparticles by evaporative precipitation of nanosuspension. *International Journal of Pharm.*, 383(1-2), 285-292. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.09.030>
- Ortiz, L. M. G., Tillhon, M., Parks, M., Dutto, I., Proserpi, E., Savio, M., Arcamone, A. G., Buzzetti, F., Lombardi, P., & Scovassi, A. I. (2014). Multiple Effects of Berberine Derivatives on Colon Cancer Cells. *BioMed Research International*, 924585. <https://doi.org/10.1155/2014/924585>
- Sahibzada, M. U. K., Sadiq, A., Faidah, H. S., Khurram, M., Amin, M. U., Haseeb, A., & Kakar, M. (2018). Berberine nanoparticles with enhanced in vitro bioavailability: characterization and antimicrobial activity. *Drug design, Development and Therapy*, 12, 303-312. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S156123>
- Sahibzada, M. U. K., Zahoor, M., Sadiq, A., Rehman, F., Al-Mohaimed, A. M., Shahid, M., Naz, & Ullah, R. (2021). Bioavailability and hepatoprotection enhancement of berberine and its nanoparticles prepared by liquid antisolvent method. *Saudi Journal of Biological Sciences*,

Đối với quá trình phun điện đồng trục, mẫu tối ưu khi cài đặt hiệu điện thế 17 kV, lưu lượng phun lõi/vỏ là 0,1/0,2 mL/h, và khoảng cách từ đầu phun đến vị trí thu mẫu 10 cm. Như vậy, kết quả này có thể sử dụng để điều chế vi hạt BER@CS/PPR cho những nghiên cứu trong tương lai.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được tài trợ từ đề tài khoa học và công nghệ cấp Bộ của Bộ Giáo Dục và Đào Tạo, mã số: B2022-TCT-05.

- 28(1), 327-332.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.10.006>
- Sailor, G. U., Ramani, V. D., Shah, N., Parmar, G. R., Gohil, D., Balaraman, R., & Seth, A. (2021). Design of Experiment Approach Based Formulation Optimization of Berberine Loaded Solid Lipid Nanoparticle for Antihyperlipidemic Activity. *Indian Journal Pharmaceutical Sciences*, 83(2), 204-218.
<https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.766>
- Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P. S. S. R. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta medica*, 64(4), 353-356.
<https://doi.org/10.1055/s-2006-957450>
- Tehrani, A. A., Omranpoor, M. M., Vatanara, A., Seyedabadi, M., & Ramezani V. (2019). Formation of nanosuspensions in bottom-up approach: theories and optimization. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(1), 451-73.
<https://doi.org/10.1007/s40199-018-00235-2>
- Thien, D. V. H., Hsiao, S. W., & Ho, M. H. (2012). Synthesis of electrosprayed chitosan nanoparticles for drug sustained release. *Nano Life*, 2(01), 1250003.
<https://doi.org/10.1142/S1793984411000360>
- Wang, Y., Wen, B., Yu, H., Ding D., Zhang J. J., Zhang Y., Zhao L., & Zhang W., (2018). Berberine Hydrochloride-Loaded Chitosan Nanoparticles Effectively Targets and Suppresses Human Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 14(8), 1486-1495(10).
<https://doi.org/10.1166/jbn.2018.2596>
- Wang, M., & Zhao, Q. (2019). Electrospinning and electrospray for biomedical applications. *Reference Module in Biomedical Sciences: Encyclopedia of Biomedical Engineering*, 330-344.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.11028-1>
- Xu, S., Xu, Q., Zhou, J., Wang, J., Zhang, N., & Zhang, L. (2013). Preparation and characterization of folate-chitosan-gemcitabine core-shell nanoparticles for potential tumor-targeted drug delivery. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 13(1), 129-138.
<https://doi.org/10.1166/jnn.2013.6794>
- Xue, M., Yang, M. -X., Zhang, W., Li, X.-M., Gao, D. -H, Ou, Z. -M., Li, Z. -P., Liu, S. -H., Li, X. -J., & Yang, S. -Y. (2013). Characterization, pharmacokinetics, and hypoglycemic effect of berberine loaded solid lipid nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 4677-4687.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S51262>
- Yaffe, P. B., Coombs, M. R. P., Doucette, C. D., Walsh, M., & Hoskin, D. W. (2015). Piperine, an alkaloid from black pepper, inhibits growth of human colon cancer cells via G1 arrest and apoptosis triggered by endoplasmic reticulum stress. *Molecular Carcinogenesis*, 54(10), 1070-1085.
<https://doi.org/10.1002/mc.22176>
- Yu, F., Ao, M., Zheng, X., Li, N., Xia, J., Li, Y., Li, D., Hou, Z., Qi, Z., & Chen, X. D. (2017). PEG-lipid-PLGA hybrid nanoparticles loaded with berberine-phospholipid complex to facilitate the oral delivery efficiency. *Drug Delivery*, 24(1), 825-33.
<https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1321062>
- Zare, M., & Ramakrishna, S. (2020). Current Progress of Electrospun Nanocarriers for Drug Delivery Applications. *Proceedings*, 4, 8790.
<https://doi.org/10.3390/IECP2020-08790>
- Zhang, L., Huang, J., Si, T., & Xu R. X. (2012). Coaxial electrospray of microparticles and nanoparticles for biomedical applications. *Expert Rev Med Devices*, 9(6), 595-612.
<https://doi.org/10.1586/erd.12.58>
- Zhang, S., Kawakami, K. (2010). One-step preparation of chitosan solid nanoparticles by electrospray deposition. *International Journal of Pharmaceutics*, 397(1-2), 211-217.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.07.007>
- Zhou, Y., Liu, S., Ming, J., Li, Y., Deng, M., & He, B. (2017). Sustained release effects of berberine-loaded chitosan microspheres on in vitro chondrocyte culture. *Drug Development and Industrial Pharm.*, 43(10), 1703-1714.