Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ
Số chuyên đề: Công nghệ chiến lược - Động lực phát triển Đồng bằng sông Cửu Long (SDMD)
ISSN 1859-2333 | e-ISSN 2815-5599

DOI:10.22144/ctujos.2026.255

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP VI HẠT CHITOSAN TẢI GLUCOSAMINE BẰNG KỸ THUẬT PHUN ĐIỆN ĐỒNG TRỤC

Cao Lưu Ngọc Hạnh*, Thạch Minh Trí, Nguyễn Tường Vy, Trần Nguyễn Phương Lan, Hà Quốc Nam, Ngô Trương Ngọc Mai và Nguyễn Thị Bích Thuyền
Trường Bách Khoa, Đại học Cần Thơ, Việt Nam
**Tác giả liên hệ (Corresponding author): clnhanh@ctu.edu.vn*

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 14/08/2026
Sửa bài (Revised): 14/09/2026
Duyệt đăng (Accepted): 12/11/2026

Title: *Study on synthesis of glucosamine-loaded chitosan microparticles using coaxial electrospraying technique*

Author(s): *Cao Luu Ngoc Hanh*, Thach Minh Tri, Nguyen Tuong Vy, Tran Nguyen Phuong Lan, Ha Quoc Nam, Ngo Truong Ngoc Mai and Nguyen Thi Bich Thuyen*

Affiliation(s): *College of Engineering, Can Tho University, Viet Nam*

TÓM TẮT

Vi hạt chitosan tải glucosamine (GA@CS) được tổng hợp bằng phương pháp phun điện đồng trục nhằm phát triển hệ mang thuốc đường uống có khả năng bảo vệ dược chất trong môi trường dạ dày và tăng giải phóng tại môi trường đường ruột. Thông số tối ưu gồm hiệu điện thế 19 kV, khoảng cách phun 5 cm, lưu lượng lõi/vỏ 0,15/0,2 mL/h, tỷ lệ thể tích GA/CS trong lõi 20%, nồng độ dung dịch lõi/vỏ đều 4%. Phân tích SEM kết hợp ImageJ cho thấy vi hạt có hình cầu đồng đều. Hiệu suất bao gói đạt 57,15% và hiệu suất tải đạt 24,49% được xác định bằng UV-Vis dựa trên phản ứng Elson-Morgan/DMAB. Việc thử nghiệm giải phóng tại pH 1,2; 6,8 và 7,4 cho thấy hệ GA@CS có đặc tính giải phóng phụ thuộc pH. Hệ có khả năng kiểm soát giải phóng trong môi trường acid và duy trì giải phóng bền vững tại pH 6,8 và pH 7,4 sau 24 giờ. Kết quả khẳng định tiềm năng của GA@CS trong bảo vệ dược chất và kiểm soát giải phóng đường uống, hướng đến ứng dụng hỗ trợ điều trị bệnh lý xương khớp.

Từ khóa: *Chitosan, giải phóng thuốc in vitro, glucosamine hydrochloride, phun điện đồng trục*

ABSTRACT

Glucosamine-loaded chitosan (GA@CS) microparticles were synthesized via coaxial electrospraying to develop an oral drug delivery system capable of protecting the active ingredient in the gastric environment and enhancing its release within the intestinal media. Optimal parameters included an applied voltage of 19 kV, a spraying distance of 5 cm, core/shell flow rates of 0.15/0.2 mL/h, a GA/CS volume ratio of 20% in the core, and core/shell solution concentrations of 4%. SEM analysis combined with ImageJ revealed relatively uniform, spherical microparticles. Encapsulation and loading efficiencies reached 57.15% and 24.49%, respectively, as determined by UV-Vis spectroscopy based on the Elson-Morgan/DMAB reaction. Release studies conducted at pH 1.2, 6.8, and 7.4 demonstrated that the GA@CS system exhibits pH-dependent release characteristics; it showed controlled release in an acidic environment and sustained release at pH 6.8 and pH 7.4 over 24 hours. These results confirm the potential of the GA@CS system for protecting the active ingredient and controlling oral drug release, paving the way for applications in the supportive treatment of musculoskeletal disorders.

Keywords: *Chitosan, coaxial electrospraying, glucosamine hydrochloride, in vitro drug release*

1. GIỚI THIỆU

Viêm khớp thoái hóa (OA) là bệnh lý khớp mạn tính, đặc trưng bởi sự thay đổi cấu trúc sụn khớp, xương dưới sụn và mô quanh khớp, gây đau, hạn chế vận động và suy giảm chất lượng cuộc sống. Việc điều trị OA chủ yếu tập trung vào kiểm soát triệu chứng và duy trì chức năng khớp. Trong đó, thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) được sử dụng phổ biến để giảm đau; tuy nhiên, việc sử dụng NSAIDs, đặc biệt trong thời gian dài, có liên quan đến các bất lợi trên đường tiêu hóa, tim mạch và thận (Cooper et al., 2019; Da Costa et al., 2021).

Glucosamine (GA) là amino-monosaccharide nội sinh, đóng vai trò là tiền chất trong quá trình sinh tổng hợp glycosaminoglycan và proteoglycan, những thành phần quan trọng của chất nền ngoại bào sụn khớp. GA và các dẫn xuất của nó đã được nghiên cứu rộng rãi trong hỗ trợ kiểm soát các triệu chứng liên quan đến OA (Henrotin et al., 2012; Wu et al., 2013). Tuy nhiên, hiệu quả lâm sàng của GA có thể thay đổi tùy thuộc vào dạng muối, chế phẩm và đặc điểm dược động học. Kết quả một số nghiên cứu cho thấy mặc dù GA được hấp thu sau khi sử dụng đường uống nhưng nồng độ đạt được trong huyết tương và mô đích có thể không cao, đặc biệt ở liều sử dụng thông thường (Persiani et al., 2005; Henrotin et al., 2012). Kết quả các nghiên cứu dược động học cho thấy sự khác biệt đáng kể về sinh khả dụng giữa các dạng chế phẩm GA; do đó, việc lựa chọn dạng bào chế có vai trò quan trọng đối với hiệu quả cung cấp hoạt chất (Persiani et al., 2005, 2007).

Sinh khả dụng của GA phụ thuộc đáng kể vào con đường dẫn truyền, trong khi đường tiêm tĩnh mạch giúp GA đi trực tiếp vào tuần hoàn hệ thống, đường uống thuận tiện hơn nhưng sinh khả dụng có thể bị hạn chế. Tuy nhiên, khi dẫn truyền GA bằng cách tiêm tĩnh mạch có thể làm tăng nguy cơ kháng insulin và làm suy giảm khả năng dung nạp glucose (Simon et al., 2011). Khi sử dụng GA qua đường uống bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, gồm đặc tính lý hóa của hoạt chất, quá trình hấp thu qua biểu mô ruột và chuyển hóa ở gan (Prasetyo et al., 2018). Do có, tính phân cực cao và khả năng tương tác với môi trường sinh học, quá trình vận chuyển GA qua hàng rào biểu mô đường tiêu hóa có thể trở thành yếu tố giới hạn lượng hoạt chất tiếp cận hệ tuần hoàn (Persiani et al., 2007; Lang et al., 2020). Vì vậy, việc thiết kế các hệ dẫn thuốc có khả năng bảo vệ hoạt chất trong môi trường tiêu hóa, tăng thời gian lưu giữ tại vị trí hấp thu và kiểm soát quá trình giải phóng đang được quan tâm trong phát triển các dạng thuốc uống thế hệ mới.

Các hệ dẫn thuốc dạng nano và vi hạt dựa trên polymer có khả năng cải thiện một số hạn chế của phương pháp đưa thuốc thông qua việc bao gói hoạt chất, bảo vệ hoạt chất khỏi các điều kiện bất lợi của đường tiêu hóa và điều chỉnh động học giải phóng. Đặc biệt, các hệ nano polymer có thể làm tăng diện tích tiếp xúc, cải thiện tương tác với niêm mạc và kéo dài thời gian lưu giữ của hệ mang thuốc tại đường tiêu hóa, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình hấp thu (Bernkop-Schnürch & Dünnhaupt, 2012; Lang et al., 2020; Matalqah et al., 2020).

Chitosan (CS) là một polymer sinh học tiềm năng có nhiều ứng dụng trong lĩnh vực y sinh, nhờ vào khả năng phân hủy sinh học, tương thích sinh học, độc tính thấp (Ahmad et al., 2024). Nano CS hiện nay được coi là một trong những hệ dẫn truyền thuốc triển vọng nhất, cho phép vận chuyển thuốc đến đúng vị trí tác động trong cơ thể, hạn chế tác dụng phụ và tăng hiệu quả điều trị (Rinaudo, 2006). Đặc biệt, CS có đặc tính kết dính niêm mạc, tăng khả năng dẫn truyền qua đường uống, nhờ vào nhóm amino mang điện tích dương của CS có thể tương tác với các thành phần mang điện tích âm trong lớp chất nhầy trên thành ruột, góp phần tăng khả năng bám dính và thời gian lưu của hệ mang thuốc ở đường tiêu hóa (Bernkop-Schnürch & Dünnhaupt, 2012; Matalqah et al., 2020; Ahmad et al., 2024). Hơn nữa, CS và các dẫn xuất đã được nghiên cứu trong nhiều hệ dẫn thuốc đường uống nhờ khả năng bao gói hoạt chất, kiểm soát giải phóng và hỗ trợ tăng cường hấp thu qua niêm mạc (Bernkop-Schnürch & Dünnhaupt, 2012; Lang et al., 2020; Matalqah et al., 2020). Những đặc tính này giúp CS trở thành vật liệu tiềm năng phát triển các hệ mang GA nhằm cải thiện hiệu quả cung cấp hoạt chất.

Kỹ thuật phun điện là phương pháp tạo vật liệu polymer có kích thước micro/nano, cho phép kiểm soát tương đối tốt hình thái, kích thước và cấu trúc của sản phẩm thông qua việc điều chỉnh các thông số như điện áp, lưu lượng của dung dịch, khoảng cách phun và đặc tính của dung dịch polymer. Đặc biệt, phun điện đồng trục sử dụng hai dòng dung dịch bên trong và bên ngoài được kết nối với kim đồng trục, dưới tác dụng của hiệu điện thế cao cho phép hình thành vi hạt có cấu trúc lớp trong cùng một quá trình. Cấu trúc lớp có ưu điểm là hoạt chất được phân bố chủ yếu bên trong lõi và được bao bọc bởi lớp polymer bên ngoài, do đó đạt được hiệu suất bao gói cao hơn, đồng thời có thể bảo vệ và hạn chế sự giải phóng nhanh dược chất ban đầu, cuối cùng điều chỉnh tốc độ giải phóng tại vị trí điều trị mong muốn (Lu et al., 2016; Pant et al., 2019).

Nghiên cứu này được thực hiện nhằm tổng hợp vi hạt CS tải GA bằng kỹ thuật phun điện đồng trục, tập trung khảo sát và tối ưu các thông số của quá trình phun điện, đánh giá đặc tính hình thái và kích thước hạt, hiệu suất bao gói, hiệu suất tải GA; đồng thời, đặc tính giải phóng hoạt chất trong các môi trường mô phỏng những điều kiện khác nhau của đường tiêu hóa cũng đã được khảo sát. Kết quả nghiên cứu giúp đánh giá tiềm năng của hệ vi hạt GA@CS như một hệ dẫn thuốc đường uống có khả năng bảo vệ và kiểm soát giải phóng GA, tạo tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo hướng đến cải thiện hiệu quả dẫn truyền GA định hướng trong hỗ trợ điều trị các bệnh lý thoái hóa khớp.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nguyên liệu và hóa chất

Các hóa chất được sử dụng gồm: chitosan (CS, độ deacetyl hóa > 85%, S-Green, Việt Nam), glucosamine hydrochloride (GA, Fengchen group Co. Ltd, Trung Quốc), thuốc thử 4-dimetylaminobenzaldehyde (DMAB, > 99%, Merck, Đức). Đệm phosphate (PBS), pepsin enzyme (1000 U/mg, Himedia, Ấn Độ), pancreatin enzyme (4 U/mg, Shanghai Yuanye Biotechnology Co., Ltd, Trung Quốc), pectinase enzyme (35 U/mg, Shanghai Yuanye Biotechnology Co., Ltd, Trung Quốc). Acetic acid (AA, > 99,5%), sodium hydroxide (NaOH, 99%), hydrochloric acid (HCl, 37%), disodium hydrogen phosphate (Na_2HPO_4, ≥ 99,5%), acetylacetone (> 98%), sodium chloride (NaCl, ≥ 99,5%), sodium carbonate (Na_2CO_3, 99,2%), ethanol (> 99,7%) có xuất xứ Xilong, Trung Quốc. Các hóa chất được sử dụng trực tiếp mà không qua tinh chế lại.

2.2. Chuẩn bị dung dịch phun điện và thực hiện phun điện đồng trục

Quá trình chuẩn bị dung dịch phun điện được thực hiện theo các nghiên cứu trước (Cao-Luu et al., 2025; Cao et al., 2024). Dung dịch vỏ CS 4% được chuẩn bị bằng cách cân 0,4 g CS hòa tan vào 10 mL dung dịch acid acetic (AA) 90% (Arya et al., 2009; Zhang & Kawakami, 2010). Quá trình khuấy được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ để CS được proton hóa một cách hoàn toàn và không bị biến tính bởi nhiệt độ ảnh hưởng đến quá trình phun điện đồng trục. Dung dịch lõi được chuẩn bị bằng cách bổ sung GA vào dung dịch CS 4%. Đầu tiên, GA được hòa tan vào dung dịch AA 2% với nồng độ 4%; sau đó, GA được nhỏ giọt vào dung dịch CS 4% theo các thể tích nhất định (20%) và khuấy liên tục ở nhiệt độ phòng để thu được dung dịch lõi GA/CS đồng nhất trước khi tiến hành phun điện.

Hệ thống phun điện đồng trục bao gồm một nguồn điện DC cao áp có thể điều chỉnh (GENVOLT 73030, Hoa Kỳ), bơm vi kim tiêm, kim mao dẫn đồng tâm bằng thép không gỉ (kim trong có đường kính 0,41 và 0,72 mm và kim ngoài có đường kính 1,01 và 1,49 mm), ống tiêm nhựa 1 mL và một tấm thu mẫu dẫn điện. Thiết bị thí nghiệm được bố trí bên trong một buồng thủy tinh như một biện pháp an toàn chống giật, vì quá trình phun điện liên quan đến điện áp cao.

Các dung dịch đã chuẩn bị trên được bơm vào kim mao dẫn với tốc độ dòng chảy chính xác cho cả dung dịch lõi và vỏ là 0,15/0,2 mL/h. Để tạo ra lực điện trường, nguồn điện cao áp 19 kV được cung cấp vào đầu kim. Các hạt được lắng đọng lên trên bảng thu mẫu vuông góc với đầu kim và cách đầu kim 5 cm. Các hạt nano thu được từ bảng thu mẫu được bay hơi dung môi tự nhiên qua đêm để đảm bảo dung môi còn lại bay hơi hoàn toàn.

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

Hiệu điện thế là một yếu tố quan trọng quyết định quá trình hình thành vi hạt, do đó các giá trị hiệu điện thế 10, 15, 17, 18, 19, và 20 kV được lựa chọn nhằm quan sát, lựa chọn hình thái của hình nón Taylor và khoảng hiệu điện thế phù hợp cho quá trình phun điện. Đồng thời, các thông số như khoảng cách phun và tốc độ bơm mẫu cũng được giữ cố định lần lượt là L = 10 cm, Q_{core}/Q_{shell} = 0,1/0,2 mL/h. Giá trị hiệu điện thế được chọn khi giọt dung dịch đạt được hình nón Taylor ổn định, và tạo ra các vi hạt có kích thước nhỏ.

Khoảng cách giữa đầu phun đến vị trí bảng thu mẫu được khảo sát với khoảng cách 5, 10, 15 và 20 cm. Đồng thời, các thông số như hiệu điện thế được chọn ở khảo sát trước được cố định, tốc độ bơm mẫu $Q_{lõi}/Q_{vỏ}$ = 0,1/0,2 mL/h. Khảo sát được thực hiện nhằm đánh giá kích thước và sự phân bố hạt khi thay đổi khoảng cách thu mẫu. Giá trị khoảng cách được chọn khi vi hạt đạt được kích thước nhỏ và sự phân bố hẹp.

Lưu lượng phun điện được khảo sát đối với dung dịch lõi và dung dịch vỏ là $Q_{lõi}/Q_{vỏ}$ = 0,05/0,2; 0,1/0,2; 0,15/0,2 và 0,2/0,2 mL/h. Các thông số như hiệu điện thế và khoảng cách phun đến vị trí thu mẫu được chọn ở khảo sát trước sẽ được giữ cố định. Khảo sát này được thực hiện nhằm đánh giá sự thay đổi hình thái và kích thước hạt thu được khi thay đổi lưu lượng. Lưu lượng bơm mẫu được chọn khi vi hạt thu được đạt hình thái đồng đều về kích thước.

Đối với các thông số liên quan đến dung dịch phun điện, bao gồm nồng độ GA (3 - 8%) và tỷ lệ thể tích dung dịch GA/CS (5 - 30%) cũng được khảo sát để đánh giá sự thay đổi hình thái và kích thước hạt khi thay đổi thông số dung dịch. Thông số dung dịch tối ưu được chọn khi quá trình phun điện đồng trục tạo ra vi hạt có kích thước nhỏ và độ phân bố hẹp.

2.4. Các phương pháp phân tích

Kính hiển vi quang học (Nikon EPIPHOT 200, Nhật Bản) được sử dụng để quan sát sự thay đổi hình thái và kích thước của vi hạt khi thay đổi các điều kiện phun điện đồng trục và điều kiện dung dịch.

Kính hiển vi điện tử quét SEM (Hitachi S-4800, Nhật Bản) được sử dụng trong nghiên cứu này để quan sát hình thái của các mẫu GA ban đầu, vi hạt CS và GA@CS. Bên cạnh đó, phần mềm ImageJ đã được sử dụng để xác định kích thước của các vi hạt. Các mẫu được phủ một lớp bạch kim dẫn điện, sau đó được quét trong buồng chân không thấp bằng chùm tia điện tử hội tụ ở điện áp 5 kV, và hình ảnh của các mẫu được quan sát với độ phóng đại 10.000x.

Để khảo sát cấu trúc hóa học và các tương tác giữa các thành phần trong vi hạt, thiết bị quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR, Nicolet 6700, Thermo Fisher Scientific, Hoa Kỳ) đã được sử dụng để ghi lại phổ của các mẫu. Các thông số quét bao gồm dải số sóng từ 4000 đến 400 cm^{-1} và độ phân giải 4 cm^{-1}. Các phổ thu được cho thấy các đỉnh đặc trưng trong dải số sóng này.

2.5. Khảo sát giải phóng GA *in vitro*

2.5.1. Hiệu suất bao gói và hiệu suất tải glucosamine

Quy trình được thực hiện như sau: 5 mg vi hạt được cân chính xác và phân tán vào 20 mL AA 2%, việc siêu âm được thực hiện ở 40 kHz trong 105 phút để khuếch tán hoàn toàn GA khỏi hệ vi hạt; sau đó, hỗn hợp được ly tâm ở 10.000 vòng/phút trong 10 phút để loại bỏ phần CS không tan. Hàm lượng GA được bao gói trong vi hạt GA/CS được xác định bằng phương pháp so màu với DMAB, dựa trên phản ứng đặc hiệu giữa nhóm amine của GA với thuốc thử tạo màu cho độ hấp thụ cực đại tại bước sóng đã xác định (Elson & Morgan, 1933).

Đầu tiên, dung dịch acetylacetone được pha trong môi trường kiềm. Sau đó, 1 mL acetylacetone lỏng được hút vào bình định mức, Na_2CO_3 1,25 M định mức được thêm vừa đủ 50 mL thu được dung dịch acetylacetone/Na_2CO_3 dùng cho phản ứng ngưng tụ ở bước đầu (Elson & Morgan, 1933). Tiếp theo, việc pha thuốc thử DMAB được tiến hành bằng cách hoà tan 0,8 g DMAB vào 30 mL HCl đậm đặc và 30 mL ethanol ≥ 96% thu được dung dịch DMAB có màu vàng nhạt.

Phản ứng tạo màu được tiến hành theo hai giai đoạn. Ở giai đoạn đầu, 2 mL dung dịch có chứa GA được phản ứng với 2 mL thuốc thử acetylacetone/Na_2CO_3; sau đó, hỗn hợp được đun cách thủy ở 100°C trong 15 - 20 phút để nhóm amino của GA phản ứng với nhóm cacbonyl của acetylacetone tạo thành dẫn xuất pyrrole (Elson & Morgan, 1933). Sau khi đun, hỗn hợp được để nguội ở nhiệt độ phòng. Ở giai đoạn hai, 2 mL thuốc thử DMAB được thêm vào hỗn hợp đã nguội và ủ ở nhiệt độ phòng trong 20 phút để phản ứng Ehrlich xảy ra hoàn toàn tạo phức màu hồng đỏ đặc trưng. Độ hấp thụ của dung dịch mẫu được đo bằng máy UV-Vis (Labomed, UVD-3500) tại bước sóng hấp thụ cực đại (λ_{max}). Nồng độ GA được tính toán dựa vào phương trình đường chuẩn xây dựng từ dãy dung dịch GA chuẩn trong khoảng 25-300 µg/mL, y = 1,0598x + 0,0159, R^2 = 0,9901. Hiệu suất bao gói (EE%) và hiệu suất tải thuốc (DL%) được tính theo công thức:

$$\text{EE (\%)} = \frac{m_{\text{thuốc bao gói}}}{m_{\text{thuốc ban đầu}}} \times 100$$

$$\text{DL (\%)} = \frac{m_{\text{thuốc bao gói}}}{m_{\text{vi hạt}}} \times 100$$

2.5.2. Thí nghiệm giải phóng GA in vitro

Chuẩn bị môi trường giải phóng: Các môi trường mô phỏng gồm dịch dạ dày mô phỏng (pH 1,2 có chứa pepsin là enzyme phân hủy protein có trong dạ dày), dịch ruột non mô phỏng (pH 6,8 có chứa pancreatin là enzyme được tiết ra từ tuyến tụy có chức năng phân hủy ở đoạn đầu của ruột non), dịch ruột già mô phỏng (pH 7,4 có chứa pectinase là enzyme có trong ruột già có tác dụng phân hủy liên kết polysaccharide) (Kumar et al., 2004; Alkhader et al., 2017). Để chuẩn bị dịch dạ dày mô phỏng: 2 g NaCl, 7 mL HCl đậm đặc và 3,2 g pepsin được hòa tan trong 1.000 mL nước cất. Đối với dịch ruột non mô phỏng: 6,8 g KH_2PO_4, 190 mL NaOH 0,2 M và 10 g pancreatin được hòa tan trong 1000 mL nước cất. Cuối cùng, dịch đại tràng mô phỏng thu được bằng cách thêm 6 g pectinase enzyme vào 1000 mL dung dịch PBS. Sau đó các dung dịch được điều chỉnh pH bằng NaOH và HCl 1M (Jain & Jain, 2008).

Để thực hiện quá trình giải phóng, 5 mg hạt được cho vào lọ thủy tinh có nắp đậy chứa 20 mL dung dịch môi trường mô phỏng (pH 1,2; 6,8; và 7,4). Các

lọ chứa mẫu được đặt trong bể điều nhiệt ở nhiệt độ 36–38°C (xấp xỉ nhiệt độ cơ thể người). Tiếp theo, tại các khoảng thời gian xác định (0,5; 1, 2, 4, 8, 12, và 24 h), 3 mL dung dịch trong lọ chứa mẫu được hút vào ống ly tâm, đem ly tâm 10 phút với tốc độ 10.000 vòng/phút để tách hạt ra khỏi dung dịch và 3 mL dung dịch môi trường mới được bổ sung. Sau đó, việc phân tán lại hạt trong lọ được tiến hành để tiếp tục quá trình khảo sát phóng thích thuốc. Dịch thu được sau đó được cho phản ứng màu theo quy trình hai bước như đã mô tả ở mục 2.5.1. Độ hấp thụ quang phổ UV-Vis (Labomed, UVD-3500) của dịch phản ứng được đo tại bước sóng cực đại (λ_{max}). Từ các phương trình đường chuẩn (pH 1,2: y = 1,179x + 0,0023, R^2 = 0,9965; pH 6,8: y = 1.075x + 0,0114, R^2 = 0,9904; pH 7,4: y = 1,034x + 0,0006, R^2 = 0,9961), phần trăm thuốc GA phóng thích từ hạt CS chứa dược chất theo công thức sau. Tất cả các phép đo được thực hiện ít nhất ba lần và dữ liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD).

$$\text{Thuốc giải phóng (\%)} = \frac{C_t V_0 + V\sum_0^i C_i}{M_0} \times 100$$

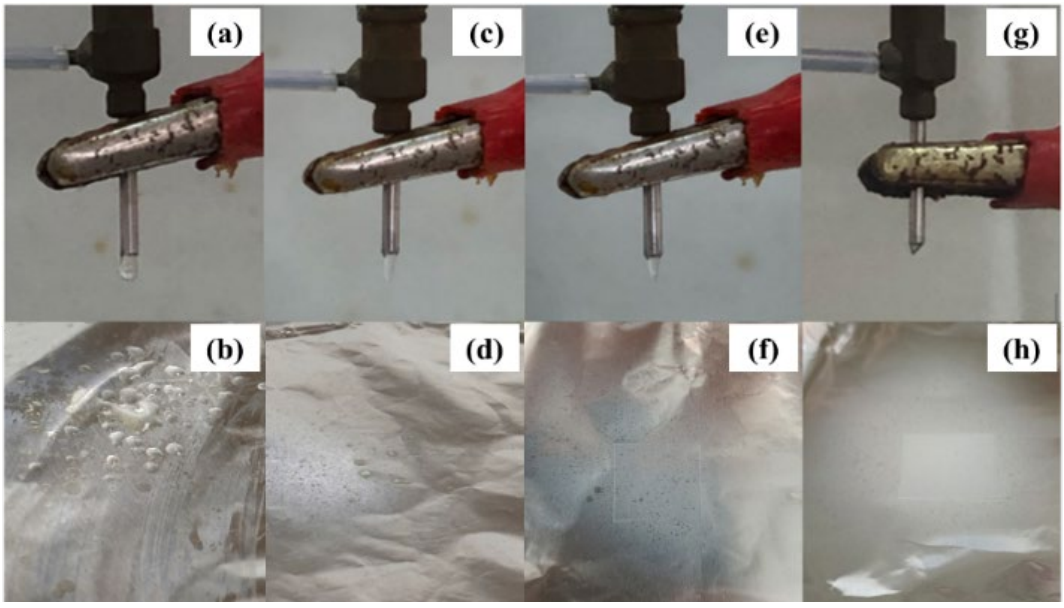
Trong đó: C_t và C_i lần lượt biểu thị nồng độ thuốc trong môi trường giải phóng tại các khoảng thời gian t và i, V_0 là thể tích ban đầu của môi trường hòa tan (20 mL), V là thể tích của mỗi mẫu được lấy (3 mL), M_0 là tổng khối lượng thuốc được bao bọc bên trong các vi hạt.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình phun điện

3.1.1. Kết quả ảnh hưởng của hiệu điện thế

Điện áp đặt vào đầu kim là một thông số có ý nghĩa quyết định việc hình thành hình nón Taylor và tạo ra các vi hạt ở kích thước micro/nano (Hạnh và ctv., 2023). Trong quá trình này, lực đẩy tĩnh điện trên bề mặt của giọt chất lỏng nhiễm điện ở đầu kim phải vượt qua sức căng bề mặt của dung dịch để phá vỡ giọt dung dịch thành những giọt nhỏ hơn. Việc phun điện đồng trục ở khoảng hiệu điện thế từ 10 kV đến 20 kV được tiến hành để xác định khoảng điện thế phù hợp. Kết quả khảo sát hình thái giọt chính ở các mức hiệu điện thế từ 10 đến 20 kV cho thấy một sự chuyển đổi rõ rệt giữa các chế độ phun khi điện thế tăng dần. Các hình thái giọt chính và hình ảnh bảng thu mẫu trong quá trình phun được hiển thị như Hình 1.



Hình 1. Các hình thái giọt chính và vi hạt trên bảng thu mẫu ở hiệu điện thế khác nhau

Ghi chú: (a, b) 10 kV, (c, d) 15 kV, (e, f) 17 kV và (g, h) 18-20 kV.

Tại hiệu điện thế 10 kV, hình nón Taylor chưa được hình thành, chế độ phun đang là nhỏ giọt (dripping mode) và vi hạt chưa hình thành. Do lực điện trường chưa đủ mạnh để vượt qua sức căng bề mặt của dung dịch để phá vỡ thành các hạt nhỏ hơn nên giọt chính mang hình thái là một giọt chất lỏng lớn và to dần theo thời gian như Hình 1a. Khi giọt chính này đủ lớn rơi xuống bảng thu mẫu ở dạng

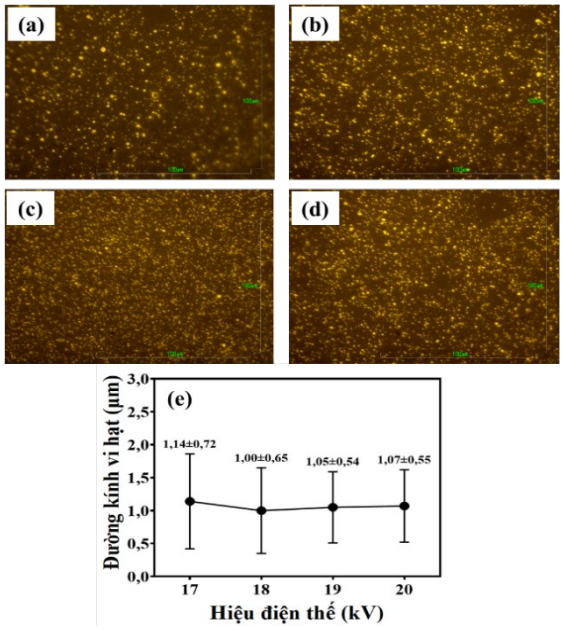
giọt lớn hay những mảng dung dịch lớn kết tụ với nhau như quan sát ở Hình 1b.

Khi hiệu điện thế tăng lên từ 15 đến 17 kV, hệ bắt đầu chuyển sang chế độ micro-dripping (Hình 1c và Hình 1e). Ở khoảng hiệu điện thế này, hình nón dần hình thành, quá trình phun dần đạt được chế độ mong muốn, nhưng tính ổn định của chế độ vẫn chưa được thiết lập hoàn toàn (Zhang et al., 2012). Lúc này, lực điện trường đã đủ để vượt qua lực căng bề mặt ở dòng dung dịch phía bên ngoài, trong khi dòng dung dịch bên trong vẫn đang ở chế độ nhỏ giọt (dripping). Mặc dù tạo ra một dòng chảy liên tục từ kim phun nhưng sự phát triển của tia vẫn còn bị ảnh hưởng bởi các yếu tố dao động và không đồng đều của dòng chảy (Narváez-Muñoz et al., 2021). Do đó, giọt chính ở hiệu điện thế này luôn ở trạng thái không ổn định và kết quả xuất hiện các giọt lớn ở bảng thu mẫu Hình 1d và Hình 1f.

Ở mức hiệu điện thế tăng từ 18 đến 20 kV, tia phun đạt trạng thái ổn định với hình nón của dung dịch hình thành rõ rệt tại đầu kim (Hình 1g và Hình 1h). Đây được xem là chế độ phun hình nón (cone-jet mode) (Zhang et al., 2012), dẫn đến phân chia thành các hạt có kích thước và đặc tính tương đồng (Zhang et al., 2012; Narváez-Muñoz et al., 2021). Qua quá trình khảo sát sự ảnh hưởng của hiệu điện thế đến chế độ phun, kết quả cho thấy chế độ phun cone-jet đạt được khi hiệu điện thế nằm trong khoảng 17 kV đến 20 kV. Do đó, khoảng hiệu điện thế này được tiếp tục khảo sát để xác định hiệu điện thế tối ưu (stable cone-jet mode) cho quá trình phun điện đồng trục và chế tạo vi hạt có tính chất phù hợp.

Biểu đồ đường kính hạt khi tăng hiệu điện thế từ 17 kV đến 20 kV cho thấy xu hướng giảm đường kính trung bình khi tăng từ 17 kV lên 20 kV (Hình 2). Bên cạnh đó, độ phân bố kích thước tại tất cả các mức điện thế có xu hướng giảm, đặc biệt tại 17 kV và 19 kV, phản ánh sự tăng hiệu điện thế cải thiện đáng kể tính chất của vi hạt. Xu hướng này phù hợp với cơ chế vật lý, khi điện thế tăng, lực tĩnh điện tác động lên hình nón Taylor tại đầu kim tăng, kéo tia lỏng mảnh hơn và làm tăng tốc độ phân hạch tia phun thành các giọt nhỏ hơn trước khi dung môi bay hơi và hạt rắn hóa (Xu et al., 2021).

Ở điện áp 17 kV, chế độ hình nón được hình thành, mặc dù lực tĩnh điện ở mức thấp. Do đó, sự phân tách tia chất lỏng thành các giọt nhỏ kém hiệu quả hơn, dẫn đến các hạt nano có mật độ hạt tương đối thấp và sự phân bố kích thước rộng hơn. Việc tăng điện áp lên 18 kV làm tăng cường độ điện trường, dẫn đến sự tích tụ điện tích lớn hơn ở bề mặt chất lỏng và lực đẩy tĩnh điện mạnh hơn trong tia đồng trục, tạo thành các vi hạt có sự phân bố kích thước hẹp hơn đáng kể. Tuy nhiên, sự không đồng nhất về kích thước hạt vẫn còn đáng kể, cho thấy tia phun vẫn chưa đạt đến chế độ ổn định tối ưu. Ở 19 kV, quá trình phun điện dường như đạt đến điều kiện hoạt động ổn định, dẫn đến sự cải thiện về tính đồng nhất hình thái và kích thước. Các vi hạt được chế tạo cho thấy mật độ hạt cao, hình thái hình cầu, sự kết tụ tối thiểu và sự phân bố kích thước hẹp. Khi điện áp đặt vào được tăng lên 20 kV, hình thái bị suy giảm mặc dù điện trường cao hơn, do lực điện đẩy tĩnh điện cao làm tăng tốc độ tia phun và dần chuyển sang chế độ nhiều tia phun (multi-cone jet mode) (Xu et al., 2021).



Hình 2. Kết quả kính hiển vi ở các hiệu điện thế khác nhau

Ghi chú: (a) 17 kV, (b) 18 kV, (c) 19 kV, (d) 20 kV và (e) biểu đồ phân bố kích thước hạt.

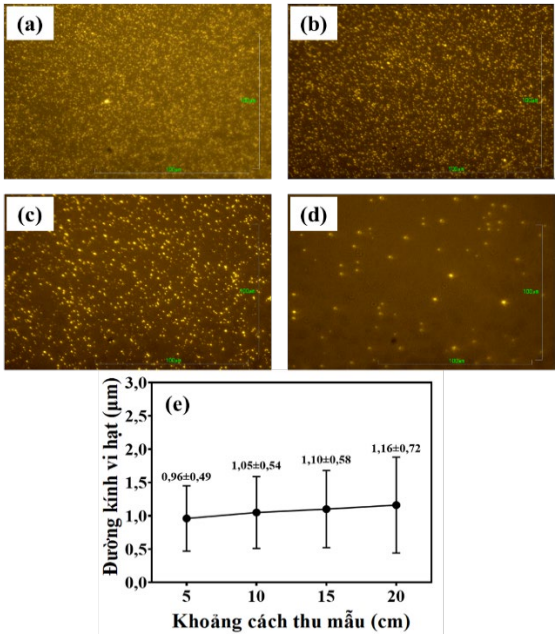
Dựa trên kết quả thu được, hiệu điện thế 19 kV được chọn là điều kiện tối ưu vì vi hạt đạt được đặc tính mong muốn, và quá trình phun đạt được chế độ ổn định. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước đây về hạt nanochitosan phun điện, trong đó điện áp tối ưu thường nằm trong khoảng 15-20 kV tùy thuộc vào tính chất dung dịch polymer (Hoan và ctv., 2017; Hạnh và ctv., 2023).

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

Kết quả khảo sát hình thái hạt trên cùng diện tích ở các khoảng cách thu mẫu 5, 10, 15 và 20 cm cho thấy mật độ hạt giảm dần khi khoảng cách tăng

(Hình 3). Biểu đồ đường kính hạt theo khoảng cách cho thấy xu hướng tăng dần, khi tăng khoảng cách từ 15 đến 20 cm; đồng thời, độ phân bố kích thước cũng mở rộng dần theo khoảng cách.

Ở khoảng cách 5 cm, các vi hạt được chế tạo thể hiện hiệu suất hạt cao, hình thái hình cầu đồng nhất, sự kết tụ tối thiểu; đồng thời, đường kính hạt trung bình nhỏ nhất và độ phân bố kích thước thấp nhất. Với hệ dung môi AA có độ bay hơi tương đối nhanh được sử dụng trong nghiên cứu này, khoảng cách 5 cm được đánh giá là vẫn đủ để đảm bảo hạt hóa rắn trước khi chạm vào bảng thu mẫu, trong khi vẫn duy trì được cường độ điện trường mạnh cần thiết để kiểm soát tốt kích thước và độ đồng nhất của hạt. Nếu khoảng cách thu mẫu được tăng lên 10, 15 và 20 cm thì kích thước hạt, độ phân bố tăng dần và mật số hạt giảm đáng kể cho thấy sự mất ổn định trong quá trình phun điện khi tăng dần khoảng cách từ đầu kim phun đến bảng thu mẫu.



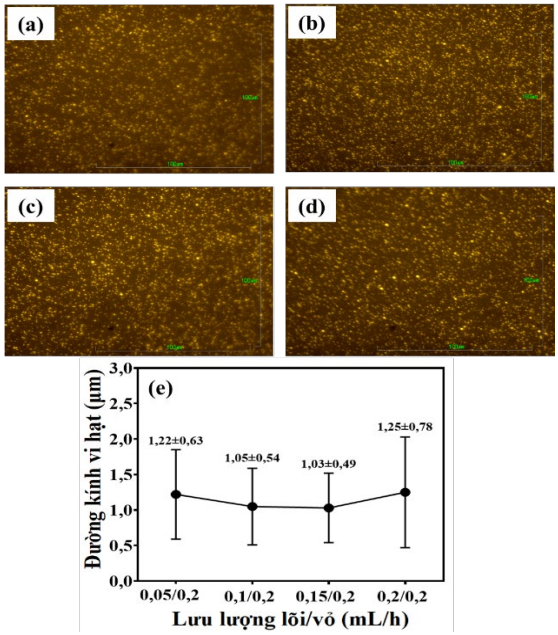
Hình 3. Ảnh kính hiển vi ở các khoảng cách khác nhau

Ghi chú: (a) 5 cm, (b) 10 cm, (c) 15 cm, (d) 20 cm và (e) biểu đồ phân bố đường kính hạt.

Hiện tượng này phù hợp với cơ chế đã được mô tả trong các nghiên cứu về động lực học hạt phun điện, khi khoảng cách từ đầu kim đến bảng thu mẫu tăng, cường độ điện trường giảm theo quan hệ tỉ lệ nghịch với khoảng cách, làm giảm vận tốc chuyển động của hạt tích điện (Narváez-Muñoz et al., 2021). Đồng thời, khi điện trường yếu dần, các đường sức điện trường không còn hội tụ mạnh về phía bản thu như ở khoảng cách gần, khiến quỹ đạo bay của hạt bị ảnh hưởng nhiều hơn bởi lực đẩy tĩnh điện giữa các hạt tích điện cùng dấu (lực Coulomb đẩy) và lực cản của không khí, dẫn đến mật độ hạt thấp hơn (Hoan và ctv., 2017).

3.1.3. Kết quả ảnh hưởng của lưu lượng

Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình phun điện đồng trục như hiệu điện thế và khoảng cách đã được chọn lần lượt là 19 kV và 5 cm. Đây là giá trị tối ưu được chọn để tiếp tục cho khảo sát lưu lượng, với lưu lượng lõi/vỏ được chọn lần lượt là 0,05/0,2; 0,1/0,2; 0,15/0,2 và 0,2/0,2 mL/h. Kết quả khảo sát hình thái hạt ở các tỷ lệ lưu lượng khác nhau cho thấy đường kính trung bình thay đổi không tuyến tính khi tăng dần lưu lượng của dung dịch bên trong. Cụ thể, đường kính hạt đạt giá trị cao nhất tại tỷ lệ lưu lượng 0,05/0,2 mL/h, giảm dần trong khoảng 0,1/0,2 – 0,15/0,2 mL/h; sau đó, tăng trở lại tại lưu lượng 0,2/0,2 mL/h. Độ phân bố kích thước cũng biến đổi tương ứng, cho thấy độ đồng nhất kích thước hạt tốt nhất nằm trong khoảng lưu lượng 0,1/0,2 – 0,15/0,2 mL/h (Hình 4).



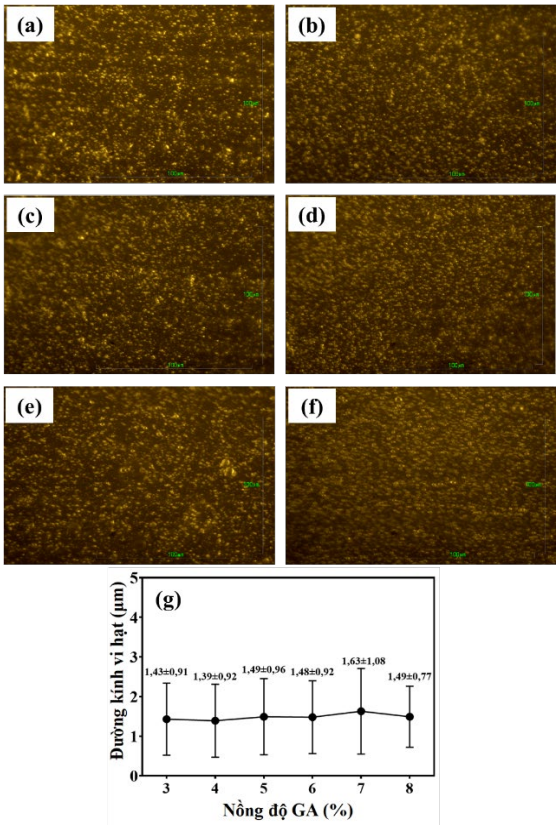
Hình 4. Ảnh kính hiển vi ở các lưu lượng khác nhau

Ghi chú: (a) 0,05/0,2 mL/h; (b) 0,1/0,2 mL/h; (c) 0,15/0,2 mL/h; (d) 0,2/0,2 mL/h, và (e) biểu đồ phân bố đường kính hạt.

Ở tỷ lệ lưu lượng thấp 0,05/0,2 mL/h, dòng lõi quá thấp so với dòng vỏ; do đó, dung dịch lõi khó duy trì liên tục bên trong dòng vỏ tại vùng đỉnh hình nón, dẫn đến hạt tạo thành có kích thước lớn hơn và

phân bố không đồng đều, đồng thời làm tăng nguy cơ lõi GA không được bao bọc hoàn toàn bởi lớp vỏ CS. Khi tăng tỷ lệ lưu lượng 0,1/0,2 – 0,15/0,2 mL/h, dòng dung dịch bên ngoài và bên trong được duy trì liên tục và đạt trạng thái phun điện ổn định, do đó vi hạt chế tạo có đặc tính mong muốn. Tuy nhiên, ở lưu lượng 0,15/0,2 mL/h có độ phân bố thấp hơn so với lưu lượng 0,1/0,2 mL/h, cho thấy đây là điều kiện cân bằng tốt hơn giữa kích thước hạt nhỏ và độ đồng đều. Ngược lại, việc tăng thêm tốc độ dòng lõi (0,2/0,2 mL/h) đã cung cấp một lượng lớn dung dịch cho giọt chính, trong khi vẫn cố định hiệu điện thế (19 kV) từ đó dẫn đến sự khó phân hạch thành các vi hạt có kích thước nhỏ và sự bay hơi không hoàn toàn khi lắng đọng trên bảng thu mẫu, kết quả là các hạt lớn hơn và phân bố kích thước rộng hơn và độ đồng nhất của hạt giảm. Do đó, lưu lượng lõi/vỏ 0,15/0,2 mL/h được lựa chọn làm giá trị tối ưu cho quá trình phun điện đồng trục chế tạo vi hạt GA@CS.

3.1.4. Kết quả ảnh hưởng của nồng độ glucosamine trong dung dịch lõi



Hình 5. Ảnh kính hiển vi ở các nồng độ GA khác nhau

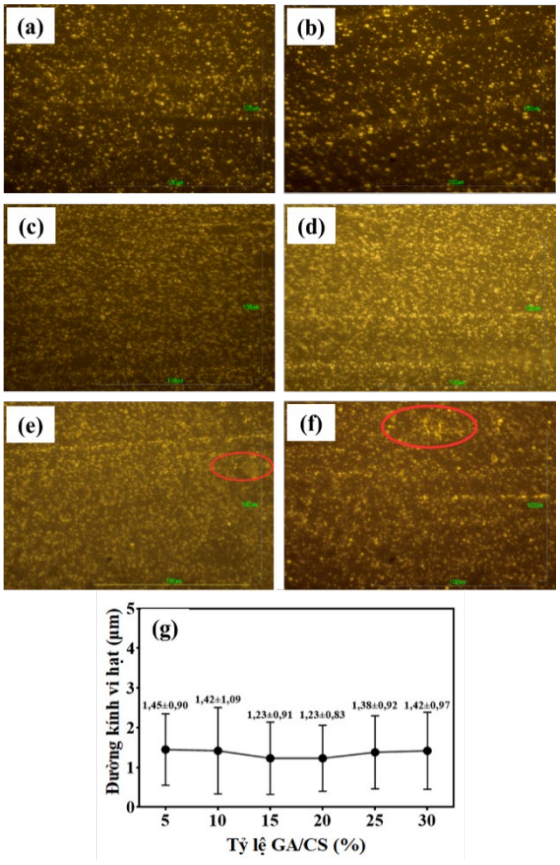
Ghi chú: (a-f) 3% - 8% và (g) biểu đồ phân bố đường kính hạt.

Với các giá trị hiệu điện thế, khoảng cách và lưu lượng đã được tối ưu trước đó, tiến hành khảo sát nồng độ GA. Thể tích dung dịch GA được bổ sung vào dung dịch lõi CS 4% được giữ cố định, chỉ thay đổi nồng độ của dung dịch GA từ 3% đến 8% (w/v). Kết quả cho thấy đường kính trung bình của hạt dao động trong khoảng hẹp, không có sự khác biệt đáng kể giữa các nồng độ (Hình 5). Do GA hydrochloride là phân tử nhỏ, tan hoàn toàn trong dung dịch AA loãng, sự gia tăng khối lượng chất tan trong khoảng nồng độ khảo sát chưa đủ lớn để làm thay đổi đáng kể độ nhớt tổng thể của dung dịch lõi được cố định ở cùng thể tích, do đó không ảnh hưởng rõ rệt đến quá trình hình thành tia Taylor cone cũng như kích thước giọt phun điện (Zhang et al., 2012). Kết quả phân tích kích thước hạt bằng phần mềm ImageJ cho thấy nồng độ 4% cho giá trị đường kính hạt trung bình nhỏ nhất; do đó, nồng độ 4% được chọn cho các thí nghiệm tiếp theo.

3.1.5. Kết quả ảnh hưởng của tỷ lệ thể tích GA/CS đến đường kính hạt

Ở thí nghiệm trên, nồng độ dung dịch GA không làm ảnh hưởng lớn đến sự thay đổi hình thái và kích thước của vi hạt. Tuy nhiên, thể tích dung dịch GA 4% bổ sung vào lại gây ra sự ảnh hưởng lớn đến tính chất của vi hạt. Do đó, ở thí nghiệm này, tỷ lệ thể tích giữa dung dịch GA và dung dịch CS được khảo sát từ 5 đến 30% (v/v).

Kết quả cho thấy khi tỷ lệ tăng từ 5% đến 20%, đường kính hạt duy trì ổn định và có xu hướng giảm nhẹ. Tuy nhiên, khi tiếp tục tăng tỷ lệ lên 25% và 30%, đường kính hạt có xu hướng tăng, đồng thời hình ảnh chụp dưới kính hiển vi ghi nhận sự xuất hiện của các mảng kết tụ kích thước lớn hơn so với các mẫu ở tỷ lệ thấp (Hình 6). Việc tăng thể tích dung dịch GA bổ sung đồng nghĩa với việc pha loãng dung dịch lõi CS. Ở tỷ lệ cao (25 - 30%), tỷ lệ dung môi tăng so với lượng polymer trong hệ và nồng độ CS hiệu dụng trong pha lõi bị giảm đáng kể. Do đó, khi phun điện đồng trục thì hạt khó bay hơi hết dung môi, dẫn đến việc tạo thành các mảng kết tụ lớn như Hình 6e và Hình 6f, làm tăng kích thước của hạt và giảm tính đồng nhất về hình thái (Zhang et al., 2012). Kết quả cho thấy tỷ lệ GA/CS 20% cho kết quả phù hợp nhất và được lựa chọn cho các thí nghiệm tiếp theo, nhằm duy trì đường kính trung bình thấp, phân bố hạt đồng đều và hạn chế xuất hiện các vùng kết tụ.



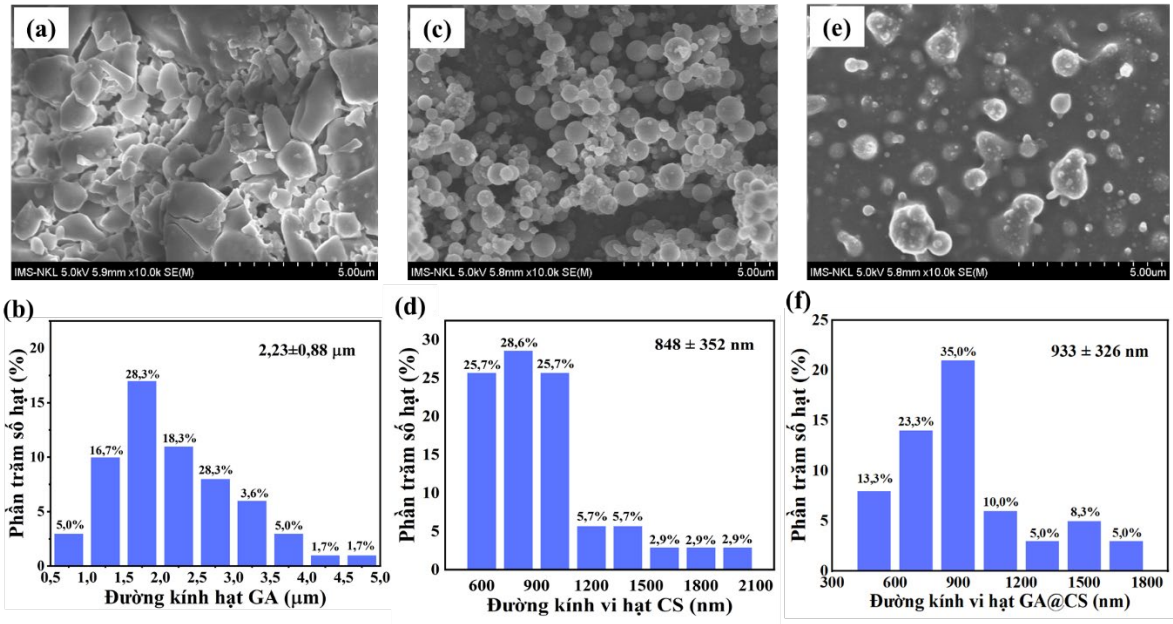
Hình 6. Ảnh kính hiển vi ở các tỷ lệ GA/CS khác nhau

Ghi chú: (a) 5%, (b) 10%, (c) 15%, (d) 20%, (e) 25%, (f) 30% và (g) biểu đồ phân bố đường kính hạt.

3.2. Hình thái vi hạt GA@CS quan sát dưới kính hiển vi quét (SEM)

Các mẫu GA, vi hạt CS và vi hạt GA@CS được quan sát bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM) nhằm đánh giá hình thái, mức độ đồng đều và sự phân bố kích thước hạt, qua đó làm rõ sự thay đổi đặc tính hình thái và kích thước giữa GA ban đầu, vi hạt CS và hệ vi hạt GA@CS sau quá trình phun điện (Hình 7). Trong đó, vi hạt CS tải GA được chế tạo với những thông số phun điện tối ưu như hiệu điện thế (19 kV), khoảng cách thu mẫu (5 cm), lưu lượng dung dịch phun điện bên trong và bên ngoài (0,15/0,2 mL/h), nồng độ GA (4% w/v), tỷ lệ thể tích dung dịch lõi GA/CS (20% v/v), đã được xác định ở các thí nghiệm trước.

Ảnh SEM của hạt GA có hình thái không đồng nhất, bề mặt thô, có xu hướng xếp chồng lên nhau. Điều này cho thấy ở trạng thái ban đầu GA tồn tại chủ yếu dưới dạng các hạt tinh thể. Kết quả phân tích kích thước cho thấy đường kính GA phân bố trong khoảng tương đối rộng, với kích thước trung bình là 2,23 ± 0,88 µm.



Hình 7. Kết quả kính hiển vi điện tử quét (SEM) và biểu đồ phân bố kích thước hạt tương ứng

Ghi chú: (a, b) GA, (c, d) vi hạt CS và (e, f) vi hạt GA@CS.

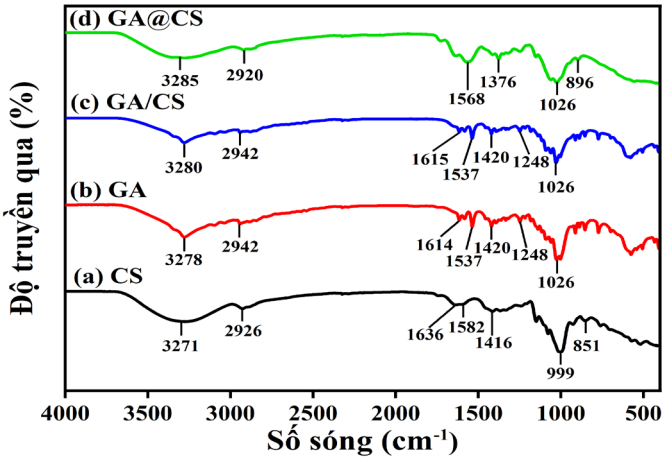
Đối với mẫu vi hạt CS, các hạt tạo thành có hình thái gần như hình cầu, bề mặt tương đối trơn nhẵn, và kích thước khá đồng đều, tuy nhiên vẫn xuất hiện hiện tượng kết tụ giữa các hạt. Kết quả phân bố kích thước hạt cho thấy đường kính vi hạt CS chủ yếu tập trung trong khoảng 600 – 1.200 nm, với kích thước trung bình khoảng 848 ± 352 nm.

Sau khi tải GA, mẫu GA@CS vẫn duy trì cấu trúc hạt tương đối hình cầu; tuy nhiên, hình thái hạt có xu hướng kém đồng đều, nhưng giảm hiện tượng kết tụ. Việc phân tích kích thước hạt cho thấy đường kính trung bình của GA@CS đạt 933 ± 326 nm, cao hơn so với vi hạt CS không tải GA. Sự gia tăng kích thước này có thể liên quan đến sự hiện diện của GA trong hệ, khi các phân tử GA được bao gói và phân bố bên trong cấu trúc CS. Xu hướng này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, trong đó kích thước của hệ mang thường tăng sau khi tải hoạt chất (Masarudin et al., 2015; Sun et al., 2017). Kết quả này cho thấy GA đã được tích hợp thành công vào hệ vi hạt CS và làm thay đổi đặc điểm hình thái của hệ so với vi hạt CS không tải hoạt chất.

3.3. Phân tích quang phổ hồng ngoại FTIR

Để đánh giá tính chất hóa học và sự tương tác giữa các thành phần có trong vi hạt, các mẫu gồm GA, CS ban đầu, hỗn hợp vật lý GA/CS, và vi hạt GA@CS được phân tích quang phổ hồng ngoại FTIR (Hình 8). Phổ FTIR của mẫu CS cho thấy các dải hấp thụ đặc trưng tại 3.271 cm^{-1} là sự hiện diện của các dao động của nhóm O-H và N-H. Tiếp đến, tín hiệu ở 2.926 cm^{-1} cho thấy sự hiện diện của dao động hóa trị C-H điển hình cho các hợp chất hữu cơ. Đỉnh hấp thụ ở 1.636 cm^{-1} được gắn với amide I, đặc trưng cho dao động C=O stretching. Dải 1.582 cm^{-1} là các biến dạng của liên kết C-N/N-H liên quan đến các nhóm chức chứa nguyên tử nitrogen. Dải hấp thụ tại 1.416 cm^{-1} được cho là dao động biến dạng của nhóm -CH_2 trong cấu trúc polysaccharide của CS. Cuối cùng, dải đặc trưng tại 999 cm^{-1} thuộc vùng đặc trưng cho liên kết glycosidic C-O-C trong cấu trúc polysaccharide (Agarwal et al., 2018).

Phổ FTIR của GA cho thấy dải hấp thụ rộng tại 3278 cm^{-1}, đặc trưng cho dao động kéo giãn của các liên kết O-H và N-H, phản ánh sự hiện diện của các nhóm hydroxyl và amino có khả năng hình thành liên kết hydro. Dải hấp thụ tại 2.942 cm^{-1} là dao động kéo giãn C-H của các nhóm aliphatic. Trong vùng 1.500 - 1.650 cm^{-1}, các dải hấp thụ liên quan chủ yếu đến dao động biến dạng N-H của nhóm amino, và của các dao động C-C/C-N. Dải tại 1.420 cm^{-1} được cho là dao động biến dạng của các nhóm CH_2/CH, trong khi đỉnh đặc trưng tại 1.026 cm^{-1} liên quan đến dao động kéo giãn C-O trong cấu trúc vòng pyranose của GA. Nhìn chung, các dải hấp thụ này xác nhận sự hiện diện của các nhóm hydroxyl, amino và cấu trúc saccharide đặc trưng của GA (Zaeni et al., 2017).



Hình 8. Phổ FTIR (a) CS, (b) GA, (c) hỗn hợp vật lý GA/CS và (d) vi hạt GA@CS

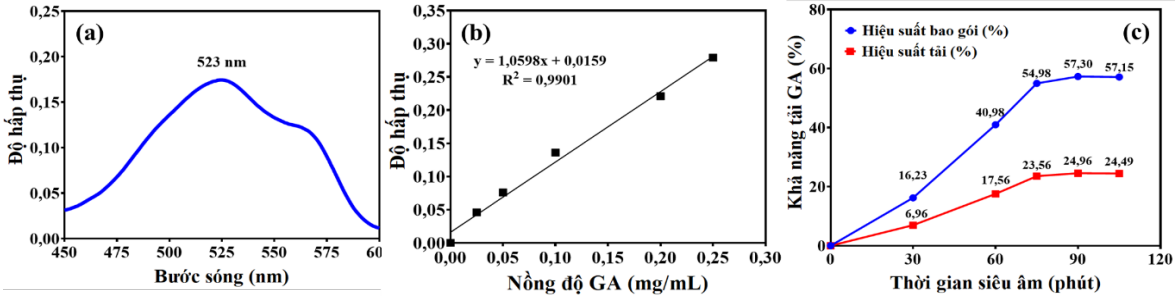
Phổ FTIR của hỗn hợp vật lý GA/CS vẫn thể hiện hầu hết các dải hấp thụ đặc trưng của cả GA và CS và không tạo ra sự thay đổi hóa học trong cấu trúc của chúng. Cụ thể, các dao động kéo giãn O-H và N-H ở đỉnh 3.280 cm^{-1}, dao động kéo giãn C-H của các nhóm aliphatic ở đỉnh 2.942 cm^{-1}. Các tín hiệu ở 1.615 và 1.537 cm^{-1} liên quan đến dao động của các nhóm chứa amine/N-H, còn dải khoảng 1.420 cm^{-1} chủ yếu được cho là dao động biến dạng của CH_2/CH. Các đỉnh hấp thụ tại 1.248 và 1.026 cm^{-1} liên quan đến dao động C-N và C-O-C trong cấu trúc saccharide.

Sau khi hình thành vi hạt GA@CS, phổ FTIR cho thấy các tín hiệu đặc trưng của CS chiếm ưu thế và sự suy giảm cường độ của các đỉnh GA, phù hợp với việc CS tạo lớp vỏ bao bọc GA ở bên trong. Cụ thể, dải hấp thụ rộng tại 3.285 cm^{-1} được cho là dao động kéo giãn O-H và N-H, trong khi đỉnh tại 2.920 cm^{-1} liên quan đến dao động kéo giãn C-H. Đồng thời xuất hiện sự thay đổi ở vùng khoảng 1.568 cm^{-1} và 1.376 cm^{-1}, những biến đổi này có thể liên quan đến tương tác liên phân tử, đặc biệt là liên kết hydro giữa các nhóm -OH và $–NH_2$ của GA với các nhóm chức của CS. Đáng chú ý, dải C-O/C-O-C đặc trưng của cấu trúc polysaccharide vẫn được ghi nhận ở khoảng 1.026 cm^{-1}. Từ kết quả phân tích FTIR, có thể kết luận rằng đã chế tạo thành công vi hạt CS tải GA bằng phương pháp phun điện đồng trục, thông qua sự suy giảm cường độ GA do nằm bên trong vi hạt và sự chiếm ưu thế của lớp CS bên ngoài.

3.4. Kết quả xác định hàm lượng glucosamine được bao bọc trong vi hạt

Phương pháp UV-Vis dựa trên phản ứng tạo phức màu Elson-Morgan/DMAB được sử dụng để định lượng GA trong môi trường AA 2%. Phổ hấp thu cho thấy phức màu có đỉnh hấp thu cực đại tại bước sóng 523 nm (Hình 9), phù hợp với các công bố trước đây về phản ứng đặc hiệu của DMAB với GA; do đó, bước sóng này được lựa chọn để xây dựng đường chuẩn và định lượng mẫu thử (Elson & Morgan, 1933). Đường chuẩn được xây dựng trong khoảng nồng độ từ 0,025 đến 0,3 mg/mL cho phương trình hồi quy tuyến tính y = 1,0598x + 0,0159 với hệ số xác định R^2 = 0,9901, cho thấy mối tương quan tuyến tính tốt giữa độ hấp thu và nồng độ GA trong khoảng khảo sát, đáp ứng yêu cầu về độ tin cậy để áp dụng định lượng mẫu thực nghiệm.

Để định lượng GA, 5mg vi hạt GA@CS được phân tán trong AA 2% và tiến hành siêu âm để GA khuếch tán ra bên ngoài môi trường; sau đó, việc lấy mẫu và đo ABS được thực hiện tại các thời điểm 30, 60, 75, 90, và 105 phút. Sau khoảng 75 phút siêu âm, phần lớn lượng GA nằm bên trong vi hạt đã khuếch tán ra bên ngoài. Tiếp tục kéo dài thời gian siêu âm đến 105 phút để định lượng toàn bộ lượng GA bao gói, kết quả cho thấy hiệu suất bao gói GA của vi hạt là 57,15% và hiệu suất tải thuốc là 24,49%. Kết quả cho thấy phương pháp phun điện đồng trục là một phương pháp hiệu quả để chế tạo vi hạt có hiệu suất tải thuốc cao, thông qua quy trình thực hiện đơn giản và hạn chế sự rò rỉ của dược chất nhờ vào cấu trúc lớp đạt được. Bên cạnh đó, sự tương tác giữa các nhóm chức có trong cấu trúc CS và GA (NH_3^+/OH^-) giúp giữ lại phần lớn GA trong vi hạt, từ đó làm tăng hiệu quả bao gói dược chất.



Hình 9. Kết quả *in vitro* của vi hạt GA@CS

Ghi chú: (a) Bước sóng cực đại của GA, (b) đường chuẩn định lượng GA, (c) hiệu suất bao gói và hiệu suất tải GA.

3.5. Kết quả giải phóng GA trong môi trường đường ruột giả lập

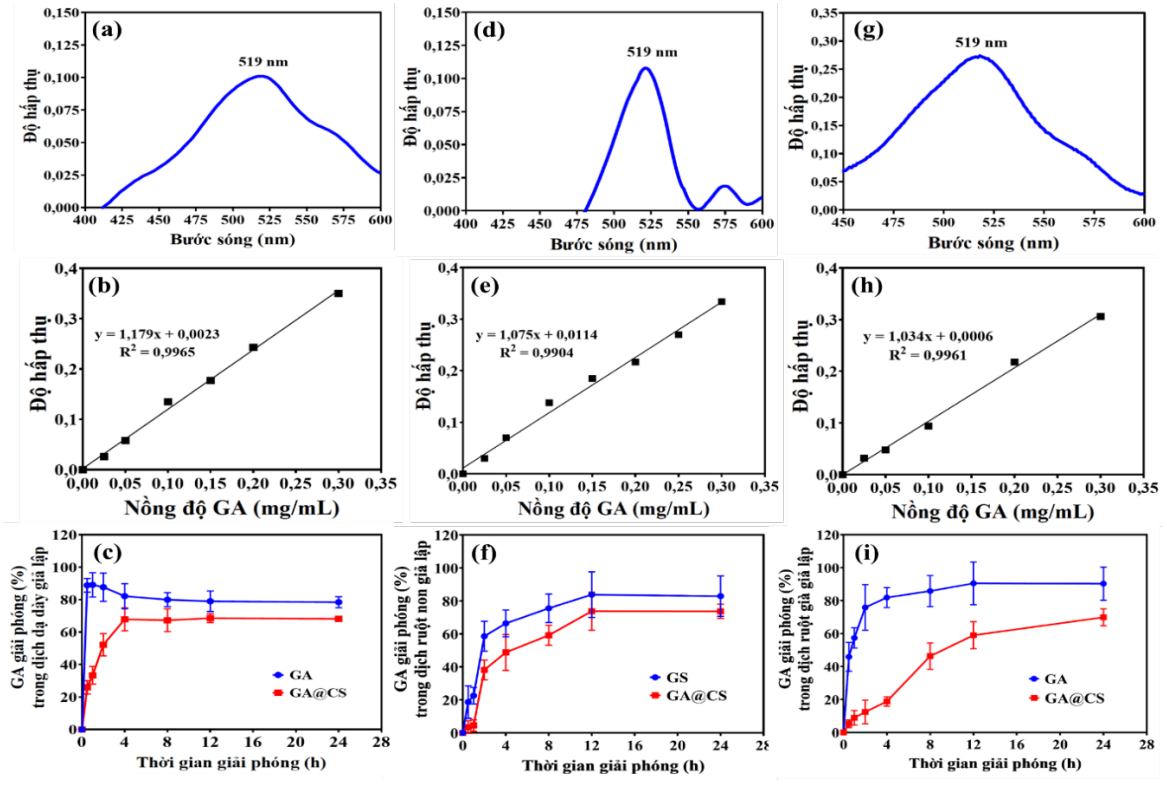
Quá trình giải phóng GA từ vi hạt GA@CS được thực hiện *in vitro* trong môi trường đường ruột giả lập, bao gồm: môi trường dịch dạ dày (pH 1,2 có chứa pepsin enzyme), môi trường dịch ruột non (pH 6,8 có chứa pancreatin enzyme), và môi trường dịch ruột già (pH 7,4 có chứa pectinase enzyme). Nhìn chung, vi hạt GA@CS có đặc tính giải phóng phụ thuộc vào pH (Hình 10).

Trong môi trường pH 1,2 có chứa pepsin enzyme mô phỏng điều kiện acid của dạ dày, GA tự do thể hiện sự giải phóng rất nhanh, đạt 88,88 ± 4,24% chỉ sau 0,5 h và duy trì ở mức khoảng 78-89% trong suốt thời gian khảo sát. Ngược lại, GA từ vi hạt GA@CS chỉ giải phóng 25,96 ± 4,16% sau 0,5 h, tăng lên 67,90 ± 7,06% ở 4 h và gần như ổn định ở khoảng 68% từ 8 đến 24 h. Sự khác biệt rõ rệt giữa GA tự do và GA@CS trong những giờ đầu cho thấy quá trình bao gói bằng CS có khả năng làm giảm hiện tượng giải phóng đột ngột của GA trong môi trường acid. Trong điều kiện pH thấp, các nhóm amino của CS được proton hóa thành $-NH_3^+$, làm lớp polymer hút nước và trương nở (Hạnh và ctv., 2024). Tuy nhiên, GA nằm trong cấu trúc vi hạt vẫn phải khuếch

tán qua lớp CS trước khi đi vào môi trường bên ngoài; do đó, tốc độ giải phóng thấp hơn đáng kể so với GA tự do. Kết quả này cho thấy lớp CS không ngăn cản hoàn toàn sự giải phóng GA ở dạ dày nhưng hạn chế giải phóng nhanh, đặc biệt trong giai đoạn đầu.

Tại pH 6,8 chứa pancreatin enzyme, mô phỏng môi trường ruột non, quá trình giải phóng GA từ GA@CS tiếp tục diễn ra theo thời gian nhưng vẫn chậm hơn so với GA tự do. GA tự do vẫn thể hiện đặc tính giải phóng nhanh, lượng GA giải phóng khoảng 58,57 ± 9,06% sau 2 giờ và đạt giá trị cân bằng khoảng 83,79 ± 13,80% sau 12 giờ. Trong khi đó, GA@CS chỉ giải phóng 3,46 ± 3,84% sau 0,5 giờ, 38,15 ± 5,97% sau 2 h và tiếp tục giải phóng bền vững đến 24 h đạt 73,67 ± 4,31%. Khi pH tăng lên 6,8, mức độ proton hóa của các nhóm amino trên CS giảm, làm thay đổi trạng thái trương nở và cấu trúc của mạng polymer. GA khuếch tán chậm hơn qua lớp vỏ CS, giúp giải phóng kéo dài hơn, duy trì nồng độ của GA trong môi trường đường ruột trong thời gian dài hơn.

Ở điều kiện pH 7,4 có chứa pectinase enzyme, xu hướng giải phóng của GA tự do tương đối tương đồng với pH 6,8, với tỷ lệ giải phóng tăng nhanh trong giai đoạn đầu và dần tiến tới trạng thái ổn định theo thời gian. Ngược lại, GA được bao gói trong vi hạt GA@CS cho thấy tốc độ giải phóng chậm hơn rõ rệt. Trong những giờ đầu, chỉ một lượng nhỏ GA được giải phóng khỏi hệ vi hạt, chỉ 12,44 ± 7,19% GA giải phóng trong 2 giờ đầu; sau đó, tỷ lệ giải phóng tăng dần và đạt khoảng 69,85 ± 5,15% sau 24 h. Ở điều kiện pH này, CS giảm độ hòa tan, có xu hướng duy trì cấu trúc polymer tương đối ổn định. Quá trình thấm nước vào cấu trúc vi hạt, sự giãn nở của mạng polymer và khuếch tán GA qua các chuỗi polymer CS có thể diễn ra từ từ theo thời gian, từ đó tạo ra đặc tính giải phóng kéo dài.



Hình 10. Phổ hấp thụ UV–Vis, đường chuẩn và đặc tính giải phóng GA từ vi hạt GA@CS trong các môi trường tiêu hóa mô phỏng khác nhau

Ghi chú: (a, b, c) môi trường pH 1,2 chứa pepsin enzyme, (d, e, f) môi trường pH 6,8 chứa pancreatin enzyme, (g, h, i) môi trường pH 7,4 chứa pectinase enzyme.

Nhìn chung, GA giải phóng không hoàn toàn ở tất cả môi trường giải phóng, có thể do một phần GA vẫn bị giữ trong nền polymer bởi tương tác hydro với chitosan, đồng thời lớp CS trương nở ở pH 6,8 – 7,4 tạo hàng rào khuếch tán, khiến quá trình giải phóng dần đạt trạng thái cân bằng. Tuy nhiên, đặc

tính này vẫn phù hợp với yêu cầu của hệ dẫn truyền đường uống trúng đích, trong đó thuốc cần được hạn chế giải phóng sớm ở môi trường dạ dày và được giải phóng nhiều hơn, kéo dài hơn tại ruột. Xu hướng này tương đồng với các nghiên cứu trước: Liu et al. (2011) ghi nhận chỉ 4,75% hoạt chất giải phóng trong dịch dạ dày nhưng trên 90% sau khi chuyển sang môi trường tá tràng, Ghaffarian et al. (2016) báo cáo mức giải phóng <10% ở pH dạ dày và khoảng 75 – 85% ở pH ruột, trong khi Wang et al. (2016) ghi nhận khoảng 10% icariin được giải phóng ở dạ dày và 65,6% ở môi trường đại tràng.

Khi xem xét thời gian lưu trú thực tế của các dạng thuốc trong đường tiêu hóa, thời gian lưu tại dạ dày là khoảng 2 - 2,5 giờ (Hiền và ctv., 2026), GA@CS chỉ giải phóng khoảng một nửa lượng GA được bao gói (44,11 ± 6,86%). Sau khi qua dạ dày, khi tiến vào môi trường ruột non và ruột già (pH 6,8 – 7,4), hệ vi hạt GA@CS thể hiện khả năng giải phóng dược chất ổn định hơn, đạt 48,79 ± 10,97% tại mốc 4 giờ và duy trì mức giải phóng tối đa 73,73 ± 11,54% ở mốc 12 giờ. Điều này đảm bảo lượng lớn dược chất còn lại sau khi đi qua dạ dày được giải phóng hiệu quả tại ruột non, khu vực hấp thu dược chất chính của đường tiêu hóa, giúp gia tăng sinh khả dụng của GA.

4. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu đã xác định được bộ thông số tối ưu cho quá trình phun điện đồng trục nhằm chế tạo vi hạt glucosamine@chitosan (GA@CS), gồm điện áp 19 kV, khoảng cách thu mẫu 5 cm, tỷ lệ lưu lượng lõi/vỏ 0,15/0,2 mL/h, tỷ lệ thể tích glucosamine/chitosan 20% và nồng độ dung dịch lõi, vỏ đều ở mức 4%. Với các điều kiện này, hệ vi hạt hình thành có hình thái cầu và phân bố kích thước phù hợp với mục tiêu thiết kế, được xác nhận thông qua phân tích SEM và xử lý hình ảnh bằng ImageJ. Kết quả phân tích FTIR xác nhận sự tải thuốc GA thành công của hệ vi hạt CS. Công thức vi hạt GA@CS đạt hiệu suất bao gói 57,15% và hiệu suất tải thuốc 24,49%. Đáng chú ý, kết quả thử nghiệm giải phóng *in vitro* cho thấy hệ GA@CS có đặc tính giải phóng phụ thuộc vào pH rõ rệt và duy trì quá trình giải phóng kéo dài ở môi trường pH trung tính. Nhìn chung, các kết quả thu được bước đầu khẳng định tính khả thi của kỹ thuật phun điện đồng trục trong chế tạo hệ vi hạt GA@CS có khả năng bảo vệ dược chất và kiểm soát giải phóng theo pH. Đây là cơ sở khoa học cho các nghiên cứu tiếp theo nhằm tối ưu hóa hiệu suất bao gói, tải dược chất và đặc tính giải phóng, hướng đến phát triển hệ dẫn truyền glucosamine tiềm năng trong hỗ trợ điều trị các bệnh lý về khớp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Agarwal, M., Agarwal, M. K., Shrivastav, N., Pandey, S., & Gaur, P. (2018). A simple and effective method for preparation of chitosan from chitin. *International Journal of Life Sciences Research*, *41*, 721-1728. https://doi.org/10.21276/ijlssr.2018.4.2.18

Ahmad, K., Zhang, Y., Chen, P., Yang, X., & Hou, H. (2024). Chitosan interaction with stomach mucin layer to enhances gastric retention and mucoadhesive properties. *Carbohydrate Polymers*, *333*, 121926. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.121926

Alkhader, E., Billa, N., & Roberts, C. J. (2017). Mucoadhesive chitosan-pectinate nanoparticles for the delivery of curcumin to the colon. *AAPS PharmSciTech*, *18*(4), 1009-1018. https://doi.org/10.1208/s12249-016-0623-y

Arya, N., Chakraborty, S., Dube, N. and Katti, D.S. (2009), Electrospraying: A facile technique for synthesis of chitosan-based micro/nanospheres for drug delivery applications. *Journal of Biomedical Materials Research*, *88B*(1), 17-31. https://doi.org/10.1002/jbm.b.31085

Bernkop-Schnürch, A., & Dünnhaupt, S. (2012). Chitosan-based drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *81*(3), 463-469. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.04.007

Cao-Luu, N.-H., Luong, H. V.-T., Pham, D. T., Nguyen-Thi, B.-T., Ngo-Truong, N.-M., Dang, H. G., & Nguyen, T. V. (2025). Development of sustained-release curcumin and piperine co-encapsulated electro-sprayed multilayer chitosan microparticles. *Colloid and Polymer Science*, *303*, 1331-1345. https://doi.org/10.1007/s00396-025-05418-3

Cao, L. N. H., Nguyen, T. V., Nguyen, N. Q., Nguyen, T. B. T., Luong, H. V. T., & Pham, D. T. (2024). Alginate functionalized chitosan nanoparticles using multilayer co-axial electro-spraying for ovalbumin controlled release via oral delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *96*, 105733. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105733

Cooper, C., Chapurlat, R., Al-Daghri, N., Herrero-Beaumont, G., Bruyère, O., Rannou, F., Roth, R., Uebelhart, D., & Reginster, J. Y. (2019). Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say?. *Drugs & Ageing*, *36*, 15-24. https://doi.org/10.1007/s40266-019-00660-1

Da Costa, B. R., Pereira, T. V., Saadat, P., Rudnicki, M., Iskander, S. M., Bodmer, N. S., Bobos, P., Gao, L., Kiyomoto, H. D., & Montezuma, T. (2021). Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*, *375*. https://doi.org/10.1136/bmj.n2321

Elson, L. A., & Morgan, W. T. J. (1933). A colorimetric method for the determination of glucosamine and chondrosamine. *Biochemical Journal*, *27*(6), 1824. https://doi.org/10.1042/bj0271824

Ghaffarian, R., Pérez-Herrero, E., Oh, H., Raghavan, S. R., & Muro, S. (2016). Chitosan–alginate microcapsules provide gastric protection and intestinal release of ICAM-1-targeting nanocarriers, enabling GI targeting *in vivo*. *Advanced Functional Materials*, *26*(20), 3382–3393. https://doi.org/10.1002/adfm.201600084

Hạnh, C. L. N., Thanh, L. H. V., Giao, Đ. H., Mai, N. T. N., Lan, T. N. P., & Tâm, M. C. (2023). Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến dung dịch phun điện và quá trình phun điện đồng trục đối với vi hạt berberine@ chitosan/piperine. *Tạp chí Khoa học Đại học Cần Thơ*, *59*(5), 40-48. https://doi.org/10.22144/ctujos.2023.184

Henrotin, Y., Mobasheri, A., & Marty, M. (2012). Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis research & therapy*, *14*(1), 201. https://doi.org/10.1186/ar3657

Hoan, Đ. N., Phú, V. P., Phú, H. Đ., Sinh, P. N., & Sơn, H. M. (2017). Chế tạo hạt nanocapsules Chitosan chứa thuốc Curcumin bằng phương pháp Coaxial electrospraying. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, *20*(9), 59-64.

Jain, A., & Jain, S. K. (2008). In vitro and cell uptake studies for targeting of ligand anchored nanoparticles for colon tumors. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *35*(5), 404-416. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.08.008

Kumar, M. R., Muzzarelli, R. A., Muzzarelli, C., Sashiwa, H., & Domb, A. (2004). Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. *Chemical Reviews*, *104*(12), 6017-6084. https://doi.org/10.1021/cr030441b

Lang, X., Wang, T., Sun, M., Chen, X., & Liu, Y. (2020). Advances and applications of chitosan-based nanomaterials as oral delivery carriers: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, *154*, 433-445. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.03.148

Liu, Y.-H., Zhu, X., Zhou, D., Jin, Y., Zhao, C.-Y., Zhang, Z.-R., & Huang, Y. (2011). pH-sensitive and mucoadhesive microspheres for duodenum-specific drug delivery system. *Drug development and industrial pharmacy*, *37*(7), 868-874. https://doi.org/10.3109/03639045.2010.546801

Lu, Y., Huang, J., Yu, G., Cardenas, R., Wei, S., Wujcik, E. K., & Guo, Z. (2016). Coaxial electrospun fibers: applications in drug delivery and tissue engineering. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, *8*(5), 654-677. https://doi.org/10.1002/wnan.1391

Masarudin, M. J., Cutts, S. M., Evison, B. J., Phillips, D. R., & Pigram, P. J. (2015). Factors determining the stability, size distribution, and cellular accumulation of small, monodisperse chitosan nanoparticles as candidate vectors for anticancer drug delivery: application to the passive encapsulation of [^{14}C]-doxorubicin. *Nanotechnology, Science and Applications*, *8*, 67-80. https://doi.org/10.2147/NSA.S91785

Matalqah, S. M., Aiedeh, K., Mhaidat, N. M., Alzoubi, K. H., Bustanji, Y., & Hamad, I. (2020). Chitosan nanoparticles as a novel drug delivery system: a review article. *Current Drug Targets*, *21*(15), 1613-1624. https://doi.org/10.2174/1389450121666200711172536

Narváez-Muñoz, C., Ryzhakov, P., & Pons-Prats, J. (2021). Determination of the operational parameters for the manufacturing of spherical PVP particles via electrospray. *Polymers*, *13*(4), 529. https://doi.org/10.3390/polym13040529

Nguyen, H. T.-T., Tran, T. N., Ha, A. C., & Huynh, P. D. (2022). Impact of deacetylation degree on properties of chitosan for formation of electrosprayed nanoparticles. *Journal of Nanotechnology*, *2022*(1), 2288892. https://doi.org/10.1155/2022/2288892

Nguyen, T.-V., Cao-Luu, N.-H., Dang, H.-G., & Luong, H.-V.-T. (2026). Study on chitosan/carrageenan core-shell nanoparticles for oral co-administration of insulin/exenatide enhance insulin secretion in type 2 diabetes. *International Journal of Biological Macromolecules*, *356*, 151537. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2026.151537

Pant, B., Park, M., & Park, S.-J. (2019). Drug delivery applications of core-sheath nanofibers prepared by coaxial electrospinning: A review. *Pharmaceutics*, *11*(7), 305. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070305

Persiani, S., Roda, E., Rovati, L., Locatelli, M., Giacovelli, G., & Roda, A. (2005). Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine

sulfate in man. *Osteoarthritis and Cartilage*, *13*(12), 1041-1049. https://doi.org/10.1016/j.joca.2005.07.009

Persiani, S., Rotini, R., Trisolino, G., Rovati, L., Locatelli, M., Paganini, D., Antonioli, D., & Roda, A. (2007). Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis and Cartilage*, *15*(7), 764-772. https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.01.019

Prasetyo, Y. A., Rusdiana, T., & Abdassah, M. (2018). Preparation and characterization of glucosamine nanoparticle by ionic gelation method using chitosan and alginate. *Indonesian Journal of Pharmaceutics*, *1*(1), 1-10. https://doi.org/10.24198/idjp.v1i1.13924

Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: Properties and applications. *Progress in Polymer Science*, *31*(7), 603-632. https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2006.06.001

Simon, R., Marks, V., Leeds, A., & Anderson, J. (2011). A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes/metabolism research and reviews*, *27*(1), 14-27. https://doi.org/10.1002/dmrr.1150

Sun, L., Chen, Y., Zhou, Y., Guo, D., Fan, Y., Guo, F., Zheng, Y., & Chen, W. (2017). Preparation of 5-fluorouracil-loaded chitosan nanoparticles and study of the sustained release *in vitro* and *in vivo*. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, *12*(5), 418-423. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2017.04.002

Wang, Q.-S., Wang, G.-F., Zhou, J., Gao, L.-N., & Cui, Y.-L. (2016). Colon targeted oral drug delivery system based on alginate-chitosan microspheres loaded with icariin in the treatment of ulcerative colitis. *International Journal of Pharmaceutics*, *515*(1-2), 176-185. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.002

Wu, D., Huang, Y., Gu, Y., & Fan, W. (2013), Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *International journal of clinical practice*, *67*(6), 585-594. https://doi.org/10.1111/ijcp.12115

Xu, H., Wang, J., Li, B., Yu, K., Tian, J., Wang, D., & Zhang, W. (2021). Effect of spray modes on electrospray cooling heat transfer of ethanol. *Applied Thermal Engineering*, *189*, 116757. https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2021.116757

Zaeni, A., Safitri, E., Fuadah, B., & Sudiana, I. N. (2017). Microwave-assisted hydrolysis of chitosan from shrimp shell waste for glucosammine hydrochlorid production. *Journal of Physics: Conference Series*, *846*, 012011. https://doi.org/10.1088/1742-6596/846/1/012011

Zhang, L., Huang, J., Si, T., & Xu, R. X. (2012). Coaxial electrospray of microparticles and nanoparticles for biomedical applications. *Expert review of medical 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