



DOI:10.22144/ctujos.2024.395

BÀO CHẾ HỆ VI HẠT TỪ FIBROIN TƠ TÀM PHỐI TRỘN POLYMER ĐỊNH HƯỚNG ỨNG DỤNG DẪN TRUYỀN THUỐC ĐƯỜNG UỐNG

Phạm Duy Toàn*, Nguyễn Ngọc Yến, Nguyễn Quốc Châu Thanh, Quách Thị Hồng Dung và Hà Thị Kim Quy

Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ

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

Thông tin chung (Article Information)

Nhận bài (Received): 01/12/2023

Sửa bài (Revised): 27/01/2024

Duyệt đăng (Accepted): 01/02/2024

Title: Developments of polymer functionalized silk fibroin nanoparticles for oral drug delivery applications

Author(s): Phạm Duy Toàn*, Nguyễn Ngọc Yến, Nguyễn Quốc Châu Thanh, Quách Thị Hồng Dung and Hà Thị Kim Quy

Affiliation(s): Can Tho University

TÓM TẮT

Fibroin tơ tằm là một vật liệu y sinh đã được ứng dụng phổ biến trên thế giới. Tuy nhiên, vẫn còn ít nghiên cứu đề cập đến việc bào chế hệ vi hạt từ fibroin nhằm dẫn truyền thuốc đường uống. Đây là lý do để nghiên cứu này được thực hiện. Fibroin đã được chiết thành công từ kén tơ tằm Việt Nam với hiệu suất chiết 20,08% với các đặc tính lý hóa đặc trưng của phân tử fibroin. Hệ vi hạt fibroin phối trộn poly(vinyl alcohol) và Eudragit E100 được bào chế thành công bằng phương pháp đối dung môi với kích thước nano và bền vững trong môi trường mô phỏng đường tiêu hóa. Cấu trúc hệ được phân tích bằng quang phổ hồng ngoại (Fourier-transform infrared spectroscopy, FT-IR) cho thấy đầy đủ các mũi đặc trưng của các thành phần trong hệ. Hình dạng hệ vi hạt được quan sát bằng hiển vi điện tử quét (SEM) cho thấy hệ có dạng hình cầu. Tóm lại, nghiên cứu đã bào chế thành công hệ vi hạt từ fibroin tơ tằm phối trộn polymer định hướng dẫn truyền thuốc đường uống.

Từ khóa: Eudragit E100, fibroin, hệ vi hạt, poly(vinyl alcohol), tơ tằm

ABSTRACT

Silk fibroin is a biomaterial commonly utilized in numerous medical applications. However, limited information has been reported on fibroin usage in oral drug delivery. Thus, this study was conducted. Fibroin was successfully extracted from silk cocoons with a 20.08% extraction efficiency. The fibroin nanoparticles, functionalized with poly(vinyl alcohol) or Eudragit E100, were effectively formulated by the desolvation method, with nano-sizes and high stability in the simulated gastrointestinal condition. The Fourier-transform infrared (FT-IR) spectroscopy was used to examine the system structure, which revealed the distinctive peaks of all components. Using a scanning electron microscope (SEM), the nanoparticle system was spherical. In conclusion, the research successfully developed novel polymer-functionalized silk fibroin nanoparticles for oral drug delivery.

Keywords: Eudragit E100, fibroin, nanoparticles, poly(vinyl alcohol), silk

1. GIỚI THIỆU

Ngày nay, gần 90% trong tổng số các dược chất điều trị bệnh cho con người được sử dụng qua đường uống (oral route) (Homayun & Choi, 2019). Đối với các hoạt chất sinh học có khối lượng phân tử lớn, cấu trúc cồng kềnh, kém bền trong điều kiện pH acid dịch vị, kém tan và/hoặc kém hấp thu ở ruột non (ví dụ: insulin), việc vận chuyển chúng qua đường tiêu hóa trở nên khó khăn hơn. Để thực hiện điều này, một giải pháp hữu hiệu là sử dụng các hệ dẫn truyền vi hạt (nanoparticles). Các loại hạt này, với kích thước nhỏ, có nhiều ưu điểm cho việc vận chuyển thuốc đường uống như (1) bảo vệ hoạt chất khỏi tác động của môi trường đường tiêu hóa (ví dụ: pH acid của dịch dạ dày), (2) tăng độ tan hoạt chất (dẫn đến tăng sinh khả dụng đường uống), (3) kiểm soát phóng thích hoạt chất theo ý muốn, (4) có khả năng được hấp thu nguyên vẹn vào máu thông qua cơ chế nhập bào, và (5) có thể được thiết kế để vận chuyển đồng thời nhiều hoạt chất (Date et al., 2016; Pham & Tiyaboonchai, 2020). Gần đây, với xu hướng trở về với thiên nhiên, các vật liệu sinh học tương thích tốt với cơ thể người và có khả năng tự phân hủy sinh học đang ngày càng được sử dụng trong việc chế tạo hệ thống vi hạt để vận chuyển thuốc. Một trong những nguyên liệu tiềm năng đó là fibroin.

Fibroin, protein chính nằm trong phần lõi của sợi tơ tằm (chiếm khoảng 70% khối lượng), là một polymer đã được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (U.S. Food and Drug Administration, FDA) công nhận là một vật liệu y sinh thích ứng với cơ thể người và có khả năng tự phân hủy sinh học (Yang et al., 2019). Với cấu trúc anti-parallel β -sheet và amphiphilic (có đồng thời cấu trúc thân nước và kỵ nước), fibroin vừa có tính mềm dẻo, đàn hồi, vừa có độ cứng và khả năng chống lại một số tác nhân gây phân hủy hóa học như acid, base và các chất oxy hóa, vừa có khả năng tự cấu trúc lại thành các vi hạt mà không/ít cần tác nhân xúc tác khác (Pham et al., 2022). Với những ưu điểm đó, fibroin đã và đang được ứng dụng rộng rãi trong lĩnh vực dược phẩm (Chomchalao et al., 2020; Pham & Tiyaboonchai, 2021; Jeencham et al., 2023; Nguyen et al., 2023). Tuy nhiên, ứng dụng của hệ vi hạt từ fibroin trong dẫn truyền thuốc đường uống vẫn còn hạn chế và cần được nghiên cứu thêm.

Polymer Eudragit E100 (EE) là một chất đồng trùng hợp bao gồm ba chất methyl methacrylate, *N,N*-dimethylaminoethyl methacrylate, và buthyl methacrylate theo tỉ lệ 1:2:1, với cấu trúc chủ yếu là các amine bậc 3 có thể hòa tan trong các dung dịch có pH nhỏ hơn 6, và có trọng lượng phân tử 150 kDa

(Mustafin & Kabanova, 2004). EE đã được ứng dụng trong các công thức bào chế dược phẩm đường uống trên thị trường (Patra et al., 2017) và có khả năng phối trộn với protein như casein thông qua liên kết tĩnh điện và kỵ nước (Ausar et al., 2003). Điều này cho thấy tiềm năng của EE trong việc phối trộn với các chất khác (như fibroin) tạo thành hệ thống mang thuốc.

Bên cạnh đó, poly(vinyl alcohol) (PVA) là một polymer tiềm năng cho ứng dụng trong lĩnh vực y sinh, với ưu điểm là khả năng tan trong nước, không độc hại, tương thích sinh học và có khả năng phân hủy sinh học. PVA đã được sử dụng trong các hệ thống phân phối thuốc, đặc biệt là đường uống, với khả năng đóng gói tốt nhằm cải thiện khả năng hòa tan của thuốc và kiểm soát phóng thích thuốc (Reis et al., 2006; Rivera-Hernández et al., 2021). Do đó, PVA là một polymer tiềm năng trong việc kết hợp với fibroin nhằm vận chuyển thuốc đường uống.

Từ những vấn đề nêu trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm bào chế hệ vi hạt từ fibroin phối trộn với EE hoặc PVA định hướng ứng dụng dẫn truyền thuốc đường uống.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Vật liệu

Kén tằm giống M45 được thu mua tại Việt Nam. PVA được cung cấp bởi Merck, Singapore (87-89% hydrolyzed). EE được nhập khẩu từ Evonik, Đức (> 99%). Ethanol (EtOH, $\geq 99,7\%$), Na_2CO_3 ($\geq 99,8\%$), CaCl_2 ($\geq 96,0\%$), $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ($\geq 99,0\%$), và một số hóa chất vô cơ thông dụng (Xilong, Trung Quốc).

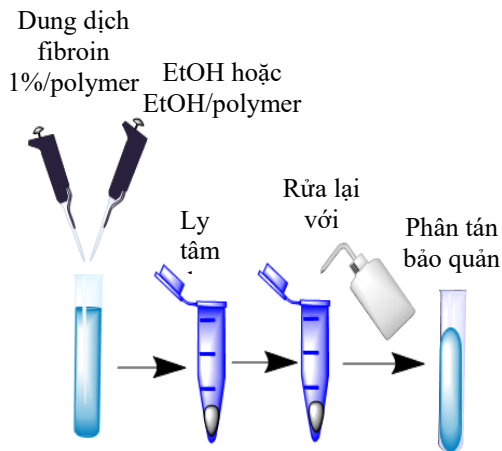
2.2. Chiết fibroin từ kén tằm thô

Kén tằm thô được tiến hành loại sericin bằng phương pháp khử muối (Pham et al., 2022). Kén thô (5 g) được cho vào 100 mL dung dịch Na_2CO_3 0,5%, đun ở nhiệt độ 80-90°C trong 1 giờ. Sau đó, sợi tơ được rửa sạch với nước cất và để khô ở nhiệt độ phòng.

Fibroin được chiết từ sợi tơ đã loại sericin bằng phương pháp chiết nóng. Hỗn hợp bao gồm CaCl_2 : $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$:EtOH:H₂O (30:5:20:45 w/w/w/w) được cho vào 5 g sợi tơ khô và khuấy từ trong 30 phút. Hỗn hợp nhớt sau đó được lọc thẩm tách bằng màng lọc cellulose trong 3-5 ngày. Dung dịch sau lọc được ly tâm loại cặn, dịch nổi chính là dung dịch fibroin và được xác định nồng độ bằng cách đo quang phổ UV-Vis ở bước sóng 276 nm với đường chuẩn $y = 1,1517x + 0,0099$.

2.3. Bào chế hệ vi hạt fibroin phối trộn polymer

Hệ vi hạt từ fibroin (FNP) được điều chế bằng phương pháp đổi dung môi (Hình 1). Các loại polymer sử dụng trong nghiên cứu gồm (1) PVA tan trong nước và (2) EE tan trong EtOH.



Hình 1. Quy trình bào chế hệ vi hạt FNP có/không phối trộn polymer EE và PVA

Đối với polymer tan trong nước, chuẩn bị dung dịch fibroin 1% chứa PVA (fibroin/PVA 0%, 1% w/v). Đối với polymer tan trong EtOH, chuẩn bị dung dịch fibroin 1% không chứa polymer. Polymer EE được hòa tan trong EtOH ở nồng độ 1% w/v. Sau đó, dung dịch fibroin được trộn với EtOH, lắc nhẹ và để yên trong 15 phút. Khảo sát tỉ lệ giữa dung dịch fibroin và dung dịch EtOH theo Bảng 1. Hệ vi hạt được thu bằng cách ly tâm và rửa sạch với nước đối với hạt FNP, FNP/PVA, rửa sạch với cồn đối với hệ vi hạt FNP/EE. Cuối cùng, hạt được phân tán trong nước bằng sóng siêu âm (thông qua một đầu dò, với cường độ 40% amplitude trong 5 phút, bằng thiết bị Ultrasonic Probe Homogenizer) để quan sát độ ổn định của hạt và sản phẩm cuối được đông khô bảo quản. Công thức tối ưu có các đặc điểm quan sát được là không keo tụ, phân tán tốt và ổn định cao sau thời gian bảo quản lạnh 7 ngày.

Bảng 1. Các công thức hệ vi hạt khảo sát

Polymer	Mẫu	Nồng độ polymer (%)	Tỉ lệ fibroin: EtOH (v/v)
Không	FNP	0	1:1, 1:2, 1:3
PVA	FNP/PVA	1	1:1, 1:2, 1:3
EE	FNP/EE	1	1:1, 1:2, 1:3

2.4. Đánh giá tính chất lý hóa của fibroin

Hiệu suất loại sericin được xác định bằng công thức (1).

$$H (\%) = \frac{\text{Khối lượng sợi tơ sau khi loại sericin}}{\text{Khối lượng kén tơ thô}} \times 100 \quad (1)$$

Hiệu suất chiết fibroin từ sợi tơ đã loại sericin được xác định bằng công thức (2).

$$H (\%) = \frac{\text{Khối lượng fibroin}}{\text{Khối lượng sợi tơ sau khi loại sericin}} \times 100 \quad (2)$$

Hình dạng, kích thước sợi tơ fibroin sau khi loại sericin được đánh giá bằng phương pháp hiển vi điện tử quét với thiết bị JCM 7000, JOEL.

Thành phần cấu trúc fibroin được đánh giá bằng phương pháp phân tích phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR) trên thiết bị FT/IR 4600 Jasco với dãy số sóng 4000-400 cm⁻¹.

2.5. Đánh giá tính chất lý hóa của hệ vi hạt

Kích thước hệ vi hạt được đánh giá bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS). Mẫu hạt được phân tán vào nước, hệ phân tán được cho vào cuvet nhựa và tiến hành đo bằng máy SZ-100 Horiba theo các thông số cơ bản được thiết lập sẵn trong máy.

Độ ổn định của hệ vi hạt trong môi trường mô phỏng đường tiêu hóa được đánh giá bằng cách xác định lại kích thước hệ vi hạt sau khi hệ được ngâm trong dung dịch HCl pH = 1,2 trong 2 giờ (mô phỏng môi trường dịch dạ dày) và trong dung dịch đệm phosphate pH = 6,8 trong 6 giờ (mô phỏng môi trường dịch ruột).

Hình dạng hệ vi hạt được quan sát bằng phương pháp hiển vi điện tử quét (SEM) trên thiết bị JCM 7000, JOEL. Mẫu được phân tán vào nước và nhỏ vào các giá mang và để khô tự nhiên. Mẫu trên giá mang được quan sát và ghi lại hình ảnh SEM theo các thông số thiết lập sẵn trong máy.

Tương tác giữa fibroin và polymer trong hệ vi hạt được đánh giá qua phân tích phổ FT-IR. Mẫu thử được trộn đều với KBr ở tỷ lệ 1:10 đến 1:20 w/w, ép viên mỏng bằng máy nén, và tiến hành đo FT-IR bằng máy FT/IR 4600 Jasco với dãy số sóng 4000-400 cm⁻¹ và các thông số được thiết lập sẵn trong máy.

Độ kết tinh của fibroin được đánh giá bằng chỉ số kết tinh (Crystallinity index-CI), được tính là tỷ lệ tín hiệu kết tinh của vật liệu trên tổng cường độ tín hiệu kết tinh và tín hiệu vô định hình (Pham et al., 2020a). Trong nghiên cứu này, cường độ tín hiệu của phổ FT-IR đã được sử dụng để tính toán CI theo công thức (3) và (4).

$$CI_{IRI} = D_{1622}/(D_{1622} + D_{1646}) \quad (3)$$

$$CI_{IRII} = D_{1517}/(D_{1517} + D_{1560}) \quad (4)$$

Trong đó: CI_{IRI} , D_{1622} , D_{1646} lần lượt là giá trị CI , mật độ phân tinh thể và mật độ phân vô định hình của dải amide I của fibroin. Tương tự, CI_{IRII} , D_{1517} , D_{1560} là giá trị CI , mật độ phân tinh thể và mật độ phân vô định hình của amide II của fibroin.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Chiết xuất fibroin từ kén tằm thô

Từ 5 g kén tằm thô, qua quá trình loại sericin, thu được 3,25 g sợi tơ đã loại sericin, hiệu suất 65%. Do hàm lượng sericin có trong sợi tơ thô là khoảng 30% khối lượng, còn lại là 70% fibroin. Vì thế, có thể đánh giá sau khi tiến hành khử muối đã loại hoàn toàn sericin có trong kén tằm, thu được sợi tơ nguyên bản. Đồng thời, Hình 2 (SEM) cho thấy sợi fibroin đã được loại hoàn toàn lớp vỏ sericin bên ngoài, và sợi có đường kính khoảng $20 \pm 5 \mu\text{m}$.



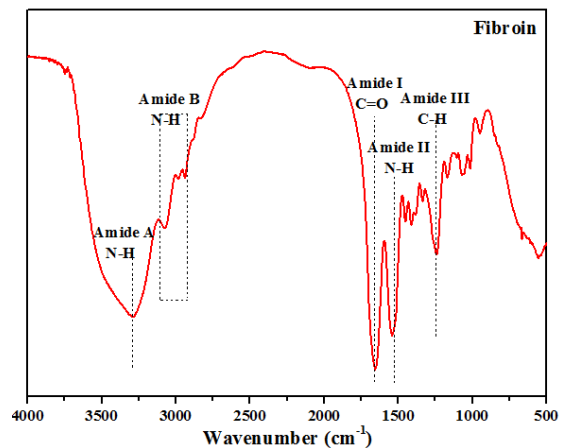
Hình 2. Kết quả SEM của sợi tơ đã loại sericin



Hình 3. (A) Dung dịch fibroin và (B) fibroin dạng đông khô

Sợi tơ sau khi loại sericin được tiếp tục tiến hành chiết fibroin. Dung dịch fibroin được chiết từ sợi tơ đã loại sericin có nồng độ trung bình khoảng $25 \pm 0,5 \text{ mg/mL}$, và đạt hiệu suất khoảng 20,08%, có thể bảo quản sử dụng trong một tháng ở điều kiện 4°C (Hình 3), 3 tháng ở điều kiện âm sâu -40°C , và 6 tháng ở dạng đông khô mà không bị thay đổi tính chất.

Cấu trúc của fibroin được kiểm chứng qua phương pháp quang phổ FT-IR (Hình 4). Kết quả cho thấy các mũi đặc trưng của các liên kết amide C=O , N-H , C-N trong phân tử fibroin xuất hiện trên phổ. Cụ thể, mũi ở vị trí 3295 cm^{-1} và 3020 cm^{-1} thuộc về liên kết N-H (amide A và amide B), vị trí 1640 cm^{-1} là của liên kết C=O (amide I), vị trí 1543 cm^{-1} thuộc về dao động N-H (amide II), vị trí 1241 cm^{-1} là liên kết C-N (amide III). Tất cả các dao động đặc trưng của mẫu fibroin trong nghiên cứu này hoàn toàn phù hợp với cấu trúc fibroin đã được công bố trước đây (Nguyen et al., 2022). Điều này chứng tỏ nghiên cứu đã chiết thành công fibroin để dùng cho các thí nghiệm tiếp theo.



Hình 4. Phổ FT-IR của fibroin

3.2. Kích thước hệ vi hạt fibroin phối trộn polymer

Kích thước hạt FNP, FNP/PVA và FNP/EE, ở các tỷ lệ fibroin:EtOH khác nhau, được trình bày trong Bảng 2 và Hình S1-S9 (Supplementary file). Kết quả cho thấy kích thước hệ giảm dần từ tỉ lệ 1:1 đến tỉ lệ 1:3, cho thấy lượng ethanol thêm vào là yếu tố chính ảnh hưởng đến kích thước hạt. Fibroin có khả năng tự cấu trúc thành hạt khi thay đổi dung môi do tính chất lưỡng phần (amphiphilic) (Pham et al., 2020a). Khi có sự thay đổi dung môi từ nước sang EtOH, các liên kết hydro hình thành giữa các acid amin trong cấu trúc fibroin và giữa các chuỗi fibroin tạo thành cấu trúc gấp nếp β đối song song, giúp hình thành các vi hạt FNP (Pham et al., 2020b). Do đó, lượng EtOH càng nhiều quá trình tạo hạt càng diễn ra nhanh chóng nên hạt tạo thành kích thước nhỏ.

Khi được phối trộn với polymer, các hệ vi hạt có kích thước nhỏ hơn so với hệ không có polymer. Đối với PVA là một chất hoạt động bề mặt, có khả năng cản trở quá trình kết tụ các hạt lại với nhau bằng hiện

tượng chướng ngại lập thể (steric hindrance) (Sonntag et al., 1982), do đó làm giảm kích thước hạt. Mặt khác, vì EE là một loại polycation mang điện tích dương nên khi nó kết hợp với fibroin mang điện tích âm sẽ tạo nên tương tác tĩnh điện. Tương tác này giúp cho cấu trúc các hạt FNP trở nên chặt chẽ hơn và do đó làm giảm kích thước hạt.

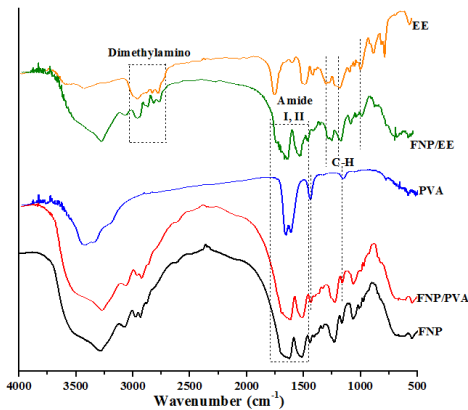
Bên cạnh đó, khi ngâm các hệ vi hạt trong các dung dịch mô phỏng dịch tiêu hóa, kích thước hệ vi hạt vẫn không thay đổi, chứng tỏ hệ FNP, FNP/PVA và FNP/EE bền vững và ổn định trong môi trường đường tiêu hóa.

Bảng 2. Kích thước hệ vi hạt FNP có/không phối trộn polymer PVA và EE, ở các tỷ lệ fibroin:EtOH khác nhau

Tỷ lệ Fibroin:EtOH	Kích thước hạt (nm)		
	FNP	FNP/PVA	FNP/EE
1:1	2213	818	1084
1:2	818	688	765
1:3	688	578	257

3.3. Cấu trúc hệ vi hạt

Hình 5 thể hiện phổ FT-IR của các thành phần có trong hệ vi hạt. Phổ của FNP có đầy đủ các dãy hấp thụ của fibroin (amide I, II, III), chứng tỏ quá trình bào chế không làm ảnh hưởng tới cấu trúc fibroin và hạt FNP vẫn giữ nguyên được tính chất của fibroin.



Hình 5. Phổ FT-IR của hệ vi hạt FNP, FNP/PVA, FNP/EE, PVA và EE

Đối với polymer PVA nguyên chất, tín hiệu ở vị trí 3452 cm⁻¹ là dao động dẫn dài của nhóm hydroxyl

có trong gốc rượu, ở 3353 cm⁻¹ thuộc về liên kết C-H trong chuỗi alkyl (Remiš et al., 2021). Hơn nữa, liên kết hydro nội phân tử và liên phân tử của PVA với đỉnh hấp thụ 1164 cm⁻¹ đã được ghi nhận, đây là tín hiệu quan trọng để đánh giá cấu trúc PVA, vì PVA là một polymer tổng hợp bán kết tinh (Pandya & Vidyasagar, 2012). Trên phổ FNP/PVA có đầy đủ dao động đặc trưng của fibroin, đồng thời xuất hiện thêm tín hiệu đặc trưng của PVA ở vị trí 1164 cm⁻¹, chứng tỏ đã có sự phối trộn PVA vào cấu trúc hạt fibroin. Mặt khác, các dao động thuộc về tín hiệu của fibroin có cường độ nhỏ dần khi tăng nồng độ PVA do sự phân tán PVA vào fibroin (hệ phân tán phân tử) có sự trùng lặp giữa tín hiệu của PVA và fibroin làm thay đổi cường độ mũi.

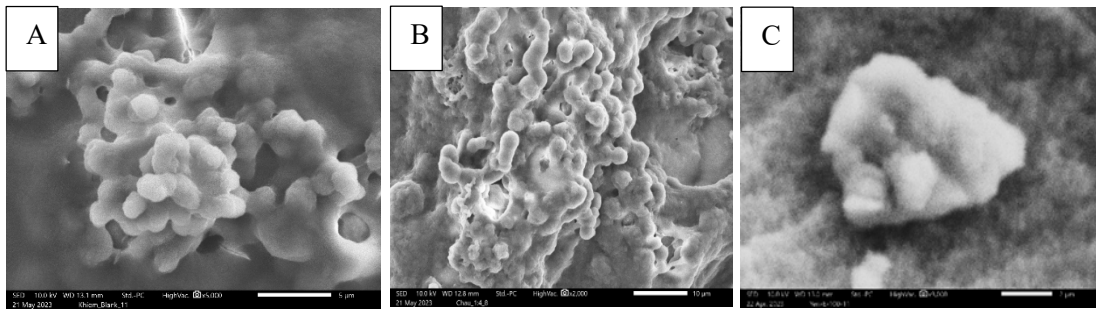
Tương tự, hệ vi hạt FNP/EE có sự hiện diện của các mũi amide của fibroin. Bên cạnh đó, trên phổ FNP/EE thể hiện dải đặc trưng của polymer EE ở vị trí 2824-2750 cm⁻¹, tương ứng với dao động của nhóm dimethylamino không ion hóa (Mustafin & Kabanova, 2004). Ngoài ra, ở vị trí 1650 cm⁻¹ trên phổ của hạt FNP/EE là sự trùng lặp của mũi đặc trưng của hai polymer và fibroin, do sự hòa tan của EE dạng vô định hình tương tác với các chuỗi fibroin dẫn đến sự thay đổi về cường độ tín hiệu của các mũi trùng lặp. Đồng thời, các tương tác này có thể rút ngắn khoảng cách của các polymer và fibroin giúp cho kích thước hạt phối polymer nhỏ hơn hạt không có polymer. Tóm lại, hệ vi hạt đã phối trộn thành công fibroin và PVA hoặc EE.

3.4. Độ kết tinh hệ vi hạt

Bảng 3 thể hiện độ kết tinh của hệ vi hạt dựa trên cường độ của đỉnh amide I và amide II của fibroin trên phổ FT-IR. Kết quả cho thấy các giá trị CI được sắp theo thứ tự fibroin > FNP/EE > FNP/PVA > FNP. Nguyên nhân là do fibroin dạng đông khô trong quá trình bảo quản có khả năng tự cấu trúc từ dạng vô định hình thành dạng tinh thể (Pham et al., 2018), do đó làm tăng độ kết tinh. Ngược lại, trong quá trình bào chế, fibroin được hòa tan trở lại trong nước, nên các phân tử fibroin tồn tại ở dạng phân tử khi tạo hạt, dẫn đến làm giảm độ kết tinh. Bên cạnh đó, các giá trị CI giữa các công thức có và không có polymer không có sự khác biệt lớn và chênh lệch không quá 10%. Điều này chứng tỏ PVA và EE không làm thay đổi cấu trúc của hạt.

Bảng 3. Độ kết tinh của hệ vi hạt, tính theo tín hiệu từ phổ FT-IR. IRI: đỉnh amide I của fibroin, IRII: đỉnh amide II của fibroin

Mẫu	Độ kết tinh (CI)	
	CI _{IR I}	CI _{IR II}
Fibroin	0,552	0,538
FNP	0,477	0,467
FNP/PVA	0,483	0,478
FNP/EE	0,499	0,493



Hình 6. Kết quả chụp SEM của hệ vi hạt FNP (A), FNP/PVA (B) và FNP/EE (C)

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã bào chế thành công hệ vi hạt từ fibroin tơ tằm phối trộn polymer EE và PVA. Hệ vi hạt có kích thước nano, dạng hình cầu, cấu trúc và độ kết tinh xác định. Sự phối trộn PVA và EE vào hệ vi hạt không làm thay đổi tính chất cũng như độ kết tinh của hệ. Đồng thời, hệ bền vững và ổn định trong môi trường mô phỏng đường tiêu hóa. Tóm

3.5. Hình dạng hệ vi hạt

Phương pháp hiển vi điện tử quét SEM được sử dụng để xác định hình dạng và bề mặt của hệ vi hạt (Hình 6). Hệ vi hạt FNP có dạng hình cầu và kết dính thành chùm. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước về FNP (Nguyen et al., 2023; Pham et al., 2020a). Khi phối trộn PVA, hạt FNP/PVA trở nên nhỏ hơn do khả năng gây chướng ngại lập thể của PVA, phù hợp với kết quả DLS. Bên cạnh đó, khi phối trộn EE, hạt FNP/EE có bề mặt được phủ một lớp vật liệu trắng, chứng tỏ EE đã được phủ hoàn toàn lên FNP.

lại, các hệ vi hạt này rất có tiềm năng được phát triển thành các hệ dẫn truyền thuốc đường uống.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ từ đề tài khoa học và công nghệ cấp Bộ của Bộ Giáo dục và Đào tạo, mã số: B2022-TCT-04.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Ausar, S. F., Bianco, I. D., Castagna, L. F., Alasino, R. V., & Beltramo, D. M. (2003). Interaction of a cationic acrylate polymer with caseins: Biphasic effect of Eudragit E100 on the stability of casein micelles. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(15), 4417–4423. <https://doi.org/10.1021/jf034070b>

Chomchalao, P., Nimtrakul, P., Pham, D. T., & Tiyaboonchai, W. (2020). Development of amphotericin B-loaded fibroin nanoparticles: A novel approach for topical ocular application. *Journal of Materials Science*, 55(12), 5268–5279. <https://doi.org/10.1007/s10853-020-04350-x>

Date, A. A., Hanes, J., & Ensign, L. M. (2016). Nanoparticles for oral delivery: Design, evaluation and state-of-the-art. *Journal of Controlled Release*, 504–526.

Homayun, B., & Choi, X. L., & H.-J. (2019). Challenges and Recent Progress in Oral Drug Delivery Systems for Biopharmaceuticals Bahman. *Pharmaceutics*, 11(3),129.

Jeencham, R., Humenik, M., Sutheerawattananonda, M., Pham, D. T., & Tiyaboonchai, W. (2023). Tunable drug loading and release from blended chitosan/silk fibroin-based daily disposable contact lenses. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 44, 1373–1380. <https://doi.org/10.14456/sjst-psu.2022.178>

Mustafin, R. I., & Kabanova, T. V. (2004). Synthesis and characterization of an interpolyelectrolyte complex based on Eudragit E100 and L100 copolymers. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 38(11), 625–627. <https://doi.org/10.1007/s11094-005-0044-9>

Nguyen, N. Y., Luong, H. V. T., Pham, D. T., Tran, T. B. Q., & Dang H. G. (2022).

- Chitosan-functionalized Fe₃O₄@SiO₂ nanoparticles as a potential drug delivery system. *Chemical Papers*, 76(7), 4561–4570.
- Nguyen, N. Y., Nguyen, T. N. P., Huyen, N. N., Tran, V. D., Quyen, T. T. B., Luong, H. V. T., & Pham, D. T. (2023). Onto the differences in formulating micro-/nanoparticulate drug delivery system from Thai silk and Vietnamese silk: A critical comparison. *Heliyon*, 9(6), e16966. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.E16966>
- Pandya, B. G. S., & Vidyasagar, G. (2012). Poly vinyl alcohol Hydrogel and its Pharmaceutical and Biomedical Applications: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 20–26.
- Patra, Ch. N., Priya, R., Swain, S., Kumar Jena, G., Panigrahi, K. C., & Ghose, D. (2017). Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.fjps.2017.02.001>
- Pham, D. T., Ha, T. K. Q., Nguyen, M. Q., Tran, V. D., Nguyen, V. B., & Quyen, T. T. B. (2022). Silk fibroin nanoparticles as a versatile oral delivery system for drugs of different biopharmaceutics classification system (BCS) classes: A comprehensive comparison. *Journal of Materials Research*, 37(23), 4169–4181. <https://doi.org/10.1557/S43578-022-00782-0>
- Pham, D. T., Nguyen, T. L., Nguyen, T. T. L., Nguyen, T. T. P., Ho, T. K., & Nguyen, N. Y. (2020a). Polyethylenimine-functionalized fibroin nanoparticles as a potential oral delivery system for BCS class-IV drugs, a case study of furosemide. *Journal of Materials Science*, 58, 9660–9674. <https://doi.org/10.1007/s10853-023-08640-y>
- Pham, D. T., Saelim, N., Cornu, R., Béduneau, A., & Tiyaboonchai, W. (2020b). Crosslinked Fibroin Nanoparticles: Investigations on Biostability, Cytotoxicity, and Cellular Internalization. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 13(5), 86. <https://doi.org/10.3390/ph13050086>
- Pham, D. T., Saelim, N., & Tiyaboonchai, W. (2018). Crosslinked fibroin nanoparticles using EDC or PEI for drug delivery: Physicochemical properties, crystallinity and structure. *Journal of Materials Science*, 53(20), 14087–14103. <https://doi.org/10.1007/s10853-018-2635-3>
- Pham, D. T., & Tiyaboonchai, W. (2020). Fibroin nanoparticles: A promising drug delivery system. *Drug Delivery*, 27(1), 431–448. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1736208>
- Pham, D. T., & Tiyaboonchai, W. (2021). Fibroin-coated poly(ethylenimine)-docusate nanoparticles as a novel drug delivery system. *Current Science*, 121(6), 775–780. <https://doi.org/10.18520/CS/V121/I6/775-780>
- Reis, E. F. dos, Campos, F. S., Lage, A. P., & Leite, R. C. (2006). Synthesis and Characterization of Poly (Vinyl Alcohol) Hydrogels and Hybrids for rMPB70 Protein Adsorption. *Materials Research*, 9(2), 185–191.
- Remiš, T., Bělský, P., Kovářík, T., Kadlec, J., Azar, M. G., Medlín, R., Vavruňková, V., Deshmukh, K., & Sadasivuni, K. K. (2021). Study on structure, thermal behavior and viscoelastic properties of nanodiamond-reinforced poly (Vinyl alcohol) nanocomposites. *Polymers*, 13(9), 1426. <https://doi.org/10.3390/polym13091426>
- Rivera-Hernández, G., Antunes-Ricardo, M., Martínez-Morales, P., & Sánchez, M. L. (2021). Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 600, 120478. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120478>
- Sonntag, H., Ehmke, B., Miller, R., & Knapschinski, L. (1982). Steric stabilization of polyvinyl alcohol adsorbed on silica/water and water/oil interfaces. *Advances in Colloid and Interface Science*, 16(1), 381–390. [https://doi.org/10.1016/0001-8686\(82\)85026-4](https://doi.org/10.1016/0001-8686(82)85026-4)
- Yang, P., Dong, Y., Huang, D., Zhu, C., Liu, H., Pan, X., & Wu, C. (2019). Silk fibroin nanoparticles for enhanced bio-macromolecule delivery to the retina. *Pharmaceutical Development and Technology*, 24(5), 575–583. <https://doi.org/10.1080/10837450.2018.1545236>