

NGHIÊN CỨU CHẾ TẠO MÀNG TỔ HỢP POLYCAPROLACTONE/XANTHAN GUM MANG DƯỠC CHẤT CHRY SOPHANOL BẰNG PHƯƠNG PHÁP IN 3D

Đến tòa soạn: 21-05-2025

Nguyễn Thúy Chinh^{1,2}, Nguyễn Nhật An³, Nguyễn Thị Hương³, Hoàng Trần Dũng¹, Thái Hoàng^{1,2*}

¹Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

³Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội

*Email: hoangth@ims.vast.vn hoặc hoangvast@gmail.com

SUMMARY

STUDY ON FABRICATION OF POLYCAPROLACTONE/XANTHAN GUM COMPOSITE FILMS LOADING CHRY SOPHANOL BY 3D PRINTING METHOD

This paper presented the results of study on fabrication of polycaprolactone (PCL)/xanthan gum (XG) composite films loading chrysophanol (CHR) by the 3D printing method with the ratio of PCL/XG of 85/15 and the content of CHR of 5 wt.%. The PCL and CHR were dissolved in dichloromethane (DCM) while the XG was dissolved in distilled water. To mix the oil phase with water phase, the emulsifiers including polyethylene oxide (PEO) and polysorbate 80 (Tween 80) were added with mass ratios of 15% and 5%, respectively. The PCL/XG/CHR/emulsifier emulsion was used for 3D printing under different conditions, consisting of printing speed, wet printing layer thickness, number of printing layers, and printing bed temperature. The characteristics of obtained PCL/XG/CHR/emulsifier films were assessed through sample moisture, dried sample thickness, Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), stereomicroscopy, scanning electron microscopy (SEM). In addition, the CHR content release studies at pH 2.0 and pH 7.4 buffer solutions (simulating the pH of human gastric and intestinal fluids) were carried out to find the most suitable printing technologies for preparing PCL/XG/CHR/emulsifier films for medicine applications.

Keywords: polycaprolactone, xanthan gum, chrysophanol, 3D printing method, composite films.

1. MỞ ĐẦU

Chrysophanol (CHR) hay acid chrysophanic là một hợp chất anthraquinone được tìm thấy chủ yếu trong các loài thực vật thuộc họ Polygonaceae và Liliaceae, có tên gọi là 1,8-dihydroxy-3-methylanthracene-9,10-dione [1]. CHR không tan trong nước nhưng tan trong ethanol, chloroform và các dung môi hữu cơ khác [2-3]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy CHR có khả năng chống oxy hóa, kháng khuẩn, kháng viêm và chống ung thư [4-7]. Mặc dù

CHR có nhiều hoạt tính sinh học tốt, nó cũng có thể gây ra một số tác dụng phụ và độc tính khi sử dụng ở liều cao [4]. Longfei và cộng sự đã chỉ ra rằng CHR có thể gây ra tổn thương gan cũng như ảnh hưởng đến hệ tiêu hóa [8]. Đồng thời, độ tan kém của CHR cũng hạn chế ứng dụng của nó trong thực tế. Do đó, phát triển các hệ mang thuốc trên cơ sở các polymer có khả năng phân hủy sinh học nhằm làm giảm kích thước, tăng khả năng tan, giảm liều và tác dụng phụ của CHR là một trong những hướng nghiên cứu tiềm năng đang được quan tâm nghiên cứu [1, 9-12].

Trong số các polymer phân hủy sinh học, polycaprolacton (PCL) được sử dụng rộng rãi trong các hệ phân phối thuốc nhờ vào những đặc điểm ưu việt của nó [13-15]. PCL có khả năng phân hủy sinh học và tương thích sinh học cao, điều này giúp giảm thiểu nguy cơ phản ứng phụ và độc tính khi sử dụng trong cơ thể. Ngoài ra, PCL có thể điều chỉnh được thời gian phân hủy, giúp kiểm soát quá trình giải phóng thuốc một cách hiệu quả. Khi kết hợp PCL với xanthan gum (XG), một chất tạo gel tự nhiên có khả năng điều chỉnh độ nhớt, hỗn hợp này tạo ra một môi trường ổn định và kiểm soát tốt giải phóng thuốc. PCL cung cấp cấu trúc vững chắc cho các hệ phân phối, giúp bảo vệ và kéo dài thời gian tác dụng của thuốc. Trong khi đó, XG điều chỉnh sự giải phóng thuốc một cách hiệu quả, giúp cho thuốc được hấp thụ từ từ và đều đặn vào cơ thể [16-20]. Nhờ tính tương thích sinh học và khả năng điều chỉnh độ nhớt của XG [20], sự kết hợp giữa PCL và XG sẽ giúp cải thiện hiệu quả điều trị và tăng cường khả năng thẩm thấu của thuốc. Do đó, trong công trình này, PCL đã được kết hợp với XG làm chất mang CHR nhằm cải thiện độ hòa tan và một số tính chất của CHR. Công nghệ in 3D được sử dụng phổ biến trong chế tạo các hệ thống phân phối thuốc hiệu quả nhờ tính thân thiện với môi trường, giảm thiểu lượng dung môi phát thải, có thể thiết kế và kiểm soát hình dạng các hệ phân phối thuốc [21]. Các thông số in 3D có tác động mạnh mẽ đến hiệu quả giải phóng thuốc cũng như các tính chất của hệ phân phối thuốc. Chính vì vậy, nghiên cứu này tập trung khảo sát các thông số in gồm tốc độ in, chiều dày màng in ướt, nhiệt độ bàn in, số lớp in nhằm tìm ra điều kiện in thích hợp nhất cho chế tạo hệ phân phối được chất CHR hiệu quả từ tổ hợp polymer PCL và XG.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Nguyên vật liệu, hóa chất

Các nguyên vật liệu, hóa chất gồm polycaprolactone (PCL, $(C_6H_{10}O_2)_n$, độ tinh khiết 99%, màu trắng đục); xanthan gum (XG, $C_{35}H_{49}O_{29}$, độ tinh khiết 99%) xuất xứ Sigma Aldrich; chrysophanol (CHR, $C_{15}H_{10}O_4$, độ tinh khiết 98%, dạng bột màu cam); polyethylen oxide (PEO, tinh khiết 99%); Polysorbate 80 (Tween 80) là sản phẩm thương mại của hãng Sigma Aldrich, Merck. Các hóa chất khác gồm dichloromethane (DCM) (99,5%), ethanol (99,7%), HCl (36~38%), KCl (99,5%), NaOH (96%), $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ (99%), KH_2PO_4 (99%) là các hóa chất Trung Quốc, được sử dụng trực tiếp, không cần tinh chế thêm.

2.2. Chuẩn bị màng in 3D

2.2.1. Chuẩn bị mực in

Cân PCL và XG theo tỷ lệ 85/15 (pkl/pkl) với tổng khối lượng 2 polymer là 5g. Dược chất CHR được đưa vào với tỷ lệ 0,25g. Chất nhũ hóa PEO và Tween 80 được đưa vào tổ hợp với tỷ lệ khối lượng lần lượt là 0,75g và 0,25g. Các bước cụ thể như sau: Đầu tiên, cho vào cốc A gồm 0,75g XG và 80 mL nước cất, khuấy đều hỗn hợp bằng máy khuấy từ trong 30 phút cho XG tan hoàn toàn trong nước. Trong cùng thời gian đó, cho vào cốc B gồm 4,25g PCL và 8mL DCM và khuấy hỗn hợp trên máy khuấy từ trong 30 phút cho PCL tan hoàn toàn trong DCM. Thêm từ từ 0,25g CHR vào cốc B và tiếp tục khuấy hỗn hợp đến khi thu được dung dịch trong suốt màu cam vàng. Sau khi XG tan hoàn toàn, cân 0,25g Tween 80 cho vào cốc A và khuấy mạnh trong 30 phút. Sau đó, đổ từ từ dung dịch PEO (0,75g trong 15 mL nước cất) vào cốc A. Hỗn hợp trong cốc A được khuấy liên tục trên máy khuấy từ trong 30 phút. Sau khi thu được hỗn hợp trong cốc A đồng nhất, nhỏ từ từ dung dịch ở cốc B vào cốc A, kết hợp khuấy mạnh. Sau đó, hỗn hợp được đem đi đồng hóa bằng thiết bị IKA Ultra T25 trong 15

phút để thu được nhũ tương. Nhũ tương thu được được khuấy trên máy khuấy từ trong vòng 2 giờ, sau đó sử dụng làm mực in cho máy in 3D.

2.2.2. Các điều kiện khảo sát in 3D đối với các mẫu

Các mẫu màng tổ hợp PCL/XG/CHR/chất nhũ hóa (viết gọn là PXC) được in 3D bằng thiết bị in 3D (là sản phẩm của đề tài mã số VAST01.08/19-20 do Viện Kỹ thuật nhiệt đới, nay là Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam chủ trì) sử dụng mực in dạng lỏng. Thông số chính của máy in gồm: số lượng đầu in 02 (01 đầu in vật liệu dạng lỏng và 01 đầu in vật liệu dạng sợi); kích thước vùng in: 190×190×100mm; nhiệt độ bàn in: 0°C tới 100°C; nhiệt độ đầu in: có thể gia nhiệt tới 250°C; tốc độ in: 1÷50mm/giây; lớp in : 0,2 ÷ 0,3mm. Các thông số kỹ thuật về điều kiện in 3D trong nghiên cứu này được trình bày trong Bảng 1. Mực in được đưa vào xilanh của máy in 3D và in tạo màng trên lam kính theo các thông số đã được cài đặt sẵn như ở trên. Sử dụng đầu in với đường kính trong là 0,6mm, kích thước các màng in $d \times r = 1,8 \times 4,8$ mm, các lớp được in chồng lên nhau.

2.3. Các phương pháp đặc trưng

Màng tổ hợp polymer PXC được đánh giá các nhóm chức đặc trưng bằng phương pháp phổ hồng ngoại (IR) trên thiết bị Nicolet iS10 (Mỹ) trong vùng số sóng từ 4000-400 cm^{-1} , độ phân giải 8 cm^{-1} , số lần quét 32 lần. Độ ẩm của các mẫu màng được tính toán thông qua sự thay đổi khối lượng màng trước và sau khi sấy ở 105°C trong 24 giờ trong tủ sấy đối lưu không khí (Mettler, Đức). Chiều dày màng khô được xác định bằng thiết bị UT343E (UNI-T, Trung Quốc). Ảnh hiển vi quang học của các mẫu màng được chụp trên thiết bị kính hiển vi soi nổi Olympus SZ61 (Philippin). Mẫu màng được ghi ảnh

SEM trên thiết bị FESEM S4800 (Hitachi, Nhật Bản). Hàm lượng CHR giải phóng từ các màng PXC được xác định bằng phương pháp phổ hấp thụ tử ngoại – khả kiến (UV-Vis). Theo đó, các mẫu dung dịch đệm có pH 2,0 và pH 7,4 (tương tự dịch dạ dày và dịch ruột trong cơ thể người) chứa CHR giải phóng từ các màng PXC được tiến hành đo, ghi phổ UV-Vis trên thiết bị UV-Vis Libra S80 (Biochrom, Anh). Các màng được cân khối lượng chính xác, cho vào túi thẩm tích (3000 kDa) và ngâm trong dung dịch đệm pH 2,0 trong 2 giờ, sau đó tiếp tục ngâm trong dung dịch đệm pH 7,4 trong 2 giờ. Các dung dịch thử nghiệm được khuấy nhẹ và giữ ở nhiệt độ 37°C để mô phỏng môi trường trong cơ thể người.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Tương quan về mẫu trong, sau khi in và sau khi khô

Bảng 1 trình bày hình ảnh trực quan của các mẫu màng PXC có các điều kiện in khác nhau sau khi in và sau khi để khô tự nhiên 1 phút ~ 24 giờ. Có thể thấy, tất cả các mẫu in 3D thu được đều có ngoại quan đều, đẹp. Các mẫu in dưới tác dụng của nhiệt độ trong suốt quá trình in khiến cho mẫu khi vừa in xong đã có độ khô nhất định, riêng mẫu in ở nhiệt độ 80°C, mẫu khô ngay sau khi in xong. Phần lớn các mẫu có thời gian khô nhanh (từ 15 ~ 30 phút sau khi in), trừ các mẫu 1002294 và 1003293 do độ dày lớn hơn khiến nước khó bay hơi hơn. Thời gian in trung bình một mẫu vào khoảng 13 phút. Mẫu 502293 có tốc độ in chậm nhất, cần khoảng 20 phút để in xong 1 mẫu, trong khi đó, mẫu 1502293 chỉ mất 7 phút. Sau khi khô, hầu hết các mẫu đều có màu vàng chanh và một phần nhỏ chuyển thành màu cam trên màng. Độ dày màng càng lớn thì phần màu cam càng nhiều và tập trung ở trung tâm hơn do sức căng bề mặt của nước đã kéo các phân tử CHR trong mẫu vào các vị trí góc trong khi bay hơi.

Bảng 1. Kí hiệu mẫu, điều kiện in và hình ảnh trực quan các mẫu màng PXC in ở các điều kiện in khác nhau ngay sau khi in và sau khi khô

Mã mẫu	Điều kiện in	Sau khi in	Sau khi khô
1002292	v = 10 (mm/ giây) h = 0,2 (mm/lớp) t° = 29 (°C) n = 2 (lớp)		
1002293	v = 10 (mm/ giây) h = 0,2 (mm/lớp) t° = 29 (°C) n = 3 (lớp)		
1002294	v = 10 (mm/ giây) h = 0,2 (mm/lớp) t° = 29 (°C) n = 4 (lớp)		
502293	v = 5 (mm/ giây) h = 0,2 (mm/lớp) t° = 29 (°C) n = 3 (lớp)		
1502293	v = 15 (mm/ giây) h = 0,2 (mm/lớp) t° = 29 (°C) n = 3 (lớp)		
1001293	v = 10 (mm/ giây) h = 0,1 (mm/lớp) t° = 29 (°C) n = 2 (lớp)		
1003293	v = 10 (mm/ giây) h = 0,3 (mm/lớp) t° = 29 (°C) n = 2 (lớp)		
1002503	v = 10 (mm/ giây) h = 0,2 (mm/lớp) t° = 50 (°C) n = 2 (lớp)		
1002803	v = 10 (mm/ giây) h = 0,2 (mm/lớp) t° = 80 (°C) n = 2 (lớp)		

3.2. Độ ẩm và độ dày mẫu

Độ ẩm và độ dày của các mẫu màng PXC được trình bày trong Bảng 2. Quan sát số liệu ở Bảng 2 có thể thấy độ ẩm trong tất cả các mẫu màng đều khá thấp (1-6%). Điều này cho thấy tất cả các mẫu màng in

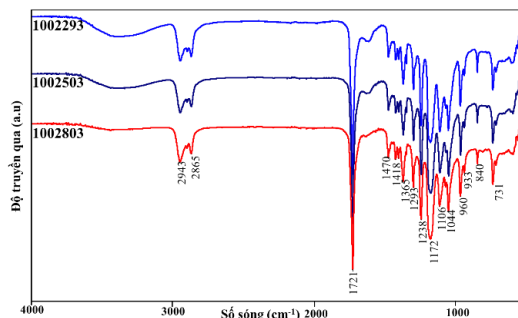
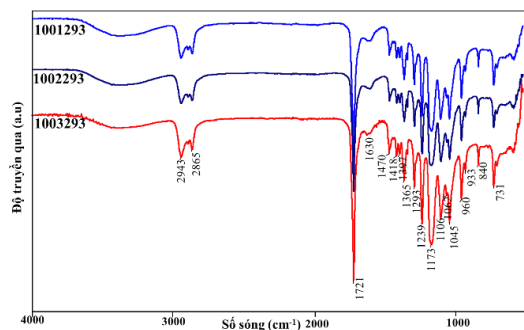
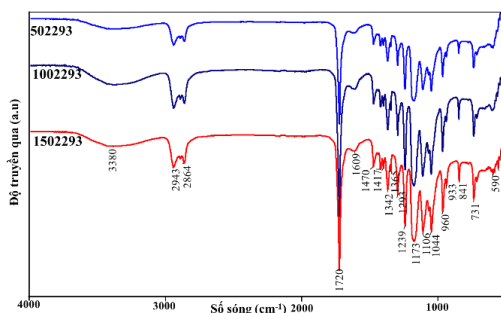
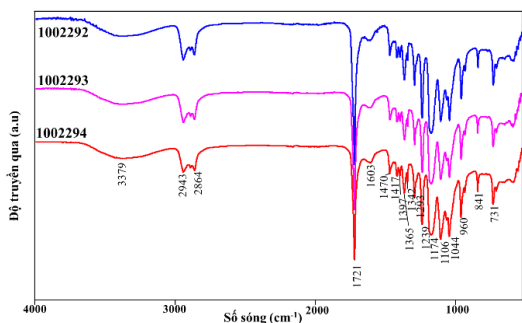
3D đều có thể khô hoàn toàn sau khi để khô tự nhiên. Ngoài ra, độ dày màng ướt cao hơn khoảng 2 lần so với độ dày màng khô là do lượng nước trong mẫu nhũ tương bị bay hơi sau khi in đã làm giảm độ dày của màng tổ hợp so với dự kiến.

Bảng 2. Độ ẩm và độ dày các mẫu màng PXC

Mẫu	Độ ẩm (%)	Độ dày màng ướt (mm)	Độ dày màng khô (mm)
1002292	5	0,4	0,020
1002293	6	0,6	0,027
1002294	6	0,8	0,045
502293	3	0,6	0,035
1502293	6	0,6	0,025
1001293	5	0,3	0,017
1003293	4	0,9	0,048
1002503	1	0,6	0,030
1002803	2	0,6	0,021

3.3. Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier

Hình 1 trình bày phổ FT-IR của các mẫu màng PXC chế tạo ở các điều kiện in khác nhau.



Hình 1. Phổ FT-IR của các màng PXC theo từng điều kiện in (số lớp, tốc độ in, độ dày lớp in, nhiệt độ bàn in)

Quan sát phổ FT-IR của các mẫu màng tổ hợp PXC trên Hình 1, ta thấy xuất hiện các vân phổ đặc trưng cho các nhóm chức chính của PCL (1722 cm^{-1}), XG (3400 cm^{-1}) và CHR (3056 cm^{-1} , 1650 cm^{-1}) [2, 9, 22, 23]. Một số nhóm chức trong XG, PEO, Tween80, CHR, PCL dao động trong vùng số sóng gần nhau nên có hiện tượng cộng hưởng các pic hấp thụ trên phổ FT-IR. Sự cộng hưởng các pic dao động cũng cho thấy tất cả các thành phần có trong mẫu nhũ tương đã kết hợp với nhau. Sự thay đổi điều kiện in không ảnh hưởng nhiều đến các nhóm chức trong màng do tỷ lệ thành phần của màng cơ sở là cố định.

3.4. Hình thái cấu trúc

Ảnh hiển vi quang học của các mẫu màng in 3D ở các điều kiện khác nhau được trình bày trên Hình 2. Có thể thấy, bề mặt các mẫu màng có cấu trúc dị thể, trong đó pha phân tán là CHR có màu vàng cam. Các màng có độ sần nhất định giúp làm tăng bề mặt tiếp xúc của màng với dung dịch thử nghiệm, dễ dàng phân tán CHR ra khỏi màng, từ đó, cải thiện được tốc độ giải phóng dược chất. Hình 2 cũng cho thấy CHR phân tán khá đều trong nền PCL/XG, tuy nhiên, ở một số mẫu màng PXC, có xuất hiện kết tụ các hạt như các màng 150294, 1002803. Điều này cho thấy điều kiện in có ảnh hưởng đáng kể đến cấu trúc của màng.

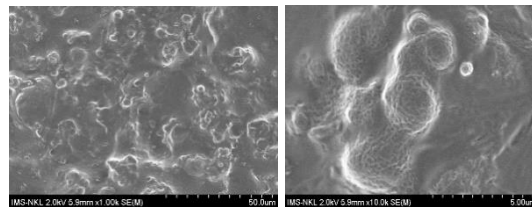


Hình 2. Ảnh hiển vi quang học của các mẫu màng PXC in 3D

So sánh các điều kiện in có thể thấy các màng được chế tạo ở nhiệt độ phòng (1002293) có cấu trúc đồng đều hơn so với các màng chế tạo ở nhiệt độ cao (1002503, 1002803). Số lớp in (1-3) trong các màng (1001293, 1002293, 1003293) không ảnh hưởng nhiều đến cấu trúc của màng. So sánh ảnh hiển vi quang học của các màng 1502293, 1002293 và 502293 ta thấy tốc độ in có ảnh hưởng nhiều đến cấu trúc của màng. Khi in ở tốc độ cao (15 mm/giây), màng khô xuất hiện nhiều khuyết tật hơn, do cấu trúc màng kém đồng đều hơn. Tốc độ in 5-10 mm/giây là thích hợp hơn cho chế tạo màng PXC bằng phương pháp in 3D. Tuy nhiên, cần nhiều thời gian hơn để chế tạo màng với tốc độ in 5 mm/giây so với màng chế tạo với tốc độ in 10 mm/giây. So sánh ảnh hiển vi quang học của các mẫu màng in với chiều cao của đường in khác nhau (1002292, 1002293, 1002294) cho thấy chiều cao đường in không ảnh hưởng nhiều đến cấu trúc của màng.

Hình 3 trình bày ảnh SEM của mẫu màng 1002293 ở các độ phóng đại 1000 lần và 10.000 lần. Có thể thấy sự trộn lẫn các thành phần với nhau trong màng tổ hợp, làm cho cấu trúc của màng đồng nhất và không có hiện tượng tách pha. Không quan sát thấy sự xuất hiện của CHR trên

bề mặt mẫu chứng tỏ CHR đã phân tán và tương hợp tốt với PCL và XG nhờ sự có mặt của các chất nhũ hóa PEO và Tween 80. Màng tổ hợp có cấu trúc khá xốp với các vi lỗ xốp trên bề mặt pha phân tán.



Hình 3. Ảnh SEM của mẫu màng 1002293

3.5. Khả năng giải phóng CHR từ các màng tổ hợp

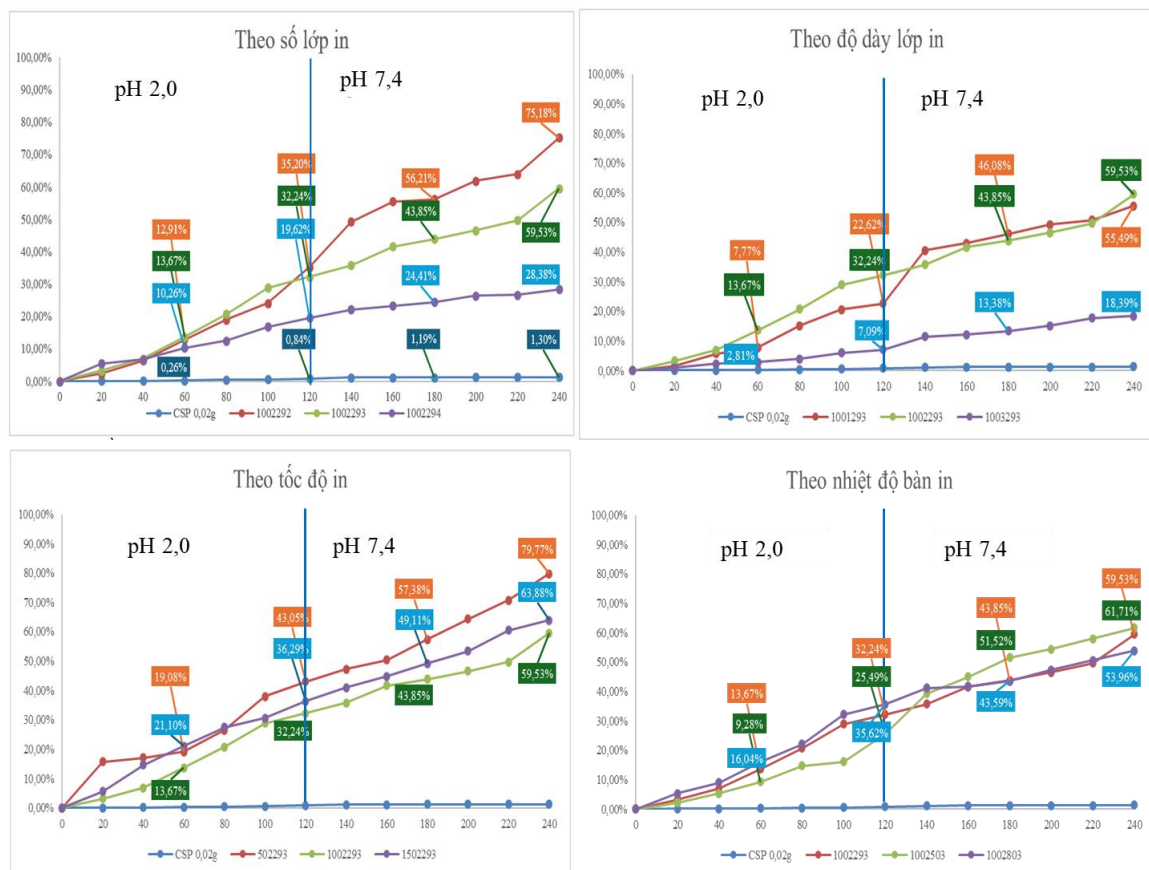
Hình 4 trình bày đồ thị phản ánh hàm lượng CHR giải phóng từ các màng PXC chế tạo theo các điều kiện in khác nhau.

Có thể thấy sau 2 giờ thử nghiệm trong dung dịch đệm pH 2,0, hàm lượng CHR giải phóng từ mẫu tinh thể là rất thấp, chỉ đạt 0,84%. Điều đó cho thấy CHR có độ tan kém trong môi trường nước. Đối với các mẫu màng tổ hợp, hàm lượng CHR giải phóng cao hơn nhiều. Hàm lượng CHR giải phóng cao nhất là mẫu màng 502293 với 43,05%. Trong khi đó các mẫu còn lại lần lượt là mẫu màng 1502293 với 36,29%; mẫu màng 1002803 với 35,62%; mẫu màng 1002292 với 35,2%; mẫu màng 1002293 với 32,24%. Các mẫu còn lại có hàm lượng CHR giải phóng thấp hơn đáng kể, chỉ đạt từ 7,09-25,49%. Sự cải thiện độ hòa tan của CHR trong dung dịch pH 2,0 đã chứng tỏ CHR có khả năng liên kết chặt chẽ với các polymer PCL và XG trong màng, các polymer này giúp kiểm soát lượng CHR được giải phóng trong dung dịch đệm pH 2,0.

Trong môi trường pH 7,4, CHR cũng giải phóng kém với hàm lượng chỉ đạt 1,3% sau 4 giờ thử nghiệm. Hàm lượng CHR giải phóng từ màng vào dung dịch đệm pH 7,4 lớn hơn so với trong dung dịch

đệm pH 2,0. Điều này do dung dịch đệm pH 2,0 có môi trường acid nên CHR khó khuếch tán khỏi màng. Ngoài ra, có thể môi trường acid đã thúc đẩy quá trình proton hóa polymer XG có trong màng, tạo lớp proton bao quanh màng làm giảm khả năng giải phóng của CHR ra khỏi màng PXC. Trong khi đó, ở môi trường trung tính, quá trình khuếch tán CHR khỏi các màng tổ hợp không bị cản trở bởi các

proton H^+ như trong môi trường acid, mà chỉ có sự tương tác với các phân tử nước để khuếch tán. Kết hợp kết quả phân tích hình thái cấu trúc, độ ẩm, chiều dày và hàm lượng CHR giải phóng, lựa chọn điều kiện in gồm tốc độ 10 mm/giây, 03 lớp in, nhiệt độ phòng là thích hợp nhất để tạo màng tổ hợp PCL/XG mang CHR và kiểm soát giải phóng CHR trong các dung dịch đệm pH khác nhau.



Hình 4. Đồ thị phản ánh hàm lượng CHR giải phóng từ màng PXC theo từng điều kiện cụ thể (số lớp, độ dày lớp in, tốc độ in, nhiệt độ bàn in)

Các mô hình động học giải phóng CHR được nghiên cứu gồm các mô hình động học bậc 0 (ZO), bậc 1 (FO), Higuchi (HG), Hixon-Crowell (HC), Korsmeyer – Peppas (KMP) [9]. Cơ chế động học giải phóng CHR từ các màng tổ hợp PXC in 3D được đánh giá thông qua hệ số hồi quy (R^2) theo các mô hình động học khác nhau. Bảng 3 trình bày kết quả xác định

hệ số hồi quy tuyến tính R^2 phản ánh sự giải phóng CHR từ các mẫu màng tổ hợp PXC với các điều kiện in khác nhau trong dung dịch đệm pH 2,0 theo các mô hình động học khác nhau. Từ hệ số hồi quy R^2 , có thể thấy lượng CHR giải phóng từ các mẫu màng tổ hợp theo các điều kiện in khác nhau tuân theo mô hình động học bậc 0 là thích hợp nhất, các giá trị R^2 đều đạt trên 0,91. Điều này chứng tỏ hàm

lượng CHR được giải phóng vào trong dung dịch đệm là hằng định, không phụ

thuộc vào hàm lượng của CHR trong màng tổ hợp.

Bảng 3. Hệ số hồi quy R^2 phản ánh giải phóng CHR từ màng tổ hợp PXC học trong dung dịch đệm pH 2,0 ở các điều kiện in theo các mô hình động học khác nhau

Mẫu	Động học Bậc 0	Động học Bậc 1	Higuchi	Hixon crowell	Korsmeyer-Peppas
CHR	0,9530	0,9853	0,8900	0,9919	0,9872
1002293	0,9878	0,9344	0,9638	0,9704	0,9439
1002294	0,9836	0,9846	0,9480	0,9665	0,9890
1002503	0,9589	0,9379	0,9181	0,9740	0,9463
1002803	0,9837	0,9586	0,9542	0,9817	0,9666
1502293	0,9779	0,8469	0,9969	0,9038	0,8703
502293	0,9178	0,9510	0,8455	0,9461	0,9489
1001293	0,9741	0,9030	0,9499	0,9541	0,9134
1002292	0,9788	0,9288	0,9374	0,9786	0,9364
1003293	0,9722	0,9444	0,9334	0,9741	0,9521

Bảng 4. Hệ số hồi quy R^2 phản ánh giải phóng CHR từ màng tổ hợp PXC theo các điều kiện in ở dung dịch đệm pH 7,4 theo các mô hình động học khác nhau

Mẫu	Động học Bậc 0	Động học Bậc 1	Mô hình Higuchi	Hixon crowell	Korsmeyer - Peppas
CHR	0,9908	0,9829	0,9805	0,9872	0,9829
1002293	0,9321	0,9001	0,8952	0,9403	0,9001
1002294	0,9812	0,9580	0,9678	0,9720	0,9147
1002503	0,9788	0,9270	0,9455	0,9479	0,9270
1002803	0,9956	0,9777	0,8931	0,9742	0,9777
1502293	0,9901	0,9624	0,9613	0,9856	0,9624
502293	0,9860	0,9656	0,9441	0,9901	0,9656
1001293	0,9871	0,9902	0,9616	0,9911	0,9902
1002292	0,9239	0,9510	0,8811	0,9496	0,9510
1003293	0,9670	0,9811	0,9257	0,9791	0,9811

Bảng 4 trình bày kết quả xác định hệ số hồi quy tuyến tính R^2 phản ánh giải phóng CHR từ các mẫu màng tổ hợp PXC với các điều kiện in khác nhau trong dung dịch đệm pH 7,4 theo các mô hình động học khác nhau. Dựa vào giá trị R^2 có thể thấy, nhìn chung quá trình CHR giải phóng từ màng tổ hợp PXC trong dung dịch đệm pH 7,4 tuân theo mô hình động học bậc 0 ($R^2 > 0,92$), tương tự như trong dung dịch đệm pH 2,0.

KẾT LUẬN

Các thông số kỹ thuật thích hợp để chế tạo màng tổ hợp polymer PCL/XG/CHR (có khả năng kiểm soát giải phóng CHR) bằng phương pháp in 3D gồm tốc độ in 10 mm/giây, số lớp in 03 lớp, nhiệt độ in là nhiệt độ phòng, chiều cao đường in 0,2 mm/lớp. CHR phân tán trong nền polymer khá đồng đều. Sự thay đổi điều kiện in không ảnh hưởng đến các nhóm chức trong màng nhưng ảnh hưởng đáng kể đến

cấu trúc và hình thái của màng cũng như hàm lượng CHR giải phóng trong các dung dịch đệm pH 2,0 và pH 7,4. Màng tổ hợp polymer PCL/XG đã cải thiện đáng kể khả năng giải phóng CHR trong các dung dịch đệm pH 2,0 và pH 7,4 so với CHR tinh thể. CHR có xu hướng giải phóng từ màng tổ hợp in 3D trong dung dịch đệm pH 7,4 cao hơn so với pH 2,0. Quá trình giải phóng CHR từ các màng PXC trong các dung dịch đệm trên tuân theo mô hình động học bậc 0.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ Phát triển khoa học và công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) trong đề tài mã số 104.02-2021.48.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Qingxue W, Fuping G, Leiping G, Hong G, Jian Z, Rui B, Hang Z, Jiapeng W, Qiusheng S, Mingjia G, (2024). Construction of chrysophanol loaded nanoparticles with N-octyl-O-sulfate chitosan for enhanced nephroprotective effect. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **193**, 106685.
2. Prateeksha, Mohd A Y, Brahma N S, Surya S, Ravindra N K, Saba S, Ahmed M A, Leonardo F F, Kavya D, Vijai K G, (2019). Chrysophanol: A Natural Anthraquinone with Multifaceted Biotherapeutic Potential. *Biomolecules*, **9**(2), 68.
3. Mingjia G, Yufeng Z, Naikai L, Qingxue W, Zijun B, Neng B, Ying Z, Hang Z, Leiping G, Xiaolan C, (2022). Chrysophanol, a main anthraquinone from *Rheum palmatum* L. (rhubarb), protects against renal fibrosis by suppressing NKG2/NF- κ B. *Phytomedicine*, **105**, 154381.
4. Long X, Hailong T, Jiawen S, Jiaying L, Linlin Z, Xiaofang L, (2019). Chrysophanol: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **71**(10), 1475-1487.
5. Zhen W, Hong L, Sheng L, Gang C, Xin T, Simei L, Yongde W, (2024). Molecular mechanism underlying coencapsulating chrysophanol and hesperidin in octenylsuccinated β -glucan aggregates for improving their corelease and bioaccessibility. *International Journal of Biological Macromolecules*, **276**, 133902.
6. Dehong L, Kun Z, Tao G, Yao X, Meijing W, Yanxin G, Junjun L, Degui C, Xujun Y, (2024). Chrysophanol: A promising natural compound in cancer therapy - Mechanistic insights and future perspectives. *Pharmacological Research*, **210**, 107502.
7. Siqing M, Heng X, Weihua H, Yongchao G, Honghao Z, Xiong L, Wei Zhang, (2021). Chrysophanol relieves cisplatin-induced nephrotoxicity via concomitant inhibition of oxidative stress, apoptosis, and inflammation. *Frontiers in Physiology*, **12**, 706359.
8. Longfei L, Fang Y, Yuling L, Ming Z, Tanggui X, Jian N, Hui L, (2019). Hepatotoxicity and mechanism study of chrysophanol-8-O-glucoside *in vitro*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **120**, 109531.
9. Le T T V, Chinh T N, My T D, Thang D T, Trang T H P, Mai T T, Lien T N L, Hoang T (2024). Chrysophanol-Loaded Composites with Xanthan Gum/Polycaprolactone for Drug Release Enhancement. *ChemistrySelect*, **9**(34), e202402196.
10. Mingjia G, Lidan L, Qingxue W, Zhiwei M, Hang Z, Leiping G, Lejun L, (2021). Improved oral bioavailability and anti-chronic renal failure activity of chrysophanol via mixed polymeric micelles. *Journal of Microencapsulation*, **38**, 47-60.
11. Singh D, Rawat M S M, Semalty A, Semalty M, (2013). Chrysophanol-phospholipid complex. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, **111**, 2069-2077.

12. Deepa T V, Gopalakrishnan S, Kavitha R D, Ravikumar K G, Sundaram K R, Unni A K K, (2014). Formulation and in -vitro evaluation of chrysophanol topical gel. *Asian Journal of Pharmaceutics*, **5 (2)**, 120-124.
13. Yuelei W, Chenjing L, Tao S, Zhenlu C, Ting W, (2024). 3D printed polycaprolactone/ β -tricalcium phosphate/carbon nanotube composite – Physical properties and biocompatibility. *Heliyon*, **10(5)**, e26071.
14. Mohammad A R, Mukesh K S, Kushagra N, Parag J, Vijayalakshmi G, Umesh G, (2024). Ajazuddin, Recent trends on polycaprolactone as sustainable polymer-based drug delivery system in the treatment of cancer: Biomedical applications and nanomedicine. *International Journal of Pharmaceutics*, **666**, 124734.
15. Ranjitsinh P, Anam P, Srishti N, Harshad K, Prabhanjan G, Ravindra W, (2023). Polycaprolactone and its derivatives for drug delivery. *Polymers for Advanced Technologies*, **34(10)**, 3296-3316.
16. Mahima J, Deep P, David J A, Hitesh K, (2023). Advances in Xanthan Gum-Based Systems for the Delivery of Therapeutic Agents. *Pharmaceutics*, **15 (2)**, 402.
17. Sonia T, Simona S Roberta C, Gabriella C, (2019). Xanthan gum-based materials for omega-3 PUFA delivery: Preparation, characterization and antineoplastic activity evaluation. *Carbohydrate Polymers*, **208**, 431-440.
18. Badwaik H R, Giri T K, Nakhate K T, Kashyap P, Tripathi D K, (2013). Xanthan gum and its derivatives as a potential biopolymeric carrier for drug delivery system. *Curr Drug Deliv*, **10(5)**, 587–600.
19. Fernandez-Piñeiro I, Alvarez-Trabado J, Márquez J, Badiola I, Sanchez A, (2018). Xanthan gum-functionalised span nanoparticles for gene targeting to endothelial cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* **170**, 411–420.
20. Hanna D H, Saad G R, (2019). Encapsulation of ciprofloxacin within modified xanthan gum- chitosan based hydrogel for drug delivery. *Bioorg Chem* **84**, 115–124.
21. Abdul A M, Mohammed S A, Mohammad Z A, Javed A, Sabna K, (2021). 3D Printing in medicine: Technology overview and drug delivery applications. *Annals of 3D Printed Medicine*, **4**, 100037.
22. Abdolmaleki A, Mohamadi Z, (2013). Acidic ionic liquids catalyst in homo and graft polymerization of ϵ -caprolactone. *Colloid and Polymer Science*, **291**, 1999-2005.
23. Said M, Haq B, Shehri D A, Rahman M M, Muhammed N S, Mahmoud M, (2021). Modification of Xanthan Gum for a High-Temperature and High-Salinity Reservoir. *Polymers*, **13(23)**, 4212.