



Tổng hợp vi hạt hydrogel canxi-alginate bằng thiết bị vi lưu và ứng dụng trong xử lý Cu^{2+}

Preparation of hydrogel calcium-alginate microparticles via microfluidic device for Cu^{2+} treatment

Đặng Cư Trung¹, Lê Hà Phương^{1,2}, Hoàng Thu Hồng¹, Mạc Thị Thu Mai¹, Trần Khắc Vũ¹, Tạ Hồng Đức^{1*},
 Đặng Trung Dũng^{1*}

¹*Viện Kỹ thuật Hóa học, Đại học Bách Khoa Hà Nội*

²*Khoa Dược, Đại học Hòa Bình, Hà Nội*

*Email: dung.dangtrung@hust.edu.vn; duc.tahong@hust.edu.vn

ARTICLE INFO

Received: 25/2/2020

Accepted: 28/3/2020

Keywords:

Calcium-alginate, Microparticle,
 Microfluidic device
 Divalent copper ions

ABSTRACT

Alginate-based hydrogels are attracted much attention in biomedical and chemical field, and their size and shape are significant to their applications like drug delivery and cell encapsulation. Monodisperse sodium alginate microdroplets are produced using a flow-focusing microfluidic device (MFFD) by adjusting the flow rate on the continuous phase (soybean oil) and the dispersed phase (sodium alginate solution). The external gelation process of sodium alginate microdroplets occurs outside the channel in a calcium chloride solution to form calcium alginate hydrogel particles. The shape, size and size distribution of these calcium alginate hydrogel particles depend strongly on the flow rate inside the MFFD. By optimizing the parameters, the hydrogel microparticles were obtained with diameters ranging from 70 μm to 100 μm with size distribution under 10%, depending on experimental conditions. The removal of Cu^{2+} ions by the absorption of hydrogel microparticles was also demonstrated.

Giới thiệu chung

Alginate chủ yếu ở dạng natri alginate (Na-alginate), là một polysaccharit tự nhiên được tìm thấy trong tất cả các loài rong nâu [1]. Với đặc tính tương thích sinh học, phân hủy sinh học và không độc hại, alginate đã thu hút được nhiều sự chú ý trong lĩnh vực y sinh và hóa học. Hydrogel dựa trên nền tảng alginate được sử dụng rộng rãi như một công cụ hữu hiệu trong cảm biến y sinh [2,3], sửa chữa mô [4,5] và kiểm soát quá trình vận chuyển thuốc [6,7]. Hydrogel dựa trên nền tảng alginate có một số lợi thế trong sản xuất như tốc

độ phản ứng liên kết chéo cao, polyme Na-alginate có tính kinh tế và dễ dàng tổng hợp, quá trình tạo gel có thể diễn ra ở nhiệt độ phòng làm cho quy trình trở nên đơn giản và an toàn. Ngoài ra, hydrogel alginate có tính ổn định nhiệt và các tính chất cơ học có thể dễ dàng điều chỉnh [8,9].

Các nghiên cứu khác nhau về vật liệu này đã cho thấy biopolymer alginate có khả năng hấp phụ kim loại nặng từ dung dịch nước [10]. Các nghiên cứu của Gotoh và cộng sự, Chen và cộng sự, Arica và cộng sự và Aksu và cộng sự cho thấy, các ion kim loại nặng, có thể gây ô nhiễm cho môi trường như Cu^{2+} , Mn^{2+} , Hg^{2+} ,

Cd^{2+} , hay Zn^{2+} đều có thể được xử lý bằng vật liệu biopolymer alginate [11-14]. Các ion kim loại nặng khác như Ni^{2+} , Cr^{6+} , Pb^{2+} cũng có thể được loại bỏ khỏi dung dịch nhờ quá trình hấp phụ của vật liệu này [15-18]. Dhakan và cộng sự đã chứng minh được khả năng hấp phụ chì của axit alginic bằng các liên kết ngang [18]. Axit alginic biến đổi từ tính cũng cho thấy một khả năng hấp phụ cao hơn nhựa IR-120+ và than hoạt tính [16]. Vật liệu hydrogel alginate cũng được áp dụng trong sự hấp phụ nước rỉ quặng coban [19] và các nước rỉ thải chứa các kim loại nguy hiểm khác [20]. Phần lớn các nghiên cứu sử dụng alginate ở dạng gel alginate nhưng vật liệu ở dạng các hạt khô có khả năng hấp phụ cao hơn trên mỗi đơn vị khối lượng và thuận tiện hơn cho việc xử lý nước thải [21,22]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thử nghiệm sử dụng các vi hạt alginate khô để xử lý nước thải từ ngành mạ và xử lý bề mặt kim loại. Việc hấp phụ và xử lý được nghiên cứu bước đầu với một ion Cu^{2+} , một kim loại thông dụng với nhiều lĩnh vực trong công nghiệp. Để hấp phụ, xử lý tốt được các ion kim loại, các vi hạt hydrogel với kích thước nhỏ, diện tích bề mặt lớn và độ đồng đều cao về hình dạng là rất cần thiết.

Cho đến nay các quá trình tạo giọt khác nhau các kỹ thuật như kỹ thuật nhỏ giọt (dropping) [21], kỹ thuật nhũ tương hóa (microemulsion) [4,5], kỹ thuật vi lưu để tổng hợp vi hạt hydrogel trên nền tảng keo alginate đã được báo cáo bởi nhiều nhóm nghiên cứu [23-27]. Với phương pháp xử dụng thiết bị vi lưu (microfluidic devices), các giọt alginate được hình thành trong các hệ thống thiết bị vi lưu trước khi được keo hóa. Do các hệ thống vi lưu cung cấp khả năng kiểm soát tốt hơn các phương pháp chế tạo vi hạt khác nên chúng ta có thể thu được các vi giọt alginate với kích thước nhỏ, độ đồng đều cao, hệ số biến thiên về hình dạng và kích thước nhỏ hơn 10%. Đây là điều rất quan trọng đối với sự hình thành hạt hydrogel ở các bước tiếp theo cũng như các ứng dụng của vi hạt. Quá trình tạo hạt dựa trên thiết bị vi lưu có thể được phân thành hai loại: hóa rắn vi giọt bên trong và bên ngoài thiết bị. Phương pháp hóa rắn bên trong thiết bị thường dẫn đến các vấn đề tắc nghẽn thiết bị vi lưu khi hình thành các hạt hydrogel do tốc độ phản ứng cao và sự phân phối không đồng nhất của các cation hóa trị hai trong thiết bị [23-26].

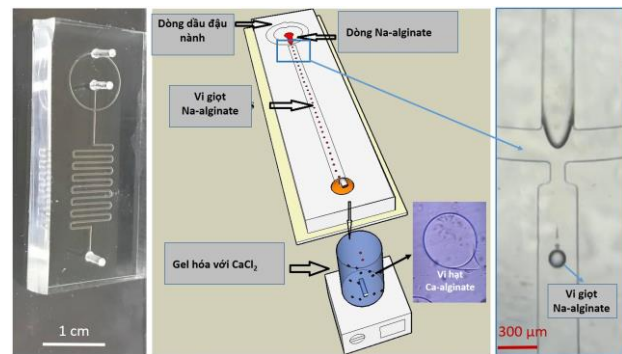
Trong bài báo này, việc chế tạo các vi hạt canxi alginate (Ca-alginate) được thực hiện bằng thiết bị vi lưu dòng chảy tập trung (Microfluidic Flow Focusing Device - MFFD) với quá trình hóa rắn vi hạt bên ngoài thiết bị. Các vi giọt Na-alginate được chế tạo bởi MFFD với kích thước giọt dễ dàng kiểm soát bằng cách thay

đổi tốc độ các dòng chảy. Các vi giọt sau đó được đưa vào dung dịch $CaCl_2$ tại cốc phản ứng bên ngoài thiết bị để tiếp tục quá trình hóa rắn tạo thành các vi hạt hydrogel Ca-alginate không tan trong nước. Cơ chế hình thành các vi hạt và ảnh hưởng của điều kiện thí nghiệm đến kích thước, hình dạng và sự phân bố kích thước của các sản phẩm đã được đánh giá. Sản phẩm được thử nghiệm khả năng ứng dụng trong việc loại bỏ ion Cu^{2+} khỏi dung dịch nước.

Thực nghiệm và phương pháp nghiên cứu

Chế tạo thiết bị vi lưu dòng chảy tập trung

Thiết bị vi lưu dùng trong nghiên cứu này được thiết kế bằng phần mềm AutoCAD và chế tạo bằng nhựa polydimethylsiloxane (PDMS) theo phương pháp in quang khắc (photolithography) và đúc nhựa mềm (soft lithography) (hình 1). Để hoàn thành quá trình chế tạo thiết bị MFFD, các ống polyetylen được kết nối với cổng ra cổng vào của thiết bị, khớp nối giữa các ống và các cửa được bịt kín bằng keo epoxy.



Hình 1: Thiết bị vi lưu và sơ đồ quá trình hình thành vi giọt Na-alginate và chế tạo vi hạt Ca-alginate

Hóa chất

Pha phân tán được sử dụng trong quá trình chế tạo vi giọt alginate là dung dịch natri alginate (muối natri alginic – Sigma Aldrich) 2%. Dầu đầu nhàn (Sigma Aldrich) được sử dụng như pha liên tục. Để gel hóa các hạt Na-alginate, dung dịch canxi clorua được chuẩn bị với các nồng độ khác nhau lần lượt từ 1-20% [27].

Dung dịch $CuSO_4$ ở các nồng độ khác nhau được sử dụng để kiểm tra độ hấp phụ kim loại.

Quá trình tạo hạt Alginate.

Hình 1 thể hiện sơ đồ nguyên lý tạo các vi giọt Na-alginate và các vi hạt Ca-alginate sử dụng thiết bị vi lưu MFFD. Dung dịch natri alginate 2% - pha phân tán được đưa vào từ kênh vi lưu chính giữa của thiết bị trong khi đó dầu đầu nhàn với vai trò là pha liên tục

được đưa vào từ hai kênh bên của thiết bị. Hai bơm xi lanh vi lượng được sử dụng để cung cấp các dòng chảy khác nhau với khả năng thay đổi lưu lượng dòng một cách dễ dàng và ổn định. Sau mỗi lần thay đổi lưu lượng dòng chảy, hệ phản ứng được giữ ổn định trong ít nhất 3 phút để tránh các hiệu ứng không ổn định trước khi đưa các vi giọt vào quá trình hóa rắn bằng quá trình gel hóa tại cốc phản ứng chứa 20 mL CaCl_2 ở bên ngoài. Quá trình hóa rắn được tiến hành kèm theo quá trình khuấy với tốc độ không đổi là 400 vòng/phút trong 1 giờ. Sản phẩm được giữ trong 24h để hoàn thành quá trình gel hóa trước khi thu lấy mẫu là các vi hạt Ca-alginate. Hình ảnh quang học của sự hình thành các vi giọt Na- alginate và các vi hạt Ca- alginate thu được bằng kính hiển vi quang học Optika Microscope B-193 và camera tốc độ cao kết nối với máy tính. Đường kính trung bình của các vi hạt Ca-alginate được đo đạc bằng phân tích hình ảnh kỹ thuật số thông qua lam kính trắng vi. Phân bố kích thước thu được thông qua việc phân tích tối thiểu 100 vi hạt.

Thu thập và sấy khô vi hạt Ca-alginate

Sau 24 giờ ổn định gel hóa, các vi hạt được đổ ra lưới lọc nylon (325 mesh) và được rửa bằng nước cất 5 lần để loại bỏ hoàn toàn CaCl_2 . Để loại bỏ dầu ăn trên bề mặt, các vi hạt được rửa tiếp bằng dung dịch hexane rồi rửa lại bằng nước cất 5 lần. Cuối cùng các vi hạt được đổ ra đĩa thủy tinh petri và sấy khô ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ.

Đánh giá khả năng hấp phụ Cu^{2+}

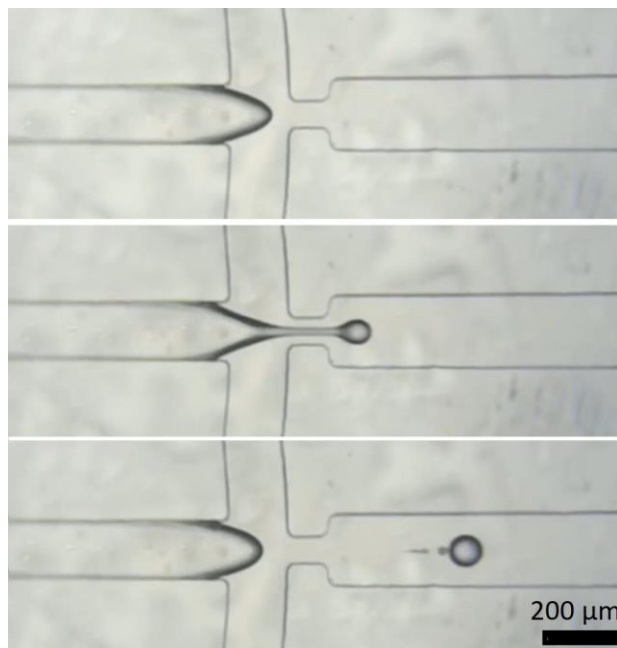
Các thử nghiệm để đánh giá khả năng hấp phụ Cu^{2+} được thực hiện bằng cách đưa một lượng vi hạt alginate nhất định vào 2ml dung dịch chứa ion Cu^{2+} với các nồng độ 5, 10, 20, 30, 40 mM. Thử nghiệm được tiến hành ở 25°C , với độ lặp lại là 3 lần. Khả năng hấp phụ Cu^{2+} của vi hạt Ca-alginate được đánh giá bằng phương pháp phổ hấp thụ tử ngoại khả kiến (UV-Vis) trên máy đo quang theo các khoảng thời gian khác nhau. Dung dịch sau khi xử lý được lọc và đem đi xác định lượng màu đặc trưng của ion Cu^{2+} còn lại cùng với mẫu đối chứng bằng phương pháp phổ hấp thụ tử ngoại khả kiến (UV- Vis) trên thiết bị SP-UV1100 Phoenix Instrument và thiết bị Agilent 8453.

Kết quả và thảo luận

Sự hình thành các vi giọt Na-alginate

Quá trình hình thành vi giọt Na-alginate trong thiết bị MFFD được thể hiện qua hình 2. Kích cỡ của các vi giọt phụ thuộc và quá trình cắt dòng chảy của pha phân tán – dung dịch alginate bằng dòng chảy của pha liên tục – dầu đậu nành. Nồng độ của dung dịch Na-

alginate cũng có sự ảnh hưởng nhất định, nồng độ cao hơn với độ nhớt cao hơn sẽ hình thành các vi giọt lớn hơn, trong khi nồng độ thấp với độ nhớt thấp hình thành các vi giọt nhỏ hơn. Trong nghiên cứu này, nồng độ của dung dịch Na- alginate được cố định ở mức 2% và do đó độ nhớt của dung dịch alginate là không đổi và việc thiết kế thiết bị MFFD đã được tối ưu hóa để việc kiểm soát tốc độ dòng chảy trở thành yếu tố chính ảnh hưởng đến sự hình thành các vi giọt.

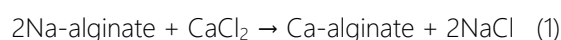


Hình 2: Quá trình hình thành một vi giọt Na- alginate trong kênh dẫn của thiết bị vi lưu dòng chảy trung tâm

Hình 3 cho thấy hình ảnh mô tả rõ nét hơn sự phụ thuộc của quá trình hình thành và kích thước của các vi giọt Na-alginate vào lưu lượng của các dòng chảy trong thiết bị vi lưu. Các vi hạt Ca-alginate được hóa rắn với kích thước gần như đồng nhất với các vi giọt Na-alginate. Do đó kích thước của các vi hạt Ca-alginate cũng phụ thuộc vào việc kiểm soát tốc độ các dòng đầu vào.

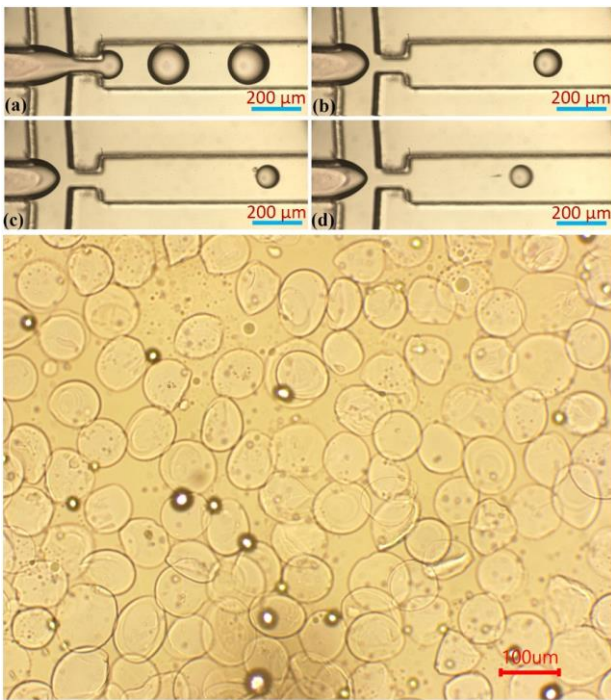
Sự hình thành vi hạt Ca-alginate

Sau khi được hình thành trong thiết bị MFFD, các vi giọt Na-alginate được vận chuyển bằng dòng dầu liên tục vào bình phản ứng có chứa ion Ca^{2+} . Các vi hạt Ca-alginate được hình thành thông qua quá trình keo hóa bằng phản ứng trao đổi ion:



Vì cation Ca^{2+} có kích thước nhỏ hơn nhiều so với các phân tử polyme nên nó có thể khuếch tán vào dung dịch alginate theo mô hình hộp trứng [35,36], dẫn đến

việc hình thành nên các liên kết chéo. Sau khi keo hóa trong 1h cùng với việc khuấy liên tục tại tốc độ 400 vòng/phút, các vi hạt Ca-alginate không tan trong nước được thu lại để phân tích hình thái và kích thước. Hình dạng hạt thu được giống hình dạng của nòng nọc (tadpole shape) với thân hình cầu và một đuôi (hình 1). Đường kính của phần hình cầu được xác định là kích thước của hạt. Kích thước và sự phân bố kích thước của các hạt Ca- alginate cũng được phân tích và thống kê để tìm hiểu mối liên hệ giữa kích thước hạt và tốc độ dòng chảy trong thiết bị vi lưu.



Hình 3: Sự phụ thuộc của quá trình tạo vi giọt Na-alginate vào chế độ dòng chảy trong thiết bị vi lưu (lưu lượng dòng Na-alginate được cố định là 0,1 ml/h, lưu lượng dòng dầu đậu nành được thay đổi lần lượt tương ứng với ảnh a, b, c, d là: 0,5; 2; 4; 6 ml/h). Ảnh dưới là sản phẩm - các vi hạt Ca-alginate ở chế độ lưu lượng dòng alginate là 0,1 ml/h và dòng dầu là 6ml/h sau quá trình keo hóa với CaCl₂

Bảng 1: Kích thước của vi hạt phụ thuộc vào lưu lượng dòng dầu đậu nành (lưu lượng dòng Na-alginate được cố định là 0.1 ml/h)

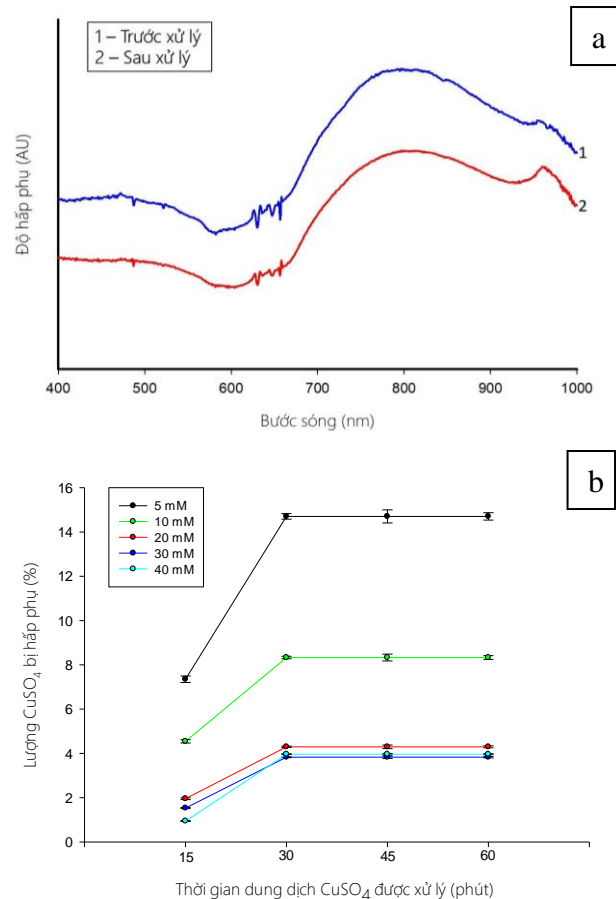
Lưu lượng dòng dầu (ml/h)	Kích thước vi hạt (μm)
0,5	270
2	210
4	135
6	85

Các vi hạt canxi alginate được chế tạo sau khi tối ưu các dòng chảy (chế độ lưu lượng dòng alginate là 0,1 mL/h và dòng dầu đậu nành là 6mL/h) thể hiện trên hình 3. Kích thước trung bình của các vi hạt khi được phân tích bằng kính hiển vi quang học và lam kính trắc vi trong trường hợp này là 85 μm với hệ số biến thiên (CV) là 8% (<10%, kết quả rất tốt đối với sự phân bố kích thước của vi hạt). Sự phụ thuộc giữa kích thước của vi giọt tạo thành vào tốc độ dòng chảy được thể hiện trong hai bảng 1 và 2.

Bảng 2: Kích thước của vi hạt phụ thuộc vào lưu lượng dòng Na-alginate (lưu lượng dòng dầu đậu nành được cố định là 6 ml/h)

Lưu lượng dòng dầu (ml/h)	Kích thước vi hạt (μm)
0,1	85
0,2	145
0,3	158
0,4	165

Loại bỏ kim loại nặng trong dung dịch

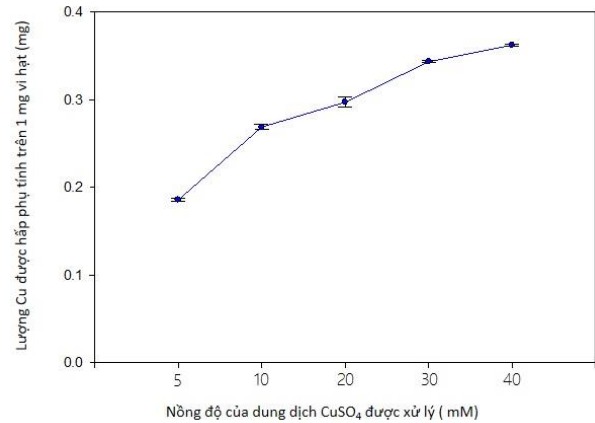


Hình 4: a. Phổ hấp phụ UV-Vis của dung dịch CuSO₄ (5 mM) trước và sau xử lý bằng 1 mg vi hạt alginate trong 30 phút. b. Khả năng hấp phụ ion Cu²⁺ của vi hạt Ca-alginate sau các thời gian xử lý khác nhau (15, 30, 45, 60 phút) đối với các dung dịch có nồng độ Cu²⁺ thay đổi từ: 5 đến 10, 20, 30, 40 mM

Một lượng không đổi vi hạt Ca-alginate là 1 mg sau khi sấy khô tại nhiệt độ phòng được đưa vào các ống chứa cùng một thể tích là 2ml dung dịch CuSO_4 ở các nồng độ 5, 10, 20, 30, 40 mM. Thời gian xử lý Cu^{2+} được thử nghiệm trong 15, 30, 45, và 60 phút. Sau quá trình hấp phụ, dung dịch sau xử lý được đo độ hấp thụ quang (AU) tại bước sóng đặc trưng của Cu^{2+} là 810nm. Kết quả trên hình 4a cho thấy, so sánh với dung dịch trước xử lý, có sự suy giảm rõ rệt của pic đặc trưng của ion Cu^{2+} trong dung dịch sau khi được xử lý bằng vi hạt alginate. Kết quả đánh giá sự phụ thuộc của quá trình hấp phụ Cu^{2+} bằng vi hạt alginate vào thời gian trên đồ thị của hình 4b cho thấy nồng độ ion Cu^{2+} được xử lý giảm nhanh trong khoảng 10 đến 15 phút và sau 30 phút thì thay đổi không đáng kể. Chọn thời gian xử lý Cu^{2+} với vi hạt alginate tối ưu là 30 phút cho tất cả các khoảng nồng độ. Như vậy, hạt alginate tổng hợp bằng thiết bị vi lưu có khả năng xử lý ion Cu^{2+} tại các nồng độ khác nhau với thời gian ngắn và ổn định (chỉ trong 30 phút). Đây là kết quả rất đáng khích lệ nếu so sánh với các kết quả đã được các nhóm nghiên cứu khác báo cáo. Thông thường, với hạt Ca-alginate tổng hợp bằng các phương pháp nhỏ giọt hay nhũ tương hóa, kích thước lớn và không đồng đều, thời gian xử lý tối ưu cho ion Cu^{2+} là 24 đến 48h [11,12,14,21].

Cơ chế của quá trình xử lý ion kim loại nặng bằng hydrogel Ca-alginate là cơ chế hấp phụ. Quá trình rửa ngược và thu hồi vi hạt có thể được thực hiện, việc quay vòng tái sử dụng vật liệu này để tiếp tục xử lý ion kim loại nặng đã được chứng minh [10,21]. Với các nồng độ ion Cu^{2+} thay đổi từ 5 đến 10, 20, 30 đến 40 mM), sau quá trình hấp phụ trong 30 phút, dung dịch sau xử lý được đo độ hấp thụ quang và so sánh với dung dịch trước xử lý để tính toán được lượng Cu^{2+} đã được hấp phụ. Kết quả tính toán lượng Cu^{2+} có thể được hấp phụ bởi 1 mg vi hạt alginate được trình bày trong hình 5 cho thấy với các nồng độ Cu^{2+} thay đổi trong khoảng từ 5 đến 40 mM, vi hạt hydrogel Ca-alginate vẫn có thể loại bỏ được ion kim loại nặng này với hiệu quả tốt. So sánh với kết quả của các nhóm nghiên cứu khác, hiệu quả xử lý Cu^{2+} của vi hạt alginate chế tạo bằng phương pháp trong nghiên cứu này cho kết quả vượt trội. Vi hạt chế tạo bằng phương pháp nhỏ giọt với kích thước hạt thu được lớn, trong khoảng từ 500 đến 1000 μm chỉ cho khả năng hấp phụ là 0.077 mg ion Cu^{2+} / 1 mg vi hạt [11, 21] với thời gian hấp phụ dài từ 24 đến 48 giờ. Với phương pháp chế tạo vi hạt bằng thiết bị vi lưu, vi hạt Ca-alginate thu được có kích thước nhỏ hơn nhiều lần (từ 70 đến 100 μm), độ phân bố kích thước đều hơn (CV, 10%) và diện tích bề mặt riêng của sản phẩm là vượt trội. Diện tích bề mặt riêng

của hạt đo bằng phương pháp Brunauer-Emmett-Teller trên thiết bị ASAP 2420 (Micromeritics) đạt 33 m^2/g , khả thi để ứng dụng trong hấp phụ xử lý nước thải có chứa ion kim loại nặng. Nghiên cứu được tiến hành đã cho thấy thời gian hấp phụ xử lý Cu^{2+} tối ưu ngắn hơn (30 phút) và khả năng hấp phụ cao hơn rất nhiều (0,35 mg Cu^{2+} / 1 mg vi hạt) so với các nghiên cứu trước đó.



Hình 5: Khả năng hấp phụ ion Cu^{2+} sau 30 phút xử lý tính trên mỗi miligram vi hạt Ca-alginate đối với các dung dịch có nồng độ Cu^{2+} thay đổi từ: 5 đến 10, 20, 30, 40 mM

Như ta đã biết, Việt Nam là một nước nhiệt đới với đường bờ biển dài, số giờ nắng dài do đó có nhiều điều kiện thuận lợi cho việc nuôi trồng rong nâu nói riêng và các loại rong, tảo nói chung. Các nghiên cứu về quá trình sản xuất Na-alginate từ rong nâu đã được tiến hành tại nhiều cơ sở nghiên cứu tại miền trung (Nha Trang, Phú Yên) là tiền đề thuận lợi cho việc ứng dụng các hợp chất của alginate vào thực tế cuộc sống. Bên cạnh đó, việc phát triển các ngành công nghiệp tại Việt Nam như luyện kim, mạ, xử lý bề mặt kim loại đang tạo ra nhiều thách thức với môi trường, nhất là dư lượng kim loại nặng trong nước thải công nghiệp. Những kết quả khởi đầu của nghiên cứu này hứa hẹn một hướng đi mới cho việc giải quyết bài toán môi trường hướng tới nền sản xuất sạch hơn ở nước ta.

Kết luận

Vi hạt Ca-alginate có kích thước nhỏ và đồng đều đã được tổng hợp thành công thông qua quá trình chế tạo vi giọt bằng thiết bị MFFD kết hợp với quá trình keo hóa trong dung dịch CaCl_2 . Với các điều kiện dòng chảy được tối ưu hóa, sau quá trình chế tạo với chế độ lưu lượng dòng alginate là 0,1 ml/h và dòng dầu đậu nành là 6ml/h, các vi hạt Ca-alginate có kích thước trung bình khoảng 85 μm và hệ số biến thiên 8% đã

được tổng hợp. Việc loại bỏ ion Cu^{2+} khỏi dung dịch bằng các vi hạt hydrogel Ca-alginate cũng đã được chứng minh với tốc độ xử lý nhanh, khả năng hấp phụ ion kim loại lớn. Nghiên cứu này đã cung cấp một cách tiếp cận đơn giản để sản xuất các vi hạt hydrogel nhỏ, kích thước đồng đều trên nền tảng biopolymer alginate với khả năng ứng dụng không chỉ cho xử lý môi trường mà còn trong các lĩnh vực khác như sản xuất thực phẩm chức năng, các chế phẩm cho vận chuyển và giải phóng thuốc cùng các ứng dụng trong các lĩnh vực hóa học khác.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Quỹ phát triển khoa học và công nghệ quốc gia (NAFOSTED) của Việt Nam theo tài trợ số 103.99-2018.11 và Chương trình phát triển khoa học cơ bản trong lĩnh vực Hóa học, Khoa học sự sống, Khoa học trái đất và Khoa học biển giai đoạn 2017-2025 theo đề tài số ĐTĐL.CN-69/19.

Tài liệu tham khảo

1. P. Aslani, R.A. Kennedy, Effect of gelation conditions and dissolution media on the release of paracetamol from alginate gel beads, *J. Microencapsul.* 13 (1996) 601–614.
2. X. Xie, et al., Microfluidic fabrication of colloidal nanomaterials-encapsulated microcapsules for biomolecular sensing, *Nano Lett.* 17 (2017) 2015–2020.
3. G.C. Le Goff, R.L. Srinivas, W.A. Hill, P.S. Doyle, Hydrogel microparticles for biosensing, *Eur. Polym. J.* 72 (2015) 386–412.
4. L. Chen, et al., Drug-loadable calcium alginate hydrogel system for use in oral bone tissue repair, *Int. J. Mol. Sci.* 18(5), 2017, 989.
5. J.A. Rowley, G. Madlambayan, D.J. Mooney, Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials, *Biomaterials* 20 (1999) 45–53.
6. Z. Chen, T. Wang, Q. Yan, Building a polysaccharide hydrogel capsule delivery system for control release of ibuprofen, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 29 (2018) 309–324.
7. K. Chen, et al., Low modulus biomimetic microgel particles with high loading of hemoglobin, *Biomacromolecules* 13 (2012) 2748–2759.
8. M. Yamada, M. Seki, Multiphase microfluidic processes to produce alginate-based microparticles and fibers, *J. Chem. Eng. Jpn.* 51 (2018) 318–330.
9. J.Y. Leong, et al., Advances in fabricating spherical alginate hydrogels with controlled particle designs by ionotropic gelation as encapsulation systems, *Particuology* 24 (2016) 44–60.
10. Jeon. C., Nah. I.W, Hwang. K.Y, Adsorption of heavy metals using magnetically modified alginate. *Hydrometallurgy* 2007, 86(3–4), 140–146.
11. Gotoh.T, Matsushima. K, Kikuchi. K.I, Adsorption of Cu and Mn on covalently cross-linked alginate gel beads. *Chemosphere* 2004, 55(1), 57–64.
12. Chen. J.P, Tendeyon.F, Yiacoumi. S, Equilibrium and kinetic studies of copper ion uptake by calcium alginate. *Environ. Sci. Technol.* 1997, 31(5), 1433–1439.
13. Arı ca. M.Y, Bayramolu. G, Yılmaz. M, Bekta. S, Genc. O, Biosorption of Hg^{2+} , Cd^{2+} , and Zn^{2+} by Ca-alginate and immobilized wood-rotting fungus *Funalia trogii*. *J. Hazard. Mater.* 2004, 109(1–3), 191–199.
14. Aksu. Z, Eretli. G, Kutsal. T, A comparative study of copper(II) biosorption on Ca-alginate, agarose and immobilized *C. vulgaris* in a packed-bed column. *Proc. Biochem.* 1998, 33(4), 393–400.
15. Abu Al-Rub. F.A, El Naas. M.H, Benyahia. F, Ashour. I, Biosorption of nickel on blank alginate beads, free and immobilized algal cells. *Proc. Biochem.* 2004, 39(11), 1767–1773.
16. O'nal. S, Baysal. S.H, Ozdemir. G, Studies on the applicability of alginate-entrapped *Chryseomonas luteola* TEM 05 for heavy metal biosorption. *J. Hazard. Mater.* 2007, 146(1–2), 417–420.
17. Pandey. A, Bera. D, Shukla. A, Ray. L, Studies on Cr(VI), Pb(II) and Cu(II) adsorption-desorption using calcium alginate as biopolymer. *Chem. Spec. Bioavail.* 2007, 19(1), 17–24.
18. Dhakal. R.P, Ghimire. K.N, Inoue. K, Yano. M, Makino. K, Acidic polysaccharide gels for selective adsorption of lead(II) ion. *Separ. Purific. Technol.* 2005, 42(3), 219–225.
19. Jang. L.K, Lopez. S.L, Eastman. S.L, Pryfogle. P, Recovery of copper and cobalt by biopolymer gels. *Biotechnol. Bioeng.* 1991, 37(3), 266–273.
20. Pandey. A.K, Pandey. S.D, Misra. V, Removal of toxic metals from leachates from hazardous solid wastes and reduction of toxicity to Microtox by the use of calcium alginate beads containing humic acid. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 2002, 52(2), 92–96.
21. Ib'anez. J.P, Umetsu. Y, Potential of protonated alginate beads for heavy metals uptake. *Hydrometallurgy* 2002, 64(2), 89–99.

22. Lagoa. R, Rodrigues. J.R, Evaluation of dry protonated calcium alginate beads for biosorption applications and studies of lead uptake. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2007, 143(2), 115–128.
23. N. Kojima, S. Takeuchi, Y. Sakai, Fabrication of microchannel networks in multicellular spheroids, *Sens. Actuator B: Chem.* 198 (2014) 249–254.
24. S. Sugiura, et al., Microfabricated airflow nozzle for microencapsulation of living cells into 150 micrometer microcapsules, *Biomed. Microdevices* 9 (2007) 91–99.
25. K. Maeda, H. Onoe, M. Takinoue, S. Takeuchi, Controlled synthesis of 3D multicompartmental particles with centrifuge-based microdroplet formation from a multi-barrelled capillary, *Adv. Mater.* 24 (2012) 1340–1346.
26. H. Onoe, K. Inamori, M. Takinoue, S. Takeuchi, Centrifuge-based cell encapsulation in hydrogel microbeads using sub-microliter sample solution, *RSC Adv.* 4 (2014) 30480.
27. T.D. Dang; S.W. Joo, Preparation of tadpole-shaped calcium alginate microparticles with sphericity control, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 2013, 102, 766-771.