

# The Shape, Size and Uniformity Control of Biodegradable Poly(lactic-co-glycolic acid) Micro-Particles Produced by Electro spraying Method

Elham Vatankhah\*

Department of Biological Systems, Faculty of New Technologies Engineering,  
Shahid Beheshti University, Postal Code 1983969411, Tehran, Iran

Received: 7 February 2020, accepted: 15 July 2020

## ABSTRACT

**Hypothesis:** Nowadays, the growing concern over environmental pollution has attracted attentions towards development of biodegradable micro-particles to replace non-degradable micro-particles used in cosmetic products. In this regard, poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) micro-particles produced by a simple technique, electro spraying, is used as biodegradable micro-particles. To obtain the maximum efficiency, especially as a drug delivery system, these particles need to be fiber-free with spherical shape and have a uniform size distribution. This goal can be achieved by controlling variables such as polymer molecular weight, solvent type, polymer solution concentration, voltage, needle size, polymer solution feed rate and distance from needle tip to collector.

**Methods:** PLGA particles were electro sprayed considering four variables, including polymer solution concentration (at three levels), needle size (at two levels), voltage (at three levels), and polymer solution feed rate (at three levels). Then, electron scanning microscopic images were obtained from each sample to observe the morphology of particles and to study the effect of process variables on it. To understand the morphological behavior of the particles, the influence of each variable was investigated according to mechanisms involved in electro spraying process.

**Findings:** The four variables affecting droplet size, and consequently, Peclet number and droplet charge play important roles in mechanisms involved in electro spraying process and determining the morphology of the resultant particles. Thanks to the effects of these phenomena, spherical and fiber-free micro-particles with uniform size were obtained by electro spraying PLGA solutions at concentrations of 3% and 5%, using a 27 G needle at a feed rate of 0.3 mL/h and applying a voltage of 10 kV.

### Keywords:

micro-particles,  
poly(lactic-co-glycolic acid),  
electro spraying,  
morphology,  
cosmetic products

\*E-mail: [e\\_vatankhah@sbu.ac.ir](mailto:e_vatankhah@sbu.ac.ir)

### Please cite this article using:

Vatankhah E., The Shape and Size-uniformity Control of Biodegradable Poly(lactic-co-glycolic acid) Micro-Particles Produced by Electro spraying Method, *Iran. J. Polym. Sci. Technol. (Persian)*, **33**, 229-242, 2020.

# کنترل شکل، اندازه و یکنواختی میکروذرات زیست تخریب پذیر پلی (لاکتیک-*CO*-گلیکولیک اسید) تولید شده با روش الکتروافشانش

الهام وطن خواه\*

تهران، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده مهندسی فناوری های نوین، گروه سامانه های زیستی،

کد پستی ۱۹۸۳۹۶۹۴۱۱

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۱۸، پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۲۵

## چکیده

**فرضیه:** امروزه، به دلیل نگرانی روزافزون درباره مسئله آلودگی های زیست محیطی، توسعه میکروذرات زیست تخریب پذیر برای جایگزینی میکروذرات تخریب ناپذیر مصرفی در محصولات آرایشی-بهداشتی مورد توجه قرار گرفته است. از این رو، از میکروذرات پلی (لاکتیک-*CO*-گلیکولیک اسید) (PLGA) قابل تولید با روش ساده الکتروافشانش به عنوان میکروذرات زیست تخریب پذیر استفاده می شود. این میکروذرات برای داشتن حداکثر کارایی، به ویژه به عنوان سامانه رهایش دارو باید بدون لیف و کروی شکل و با توزیعی یکنواخت از اندازه ذرات باشند. این مهم با کنترل متغیرهایی همچون وزن مولکولی پلیمر، نوع حلال، غلظت محلول پلیمری، ولتاژ اعمال شده، اندازه سوزن، سرعت تغذیه محلول پلیمری و فاصله نوک سوزن تا جمع کننده دست یافتنی است.

**روش ها:** ذرات PLGA با روش الکتروافشانش و در نظر گرفتن چهار متغیر غلظت محلول پلیمری (در سه سطح)، اندازه سوزن (در دو سطح)، ولتاژ (در سه سطح) و سرعت تغذیه محلول پلیمری (در سه سطح) تولید شدند. سپس، با عکس های میکروسکوپ الکترونی پویشی حاصل از هر نمونه به منظور درک رفتار شکل شناسی ذرات، اثر هر یک از متغیرها با توجه به سازوکارهای حاکم بر فرایند الکتروافشانش مطالعه شد.

**یافته ها:** چهار متغیر موثر بر اندازه قطره و در نتیجه عدد Peclet و بار قطره نقش خود را در سازوکارهای حاکم بر الکترورسی ایفا می کنند و بر شکل شناسی ذرات حاصل اثر می گذارند. به دلیل اثرهای ناشی از این پدیده ها، میکروذرات کروی با اندازه یکنواخت و بدون لیف به کمک الکتروافشانش محلول های PLGA با غلظت ۳ و ۵٪ از سوزن ۲۷ G، با سرعت تغذیه ۰/۳ mL/h و اعمال ولتاژ ۱۰ kV به دست آمد.

## واژه های کلیدی

میکروذرات،

پلی (لاکتیک-*CO*-گلیکولیک اسید)،

الکتروافشانش،

شکل شناسی،

محصولات آرایشی-بهداشتی

## مقدمه

ذرات با ابعاد میکرومتری (میکروذرات) به طور گسترده در محصولات آرایشی-بهداشتی همچون اسکراب های صورت، پاک کننده ها و خمیردندان ها به کار گرفته می شوند. میکروذرات تجاری استفاده شده معمولاً از پلیمرهای سنتزی همچون پلی اتیلن، پلی استیرن و پلی اتیلن ترفتالات یا مواد غیر آلی همچون سیلیکات و هیدروکسی آپاتیت ساخته می شوند. استفاده از مواد تخریب ناپذیر در ساخت این میکروذرات و نحوه طراحی آن ها که با شست و شو وارد سامانه فاضلاب می شوند، دشواری جداسازی میکروذرات از پساب به دلیل اندازه کوچک آن ها، قابلیت این میکروذرات در جذب سطحی آلودگی های آلی پایدار موجود در محیط به دلیل سطح ویژه زیاد آن ها، خورده شدن توسط آبزیان و انباشتگی آن ها در چرخه غذایی آبزیان و در نتیجه تهدید اکوسیستم دریایی موجب ایجاد نگرانی های زیست محیطی در سال های اخیر شده است. به همین دلیل استفاده از میکروذرات تخریب ناپذیر در محصولات آرایشی-بهداشتی در برخی از کشورها ممنوع اعلام شده و توسعه میکروذرات زیست تخریب پذیر بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است [۱].

پلی (لاکتیک- CO- گلیکولیک اسید)، PLGA، پلیمری زیست سازگار و زیست تخریب پذیر بوده که مورد تأیید سازمان غذا و داروی ایالات متحده آمریکا (FDA) و آژانس دارویی اروپا (EMA) است. این پلیمر به طور گسترده در سامانه های رهایش دارو، داربست های مهندسی بافت و وسایل جراحی استفاده می شود [۲،۳]. افزون بر این، محصولات تخریب PLGA شامل لاکتیک اسید و گلیکولیک اسید از خانواده های آلفا-هیدروکسی اسیدها هستند که به دلیل لایه برداری از لایه شاخی پوست و در نتیجه کاهش چین و چروک پوست از جمله مواد آرایشی-بهداشتی مفید به شمار می آیند [۴].

برای تولید میکروذرات PLGA معمولاً از روش هایی همچون خشک کردن افشانه ای، ژل شدن یونی و امولسیون سازی استفاده می شود. الکتروافشانش از جمله روش های الکترو هیدرودینامیکی است که برای تولید میکروذرات استفاده می شود و در سال های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. روش های الکترو هیدرودینامیکی شامل الکتروریسی و الکتروافشانش روش های ساده و مقرون به صرفه هستند که قابلیت تولید به ترتیب الیاف و ذرات با ابعاد نانومتری تا میکرومتری را دارند. از سایر برتری های این روش ها، می توان به قابلیت بارگذاری انواع دارو در انواع الیاف یا ذرات پلیمری فقط در یک مرحله اشاره کرد. تجهیزات لازم برای الکتروریسی- الکتروافشانش در ساده ترین حالت، شامل منبع تغذیه با ولتاژ زیاد (۳۰-۵ kV)، پمپ تغذیه، سرنگ و جمع کننده مسطح یا سیلندر

چرخان است. مهم ترین عامل تعیین کننده در نوع رفتار سیال حین فرایند، مقدار درگیری زنجیرها و گرانیوی محلول پلیمری است که به وزن مولکولی پلیمر مصرفی و غلظت محلول پلیمری بستگی دارد [۵]. در فرایند الکتروافشانش، قطره نوک سرنگ به قطره های کوچک تر با ابعادی با مقیاس میکرو تا نانومتر شکسته می شود [۶]. نکته مهم در فرایندهای الکترو هیدرودینامیکی آن است که حین حرکت محلول پلیمری، که ممکن است دارای دارو نیز باشد، به سمت جمع کننده و ظرف ترشدن جت یا کوچک ترشدن ذرات و در نتیجه افزایش سطح ویژه آن ها، حلال به سرعت و به طور مؤثری خارج می شود، به نحوی که در صورت وجود دارو، زمان کافی برای جدایی فاز و تبلور دوباره دارو فراهم نیست و تشکیل محلول یا پراکنش جامد بی شکل امکان پذیر می شود. همچنین، ریزساختارهای حاصل به دلیل داشتن سطح ویژه زیاد، امکان رهایش و نفوذ دارو از ساختار را فراهم می کنند. استفاده از محلول های جامد یا پراکنش های جامد حاصل از نانوفناوری از جمله زمینه های پژوهشی در علم داروسازی است که با هدف بهبود زیست دسترس پذیری داروهای با قابلیت حل پذیری محدود در آب مورد توجه قرار گرفته است [۷-۹]. نانو یا میکروذرات حامل دارو در انواع تجویزهای دارویی شامل خوراکی، تزریقی، تنفسی و چشمی استفاده می شوند [۱۰].

استفاده از نانو یا میکروذرات PLGA حاصل از الکتروافشانش به عنوان سامانه رهایش دارو در سال های اخیر بسیار مورد توجه بوده است [۱۱-۱۵]. برای اینکه میکروذرات بتوانند حداکثر کارایی را داشته باشند، باید بدون لیف و کروی شکل با توزیع یکنواخت از اندازه ذرات باشند. بنابراین، از جمله چالش های پیش رو در تولید میکروذرات با روش الکتروافشانش، بهینه سازی فرایند برای تولید ذراتی کروی با توزیع اندازه باریک است. عامل هایی همچون وزن مولکولی پلیمر، نوع حلال، غلظت محلول پلیمری، ولتاژ اعمال شده، قطر سوزن (نازل)، سرعت تغذیه محلول پلیمری و فاصله نوک سوزن تا جمع کننده با اثر بر گرانیوی، کشش سطحی و رسانندگی الکتریکی محلول پلیمری و نیز بر نیروهای جاذبه و دافعه الکتروستاتیک شکل شناسی میکروذرات تولیدی را تعیین می کنند.

سازوکارهای حاکم بر فرایند الکتروریسی در مقاله های متعددی بررسی شدند [۱۶، ۱۷]. همچنین اثر عامل های فرایندی، ولتاژ اعمال شده، قطر سوزن (نازل)، سرعت تغذیه محلول پلیمری و فاصله نوک سوزن بر شکل شناسی ذرات حاصل از الکتروافشانش موضوع برخی از پژوهش ها بوده است [۲۰-۱۸]. باید توجه داشت، فرایند الکتروافشانش فرایند پیچیده ای است که اثرهای متقابل متغیرهای مختلف آن، دستیابی به نتیجه واحد را برای یافتن شرایطی که به تولید

### ارزیابی شکل شناسی میکروذرات الکتروافشانش شده

برای مشاهده شکل شناسی میکروذرات تولیدی و بررسی نحوه اثر متغیرهای فرایند بر آن، با استفاده از میکروسکوپ الکترونی پویشی (SEM) مدل SU3500 ساخت Hitachi ژاپن از هر نمونه تصویربرداری شد. سپس، قطر ذرات نمونه‌هایی که عکس میکروسکوپی الکترونی آن‌ها حاکی از تشکیل ذرات کروی و بدون الیاف بود، با نرم افزار ImageJ به دست آمد.

### تحلیل آماری

تحلیل آماری مربوط به میانگین قطر میکروذرات کروی تولید شده در شرایط مختلف با آزمون t مستقل در سطح اطمینان ۹۵٪ با نرم افزار S-PLUS انجام و میانگین نتایج همراه با انحراف استاندارد گزارش شد.

### نتایج و بحث

شکل‌های ۱ تا ۳ عکس‌های SEM ذرات تهیه شده از محلول‌های ۱، ۳ و ۵٪ با سرعت‌های تغذیه ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ mL/h و اعمال ولتاژ به ترتیب ۸، ۱۰ و ۱۲ kV را به سوزن ۲۰ G نشان می‌دهند.

شکل‌های ۴ تا ۶ عکس‌های SEM ذرات تهیه شده از محلول‌های ۱، ۳ و ۵٪ با سرعت‌های تغذیه ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ mL/h و اعمال ولتاژ به ترتیب ۸، ۱۰ و ۱۲ kV را به سوزن ۲۷ G نشان می‌دهند.

مقایسه شکل‌های ۱ تا ۶ نشان می‌دهد، با استفاده از محلول‌های با غلظت ۱٪ در هیچ یک از حالت‌ها، ذرات کروی با اندازه یکنواخت تشکیل نشدند و ذرات دارای ظاهری نایک‌نواخت و فروپاشیده هستند. با افزایش سرعت تغذیه محلول پلیمری، اندازه ذرات افزایش یافته است که این افزایش به ویژه در سرعت تغذیه ۰/۵ mL/h در تمام حالت‌ها (ولتاژها و قطرهای سوزن مختلف) شایان توجه است. با افزایش ولتاژ، ذرات کشیده شده و ذرات دارای زوائد تولید شدند. همچنین دیده می‌شود، با ثابت ماندن ولتاژ و سرعت تغذیه، ازدیاد قطر سوزن، افزایش اندازه ذرات را به همراه داشته است.

عکس‌های مربوط به ذرات تولید شده از محلول‌های با غلظت ۳٪ حاکی از آن است که اثر ولتاژ و سرعت تغذیه بر شکل شناسی این ذرات همچون اثر آن‌ها بر شکل شناسی ذرات تهیه شده از محلول‌های ۱٪ است. همچنین دیده شد، با استفاده از سوزن ۲۰ G، از ذرات تولید شده زوائد لیفمانندی خارج شدند و ذرات تولیدی همچنان نایک‌نواخت و فروپاشیده هستند (شکل‌های ۱ تا ۳). اما ذرات تولید شده با سوزن ۲۷ G (شکل‌های ۴ تا ۶)، حالت متراکمتری داشتند و در برخی

ذراتی کروی و یکنواخت منجر شود، دشوار می‌سازد. این شرایط بهینه ممکن است، از سامانه‌ای (محلول پلیمری) به سامانه دیگر متغیر باشد. اما بررسی اثر متغیرها بر فرایند الکتروافشانش با بررسی نقش آن‌ها در سازوکارهای درگیر در فرایند الکتروافشانش می‌تواند به چارچوب کلی منجر شود که بر این اساس، در هر سامانه الکتروریسی می‌توان سریع‌تر به شرایط بهینه دست یافت. با توجه به اینکه تاکنون بررسی نقش متغیرهای محلولی و فرایندی بر سازوکارهای مؤثر بر الکتروافشانش و در نتیجه شکل شناسی ذرات حاصل، کمتر مورد توجه بوده است، در پژوهش حاضر، اثر غلظت محلول پلیمری، ولتاژ، قطر سوزن و سرعت تغذیه محلول پلیمری بر شکل شناسی ذرات PLGA با توجه به سازوکارهای مؤثر بر فرایند الکتروافشانش و اثرگذار بر شکل، اندازه و یکنواختی ذرات بررسی شده است.

### تجربی

#### مواد

کوپلیمر پلی (لاکتیک-CO-گلیکولیک اسید)، PLGA، با نسبت لاکتید به گلیکولید ۷۵ به ۲۵ و وزن مولکولی ۱۰۷-۶۶ kDa از شرکت Sigma-Aldrich (کد P1941) و دی‌کلرومتان از شرکت Merck (کد ۱۰۶۰۵۰) خریداری شد.

#### دستگاه‌ها و روش‌ها

##### الکتروافشانش میکروذرات

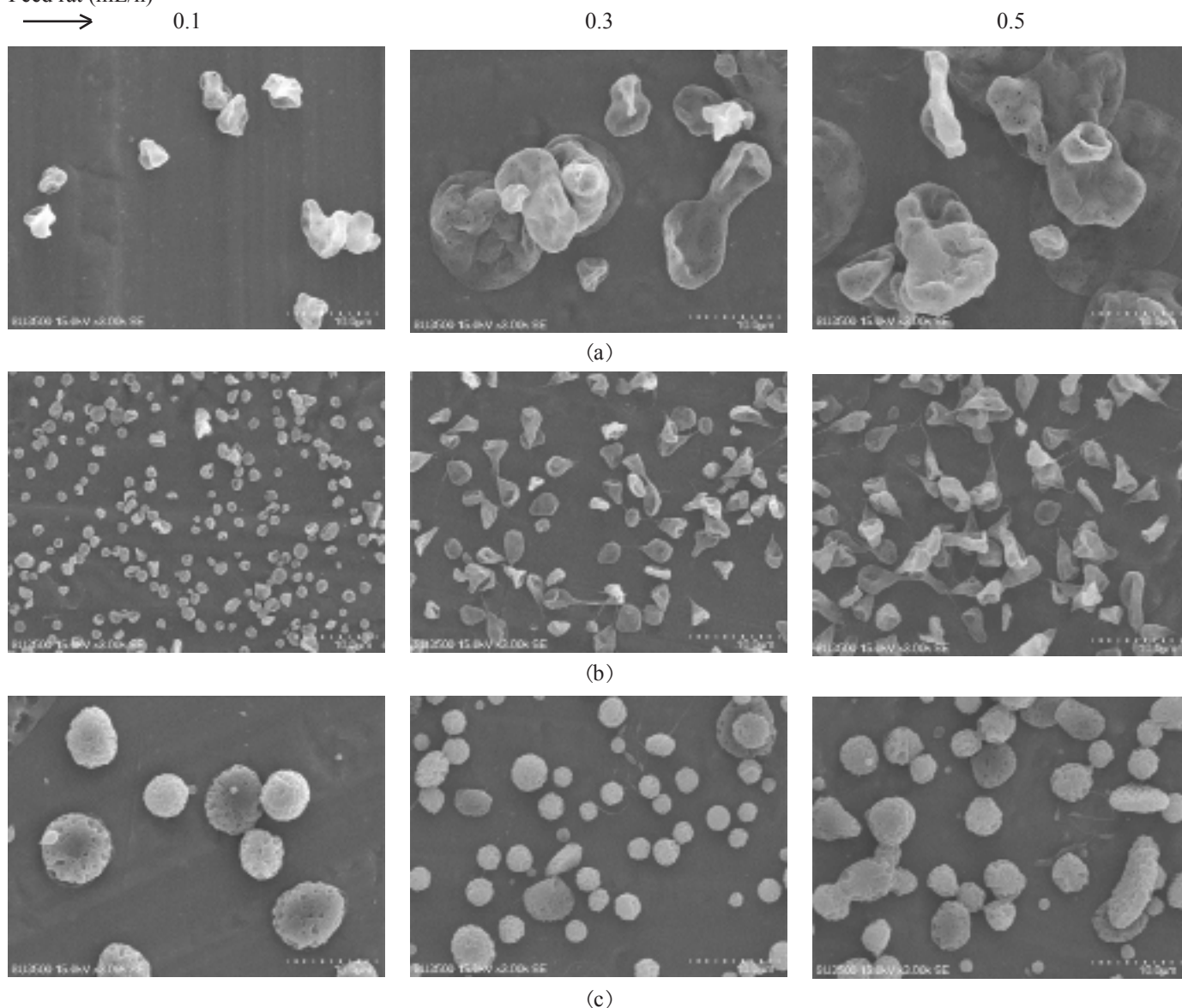
محلول‌های پلیمری با سه غلظت (وزنی-حجمی) ۱، ۳ و ۵٪ از حل پذیر PLGA در دی‌کلرومتان تهیه شدند و به مدت ۸ h تحت همزدن در دمای محیط قرار گرفتند. پس از این مدت، هر محلول در سرنگ ۱ mL بارگذاری شد. برای انجام فرایند الکتروافشانش با دستگاه الکتروریسی و الکتروافشانش ساخت شرکت ایرانی پارس نانوریس، از سوزن‌هایی با قطر داخلی ۰/۶ (۲۰ G) و ۰/۲۱ mm (۲۷ G)، ولتاژهای ۸، ۱۰ و ۱۲ kV و سرعت‌های تغذیه ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ mL/h استفاده شد.

با توجه به تعداد متغیرها (چهار متغیر) و تعداد سطح‌های هر یک (قطر سوزن در دو سطح و سایر متغیرها در سه سطح)، در مجموع ۵۴ نمونه با روش الکتروافشانش تولید شد. هر یک از نمونه‌ها روی جمع کننده ساکن فلزی جمع آوری شد که سطح آن با فویل آلومینیمی پوشانده شده بود. فاصله میان نوک سوزن تا سطح جمع کننده هنگام تولید تمام نمونه‌ها ۱۰ cm در نظر گرفته شد.

کمتر شد و این موضوع هنگام استفاده از ولتاژ ۱۲ kV نمایان‌تر بود. همچنین ذرات تولیدشده دارای سطحی متخلخل بودند. با افزایش غلظت محلول پلیمری به ۵٪ تولید ذراتی کرووی و متراکم با سطح‌های متخلخل در تمام حالت‌ها دیده می‌شود (شکل‌های ۱ تا ۶). همان‌طور که شکل‌های ۱ و ۴ نشان می‌دهد، هنگام استفاده از ولتاژ کم (۸ kV) اندازه ذرات یکنواخت نیست. اما، با افزایش ولتاژ اندازه ذرات یکنواخت‌تر شده است. البته در ولتاژهای ۱۰ و ۱۲ kV نیز

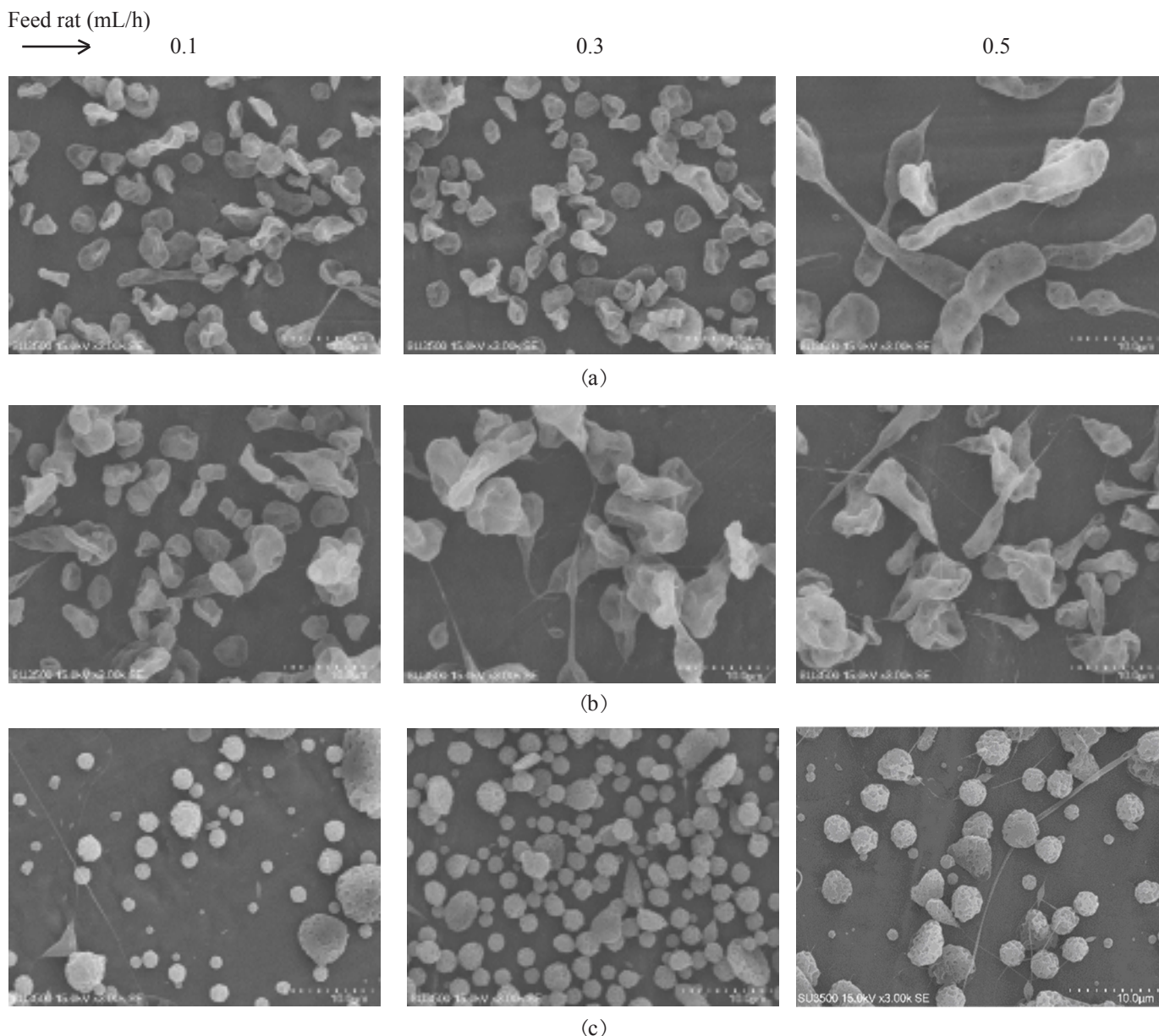
حالت‌ها ذرات کرووی تولید شدند. شکل‌های ۴ تا ۶ نشان می‌دهند، هنگام استفاده از سوزن ۲۷ G، سرعت تغذیه محلول پلیمری نه فقط بر اندازه ذرات که بر شکل‌شناسی آن‌ها نیز اثرگذار است. با افزایش سرعت تغذیه محلول پلیمری از ۰/۱ mL/h به ۰/۳ mL/h، وجود الیاف در میان ذرات کاهش یافته به طوری که در سرعت تغذیه ۰/۳ mL/h، ذرات تقریباً کرووی با اندازه یکنواخت تشکیل شدند. اما، با افزایش سرعت تغذیه محلول پلیمری، یکنواختی و کرووی بودن ذرات

Feed rat (mL/h)



شکل ۱- عکس‌های SEM ذرات الکتروافشان شده با سوزن ۲۰ G در ولتاژ ۸ kV و سرعت‌های تغذیه ۰/۱، ۰/۳ و ۰/۵ mL/h به ترتیب از چپ به راست از محلول PLGA با غلظت‌های مختلف: (a) ۱٪، (b) ۳٪ و (c) ۵٪.

Fig. 1. SEM images of electrospayed particles using a 20 G needle at voltage of 8 kV and feed rates of 0.1, 0.3 and 0.5 mL/h from left to right respectively, from PLGA solutions with different concentrations: (a) 1%, (b) 3%, and (c) 5%.



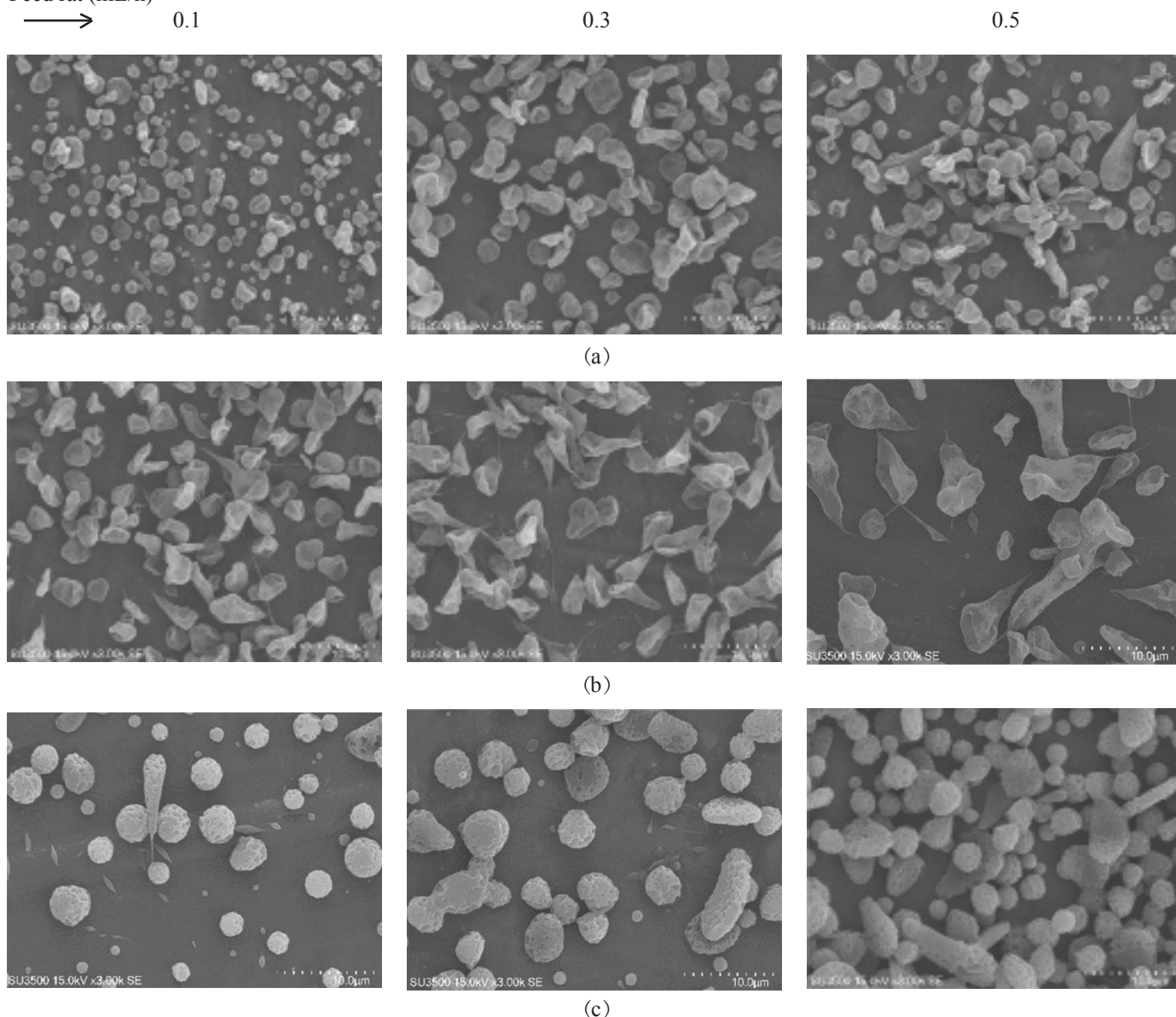
شکل ۲- عکس های SEM ذرات الکتروافشان شده با سوزن 20 G در ولتاژ 10 kV و سرعت های تغذیه 0.1، 0.3، و 0.5 mL/h به ترتیب از چپ به راست از محلول PLGA با غلظت های مختلف: (a) 1٪، (b) 3٪، و (c) 5٪.

Fig. 2. SEM images of electrospayed particles using a 20 G needle at voltage of 10 kV and feed rates of 0.1, 0.3 and 0.5 mL/h from left to right respectively, from PLGA solutions with different concentrations: (a) 1%, (b) 3%, and (c) 5%.

چند سازوکار حین فرایند الکتروافشان بر اندازه و شکل شناسی ذرات الکتروافشان شده اثرگذار هستند. از یک سو، رقابت میان سرعت تبخیر حلال از سطح قطره و ضریب نفوذ پلیمر در محلول قطره سبب شکل گیری ذرات توخالی فروپاشیده یا ذرات متراکم و صلب با سطح صاف یا ناهموار می شود [۱۶]. طبق این سازوکار در مسیر رسیدن ذرات به جمع کننده، با خروج حلال از سطح قطره ها، سطح دچار جمع شدگی می شود و غلظت پلیمر در نزدیکی سطح

هنگام تغذیه محلول پلیمری با سرعت 0.1 mL/h از سوزن 20 G نایکنواختی در اندازه ذرات دیده می شود و هنگام تغذیه محلول با همین سرعت از سوزن 27 G، ذرات به همراه الیاف تولید شدند. درک چرایی مشاهداتی که به آن ها اشاره شد، مستلزم این است که اثر عامل هایی همچون غلظت محلول پلیمری، ولتاژ، قطر سوزن و سرعت تغذیه محلول پلیمری بر شکل شناسی ذرات با توجه به سازوکارهای حاکم بر فرایند الکتروافشان بررسی شود.

Feed rat (mL/h)



شکل ۳- عکس‌های SEM ذرات الکتروافشان شده با استفاده از سوزن 20 G در ولتاژ 12 kV و سرعت‌های تغذیه 0.1، 0.3 و 0.5 mL/h و به ترتیب از چپ به راست از محلول PLGA با غلظت‌های مختلف: (a) 1٪، (b) 3٪ و (c) 5٪.

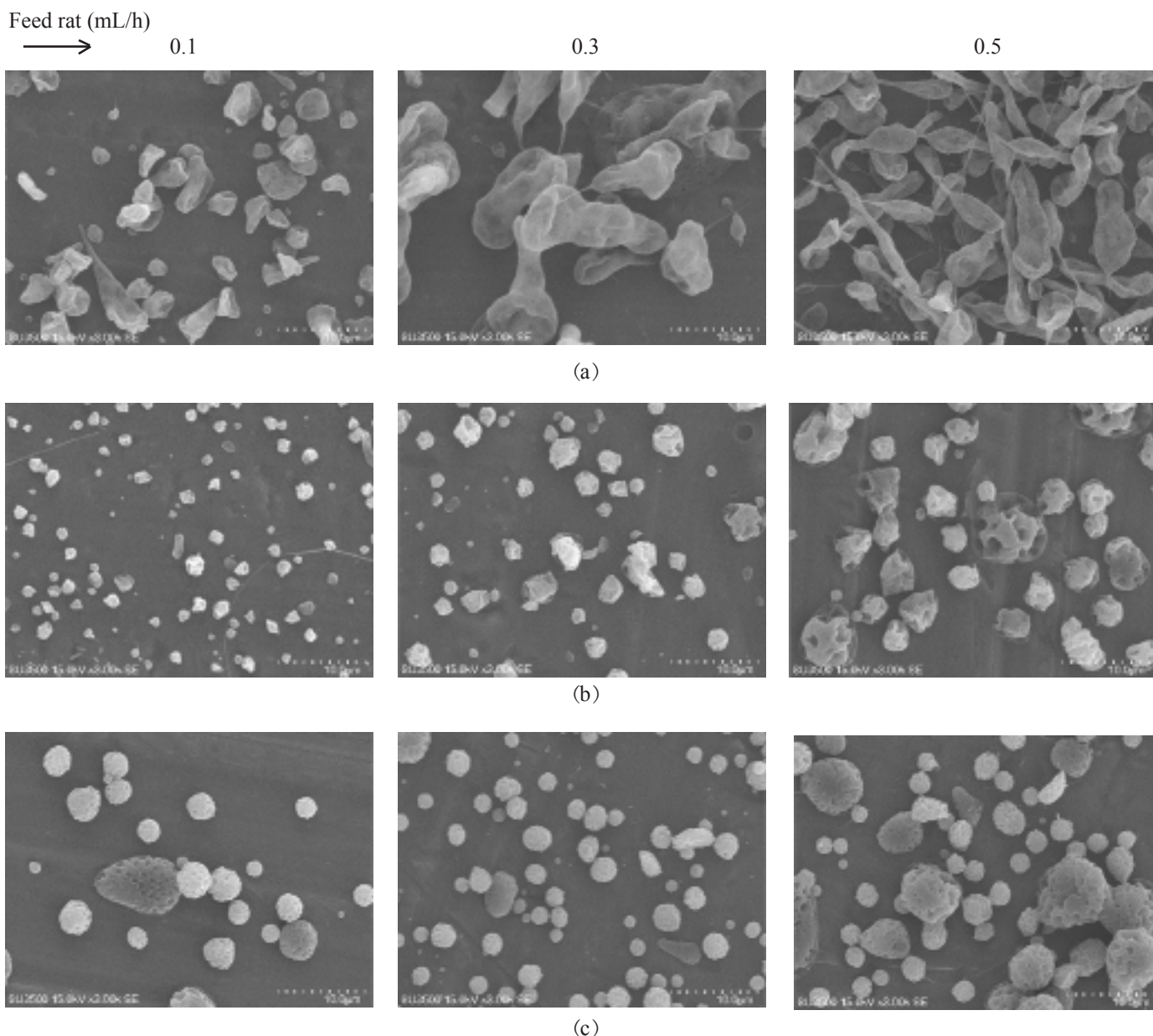
Fig. 3. SEM images of electrospayed particles using a 20 G needle at voltage of 12 kV and feed rates of 0.1, 0.3 and 0.5 mL/h from left to right respectively, from PLGA solutions with different concentrations: (a) 1%, (b) 3%, and (c) 5%.

در معادله‌های (1) و (2)،  $\frac{\partial r_d}{\partial t}$  سرعت جمع‌شدگی قطره به دلیل تبخیر حلال است،  $r_d$  و  $d_d$  به ترتیب شعاع و قطر قطره،  $D_{AB}$  ضریب نفوذ پلیمر داخل قطره و  $Q$  سرعت تغذیه محلول پلیمری است. با افزایش عدد Peclet یعنی با بزرگ‌شدن قطره یا بیشتر بودن سرعت خروج حلال از سطح در مقایسه با سرعت نفوذ پلیمر، در اثر خروج حلال غلظت پلیمر در نزدیکی سطح قطره به تدریج افزایش می‌یابد تا زمانی که پوسته نازکی از پلیمر جامد در سطح قطره شکل

افزایش می‌یابد. بسته به نسبت میان سرعت تبخیر حلال و سرعت نفوذ پلیمر در داخل قطره که با عدد Peclet نیز مشخص می‌شود، رویدادهای متفاوتی ممکن است، اتفاق بیفتند:

$$P_e = \frac{\partial r_d}{\partial t} \cdot r_d \cdot D_{AB} \quad (1)$$

$$d_c = Q^{1/2} \quad (2)$$



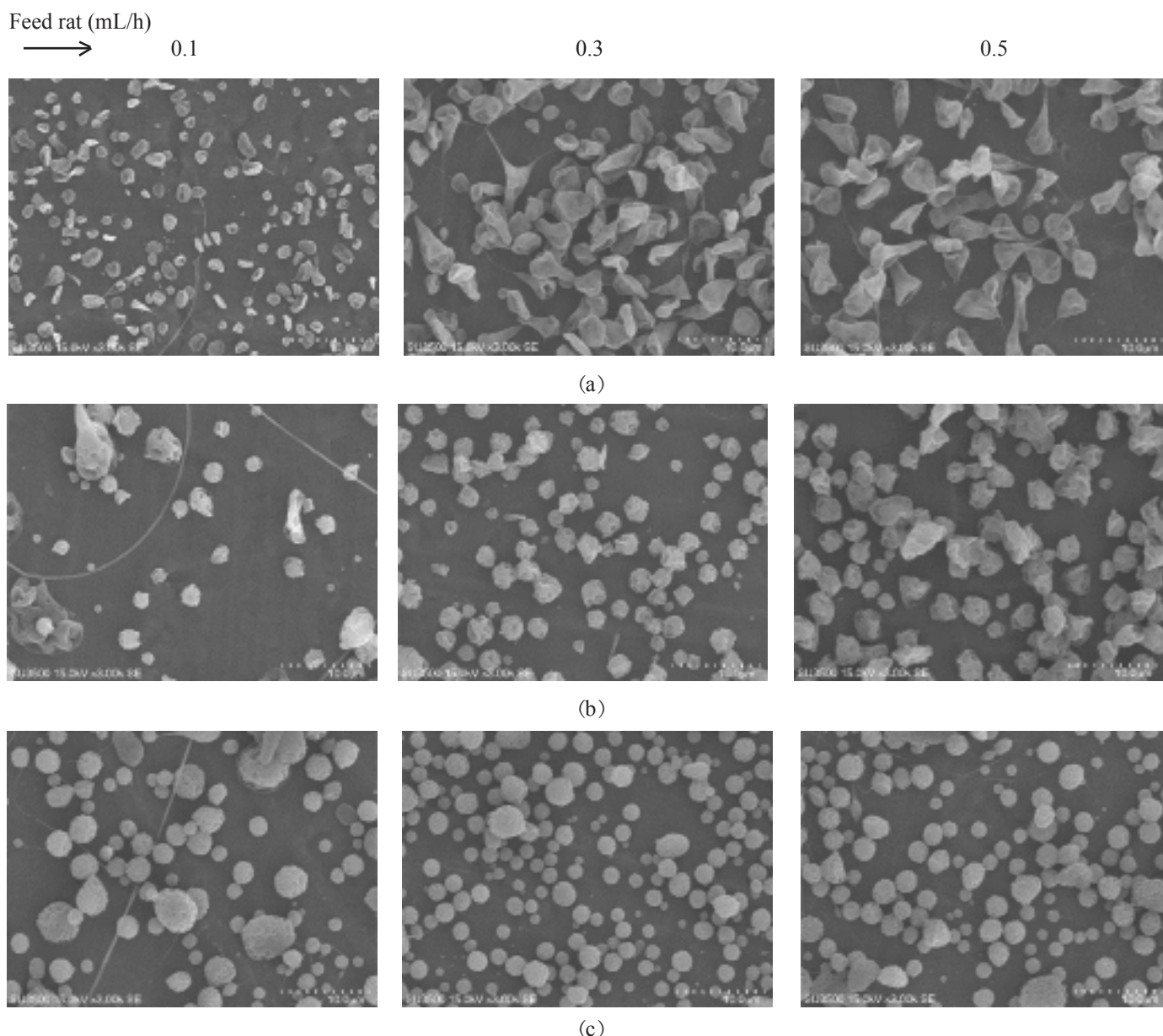
شکل ۴- عکس های SEM ذرات الکتروافشان شده با سوزن ۲۷ G در ولتاژ ۸ kV و سرعت های تغذیه ۰/۱، ۰/۳، و ۰/۵ mL/h به ترتیب از چپ به راست از محلول PLGA با غلظت های مختلف: (a) ۱٪، (b) ۳٪، (c) ۵٪.

Fig. 4. SEM images of electrospayed particles using a 27 G needle at voltage of 8 kV and feed rates of 0.1, 0.3 and 0.5 mL/h from left to right respectively, from PLGA solutions with different concentrations: (a) 1%, (b) 3%, and (c) 5%.

ذرات، سطحی کنگره ای پدید می آید. اگر سرعت نفوذ پلیمر سریع باشد، پلیمر می تواند هم زمان با ایجاد جمع شدگی، قطره را دوباره همگن سازد و ذره ای با تخلخل کمتر تشکیل می شود که استحکام مکانیکی زیادی را در داخل ذره به همراه دارد. بنابراین، ذره هیچ جمع شدگی یا فروپاشی را متحمل نمی شود و سطحی صاف و هموار تشکیل می شود [۱۶، ۱۸]. بنابراین هر عاملی که به کاهش عدد Peclet کمک کند، می تواند از تولید ذرات فروپاشیده یا مقعر از دو طرف

می گیرد. با خروج بیشتر حلال، به ضخامت این پوسته افزوده می شود تا در نهایت قطره ای توخالی شکل می گیرد که با فروپاشی، ذره ای با شکلی مقعر از دو طرف تشکیل می شود. اگر سرعت نفوذ پلیمر اندکی افزایش یابد، زنجیرهای پلیمری بیشتری به نواحی کم غلظت نزدیک مرکز قطره نفوذ می کنند و به جای تشکیل قطره توخالی، قطره متخلخلی تشکیل می شود. یکپارچگی مکانیکی بهتر در مرکز ذره مانع از فروپاشی پوسته سطحی می شود و به دلیل جمع شدگی سطح



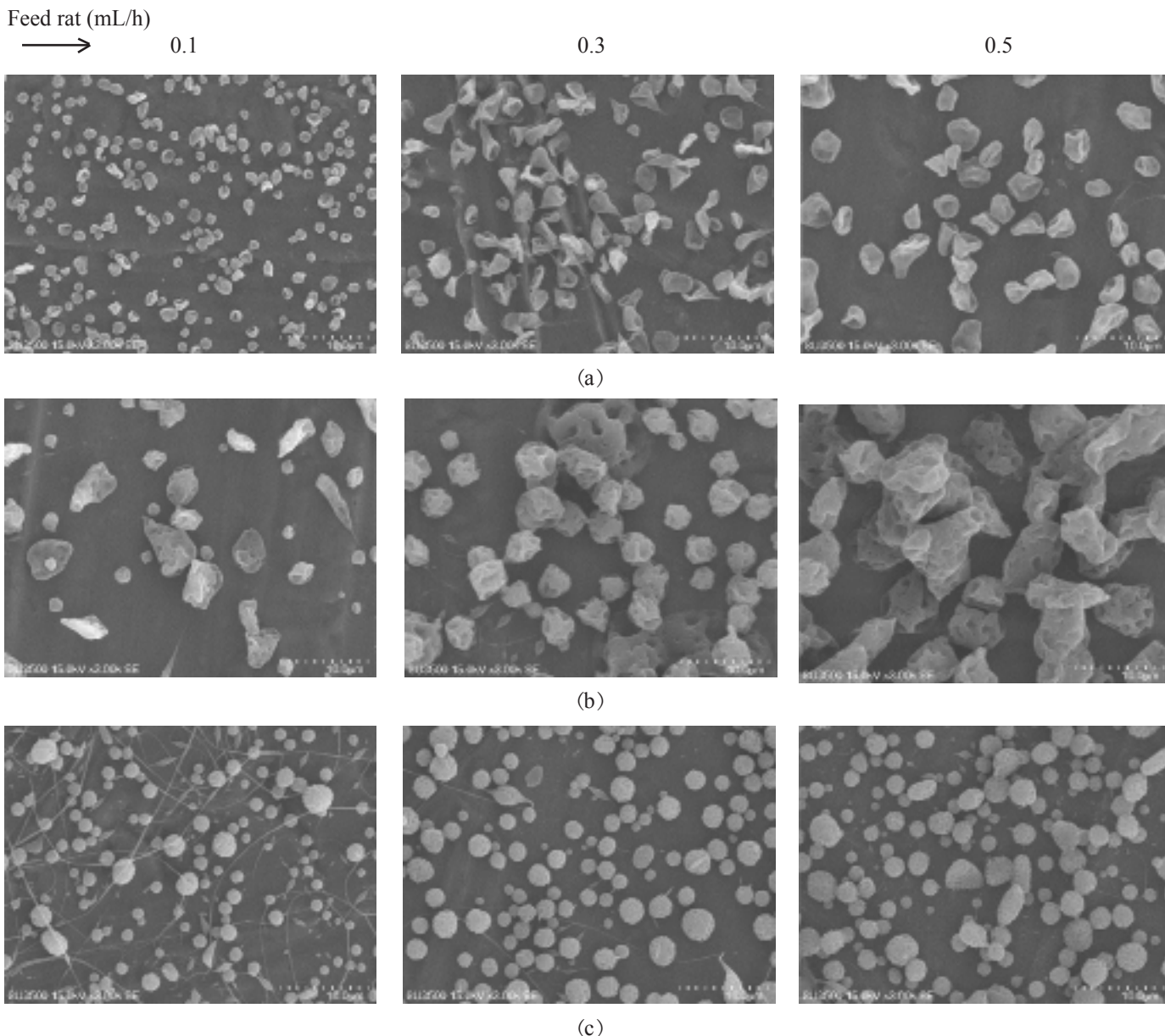


شکل ۵- عکس‌های SEM ذرات الکتروافشان شده با سوزن 27 G در ولتاژ 10 kV و سرعت‌های تغذیه 0.1، 0.3 و 0.5 mL/h به ترتیب از چپ به راست از محلول PLGA با غلظت‌های مختلف: (a) 1٪، (b) 3٪ و (c) 5٪.

Fig. 5. SEM images of electrospayed particles using a 27 G needle at voltage of 10 kV and feed rates of 0.1, 0.3 and 0.5 mL/h from left to right respectively, from PLGA solutions with different concentrations: (a) 1%, (b) 3%, and (c) 5%.

زنجیره‌های پلیمری و شکافت کولن اندازه و شکل ذرات متراکم و صلب را کنترل می‌کند [۱۷]. شکافت کولن فرایندی که طی آن، از قطره‌ای باردار، ابری از قطره‌های کوچک‌تر اما با بار بسیار زیاد خارج می‌شود، زمانی رخ می‌دهد که قطره باردار به حد رالی می‌رسد، یعنی حدی که قطره نمی‌تواند بار بیشتر از آن مقدار را حمل کند. حد رالی از موازنه میان نیروی الکتروستاتیک و کشش سطحی تعیین می‌شود [۱۷]. بنابراین، هر عاملی که بر کشش سطحی و چگالی بار سطحی

جلوگیری کند و به تولید ذراتی با تخلخل یا سطح کنگره‌ای کمتر منجر شود [۱۸]. گفتنی است، با ثابت ماندن تمام عامل‌ها، اگر غلظت پلیمر کاهش یابد، با خروج حلال فقط پوسته نازک تشکیل شده و هسته ضعیف ذره فروپاشیده می‌شود. با افزایش غلظت و افزایش استحکام هسته، ذرات تقریباً کروی با سطحی زبر و کنگره‌ای و در نهایت ذراتی کروی با تخلخل کمتر به دست می‌آیند [۲۱]. از سوی دیگر، مطابق با سازوکار دیگری، رقابت میان درهم‌رفتگی



شکل ۶- عکس‌های SEM ذرات الکتروافشان شده با سوزن ۲۷ G در ولتاژ ۱۲ kV و سرعت‌های تغذیه ۰/۱، ۰/۳، و ۰/۵ mL/h به ترتیب از چپ به راست از محلول PLGA با غلظت‌های مختلف: (a) ۱٪، (b) ۳٪، و (c) ۵٪.

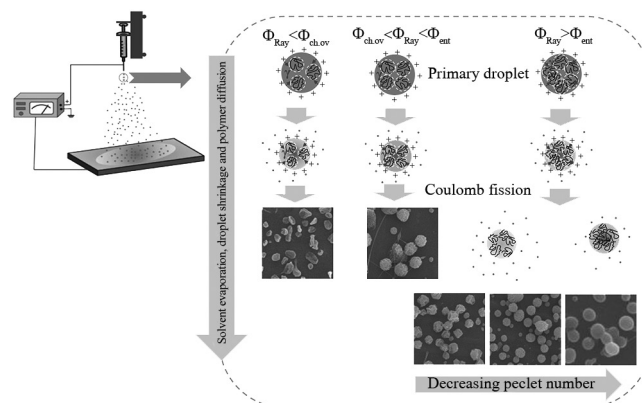
Fig. 6. SEM images of electrospayed particles using a 27 G needle at voltage of 12 kV and feed rates of 0.1, 0.3 and 0.5 mL/h from left to right respectively, from PLGA solutions with different concentrations: (a) 1%, (b) 3%, and (c) 5%. Otat volorendae

که زنجیره‌های پلیمری فقط دارای هم‌پوشانی بایکدیگر هستند ( $\Phi_{ch.ov}$ ) یعنی فاصله متوسط میان زنجیره‌ها نزدیک به اندازه آن‌هاست و در مقایسه با کسر حجمی پلیمر هنگامی که زنجیره‌های پلیمری درهم‌رفته می‌شوند و شبکه درهم‌رفته‌ای از زنجیره‌های پلیمری تشکیل می‌دهند ( $\Phi_{ent}$ ) اگر  $(\Phi_{ch.ov} < \Phi_{ent})$ ، نیز می‌تواند موجب رویدادهای مختلفی شود. اگر هنگام رسیدن قطره به حد رالی، قطره دارای کسر حجمی کمتر از  $\Phi_{ch.ov}$  باشد ( $\Phi_{Ray} < \Phi_{ch.ov}$ )، یعنی همچنان رقت کافی برای رفتار

قطره‌ها اثر بگذارد، در تعیین حد رالی مشارکت خواهد داشت. در حقیقت، ترتیب و اهمیت نسبی شکافت کولن و درهم‌رفتگی زنجیره‌های پلیمری اندازه و شکل ذرات را تعیین می‌کند که این پدیده با کسر حجمی پلیمر ( $\phi$ ) کنترل می‌شود. کسر حجمی پلیمر در قطره‌ها متأثر از وزن مولکولی پلیمر، غلظت محلول پلیمری و سرعت تغذیه محلول پلیمری است [۶، ۱۷]. کسر حجمی پلیمر در قطره هنگام رسیدن به حد رالی ( $\Phi_{Ray}$ ) در مقایسه با کسر حجمی پلیمر هنگامی

باشد، به همین حالت منجمد می‌شود [۱۷]. شکل ۷، سازوکارهای حاکم بر فرایند الکتروافشانش را نشان می‌دهد. بنابراین، هر عاملی که شکافت کولن را به تأخیر اندازد و درهم‌رفتنی کافی زنجیره‌های پلیمری را سرعت ببخشد، تشکیل ذرات کروی با توزیع اندازه یکنواخت را آسان می‌کند. ویژگی‌های محلول پلیمری شامل وزن مولکولی پلیمر و غلظت محلول پلیمری و در نتیجه گرانیوی، کشش سطحی، رسانندگی الکتریکی و ثابت دی‌الکتریک محلول و دمای جوش، فشار بخار، گرمای نهان تبخیر و گرمای ویژه حلال نقش مهمی در سازوکارهای گفته شده ایفا می‌کنند. Prabhakaran و همکاران [۲۲] دی‌کلرومتان را به عنوان حلالی مناسب برای الکتروافشانش کردن میکروذرات PLGA پیشنهاد دادند. دلیل این پیشنهاد باید ناشی از رسانندگی الکتریکی کم دی‌کلرومتان باشد که کاهش چگالی بار سطحی و در پی آن به تأخیر انداختن شکافت کولن را به همراه دارد [۲۱]. به همین دلیل در این مطالعه، از دی‌کلرومتان در تهیه تمام نمونه‌ها استفاده شد و وزن مولکولی PLGA استفاده شده نیز ثابت در نظر گرفته شد. در نتیجه اثرهای ناشی از محلول به غلظت محلول پلیمری محدود شد. عامل‌های فرایندی همچون ولتاژ، قطر سوزن و سرعت تغذیه محلول پلیمری با اثر مستقیم یا غیرمستقیم بر اندازه قطره‌ها و چگالی بار سطحی، در سازوکارهای نام‌برده شرکت می‌کنند و بر شکل‌شناسی ذرات حاصل اثرگذارند.

در ذرات الکتروافشانش شده از محلول PLGA با غلظت ۱٪، کسر حجمی پلیمر کم است و طی فرایند تبخیر حلال به دلیل نبود زنجیره‌های پلیمری کافی، درهم‌رفتنی زنجیره‌های پلیمری و حتی هم‌پوشانی آن‌ها پیش از حد رالی نمی‌تواند رخ دهد. به همین دلیل مطابق انتظار، ذراتی فروپاشیده و نایکنواخت تشکیل شدند. افزون بر این در حالت مزبور، ذرات به حالت تر به جمع‌کننده برخورد کرده و ذراتی با شکل‌های مختلف به دست آمده است. با افزایش غلظت محلول پلیمری از ۱٪ به ۵٪، به دلیل انتقال محلول از حالت بدون درهم‌رفتنی که مولکول‌های PLGA دور از یکدیگر قرار گرفته‌اند، به حالت درهم‌رفته، شکل‌شناسی میکروذرات به تدریج از ذرات فروپاشیده به ذرات کروی تغییر کرده است [۲۳]. ذرات الکتروافشانش شده از محلول ۳٪ با استفاده از سوزن ۲۰ G همچنان فروپاشیده هستند که احتمالاً به دلیل نفوذ ناکافی زنجیره‌های پلیمری به دلیل بزرگ بودن قطره‌ها و در نتیجه بزرگ بودن عدد Peclet است. همچنین، در برخی حالت‌ها دنباله‌های لیفی در ذرات دیده می‌شود. اما ذرات الکتروافشانش شده از محلول ۳٪ با استفاده از سوزن ۲۷ G به دلیل نفوذ زیادتر زنجیره‌های پلیمری به مرکز لیف، بیشتر کروی



شکل ۷- طرحی از اثر سازوکارهای درگیر در فرایند الکتروافشانش بر شکل‌شناسی ذرات.

Fig. 7. Schematic illustration of the morphology of particles as a result of the mechanisms involved in electro spraying process.

مشابه مایع را دارد و متحمل شکافت کولن شده و قطره‌های کوچک اما دارای بار زیاد از قطره والد تولید می‌شوند این موضوع موجب پهن شدن توزیع اندازه ذرات شده و شکل ذرات شبه‌کروی می‌شود. البته به دلیل کم بودن غلظت محلول پلیمری و بیشتر بودن حجم حلال، ممکن است که پیش از رسیدن به جمع‌کننده، تمام حلال تبخیر نشود و ذرات کاملاً خشک نشده و در نتیجه به حالت تر به جمع‌کننده برخورد کنند. این نیز موجب تغییر شکل ذرات می‌شود و ذراتی با شکل‌های نایکنواخت و پهن شده به دست می‌آید [۱۸]. این پدیده با افزایش ولتاژ نیز دیده می‌شود که با افزایش جاذبه الکتروستاتیک و شتاب حرکت ذرات به سمت جمع‌کننده همراه است و موجب می‌شود. ذرات زمان کمتری برای خروج حلال داشته باشند. اگر پیش از رسیدن قطره به حد رالی، زنجیره‌های پلیمری بتوانند به اندازه کافی درهم‌روی داشته باشند و شبکه درهم‌رفته‌ای را تشکیل دهند ( $\Phi_{Ray} > \Phi_{ent}$ )، قطره در برابر از هم گسیختگی ناشی از شکافت کولن مقاوم است و ذرات کروی با اندازه یکنواخت به دست می‌آیند که شکل سطح ذرات بسته به نسبت سرعت تبخیر حلال به نفوذ پلیمر مطابق یکی از دو حالت دوم و سوم سازوکار اول یعنی سطح کنگره‌ای و ناهموار یا سطح صاف و هموار خواهد بود.

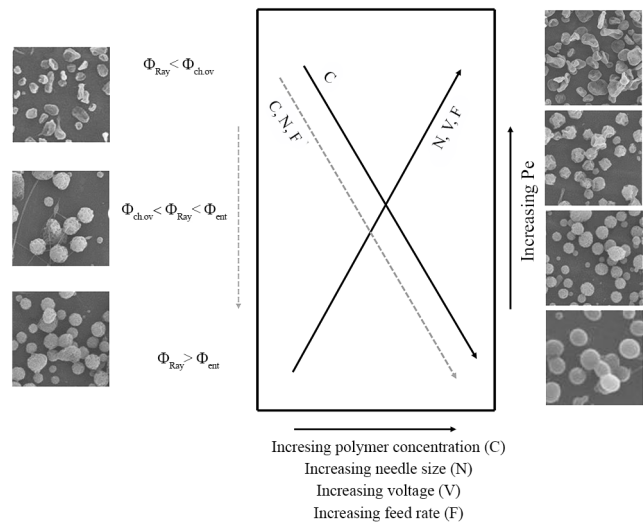
رویداد سوم مربوط به زمانی است که  $\Phi_{ch,ov} < \Phi_{Ray} < \Phi_{ent}$  رخ می‌دهد. در این شرایط، شبکه نسبتاً درهم‌رفته پلیمری به اندازه‌ای قوی است که یکپارچگی قطره حفظ می‌شود و هم‌زمان به اندازه‌ای ضعیف است که نمی‌تواند مانع از تغییر شکل ناشی از کشش حین فرایند شکافت کولن شود. در نتیجه، ذرات تغییر شکل می‌یابند و لیف نازک و بلند بارداری از ذرات خارج می‌شود که اگر تبخیر حلال رو به اتمام

سو چگالی بار سطحی افزایش می یابد و رسیدن به حد رالی سرعت می یابد. از سوی دیگر، به دلیل نیروی جاذبه الکتروستاتیک قوی تر میان سوزن و جمع کننده، قطره بزرگ تری سر سوزن پدید می آید که افزایش سطح جانبی قطره افزایش عدد Peclet را به همراه دارد. همچنین، موجب کاهش چگالی بار سطحی می شود و حد رالی را به تأخیر می اندازد. به همین دلیل اگر الکترورسیسی با ولتاژ زیاد و سرعت تغذیه کم انجام شده و از سوزن با قطر کمتر استفاده شود، با توجه به غالب بودن عامل های که حد رالی را سرعت می بخشند، احتمال برقراری شرایط  $\Phi_{ov} < \Phi_{Ray} < \Phi_{ent}$  و تشکیل لیاف بیشتر می شود. به همین دلیل میان ذرات الکتروافشان شده از محلول ۵٪ با ولتاژ ۱۲ kV، بیشترین لیاف در نمونه ای دیده شد که از سوزن ۲۷ G با سرعت ۰/۱ mL/h تغذیه شد. افزون بر این دیده شد، افزایش سرعت تغذیه به مقدار ۰/۵ mL/h موجب تشکیل میکروذرات با شکل های نامنظم شده است که این ذرات برای کاربردهای رهایش دارو مناسب نیستند. زیرا فقط میکروذرات یکنواخت قابلیت تخریب یکنواخت و رهایش قابل اطمینان دارو را دارند [۲۳]. چنین بی نظمی هایی در میکروذرات الکتروافشان شده با ولتاژ ۸ kV حتی در سرعت های تغذیه ۰/۱ و ۰/۳ mL/h نیز دیده شد. بنابراین، ولتاژ ۱۰ kV را می توان به عنوان ولتاژ بهینه در نظر گرفت. شکل ۸، اثر افزایش غلظت، قطر داخلی سوزن، ولتاژ و سرعت تغذیه بر عدد Peclet و کسر حجمی پلیمر در قطره را هنگام رسیدن به حد رالی نشان می دهد.

با توجه به شکل ۸ می توان دریافت، درحالی که افزایش عامل هایی همچون قطر داخلی سوزن و سرعت تغذیه با افزایش احتمال برقراری شرایط  $\Phi_{Ray} > \Phi_{ent}$  می تواند تولید ذرات کروی با اندازه یکنواخت را آسان کند، اما به دلیل افزایش هم زمان عدد Peclet، تولید ذرات متراکم ممکن است، کاهش یابد. همچنین دیده می شود، افزایش غلظت پلیمری طبق هر دو سازوکار مطلوب است و به تشکیل ذرات کروی و یکنواخت کمک می کند. براساس نتایج که تأییدکننده نظریه های مطرح شده هستند، بهترین ذرات از نظر یکنواختی و کروی بودن از الکتروافشان محلول های PLGA با غلظت ۳ و ۵٪ با اعمال

جدول ۱- اندازه میکروذرات الکتروافشان شده از محلول های ۳ و ۵٪ PLGA با سوزن ۲۷ G، در ولتاژ ۱۰ kV و سرعت تغذیه ۰/۳ mL/h. Table 1. The size of micro-particles electrospayed from 3% and 5% PLGA solutions using a 27 G needle at voltage of 10 kV and feed rate of 0.3 mL/h.

Microparticle size ( $\mu\text{m}$ )	5% PLGA solution	3% PLGA solution
	1.75±0.40	1.74±0.31



شکل ۸- طرحی از اثر غلظت پلیمر، اندازه سوزن، ولتاژ و سرعت تغذیه در سازوکارهای حاکم بر فرایند الکتروافشان (اثر دوگانه ولتاژ بر کسر حجمی پلیمر در قطره هنگام رسیدن به حد رالی نشان داده نشده است).

Fig. 8. Schematic diagram illustrating the effect of polymer concentration, needle size, voltage and feed rate in mechanisms involved in electrospaying process (the competing effects of voltage on polymer volume fraction in a droplet at the Rayleigh limit in not shown).

هستند. البته با کاهش سرعت تغذیه به ۰/۱ mL/h همچنان وجود لیاف قابل مشاهده است. با الکتروافشان محلول ۵٪ با استفاده از سوزن های ۲۰ G و ۲۷ G، میکروذرات متراکم حاصل شده است که تأییدکننده خشک شدن کامل ذرات پیش از رسیدن به جمع کننده و درمرفتگی کافی زنجیرها پیش از رسیدن ذرات به حد رالی است. اما در برخی موارد، میکروذرات متراکم کاملاً کروی و بدون لیف نیستند. این پدیده همان طور که بیان شد، به دلیل ترتیب و اهمیت نسبی شکافت کولن و درمرفتگی زنجیرهای پلیمری است که با کسر حجمی پلیمر ( $\Phi$ ) کنترل می شود. عکس های ۱ تا ۶ نشان می دهد، با کاهش سرعت تغذیه به ۰/۱ mL/h هنگام الکتروافشان محلول ۳٪ از سوزن ۲۷ G و نیز محلول ۵٪ از سوزن های ۲۰ G و ۲۷ G شرایط  $\Phi_{ov} < \Phi_{Ray} < \Phi_{ent}$  رخ داده و میکروذرات کشیده شده یا دارای لیاف شکل گرفته اند. زیرا با کاهش سرعت تغذیه، قطره های شکل گرفته کوچک تر هستند و در نتیجه چگالی بار سطحی آن ها افزایش می یابد و قطره ها در زمان کوتاه تری به حد رالی می رسند. به همین ترتیب، با کاهش قطر سوزن نیز اندازه قطره ها کاهش یافته و رسیدن به حد رالی سرعت می یابد. با افزایش ولتاژ، دو اثر متضاد روی می دهد. از یک

برای داشتن حداکثر کارایی لازم است، این میکروذرات کروی، دارای اندازه یکنواخت و بدون عیب باشند که دستیابی به این ویژگی‌ها مستلزم درک کامل متغیرهای فرایند و سازوکارهای حاکم بر فرایند الکتروافشانش است. از این رو در مطالعه حاضر، چگونگی اثر متغیرهای غلظت محلول پلیمری، ولتاژ، قطر سوزن و سرعت تغذیه محلول پلیمری بر سازوکارهای مؤثر بر فرایند الکتروافشانش و در نتیجه بر شکل‌شناسی ذرات بررسی شد. نتایج نشان داد، با استفاده از محلول‌های ۳ و ۵٪ و اعمال ولتاژ ۱۰ kV به سوزن ۲۷ G و تنظیم سرعت تغذیه روی ۰/۳ mL/h می‌توان به میکروذرات با ویژگی‌های مطلوب دست یافت. همچنین دیده شد، میکروذرات حاصل از الکتروافشانش محلول با غلظت ۳٪ دارای تخلخل و زبری سطح بیشتری در مقایسه با میکروذرات حاصل از الکتروافشانش محلول با غلظت ۵٪ بودند.

#### قدردانی

از حمایت مالی بنیاد ملی نخبگان، مساعدت مجموعه آزمایشگاه‌های پردیس زیرآب دانشگاه شهید بهشتی و خانم دکتر شهناز رضوی برای اهدای PLGA استفاده‌شده در این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

#### مراجع

- Nam H.C. and Park W.H., Eco-friendly Poly(lactic acid) Microbeads for Cosmetics via Melt Electrospinning, *Int. J. Biol. Macromol.*, **157**, 734-742, 2020.
- Kapoor D.N., Bhatia A., Kaur R., Sharma R., Kaur G., and Dhawan S., PLGA: A Unique Polymer for Drug Delivery, *Ther. Deliv.*, **6**, 41-5, 2015.
- Mir M., Ahmed N., and ur Rehman A., Recent Applications of PLGA Based Nanostructures in Drug Delivery, *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **159**, 217-231, 2017.
- Ito F., Takahashi T., Kanamura K., and Kawakami H., Possibility for the Development of Cosmetics with PLGA Nanospheres, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **39**, 752-761, 2013.
- Vatankhah E., Prabhakaran M.P., and Ramakrishna S., *Stem-Cell Nanoengineering*, Wiley-Blackwell, 123-141, 2015.
- Bock N., Woodruff M.A., Huttmacher D.W., and Dargaville T.R., Electrospinning, a Reproducible Method for Production of Polymeric Microspheres for Biomedical Applications, *Polymers*, **3**, 131-149, 2011.
- Verreck G., Chun I., Peeters J., Rosenblatt J., and Brewster M.E., Preparation and Characterization of Nanofibers Containing Amorphous Drug Dispersions Generated by Electrostatic Spinning, *Pharm. Res.*, **20**, 810-817, 2003.
- Verreck G., Chun I., Rosenblatt J., Peeters J., Van Dijk A., Mensch J., Noppe M., and Brewster M.E., Incorporation of Drugs in an Amorphous State into Electrospun Nanofibers Composed of a Water-insoluble, Nonbiodegradable Polymer, *J. Control. Release*, **92**, 349-360, 2003.
- Shi Y., Wei Z., Zhao H., Liu T., Dong A., and Zhang J., Electrospinning of Ibuprofen-loaded Composite Nanofibers for Improving the Performances of Transdermal Patches, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **13**, 3855-3863, 2013.
- Zamani M., Prabhakaran M.P., and Ramakrishna S., Advances in Drug Delivery via Electrospun and Electrospayed Nanomaterials, *Int. J. Nanomedicine*, **8**, 2997-3017, 2013.

ولتاژ ۱۰ kV و سرعت تغذیه ۰/۳ mL/h حاصل شدند. اندازه این میکروذرات کروی حاصل از محلول ۳ و ۵٪ در جدول ۱ آمده است. قطر متوسط میکروذرات الکتروافشانش شده از محلول‌های ۳ و ۵٪ به ترتیب  $1.74 \pm 0.31 \mu\text{m}$  و  $1.75 \pm 0.40 \mu\text{m}$  است که اختلاف معناداری را نشان نمی‌دهد ( $P > 0.05$ ). اما، میکروذرات حاصل از محلول ۳٪ در مقایسه با میکروذرات حاصل از محلول ۵٪ سطح ناهمواری دارند که به دلیل کسر حجمی کمتر زنجیرهای پلیمر نسبت به میکروذرات حاصل از محلول ۵٪ است. این نتایج مطابق با نتایج مقاله‌ای است که بیان می‌کند، اگر غلظت PLGA تنها متغیر باشد، اندازه ذرات تغییری نمی‌کند. در همین مقاله، افزایش یکنواختی و صافی سطح و کاهش تخلخل سطحی در اثر افزایش غلظت PLGA نیز نشان داده شده است [۲۱].

#### نتیجه گیری

در این پژوهش، میکروذرات PLGA تولیدشده با روش الکتروافشانش به‌عنوان جایگزینی برای میکروذرات تخریب‌ناپذیر مصرفی در محصولات آرایش-بهداشتی معرفی شد. در این راستا، روش الکتروافشانش برای تولید میکروذرات PLGA به‌کارگرفته شد.

11. Wang J., Helder L., Shao J, Jansen J. A., Yang M., and Yang F., Encapsulation and Release of Doxycycline from Electrospray-Generated PLGA Microspheres: Effect of Polymer End Group, *Int. J. Pharm.*, **546**, 1-9, 2019.
12. Kibler E., Lavrinenko A., Kolesnik I., Stankevich K., Bolbasov E., Kudryavtseva V., Leonov A., Schepetkin I., Khlebnikov A., Mark T.Q., and Sergei T., Electrospayed Poly(lactic-co-glycolic acid) Particles as a Promising Drug Delivery System for the Novel JNK Inhibitor IQ-1, *Eur. Polym. J.*, **127**, 109598, 2020.
13. Vatankhah E., Hamed S., and Ramezani O., Surfactant-Assisted Incorporation of Rosmarinic Acid into Electrospayed Poly(lactic-co-glycolic acid) Microparticles with Potential for Cosmetic and Pharmaceutical Applications, *Polym. Test.*, **81**, 106180, 2020.
14. Si S., Li H., and Han X., Sustained Release Olmesartan Medoxomil Loaded PLGA Nanoparticles with Improved Oral Bioavailability to Treat Hypertension, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, **55**, 101422, 2020.
15. Hsu M.Y., Huang Y.T., Weng C.J., Chen C.-M., Su Y.F., Chu S.Y., Tseng J.H., Wu R.C. and Liu S.J., Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation of Doxorubicin-Loaded Poly(lactic-co-glycolic acid) Microspheres Using Electrospray Method for Sustained Drug Delivery and Potential Intratumoral Injection, *Colloids Surf. B*, **190**, 110937, 2020.
16. Yao J., Lim L.K., Xie J., Hua J., and Wang C.H., Characterization of Electrospaying Process for Polymeric Particle Fabrication, *J. Aerosol. Sci.*, **39**, 987-1002, 2008.
17. Almería B., Deng W., Fahmy T.M., and Gomez A., Controlling the Morphology of Electrospray-generated PLGA Microparticles for Drug Delivery, *J. Colloid. Interface Sci.*, **343**, 125-133, 2010.
18. Nguyen D.N., Clasen C., and Van den Mooter G., Pharmaceutical Applications of Electrospaying, *J. Pharm. Sci.*, **105**, 2601-2620, 2016.
19. Hsu M.Y., Feng C.H., Liu Y.W., and Liu S.J., An Orthogonal Model to Study the Effect of Electrospaying Parameters on the Morphology of Poly(d,l)-Lactide-co-Glycolide (PLGA) Particles, *Appl. Sci.*, **9**, 1077, 2019.
20. Morais A.Í., Vieira E.G., Afewerki S., Sousa R.B., Honorio L., Cambrussi A.N.C.O., Santos J.A., Bezerra R.D.S., Furtini J.A.O., and Silva-Filho E.C., Fabrication of Polymeric Microparticles by Electrospray: The Impact of Experimental Parameters, *J. Funct. Biomater.*, **11**, 4, 2020.
21. Xie J., Lim L.K., Phua Y., Hua J., and Wang C.H., Electrohydrodynamic Atomization for Biodegradable Polymeric Particle Production, *J. Colloid Interface Sci.*, **302**, 103-112, 2006.
22. Prabhakaran M.P., Zamani M., Felice B., and Ramakrishna S., Electrospaying Technique for the Fabrication of Metronidazole Contained PLGA Particles and Their Release Profile, *Mater. Sci. Eng., C: Mater. Biol. Appl.*, **56**, 66-73, 2015.
23. Nath S.D., Son S., Sadiasa A., Min Y.K., and Lee B.T., Preparation and Characterization of PLGA Microspheres by the Electrospaying Method for Delivering Simvastatin for Bone Regeneration, *Int. J. Pharm.*, **443**, 87-94, 2013.