

NÂNG CAO HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN *Escherichia coli* BẰNG PHỨC HỢP NANO CHITOSAN/TINH BỘT MANG AMPICILLIN

Nguyễn Vĩnh Nghi¹, Nguyễn Thị Huyền², Nguyễn Anh Dũng^{2*}

¹Bệnh viện Đa khoa Ninh Thuận, Tp. Phan Rang-Tháp Chàm.

²Viện Công nghệ Sinh học và Môi trường, Trường Đại học Tây Nguyên

TÓM TẮT

Nano chitosan/tinh bột composite được tạo bằng phương pháp sấy phun với tỷ lệ chitosan và tinh bột khác nhau. Hình thái hạt nano chitosan/tinh bột được nghiên cứu bằng chụp ảnh SEM. Kết quả cho thấy hạt nano chitosan/tinh bột composite có hình cầu, bề mặt trơn nhẵn. Phân bố kích thước hạt từ 100-600 nm, kích thước hạt trung bình biến động từ 300-400 nm, phụ thuộc vào tỷ lệ giữa chitosan và tinh bột. Tỷ lệ tinh bột trong copolymer càng cao thì hạt có kích thước càng nhỏ. Điện thế hạt zeta potential từ +60mV đến +90mV. Hạt nano chitosan/tinh bột composite được mang kháng sinh ampicillin và thử khả năng kháng khuẩn kháng thuốc kháng sinh *E. coli*. Kết quả cho thấy hiệu quả kháng khuẩn *E.coli* của nanochitosan/tinh bột mang ampicillin là trên 95%, cao hơn khi chỉ sử dụng ampicillin (92,1%) ở cùng nồng độ 5µg/mL sau khi xử lý 12h. Kết quả bước đầu cho thấy nano chitosan/tinh bột composite là vật liệu nano tiềm năng cho dẫn truyền thuốc để chống lại vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh.

Từ khóa: Ampicillin, chitosan, *E. coli*, kháng kháng sinh, tinh bột.

GIỚI THIỆU

Escherichia coli là nguyên nhân gây bệnh tiêu chảy, nhiễm trùng huyết và các triệu chứng lâm sàng khác, là một trong những mầm bệnh đường ruột chính ảnh hưởng đến sức khỏe người và động vật. Hiện nay, theo WHO (2018) gần như tất cả các vi khuẩn gây bệnh nặng đều kháng với thuốc kháng sinh. *Tính kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh (AMR: antimicrobial resistance) đang lan rộng và là thách thức nghiêm trọng đối với hệ thống y tế, chăm sóc sức khỏe.* Ampicillin (AMP), một loại kháng sinh beta-lactam bán tổng hợp, được sử dụng rộng rãi để điều trị nhiễm khuẩn *E. coli* ở người và gia súc nhưng thời gian gần đây tỷ lệ kháng thuốc đã tăng nhanh chóng (Li *et al.*, 2019). *E. coli* kháng Ampicillin cao nhất với tỷ lệ trên 82,7% (Vranic *et al.*, 2016).

Để chống lại vi khuẩn kháng thuốc trong đó có *E. coli*, hiện nay có giải pháp hiệu quả là sử dụng các vật liệu nano để mang các thuốc kháng sinh. *Vật liệu nano mang kháng sinh có các hướng tác động như: Phân huỷ thành tế bào; phân huỷ và chống tạo thành màng sinh học (biofilm); giải phóng oxygen hoạt hóa (ROS) phá màng tế bào; phá huỷ DNA và ngăn cản quá trình tổng hợp của protein* (Eleraky *et al.*, 2020; Ssekatawa *et al.*, 2020). Vật liệu nano chitosan được tạo ra từ chitosan có diện tích bề mặt tiếp xúc và điện tích dương lớn hơn chitosan thông thường nên có hoạt tính kháng khuẩn cao hơn (Sharma *et al.*, 2018; Yanat và Schoen (2021). Những nghiên cứu gần đây chứng minh rằng nano chitosan là một vật liệu mang và dẫn truyền thuốc rất tiềm năng. Chúng có khả năng bảo vệ thuốc khỏi sự phân huỷ của enzyme trong đường ruột. Nhờ có kích thước nhỏ, chúng có tác dụng thấm sâu vào cơ thể, đưa thuốc đến đúng mô, tế bào mục tiêu để nâng cao hiệu quả điều trị. Nano chitosan mang kháng sinh như amoxicilline, ciprofloxacin, chlortetracycline và gentamycin để nâng cao hiệu quả sử dụng và chống tính kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh (Rozman *et al.*, 2019; Nguyen *et al.*, 2017; La *et al.*, 2014; Cong *et al.*, 2019). Costa và đồng tác giả (2018) đã nghiên cứu sử dụng hạt nano chitosan có khả năng ức chế các vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh như vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA), vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* (VREF), *Pseudomonas aeruginosa* R (ATCC 700699, BAA-2365 và ATCC10145), *Acinetobacter baumannii* R. Tuy nhiên, hạn chế của nano chitosan là giá thành cao và không ổn định trong môi trường axit.

Xuất phát từ thực tế thực trạng kháng thuốc của các vi khuẩn gây bệnh ở bệnh viện, cơ sở chăn nuôi và nuôi trồng thủy sản, nghiên cứu giải pháp kháng lại tính kháng thuốc và đa kháng thuốc của vi khuẩn *E. coli* gây bệnh ở Việt Nam bằng sử dụng công nghệ nano chitosan/tinh bột có hiệu quả, giá thành thấp và ổn định trong môi trường pH axit là rất cấp thiết.

VẬT LIỆU PHƯƠNG PHÁP

Vật liệu

Chitosan sản phẩm của Sigma (Hoa Kỳ), Khối lượng phân tử Mw 500-750 kDa, DD >75%. Tinh bột tan (Himedia, Ấn Độ). Chủng *E. coli* do Viện Pasteur Tp. Hồ Chí Minh cung cấp. Kháng sinh Ampicillin (Sigma, Hoa Kỳ). Môi trường Nutrient Broth của Himedia (Ấn Độ).

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nhốt Ampicillin trong cấu trúc hạt nano chitosan/tinh bột composite

Pha dung dịch acetic acid 0,1N bằng nước khử ion. Chitosan dạng bột khô được hòa tan trong dung dịch acetic acid trên bằng máy khuấy từ cho đến khi tan hoàn toàn. Nồng độ dung dịch chitosan sau hòa tan là 0,1% (w/v). Tinh bột được hồ hóa tạo gel với nồng độ 0,1% (w/v) trong nước khử ion ở nhiệt độ 100°C.

Hỗn hợp dung dịch chitosan với gel tinh bột theo tỷ lệ 1:0 (C100); 1:1 (C1S1); 1: 2 (C1S2); 1:3 (C1S3); và 0:1 (S100) (w/w), khuấy hỗn hợp trong 60 phút. Lượng kháng sinh ampicillin được bổ sung vào hỗn hợp dung dịch gel chitosan/tinh bột sao cho đạt các nồng độ cuối cùng: 0; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 7,5 µg/mL. Tiến hành sấy phun tạo hạt nano chitosan/tinh bột composite và ampicillin bằng thiết bị sấy phun nano (B90, Buchi, Thụy sĩ) theo quy trình với thông số: Nhiệt độ đầu vào 120°C; Nhiệt độ đầu ra 80°C; Tốc độ dòng phun: 120 mL/h. Áp suất khí nén: 1,2m³/phút, kích thước đầu phun là 5,0 µm. Các thông số đã được nghiên cứu tối ưu theo phương pháp của Nguyen Tan Vui và đồng tác giả (Nguyen *et al.* 2017).

Tính chất của nano chitosan/tinh bột composite được xác định bằng ảnh SEM (Thermo, Hoa Kỳ), kích thước trung bình, thế zeta potential và sự phân bố kích thước hạt đo bằng thiết bị Nanosizer SZ 100, Horiba, Nhật Bản (Viện Công nghệ Sinh học và Môi trường, Trường Đại học Tây Nguyên).

Phương pháp đánh giá hiệu quả kháng khuẩn của phức hợp nano chitosan/tinh bột composite mang ampicillin

Phương pháp đánh giá ảnh hưởng của nồng độ ampicillin trong nano đến hiệu quả kháng khuẩn

Các mẫu nano chitosan/tinh bột composite là C100; C2S1; và S100 (Tinh bột 100%) chứa 0; 0,5; 1,0; 2,5; 5,0; 7,5 µg/mL ampicillin. Mỗi lô thí nghiệm lặp lại 3 lần. Hút 1 mL dung dịch vi khuẩn *E. coli* từ bình tăng sinh cho vào mỗi bình thí nghiệm nuôi cấy lắc trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng, tốc độ lắc 120 vòng/phút. Xác định khả năng kháng khuẩn bằng phương pháp đo độ đục ở 620 nm bằng máy quang phổ UV-Vis Jasco (Nhật Bản) ở các khoảng thời gian sau khi ủ là 12 giờ.

Tỷ lệ kháng khuẩn được tính theo công thức theo mô tả của Asadpoor và đồng tác giả (2021) như sau:

$$I (\%) = (B-K)/B \times 100\%$$

Trong đó: I: Tỷ lệ kháng khuẩn. B: Chỉ số OD620 nm trung bình 3 lần lặp của dịch vi khuẩn đối chứng. K: Chỉ số OD620 nm trung bình 3 lần lặp ở lô thí nghiệm.

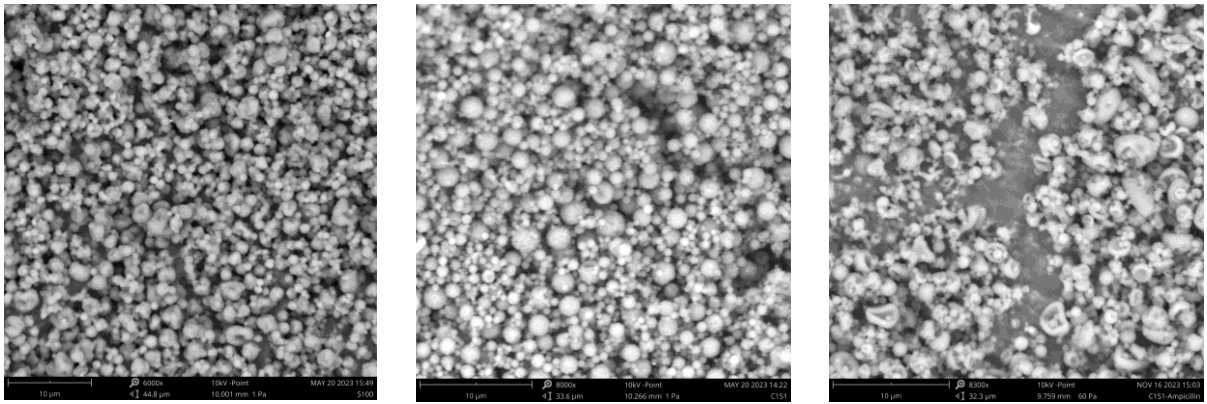
Phương pháp đánh giá ảnh hưởng của nano chitosan/tinh bột composite mang ampicillin đến hiệu quả kháng khuẩn

Các mẫu nano nghiên cứu là: C100; C1S1; C1S2; C1S3; C2S1; C3S1; S100 mang 5,0 µg/mL ampicillin và mẫu đối chứng 5,0 µg/mL ampicillin. Thí nghiệm được thực hiện như trên trong thời gian ủ là 48 giờ.

KẾT QUẢ THẢO LUẬN

Tính chất vật liệu nano chitosan/tinh bột mang kháng sinh ampicillin

Chitosan là một polymer tự nhiên, tương hợp sinh học, phân hủy sinh học có nhiều ứng dụng trong sinh y học và nông nghiệp. Tuy nhiên, rào cản lớn nhất của polymer này khi ứng dụng là giá thành cao. Để giảm bớt chi phí đầu vào và gia tăng khả năng ứng dụng nghiên cứu đã phối hợp chitosan với tinh bột. Tính chất hạt nano chitosan/tinh bột composite được ghi nhận (Hình 1) cho thấy kích thước hạt nano giảm dần khi tỷ lệ chitosan trong phức hợp nano giảm: từ 816,9 nm (100% chitosan C100) xuống 372,4 nm ở công thức có tỷ lệ 50% chitosan: 50% tinh bột (C1S1) và 133,2nm ở công thức S100 (100% tinh bột). Kích thước hạt nano chitosan/tinh bột composite trung bình nằm trong khoảng khoảng 300-750 nm, thế zeta 70-90 mV. Theo nghiên cứu của Nguyễn Tấn Vui và đồng tác giả (2017) cho thấy kích thước hạt nano chitosan bằng phương pháp sấy phun trung bình từ 420-970 nm, thế zeta potential từ +40 đến +50 mV. So với nghiên cứu này công thức C1S3, hạt nano chitosan/tinh bột có kích thước nhỏ hơn (190 nm). Nghiên cứu của Lã Thị Kim Ngân và đồng tác giả (2014) cũng cho thấy hạt nano chitosan tạo bằng phương pháp sấy phun có kích thước trung bình từ 100-400 nm, thế zeta từ 39-45 mV. Hạt nano chitosan cũng được sử dụng làm chất mang kháng sinh amoxicillin để kháng khuẩn *S. aureus*. Kích thước và tính chất hạt nano chitosan phụ thuộc vào khối lượng phân tử, nồng độ chitosan khi sấy phun (La *et al.*, 2014).



a) Tinh bột 100% (S100)

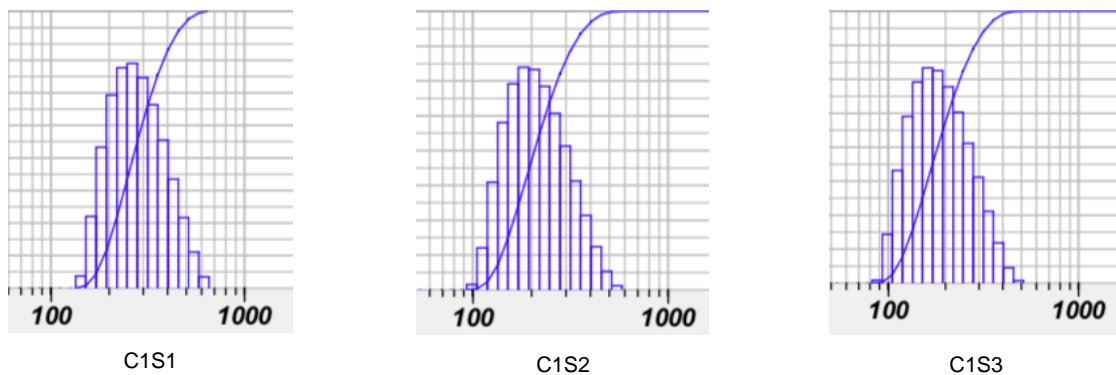
b) Mẫu C1S1

c) Mẫu C1S1+ampicillin

Hình 1. Ảnh chụp SEM hạt nano tinh bột S100(a) chitosan/tinh bột C1S1(b) và phức hợp nano chitosan/tinh bột C1S1 mang ampicillin (c). (Chụp bằng thiết bị SEM Phenom X, Thermo, Hoa Kỳ. Độ phóng đại x8000; 10 kV. Bar 10 µm)

Đặc điểm cấu trúc hạt và bề mặt hạt bằng ảnh chụp SEM (Hình 1) cho thấy: Mẫu S100 (100% tinh bột) (a) hạt có cấu trúc chắc chắn, hình cầu nhưng bề mặt bị lõm do tinh bột khi hồ hóa (gel hóa) ngâm nhiều nước nên khi sấy phun mất nước nhanh so với các mẫu có thành phần bổ sung chitosan. C1S1 (50% Chitosan + 50% Tinh bột) (b) hạt nano có cấu trúc chắc chắn, hình cầu chuẩn và bề mặt trơn nhẵn. Cấu trúc hình cầu cho thể tích và diện tích bề mặt lớn nhất có ưu thế trong nhất, và phóng thích chậm thuốc hơn các cấu trúc khác. Cấu trúc hạt nano chitosan/tinh bột mang ampicillin (c) có hình thành nhiều hạt có cấu trúc lõm bề mặt hơn so với mẫu tinh bột (a).

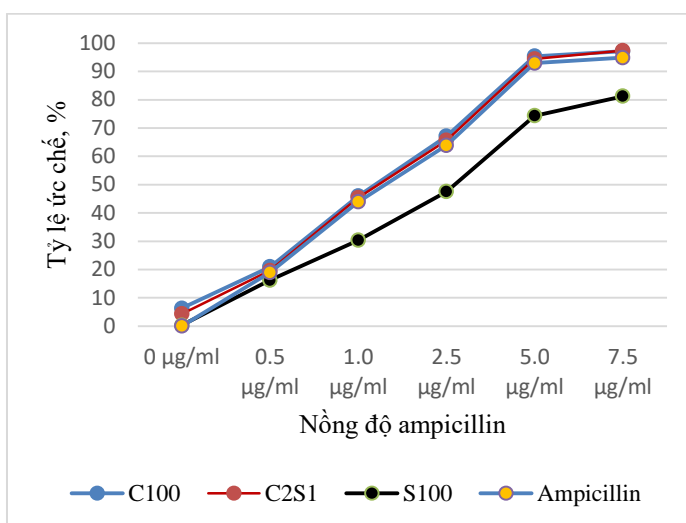
Phân bố kích thước hạt thể hiện sự đồng đều về kích thước của hạt nano (Hình 2). Đặc điểm này có ảnh hưởng đến diện tích bề mặt hạt, khả năng xâm nhập của hạt nano vào tế bào. Kết quả ảnh hưởng của tỷ lệ chitosan và tinh bột trong cấu trúc nano composite được ghi nhận ở hình cho thấy các mẫu đều tuân theo phân bố chuẩn Gauss và phụ thuộc vào tỷ lệ tinh bột. Tỷ lệ tinh bột trong copolymer càng lớn thì kích thước hạt càng nhỏ và có phân bố kích thước hẹp. Kết quả cho thấy mẫu C1S1 có phân bố từ 140-600nm; mẫu C1S2 có phân bố 100-500 nm; C1S3 từ 90-400 nm (Hình 2).



Hình 2. Phân bố kích thước hạt các mẫu nano chitosan/tinh bột composite (Nanosizer SZ 100, Horiba, Nhật Bản)

Ảnh hưởng của nồng độ kháng sinh ampicillin bao gói trong nano chitosan/tinh bột composite đến khả năng kháng khuẩn *E. coli*

Nghiên cứu ảnh hưởng của nồng độ ampicillin đến hiệu quả kháng khuẩn *E. coli* được thực hiện với nồng độ từ 0-7,5 µg/mL ampicillin trong hạt nano chitosan/tinh bột composite, thời gian ủ là 12 giờ. Sau đó mẫu được đo độ đục ở OD620 nm và xác định hiệu quả ức chế. Kết quả được ghi nhận trong hình 3 cho thấy sự gia tăng nồng độ kháng sinh làm gia tăng hiệu quả kháng khuẩn *E. coli*. Ở nồng độ 1,0 µg/mL với chất mang nano chitosan/tinh bột và không có chất mang thì hiệu quả kháng khuẩn đạt xấp xỉ 50% và đạt 65-70% ở nồng độ 2,5 µg/mL. Ở nồng độ 5,0 µg/mL ampicillin có chất mang nanochitosan/tinh bột composite (C100, C2S1) có hiệu quả ức chế trên 95% so với 92,1% của ampicillin. Ampicillin đạt tỷ lệ ức chế 95% ở nồng độ 7,5 µg/mL. Do các chất mang nano chitosan/tinh bột composite có điện tích dương từ +70 đến +90 mV nên khả năng gắn và xâm nhập qua màng tế bào vi khuẩn điện tích âm tốt hơn ampicillin và nano tinh bột (S100). Kháng sinh ampicillin được nhốt trong hạt nano nên sẽ phóng thích chậm. Vì vậy, nồng độ ampicillin hiện hữu trong tế bào và ức chế vi khuẩn sẽ thấp hơn nhiều so với tổng lượng kháng sinh được bao gói. Ngoài ra, hiệu quả kháng khuẩn sẽ kéo dài hơn và hạn chế khả năng kháng kháng sinh của vi khuẩn.

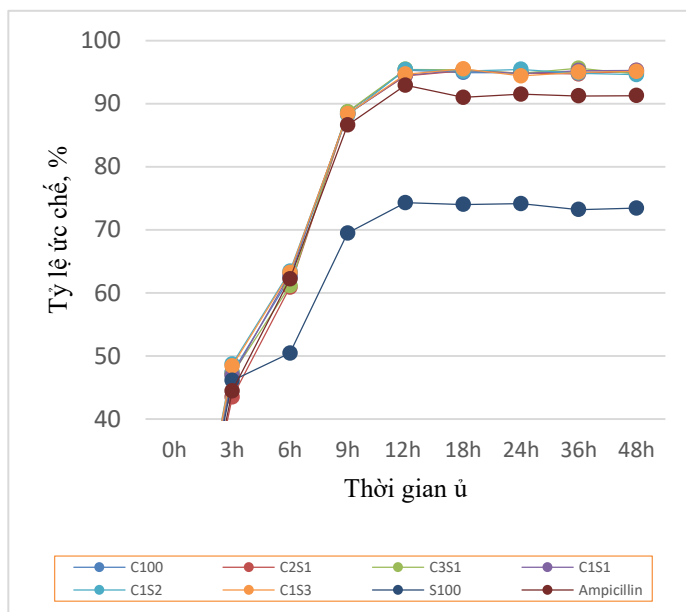


Hình 3. Ảnh hưởng của nồng độ ampicillin trong hạt nano chitosan/tinh bột composite đến kháng khuẩn *E. coli*

Kết quả Hình 3 cũng cho thấy khi ampicillin được bao gói trong hạt nano tinh bột sẽ cho hiệu quả kháng khuẩn *E. coli* thấp hơn ampicillin đơn và ampicillin trong hạt nano chitosan/tinh bột composite. Nguyên nhân có thể là do hạt nano tinh bột (S100) mang điện tích $-19,7$ mV nên khả năng tiếp cận màng tế bào mang điện tích âm khó hơn. Ngoài ra, cấu trúc hạt nano tinh bột (S100) khi mang kháng sinh ampicillin có hiện tượng dính thành chuỗi dẫn đến khả năng xâm nhập tế bào vi khuẩn sẽ bị hạn chế, dẫn đến hiệu quả kháng khuẩn *E. coli* thấp.

Ảnh hưởng của thời gian ủ đến khả năng kháng khuẩn *E. coli*

Để nghiên cứu hiệu quả kháng khuẩn và khả năng ức chế *E. coli* được thực hiện ở nồng độ ampicillin $5,0$ µg/mL trong hạt nano chitosan/tinh bột composite. Thí nghiệm được tiến hành với 7 loại nano chitosan/tinh bột composite và thời gian ủ từ 0 giờ tới 48 giờ (Hình 4). Kết quả hình 4 cho thấy tất cả các mẫu nano chitosan/tinh bột composite C100; C1S1; C1S2; C1S3 và C2S1; C3S1 đều cho hiệu quả kháng khuẩn cao 95,0-95,41% ở nồng độ ampicillin 5 µg/mL sau 12h ủ, cao hơn khi chỉ có ampicillin là 92,9%. Kết quả cũng cho thấy hiệu quả kháng khuẩn hạt nano tinh bột (S100) mang ampicillin là 74,3%. Điều quan trọng là hiệu quả kháng khuẩn của các hạt nano chitosan/tinh bột tiếp tục duy trì ổn định sau 18h, 24h, 36h và 48h. Trong khi đó, mẫu ampicillin sẽ giảm nhanh liên tục sau thời gian từ 12-48 h. Cụ thể là từ 92,9% ở 12h, giảm xuống 90,97% ở 18h. Điều này chứng tỏ có biểu hiện vi khuẩn *E. coli* gia tăng tính kháng thuốc làm cho hiệu quả của ampicillin giảm dần theo thời gian sử dụng (Hình 4).



Hình 4. Hiệu quả kháng khuẩn *E. coli* của phức hợp nano chitosan/tinh bột composite mang kháng sinh ampicillin ở nồng độ $5,0$ µg/mL

Li và đồng tác giả (2019) nghiên cứu cơ chế kháng thuốc ampicillin của *E. coli* cho thấy *E. coli* có thể: 1) cảm ứng enzyme beta lactamase để phân giải làm mất hoạt tính ampicillin; 2) thay đổi protein target trên màng 3) thay đổi tính thấm của màng với kháng sinh; 4) bơm ngược kháng sinh ra ngoài màng tế bào. Khi kháng sinh ampicillin được bọc trong hạt nano chitosan/tinh bột composite có thể ngăn cản một số cơ chế đề kháng kháng sinh của vi khuẩn. Hạt nano mang kháng sinh có kích thước siêu nhỏ và mang điện tích dương lớn (+70 đến +90 mV) sẽ gia tăng quá trình xâm nhập của thuốc qua màng, cản trở cơ chế kháng như thay đổi tính thấm, thay đổi protein target và cơ chế bơm ngược kháng sinh ra ngoài. Ngoài ra, khi kháng sinh được nhốt, bao gói trong hạt nano chitosan/tinh bột composite sẽ cản trở tiếp xúc trực tiếp của enzyme beta lactamase của vi khuẩn để phân giải thuốc ampicillin. Cũng theo nghiên cứu của Li và đồng tác giả (2019) thì *E. coli* khi được cảm ứng kháng sinh ampicillin ở nồng độ thấp thì tính kháng sau đó tăng lên nhiều lần, giá trị MIC ban đầu là 4,0 µg/mL sẽ tăng lên 32 µg/mL và thậm chí 256 µg/mL.

KẾT LUẬN

Hạt nano chitosan/tinh bột composite tạo bằng phương pháp sấy phun có dạng hình cầu, đồng nhất và cấu trúc ổn định, kích thước hạt trung bình từ 300-500 nm, tùy theo tỷ lệ giữa chitosan và tinh bột trong phức hợp nanocomposite. Tỷ lệ tinh bột càng cao thì kích thước hạt càng nhỏ. Tỷ lệ thích hợp giữa chitosan và tinh bột là 1:1 hoặc 1:2. Hạt nano chitosan/tinh bột composite mang ampicillin có hoạt tính kháng khuẩn *E. coli* cao hơn và ổn định hơn so với ampicillin tự do. Từ các kết quả thu được cho thấy hạt nano chitosan/tinh bột composite tạo bằng phương pháp sấy phun là vật liệu ổn định, tiềm năng để mang và phân phối thuốc cho các ứng dụng y dược học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Asadpoor M, Varasteh S, Pieters RJ; Folkerts G, Braber S (2021). Differential effects of oligosaccharides on the effectiveness of ampicillin against *Escherichia coli* in vitro. *Pharma Nutrition*, 16; 100264.
- Cong Y; Geng J, Liu C (2019). Ureido-modified carboxymethyl chitosan-graft-stearic acid polymeric nano-micelles as a targeted delivering carrier of clarithromycin for *Helicobacter pylori*: Preparation and in vitro evaluation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 129: 686–692.
- Costa EM, Silva S, Veiga M, Freni K, Maria T, Pintado M (2018). Exploring chitosan nanoparticles as effective inhibitors of antibiotic resistant skin microorganisms – From in vitro to ex vitro testing- *Carbohydrate Polymers*, 201: 340-346.13.
- Deng Z, Wang T, Chen X, Liu Y (2020). Applications of chitosan-based biomaterials: a focus on dependent antimicrobial properties. *Marine Life Science & Technology*, 2(4) : 398-413.
- Eleraky NE, Allam A, Hassan SB and Omar MM (2020). Nanomedicine Fight against Antibacterial Resistance: An Overview of the Recent Pharmaceutical Innovations, *Pharmaceutics*; 12, 142.
- La TKN, Wang SL, Nguyen AD (2014). Preparation of chitosan nanoparticles by spray drying, and their antibacterial activity, *Research on Chemical Intermediate*, 40: 2165-2175.
- Li M, Liu Q, Teng Y (2019). The resistance mechanism of *E. coli* induced by ampicillin in laboratory. *Infection and Drug Resistance*, 12: 2853-2863.
- Maria VR, Blanca G (2019). Nanomaterials as promising alternative in infection treatment, *International Journal of Molecular Science*, MDPI, 20: 3608.
- Nguyen TV, Phung ML, Vo, TPK, Nguyen AD (2017). Preparation of chitosan nanoparticles by TPP ionic gelation combined with spray drying, and the antibacterial activity of chitosan nanoparticles and a chitosan nanoparticle–amoxicillin complex, *Research on Chemical Intermediate*, 43: 3527–3537.
- Rozman NAS; Yen TW, Ring LC (2019). Potential Antimicrobial application of chitosan nanoparticles (ChNP). *Journal of Microbiological Biotechnology*, 29 (7): 1009-1013.
- Sharma D, Sharma N, Pathak K (2018). Nanotechnology-based drug delivery systems: challenges and opportunities. In: *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems* (ed. A. Grumezescu), 39–79. UK: Elsevier.
- Ssekatawa K, Byarugaba DK, Kato CD, Ejobi F, Tweyongyere R, Lubwama M, Kirabira JB, Wampande EM (2020). Nanotechnological solutions for controlling transmission and emergence of antimicrobial-resistant bacteria, future prospects, and challenges: a systematic review. *Journal of Nanoparticle Research*, 22:117.
- Vranic SM, Uzunovic A (2016). Antimicrobial Resistance of *E. coli* strains isolated from urin at outpatient population: A single laboratory experience. *Materia Socio Medica*, 28(2): 121-124.
- WHO. High Levels of Antibiotic Resistance Found Worldwide, New Data Shows. WHO, News Release. Available online: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistancefound/en/> (accessed on 29 January 2018).
- Yanat M, Schoen K (2021). Preparation methods and applications of chitosan nanoparticles; with an outlook toward reinforcement of biodegradable packaging. *Reactive and Function Polymers*, 16: 104849.

IMPROVING ANTI-BACTERIAL ACTIVITY OF *Escherichia coli* BY USING NANO CHITOSAN/STARCH COMPOSITE LOADED AMPICILLIN

Nguyễn Vĩnh Nghi¹, Nguyễn Thị Huyền², Nguyễn Anh Dũng^{2*}

¹Ninh Thuan Hospital, Phan Rang-Tháp Chàm City

²Institute of Biotechnology and Environment, Tay Nguyen University

SUMMARY

Chitosan/starch nanocomposite was prepared by spray drying method with different ratio of chitosan and starch. The morphology of chitosan/starch nanoparticles was studied by SEM imaging. The results showed that the chitosan/starch composite nanoparticles have a spherical shape, smooth surface, and stable structure. Nanoparticle size distribution was ranged from 100-600 nm, average particle size of 300-400 nm that was depended on the ratio between chitosan to starch. The higher the ratio of starch in the copolymer, the smaller the particle size. Zeta potential of the nanoparticles was ranged from +70mV to +90mV. Chitosan/starch composite nanoparticles were loaded with the ampicillin and tested for their ability to fight antibiotic-resistant *E. coli*. The results showed that the antibacterial effectiveness of nanochitosan/starch carrying ampicillin against *E. coli* was over 95%, higher than 92.1% when only using ampicillin at the same concentration of 5 micg/mL after 12h treatment. Initial results show that chitosan/starch nanocomposite is a potential nanomaterial for antibiotic drug delivery.

Keywords: Ampicillin, antibiotics resistance, chitosan, *E.coli*, nanocomposite, starch.

* Author for correspondence: Phone: 905426524; Email: nadzung@ttn.edu.vn