

## SYNTHESIS OF NANO CALCIUM FROM CHICKEN EGG SHELLS APPLICATION IN THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

**Dang Thi My Hue, Pham Hung Thinh, Huynh Thi Anh Thu, Le Van Thanh, Pham Thu Huong\***  
*Da Nang University of medical Technology and Pharmacy*

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<b>Received:</b> 28/10/2024	Calcium carbonate nanomaterial shows high applicability in many different fields, especially in the pharmaceutical industry. Meanwhile, chicken eggshells, a solid waste that has the potential to pollute the environment, contain a large amount of calcium carbonate from 94–97%. Therefore, the research was conducted to synthesize and investigate the properties of nano calcium carbonate synthesized from chicken eggshells as a raw material for application in the pharmaceutical industry.
<b>Revised:</b> 06/02/2025	
<b>Published:</b> 07/02/2025	
KEYWORDS	
Nano calcium	
Calcium carbonate	
Chicken eggshell	
Sol-gel method	
Citric acid	
Ultrasound	

## NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP NANO CANXI TỪ VỎ TRÚNG GÀ ỨNG DỤNG LÀM NGUYÊN LIỆU TRONG NGÀNH DƯỢC

**Dặng Thị Mỹ Huệ, Phạm Hưng Thịnh, Huỳnh Thị Anh Thư, Lê Văn Thành, Phạm Thu Hương\***  
*Trường Đại học Kỹ thuật Y Dược Đà Nẵng*

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
<b>Ngày nhận bài:</b> 28/10/2024	Nano canxi cacbonat cho thấy tính ứng dụng cao trong nhiều lĩnh vực khác nhau, đặc biệt là trong ngành Dược. Trong khi đó, vỏ trứng gà, một chất thải rắn có nguy cơ gây ô nhiễm môi trường có chứa một lượng lớn canxi cacbonat từ 94–97%. Do đó, nghiên cứu được thực hiện với mục đích tổng hợp và khảo sát được các đặc tính của nano canxi cacbonat được tổng hợp từ vỏ trứng gà để làm nguyên liệu ứng dụng trong ngành Dược.
<b>Ngày hoàn thiện:</b> 06/02/2025	
<b>Ngày đăng:</b> 07/02/2025	
TÙ KHÓA	
Nano canxi	
Canxi cacbonat	
Vỏ trứng gà	
Phương pháp sol-gel	
Acid citric	
Siêu âm	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.11451>

\* Corresponding author. Email: [pthuong@dhktyduocdn.edu.vn](mailto:pthuong@dhktyduocdn.edu.vn)

## 1. Giới thiệu

Canxi cacbonat là khoáng chất phong phú nhất trong tự nhiên, có giá thành rẻ, độc tính thấp, khả năng tương thích tế bào, nhạy cảm với pH môi trường, có khả năng phân hủy sinh học và thân thiện với môi trường [1]. Tuy nhiên, canxi cacbonat thực tế không hòa tan trong nước. Do đó, để nâng cao khả năng hòa tan của canxi cacbonat trong nước, một số nghiên cứu đã sử dụng công nghệ nano làm giảm kích thước hạt để tăng khả năng hòa tan của canxi cacbonat. Đối với lĩnh vực dược phẩm, hợp chất này có tiềm năng trở thành chất mang thuốc lý tưởng [2], có tính kháng khuẩn [3] và khả năng vận chuyển gen trong liệu pháp chống ung thư [4] - [6]. Các hạt nano canxi thường có dạng hình cầu và cấu trúc rỗng xốp, độ tinh khiết cao và kích thước từ 5-350 nm thường được sử dụng. Trong khi đó, vỏ trứng, nguồn nguyên liệu giàu canxi là một trong các chất thải rắn góp phần làm suy thoái môi trường. Nhiều phương pháp đã được sử dụng để tổng hợp nano canxi cacbonat như phương pháp nhiệt rắn, vi nhũ tương, kết tủa đồng thời và bức xạ [7] - [10]. Năm 2020, Huang và các cộng sự [11] đã điều chế nano canxi từ vỏ trứng bằng phương pháp nghiên bi ướt. Kết quả cho thấy kích thước hạt nano canxi nằm trong khoảng 500-550 nm. Tuy nhiên, nano canxi được điều chế từ phương pháp này có tính đồng nhất không cao. Trong nghiên cứu của Ghiasi và cộng sự [12], nano canxi cacbonat được tổng hợp bằng phương pháp sol-gel sử dụng chất ổn định là acid citric. Acid citric cho thấy là một chất ổn định thích hợp làm giảm kích thước hạt. Phương pháp sol-gel cũng được sử dụng để nghiên cứu tổng hợp nano canxi cacbonat hình cầu từ vỏ sò huyết và thu được nano canxi cacbonat hình cầu có kích thước hạt trung bình 39 nm [13]. Do đó, Sol-gel là một trong những phương pháp tổng hợp nano từ dưới lên hay được sử dụng với những ưu điểm như phản ứng hóa học diễn ra ở nhiệt độ thấp, cũng như quy trình đơn giản và hiệu quả về mặt chi phí [13].

Trong nghiên cứu này, nano canxi cacbonat được tổng hợp từ vỏ trứng gà có thể giảm sự ô nhiễm môi trường do các chất thải rắn và tạo ra nguồn nguyên liệu cho ngành dược. Nghiên cứu đã khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp nano bằng phương pháp sol-gel cũng như đánh giá các đặc tính của nano tổng hợp được.

## 2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Nguyên liệu

Vỏ trứng gà; Diammonium oxalate monohydrat; Potassium sulfat; Barium chloride dihydrat; Axit citric; Oxalic acid dihydrat; Ammonium chlorid; Amoni hydroxit; Sodium sulfate anhydrous; Sodium hydroxid; Ammonium iron(III) sulfat dodecahydrat; Ammonium acetat; Acid hydrochlorid; Ethylenediamine tetraacetic acid disodium salt đạt tiêu chuẩn dược dụng.

### 2.2. Thiết bị

Cân phân tích Satorius, Máy khuấy từ gia nhiệt VELP ARE, Máy đo pH staster 3100 Ohaus, Máy li tâm EBA 20, Máy rung siêu âm Elmasonic, Lò nung Nabertherm, Máy quang phổ hồng ngoại chuyển hóa Fourier FT/IR-6800, Máy quang phổ nhiễu xạ tia X Bruker; Kính hiển vi điện tử quét phân giải cao Hitachi S-4800, Máy đo phổ tán xạ năng lượng tia X Horiba 7593-H và một số thiết bị, dụng cụ thí nghiệm khác.

### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

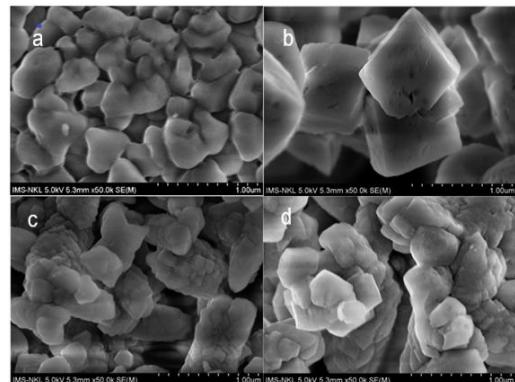
#### 2.3.1. Tổng hợp nguyên liệu nano canxi cacbonat từ vỏ trứng gà

Tổng hợp bằng phương pháp sol gel có sử dụng acid citric kết hợp siêu âm. Acid citric đóng vai trò như là chất nhũ tương, hình thành các phức hợp citrat với các kim loại một cách hiệu quả, giữ cho các cation kim loại phân tán đồng nhất, từ đó hình thành sản phẩm dễ dàng hơn. Bên cạnh đó, siêu âm có thể được sử dụng để tổng hợp các cấu trúc nano rất nhỏ với kích thước đồng đều và cải thiện sự kết tinh [3]. Trong quá trình hình thành hạt nano Canxi cacbonat, trước hết là anion citrat

kết hợp với ion  $\text{Ca}^{2+}$  tạo thành canxi citrat. Sau khi rung siêu âm,  $\text{CO}_3^{2-}$  có thể phản ứng với  $\text{Ca}^{2+}$  trong canxi citrat tạo thành Canxi cacbonat ổn định hơn canxi citrat.



**Hình 1. Sơ đồ điều chế nano canxi cacbonat**



**Hình 2. Ảnh chụp SEM của nano Canxi cacbonat khi khảo sát kích thước vỏ trứng:**

(a) 315  $\mu\text{m}$ ; (b) 800  $\mu\text{m}$ ; (c) 1250  $\mu\text{m}$ ; (d) 2000  $\mu\text{m}$

\*Cách tiến hành được mô tả theo Hình 1: Vỏ trứng gà được rửa sạch và xử lý bằng nước nóng ở 100°C trong 10 phút và rửa lại bằng nước cất 2 lần để làm sạch. Sau đó, vỏ trứng được nghiền bằng chày cối để tạo ra bột. Rây qua các cỡ rây khác nhau thu được bột vỏ trứng ở các kích cỡ khác nhau. Sấy bột ở 100°C trong 30 phút. Cân 1 g bột vỏ trứng có kích thước xác định hòa tan trong 2 ml acid hydrochlorid đặc, thêm 40 ml nước cất, lọc thu được dịch lọc. Cho 40 ml dịch lọc vào bình nón, thêm lượng axit citric ( $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ ) tương ứng với các nồng độ cần khảo sát là 0,25M, 0,5M, 1M, 2M, 3M, khuấy đều dung dịch. Trung hòa pH bằng  $\text{NH}_4\text{OH}$  tới pH mong muốn, rồi đem mẫu đi đánh tan tủa keo bằng máy rung siêu âm trong 20 phút. Thêm 50 ml dung dịch natri cacbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), khuấy đều dung dịch trên máy khuấy từ. Để lắng trong 24 giờ. Đem mẫu đi ly tâm để lấy tủa, ly tâm đến khi lấy hết tủa thì rửa tủa lại bằng nước cất 3 lần. Lấy hết tủa cho vào chén sứ, đem cạo gần hết nước rồi đem sấy ở nhiệt độ 100°C trong vòng 30-60 phút.

### 2.3.2. Phương pháp khảo sát đặc tính của nano

Hạt nano canxi sau khi được tổng hợp được xác định kích thước, hình dạng, cấu trúc và thành phần. Các phương pháp thường được sử dụng trong giai đoạn này bao gồm kính hiển vi điện tử quét (SEM) quét bề mặt mẫu để xác định hình dạng, phổ nhiễu xạ tia X (XRD) để phân tích cấu trúc tinh thể, dự đoán kích thước và phổ hồng ngoại (FTIR), phổ tán sắc năng lượng tia X (EDX) để phân tích thành phần hóa học của nano canxi tạo thành.

## 3. Kết quả nghiên cứu và bàn luận

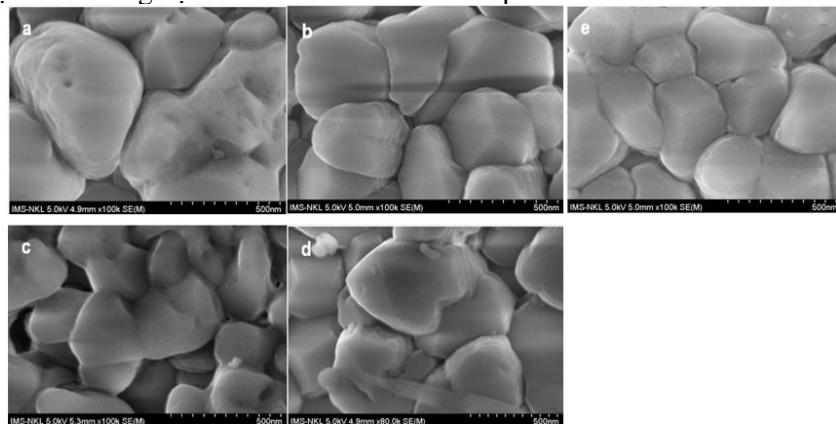
### 3.1. Khảo sát kích thước bột vỏ trứng

Từ Hình 2 cho thấy mẫu nano canxi cacbonat tổng hợp từ bột vỏ trứng kích thước 315  $\mu\text{m}$  có kích thước nhỏ nhất và Hình 2a thể hiện cấu trúc hình thoi và đa giác, phân tán tốt với kích thước khá đồng đều. Nếu tiếp tục tăng kích thước vỏ trứng nguyên liệu ban đầu thì kích thước của các mẫu canxi thu được khá lớn, có hình khối to và có hiện tượng vón cục và kết tụ.

Về kích thước bột vỏ trứng, theo thực tế quan sát khi thực hiện phản ứng để hòa tan canxi trong vỏ trứng, kích thước nguyên liệu càng lớn, phản ứng xảy ra rất chậm và không hoàn toàn. Từ đó dẫn đến các mẫu dung dịch  $\text{CaCl}_2$  thu được khi sử dụng bột vỏ trứng có kích thước 800, 1250 và 2000  $\mu\text{m}$  có nồng độ thấp hơn hay nói cách khác là độ pha loãng mẫu lớn hơn. Từ đó sẽ cung cấp không gian nhiều hơn cho sự chuyển động của các hạt nano canxi cacbonat tạo thành, các hạt này có xu hướng bị solvat hóa do đó làm tăng kích thước và dẫn đến sự kết tụ [13]. Do đó, kích thước bột vỏ trứng 315  $\mu\text{m}$  được chọn cho các khảo sát tiếp theo.

### 3.2. Khảo sát nồng độ acid citric

Từ ảnh chụp SEM thu được (Hình 3), về mặt kích thước, ở nồng độ acid citric 1M, nano canxi cacbonat thu được có kích thước tối ưu nhất. Khi khảo sát nồng độ acid citric, vai trò của acid citric được cho là chất có khả năng làm giảm kích thước hạt và lượng acid citric thêm vào tối ưu ở một tỷ lệ hoặc nồng độ nhất định, lượng acid citric tăng cao hơn sẽ không mang lại lợi ích thêm như giảm kích thước hạt, tăng diện tích, thay đổi hình dạng. Ở nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn nồng độ 1M là nồng độ tối ưu cho các khảo sát tiếp theo.

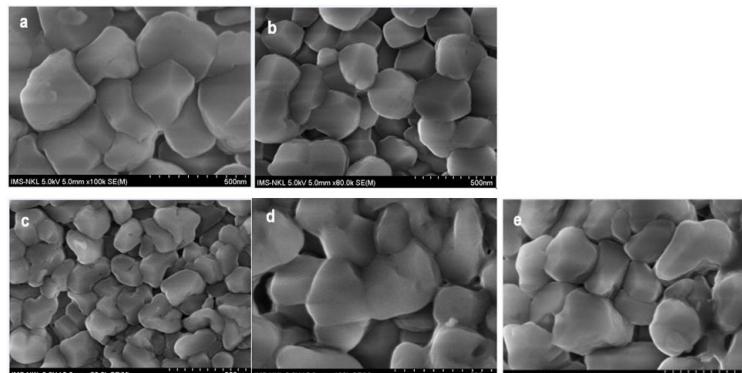


**Hình 3.** Ảnh chụp SEM của nano Canxi cacbonat khi khảo sát nồng độ acid citric: (a) 0,25M; (b) 0,5M; (c) 1M; (d) 2M; (e) 3M

### 3.3. Khảo sát pH dung dịch phản ứng

Ở thang đo 500 nm (Hình 4), khi điều chỉnh pH=6, kích thước của hạt nano canxi cacbonat giảm rõ rệt so với khi ở pH dung dịch ban đầu (xấp xỉ bằng 1) và pH= 4. Khi tăng pH đến 7 và cao hơn là 9 thì các hạt có xu hướng kết tụ và tăng kích thước.

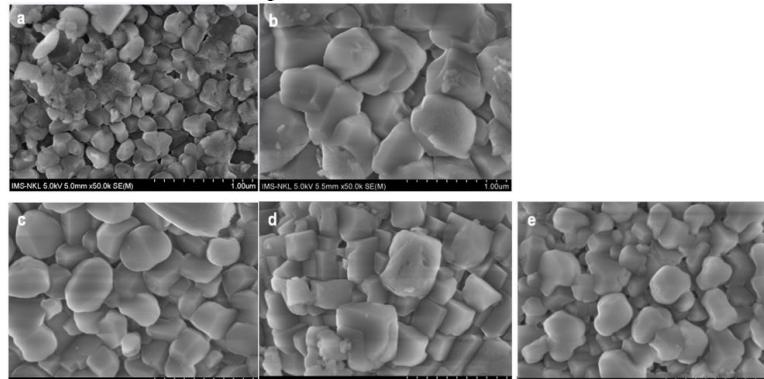
Nghiên cứu trước đây cho thấy độ pH của dung dịch có thể tác động mạnh mẽ đến hình thái và kích thước của canxi cacbonat tổng hợp được. Theo nghiên cứu của Jian Liu và cộng sự [14] khi tổng hợp canxi cacbonat sử dụng các chất hỗ trợ khác nhau bao gồm chất lỏng là các polymer và các chất hoạt động bề mặt, sự tăng kích thước tinh thể được kiểm soát phụ thuộc vào mức độ tương tác giữa các nhóm axit cacboxylic trong chất hỗ trợ và ion  $\text{Ca}^{2+}$  trong dung dịch. Càng có nhiều nhóm cacboxylic bị ion hóa thì càng có nhiều vị trí để liên kết với ion  $\text{Ca}^{2+}$  do đó ức chế sự phát triển tinh thể theo mọi hướng. Độ pH của dung dịch ảnh hưởng đến cả mức độ proton hóa của nhóm acid cacboxylic và độ bão hòa canxi cacbonat trong dung dịch. Mức độ ion hóa của nhóm cacboxylic tăng khi độ pH tăng nhưng dung dịch bão hòa cũng tăng. Do vậy, cần điều chỉnh độ pH để tối ưu hóa quá trình ion hóa của các nhóm cacboxylic đồng thời làm giảm tốc độ tạo mầm của tinh thể do độ bão hòa dung dịch cao. Ở pH càng cao, độ bão hòa cao của dung dịch lấn át mức độ ion hóa của các nhóm axit cacboxylic, dẫn đến sự phát triển tinh thể không kiểm soát được và sự xuất hiện của các tinh thể lớn hơn, các hạt có kích thước, hình dạng không đều. Nghiên cứu này cũng tương đồng với kết quả khảo sát của chúng tôi. Ở các pH thấp xấp xỉ 1 và pH 4, mức độ ion hóa của các nhóm cacboxylic trong acid citric giảm. Khi tăng pH đến 7 và cao hơn là 9, mức độ ion hóa các nhóm cacboxylic tăng nhưng độ bão hòa của dung dịch cũng tăng, dẫn đến các hạt có xu hướng kết tụ và tăng kích thước. Ở pH = 6, có sự cân bằng giữa quá trình ion hóa của các nhóm cacboxylic đồng thời làm giảm tốc độ tạo mầm của tinh thể do độ bão hòa dung dịch cao. Ở nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn pH 6 là pH tối ưu cho các khảo sát tiếp theo.



**Hình 4.** Ảnh chụp SEM của nano Canxi cacbonat khi khảo sát pH dung dịch phản ứng: (a) pH dung dịch; (b) 4; (c) 6; (d) 7; (e) 9

### 3.4. Khảo sát thời gian nạp $\text{Na}_2\text{CO}_3$

Ảnh chụp SEM (Hình 5) cho thấy thời gian nạp  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  trong 5 phút cho kích thước tối ưu. Khi thời gian nạp tăng lên thì các hạt có xu hướng kết tụ và làm giảm diện tích bề mặt. Về hình dạng, đa số các mẫu thu được có dạng hình cầu và đa giác, riêng mẫu có thời gian nạp  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  trong 45 phút có dạng hình khối. Điều này cho thấy thời gian phản ứng với  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  có ảnh hưởng đến cả kích thước và hình dạng của nano canxi cacbonat tổng hợp được. Nghiên cứu này cũng tương đồng với kết quả điều chế nano canxi cacbonat từ vỏ sò huyết. Theo nghiên cứu này khi thời gian nạp càng tăng thì càng tạo ra các vi cầu có đường kính lỗ rỗng trên bề mặt càng lớn dẫn đến hiện tượng các hạt lớn hơn phát triển và tiêu thụ các hạt nhỏ hơn do sự khác biệt về gradient nồng độ [13]. Ở nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn thời gian nạp  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  trong 5 phút là thời gian phản ứng tối ưu cho các khảo sát tiếp theo.



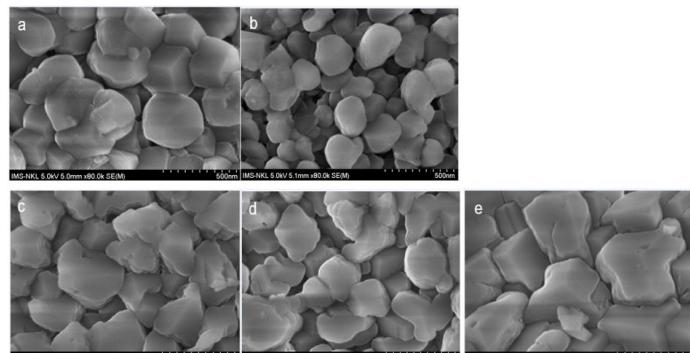
**Hình 5.** Ảnh chụp SEM của nano Canxi cacbonat khi khảo sát thời gian nạp  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ : (a) 5 phút; (b) 15 phút; (c) 30 phút; (d) 45 phút; (e) 60 phút

### 3.5. Khảo sát nhiệt độ phản ứng

Ảnh chụp ở thang đo 500 nm (Hình 6) cho thấy ở nhiệt độ  $30^\circ\text{C}$ , kích thước và hình dạng của mẫu nano canxi thu được tối ưu hơn so với các mẫu ở các nhiệt độ còn lại.

Dựa trên các kết quả khảo sát, điều kiện tối ưu cho sự hình thành nano canxi cacbonat theo phương pháp sol gel có sử dụng acid citric kết hợp siêu âm là: kích thước bột vỏ trứng:  $315 \mu\text{m}$ , nồng độ acid citric: 1M; pH dung dịch phản ứng: 6; thời gian nạp  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  = 5 phút và nhiệt độ dung dịch phản ứng  $30^\circ\text{C}$ . Về nhiệt độ, trên thực nghiệm, mẫu ở nhiệt độ  $20^\circ\text{C}$ , sự hình thành nano canxi xảy ra rất chậm, hiệu suất thấp hơn một chút so với các mẫu còn lại. Các mẫu ( $40^\circ\text{C}$ ;  $50^\circ\text{C}$ ;  $60^\circ\text{C}$ ) có xảy ra hiện tượng kết tụ và có dạng đa giác. Kết quả này cũng tương đồng với báo cáo của Jian Liu và cộng sự [14] cho thấy sự phát triển các tinh thể khi có các chất hỗ trợ sẽ tăng

ở nhiệt độ cao. Ở nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn nhiệt độ của dung dịch phản ứng 30°C là nhiệt độ phản ứng tối ưu.

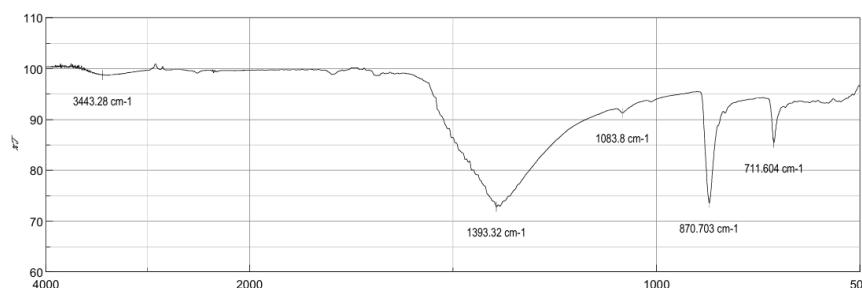


**Hình 6.** Ảnh chụp SEM của nano Canxi cacbonat khi khảo sát nhiệt độ phản ứng: (a) 20°C; (b) 30°C; (c) 40°C; (d) 50°C; (e) 60°C

### 3.6. Khảo sát các đặc tính của nano canxi cacbonat

#### 3.6.1. Kết quả đo phổ hồng ngoại (FTIR)

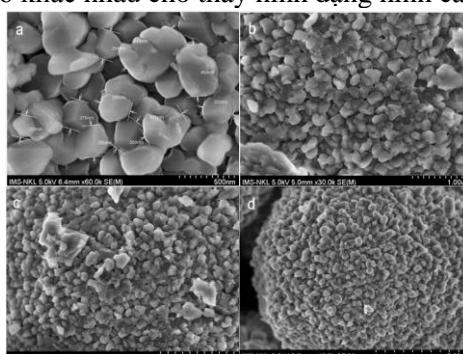
Trên phổ đồ thu được có thể quan sát thấy các dao động hóa trị trong nhóm  $\text{CO}_3^{2-}$  được xác định bởi các vân hấp thụ ở 1393,92  $\text{cm}^{-1}$ ; 1083,8  $\text{cm}^{-1}$ ; 870,703  $\text{cm}^{-1}$  và 711,604  $\text{cm}^{-1}$ . Bên cạnh đó cũng xuất hiện một vân hấp thụ yếu ở dải sóng 3443,28  $\text{cm}^{-1}$  là dao động hóa trị O-H từ phân tử nước bị hấp phụ. Các dữ liệu phổ FTIR hoàn toàn tương đồng với dữ liệu phổ trong các nghiên cứu trước đó về canxi cacbonat [13]. Phổ EDX cho thấy các nguyên tố dự kiến như Ca, C, O đều có mặt trong mẫu thu được.



**Hình 7.** Phổ hồng ngoại của mẫu nano Canxi cacbonat đã được tối ưu điều kiện phản ứng

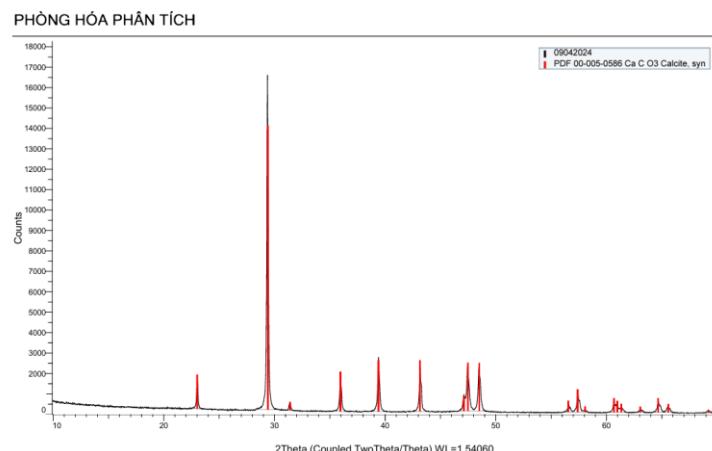
#### 3.6.2. Kết quả chụp bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM)

Mẫu nano Canxi cacbonat đã được tối ưu điều kiện phản ứng được đem đi đo bằng kính hiển vi điện tử quét ở các thang đo khác nhau cho thấy hình dạng hình cầu khá đồng đều.



**Hình 8.** Ảnh chụp SEM đo kích thước của nano Canxi cacbonat đã được tối ưu điều kiện phản ứng ở các thang đo: (a) 500 nm; (b) 1  $\mu\text{m}$ ; (c) 2  $\mu\text{m}$ ; (d) 5  $\mu\text{m}$

### 3.6.3. Kết quả chụp phô nhiễu xạ tia X (XRD)

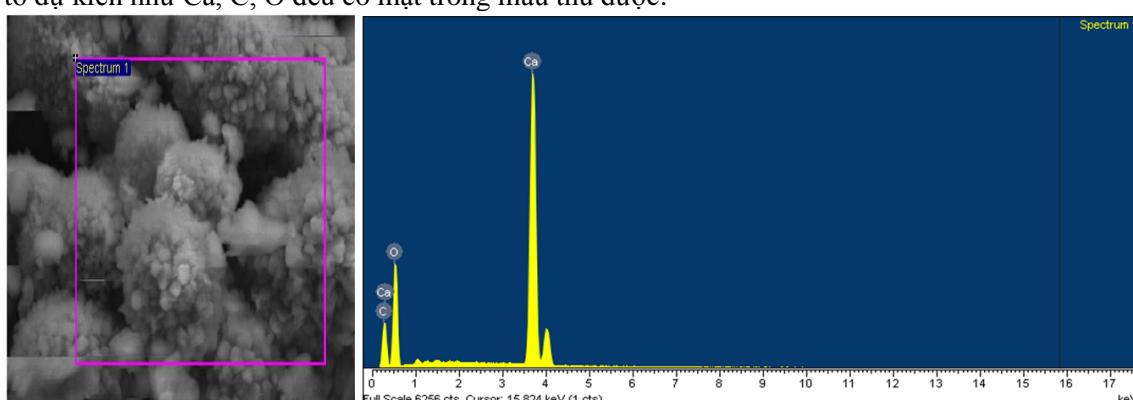


**Hình 9.** Ảnh chụp phô XRD của nano Canxi cacbonat đã được tối ưu hóa điều kiện phản ứng

Sự có mặt của nano canxi cacbonat có thể quan sát ở điểm 2Theta là 23,07; 29,42; 31,46; 36; 39,44; 43,19; 47,15; 47,54; 48,54; 56,61 57,44; 60,72; 61,05; 61,43; 63,1; 64,71; 65,67; 69,24. Những vị trí này tương ứng với cấu trúc tinh thể lần lượt là (0 1 2), (1 0 4), (0 0 6), (1 1 0), (1 1 3), (2 0 2), (0 1 8), (1 1 6), (2 1 1), (1 2 2), (2 1 4), (2 0 8), (1 1 9), (1 2 5), (3 0 0), (0 0 12) và (2 1 7). Các thông số khác như  $a = b = 4,9890 \text{ \AA}$ ,  $c = 17,0620 \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \beta = 90,0000^{\circ}$ . Việc gán các vị trí 2-Theta và các thông số khác trong phô XRD đã được so sánh với mã tham chiếu 1283-1316 của hệ tinh thể hình thoi và nhóm không gian R-3c của pha calcite. Theo dữ liệu phô XRD thu được, sự có mặt của nano canxi cacbonat có thể quan sát ở các điểm  $2\Theta$  tương ứng và ở dạng calcite với kích thước trung bình của nano là 147,3 nm được tính theo phương trình Debye–Scherrer ( $D = K \cdot \lambda / \beta \cdot \cos \Theta$ ). Trong đó  $K$  là hằng số Scherrer = 0,9;  $\lambda$  là bước sóng tia X (0,15406 Å);  $\beta$  là độ bán rộng (FWHM);  $\Theta$  là góc nhiễu xạ.

### 3.6.4. Kết quả chụp EDX

Thành phần của nano Canxi cacbonat được tối ưu hóa được thể hiện trên Hình 10. Các nguyên tố dự kiến như Ca, C, O đều có mặt trong mẫu thu được.



**Hình 10.** Ảnh chụp EDX của nano Canxi cacbonat đã được tối ưu hóa điều kiện phản ứng

## 4. Kết luận

Nghiên cứu đã tổng hợp được nguyên liệu nano canxi cacbonat từ vỏ trứng gà bằng phương pháp sol-gel sử dụng acid citric kết hợp siêu âm với các điều kiện tối ưu: kích thước bột vỏ trứng: 315  $\mu\text{m}$ , nồng độ acid citric: 1M; pH dung dịch phản ứng: 6; thời gian nạp  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  = 5 phút và

nhiệt độ dung dịch phản ứng 30°C. Đồng thời khảo sát được các đặc tính của nano canxi cacbonat bằng kính hiển vi điện tử quét (SEM), phổ nhiễu xạ tia X (XRD) và phổ hồng ngoại (FTIR), phổ EDX. Kết quả cho thấy nano canxi tổng hợp được từ vỏ trứng gà có dạng hình cầu với kích thước trung bình 147,3 nm và có tiềm năng trở thành nguồn nguyên liệu cho ngành Dược. Những dữ liệu khoa học này sẽ là tiền đề để mở rộng cho các nghiên cứu tiếp theo về xây dựng tiêu chuẩn cơ sở cho nguyên liệu và bào chế các chế phẩm chứa nano canxi cacbonat.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] R. B. S. Mydin *et al.*, "Potential of Calcium Carbonate Nanoparticles for Therapeutic Applications," *Malaysian Journal of Medicine & Health Sciences*, vol. 14, pp. 201-206, 2018.
- [2] D. Neri and C. T. Supuran, "Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy," *Nat Rev Drug Discov*, vol. 10, no. 10, pp. 767-777, 2011.
- [3] R. Ataee, J. Derakhshanzpour, A. Mehrabi Tavana, and A. J. J. o. M. M. Eydi, "Antibacterial effect of calcium carbonate nanoparticles on Agrobacterium tumefaciens," *Journal of Military Medicine*, vol. 13, no. 2, pp. 65-70, 2011.
- [4] S. Biradar, V. Goornavar, A. Periyakaruppan, J. Koehne, J. C. Hall, and V. Ramesh, "Agarose gel tailored calcium carbonate nanoparticles-synthesis and biocompatibility evaluation," *J Nanosci Nanotechnol*, vol. 14, no. 6, pp. 4257-4263, 2014.
- [5] S. Maleki Dizaj, M. Barzegar-Jalali, M. H. Zarrintan, K. Adibkia, and F. Lotfipour, "Calcium carbonate nanoparticles as cancer drug delivery system," *Expert Opin Drug Deliv*, vol. 12, no. 10, pp. 1649-60, 2015.
- [6] S. Maleki Dizaj, F. Lotfipour, M. Barzegar-Jalali, M. H. Zarrintan, and K. Adibkia, "Ciprofloxacin HCl-loaded calcium carbonate nanoparticles: preparation, solid state characterization, and evaluation of antimicrobial effect against *Staphylococcus aureus*," *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, vol. 45, no. 3, pp. 535-543, 2017.
- [7] R. K. Das, S. K. Brar, and M. J. R. a. Verma, "Application of calcium carbonate nanoparticles and microwave irradiation in submerged fermentation production and recovery of fumaric acid: a novel approach," *RSC advances*, vol. 6, no. 31, pp. 25829-25836, 2016.
- [8] S. Huang, J. C. Chen, C. W. Hsu, and W. H. Chang, "Effects of nano calcium carbonate and nano calcium citrate on toxicity in ICR mice and on bone mineral density in an ovariectomized mice model," *Nanotechnology*, vol. 20, no. 37, p. 375102, 2009.
- [9] H. Mohammadiard, S. S. Banifatemi, and M. C. J. C. E. C. Amiri, "Growing innovative calcium carbonate morphologies by utilizing the colloidal gas aphron system as a surfactant-based template method," *Chemical Engineering Communications*, vol. 203, no. 9, pp. 1165-1172, 2016.
- [10] M. Ni and B. D. Ratner, "Differentiation of Calcium Carbonate Polymorphs by Surface Analysis Techniques - An XPS and TOF-SIMS study," *Surf Interface Anal*, vol. 40, no. 10, pp. 1356-1361, 2008.
- [11] X. Huang *et al.*, "Physicochemical and structural characteristics of nano eggshell calcium prepared by wet ball milling," *LWT*, vol. 131, p. 109721, 2020.
- [12] M. Ghiasi, A. J. C. R. Malekzadeh, "Synthesis of Canxi cacbonat nanoparticles via citrate method and sequential preparation of CaO and Ca(OH)<sub>2</sub> nanoparticles," *Crystal Research and Technology*, vol. 47, no. 4, pp. 471-478, 2012.
- [13] A. I. Hussein, Z. Ab-Ghani, A. N. Che Mat, N. A. Ab Ghani, A. Husein, and I. J. A. S. Ab. Rahman, "Synthesis and characterization of spherical calcium carbonate nanoparticles derived from cockle shells," *Applied Sciences*, vol. 10, no. 20, p. 7170, 2020.
- [14] Y. Boyjoo, V. K. Pareek, and J. J. J. o. M. C. A. Liu, "Synthesis of micro and nano-sized calcium carbonate particles and their applications," *Journal of Materials Chemistry A*, vol. 2, no. 35, pp. 14270-14288, 2014.