

**ĐÁNH GIÁ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN QUÁ TRÌNH HYDRAT HÓA
TẠO HỖN DỊCH NANO PHYTOSOME SILYBIN**

*Đặng Trường Giang¹, Hồ Bá Ngọc Minh¹, Phạm Kỳ Anh²
Vũ Bình Dương¹, Phạm Văn Hiến^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tạo hỗn dịch nano phytosome bằng phương pháp hydrat hóa màng film phức hợp silybin - phosphatidyl cholin (Si-PC). **Phương pháp nghiên cứu:** Bào chế hỗn dịch nano bằng phương pháp hydrat hoá trong pha ngoại, khảo sát ảnh hưởng của loại dung môi, thể tích dung môi, điều kiện siêu âm đến kích thước tiểu phân, độ ổn định của hệ, hiệu suất mang thuốc và độ tan, độ hòa tan của dược chất. **Kết quả:** Với điều kiện sử dụng pha ngoại là nước tỷ lệ 8:1, sử dụng sóng siêu âm công suất 720W trong thời gian 10 phút, hỗn dịch nano phytosome silybin tạo ra có kích thước tiểu phân (KTTP) là $179,3 \pm 8,3\text{nm}$ với chỉ số PDI < 0,5; trị tuyệt đối thế Zeta > 30mV. Dạng nano phytosome đã cải thiện độ tan của silybin trong nước (gấp 1,64 lần dạng phức hợp) và độ hòa tan của silybin trong môi trường pH 1,2 và pH 6,8 so với dạng phức hợp. **Kết luận:** Đã lựa chọn được các thông số của quá trình tạo hỗn dịch nano phytosome silybin bằng phương pháp hydrat hóa màng film kết hợp siêu âm đầu dò.

Từ khóa: Hỗn dịch nano; Phytosome; Hydrat hóa màng film; Siêu âm đầu dò.

**EVALUATION OF FACTORS AFFECTING
THE HYDRATION PROCESS OF MANUFACTURING
NANO PHYTOSOME SILYBIN SUSPENSION**

Abstract

Objectives: To evaluate some factors on the properties affecting nano phytosome suspension in the film hydration of silybin - phosphatidylcholine complex.

¹Học viện Quân y

²Đại học Đại Nam

*Tác giả liên hệ: Phạm Văn Hiến (phamvanhien181288@gmail.com)

Ngày nhận bài: 22/8/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 20/10/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48.476>

Methods: Nano suspension was prepared using hydration method in the external phase; the effect of solvent type, solvent volume, ultrasonic conditions on particle size, stability of system, entrapment efficiency, solubility and dissolution of the drug were investigated. **Results:** With the external phase of water at the ratio of 8:1, ultrasonic waves with a power of 720W for 10 minutes, the obtained silybin phytosome nanoparticle suspension had a particle size of 179.3 ± 8.3 nm with PDI < 0.5, absolute value of Zeta potential > 30mV. The solubility of silybin in the phytosome nano form increased by 1.64 times compared to the complex form, and the nano phytosome form significantly improved the rate and extent of solubilization of silybin at pH 1.2 and pH 6.8 solution compared with the complex form. **Conclusion:** The parameters of silybin phytosome nano-suspension were investigated and selected using film hydration method and ultrasonic probe.

Keywords: Nano suspension; Phytosome; Film hydration; Ultrasonic probe.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cây Kế sữa (*Silybum marianum* (L.) Gaertn) được biết đến là dược liệu có các hoạt chất thuộc nhóm flavonoid, có tác dụng như chống oxy hóa, ức chế sự hủy hoại tế bào gan do các tác nhân như rượu, thuốc...; trong đó silybin là hoạt chất chính chiếm tỷ lệ lớn (50 - 70%) [1]. Theo một số nghiên cứu cho thấy silybin có sinh khả dụng theo đường uống thấp, nguyên nhân là do tính chất về độ tan và tính thấm kém của hoạt chất này [1]. Chúng tôi đã bào chế thành công phức hợp Si-PC giúp cải thiện độ tan, độ hòa tan của silybin trong một số dung môi, môi trường [2]. Để hình thành dạng phytosome thì

phức hợp phải được tiếp xúc với môi trường nước hoặc môi trường sinh lý cơ thể [3]. Lúc này, phần đuôi acid béo của phospholipid sẽ bao quanh phần phức hợp thân nước và có sự sắp xếp của nhiều phân tử phức hợp tạo thành các khối cầu có bề ngoài tương tự như liposome [4]. Dạng phytosome sẽ giúp cải thiện đáng kể về độ tan, độ hòa tan của hoạt chất. Để tạo ra dạng nguyên liệu phytosome làm tiền đề nghiên cứu ứng dụng vào các dạng bào chế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: *Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tạo hỗn dịch nano phytosome bằng phương pháp hydrat hóa màng film phức hợp silybin - phosphatidyl cholin.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Nguyên liệu nghiên cứu:* Silybin 95%, phosphatidyl cholin 90% (Trung Quốc).

* *Hóa chất, dung môi nghiên cứu:* Ethanol tuyệt đối (EtOH_{td}), tetra hydrofuran (THF), nước cất, dung dịch HCl pH 1,2; dung dịch đệm phosphat pH 6,8 và pH 7,4; Tween 80.

* *Thiết bị nghiên cứu:* Máy khuấy từ gia nhiệt (IKA - Malaysia), máy siêu âm đầu dò (01D882), thiết bị cô quay chân không (N1200B), bình cầu (thể tích từ 0,1 - 6 lít), máy đo kích thước tiểu phân ZT-100-Z (Horiba).

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Tạo hỗn dịch nano phytosome silybin:* Tiến hành chuẩn bị mẫu phức hợp Si-PC theo phương pháp của Đặng Trường Giang và CS [2] với 0,5g silybin 95% và 1,5g PC90% hòa tan trong 100mL hỗn hợp dung môi EtOH_{td}:THF (97:3). Kết thúc phản ứng tiến hành cô quay dưới áp suất giảm (nhiệt độ 50°C) để thu màng film mỏng. Tiến hành hydrat hóa màng film mỏng phức hợp bằng cách nhỏ từ từ dung môi khảo sát vào màng film (kết hợp khuấy trộn), sau đó hỗn dịch được làm giảm KTTTP bằng máy siêu âm đầu

dò để tạo hỗn dịch nano phytosome silybin đồng nhất. Các yếu tố khảo sát gồm:

- Loại dung môi hydrat hóa: Nước; đệm phosphat 6,8 và 7,0.

- Lượng dung môi hydrat hóa: Tỷ lệ dung môi/chất rắn (DM/CR) là 6:1; 8:1; 10:1; 12:1 (tt/kl).

- Mức năng lượng siêu âm: 600W, 720W, 840W và 1.080W.

- Thời gian siêu âm: 3, 5, 10, 15 phút.

* *Chỉ tiêu đánh giá:*

- Hiệu suất phytosome hóa (Entrapment Efficiency - EE):

$$EE\% = \frac{\text{Lượng Si dạng phytosome (mg)}}{\text{Lượng Si toàn phần (mg)}} \times 100$$

- Hàm lượng silybin dạng phytosome (HL Si_{phy}): Cân một lượng bột phytosome (tương đương khoảng 0,1g silybin toàn phần) vào bình nón nút mài, thêm 15mL CHCl₃, lắc trên máy lắc tròn với tốc độ 200 vòng/phút trong 10 phút, rồi chuyển dịch vào bình định mức 25mL, bổ sung CHCl₃ vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc dịch trên qua màng lọc 0,22μm. Sau đó, hút chính xác 5,0mL dịch lọc rồi pha loãng bằng MeOH tới nồng độ cần thiết (nằm trong khoảng nồng độ tuyến tính). Lọc qua màng 0,45μm và định lượng bằng HPLC [5].

- Hàm lượng silybin toàn phần (HL Sítp): Hòa tan một lượng bột phytosome (tương đương khoảng 0,1g silybin toàn phần) trong MeOH, pha loãng đến nồng độ thích hợp (nằm trong khoảng nồng độ tuyến tính). Lọc qua màng 0,45 μ m và định lượng bằng HPLC với các điều kiện tương tự [5].

- KTTTP, PDI: Đo trên máy Horiba SZ-100, sử dụng disposable cuvet cell, góc đo ánh sáng tán xạ 90°. Pha loãng hỗn dịch bằng nước cất (đã lọc qua màng 0,2 μ m) sao cho chỉ số đếm (count rates) nằm trong khoảng 300 - 400 kcps.

- Thế Zeta: Đo trên máy Horiba SZ-100, sử dụng zeta electrode cell. Điều kiện đo tương tự như nội dung đo KTTTP và PDI.

- Độ tan của silybin trong nước (ĐT Si/nước): Cân một lượng dư mẫu khô (phức hợp và hỗn dịch nano phytosome) vào bình nón nút mài, thêm 10mL nước cất và lắc ở tốc độ 200 vòng/phút ở 25°C trong 48 giờ. Sau khi ly tâm ở 4.000 vòng/phút trong 15 phút, tiến hành hút lớp dịch phía trên và lọc qua màng 0,2 μ m, pha loãng bằng methanol (nếu cần) để định lượng bằng HPLC [5, 6].

- Độ hòa tan của silybin: Cân một lượng các mẫu khô của phức hợp và

hỗn dịch nano phytosome (tương đương với 100mg silybin) cho vào trong cốc chứa môi trường thử độ hòa tan.

+ Môi trường (MT) thử gồm: MT pH 1,2: 900mL dung dịch acid HCl (thêm 0,5% Tween 80). MT pH 6,8: 900mL dung dịch đệm phosphat (thêm 0,5% Tween 80). Nhiệt độ môi trường (37 \pm 0,5)°C [7]

+ Đánh giá trên thiết bị kiểu cánh khuấy với tốc độ 100 vòng/phút. Tiến hành lấy 10mL dung dịch thử ở các thời điểm 10, 30, 60, 120, 180, 240 phút và ly tâm với tốc độ 10.000 vòng/phút trong 5 phút. Thu lấy phần dịch trong lọc qua màng 0,2 μ m và định lượng hàm lượng silybin bằng HPLC [5]. Lấy 10mL môi trường thử, cho vào ống ly tâm (chứa phần cần sau ly tâm), lắc đều, sau đó bổ sung vào cốc thử độ hòa tan.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Ảnh hưởng của loại dung môi hydrat hóa

Hydrat hóa phức hợp với các dung môi khảo sát (nước cất, đệm phosphat pH 6,8 và 7,4) với tỷ lệ DM/CR là 8:1. Làm giảm KTTTP bằng siêu âm đầu dò với công suất 720W trong 10 phút. Kết quả đánh giá các đặc tính của phytosome được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Ảnh hưởng dung môi hydrat hóa đến các đặc tính của phytosome silybin (n = 3).

| Dung môi | KTTP (nm) | PDI | Thế Zeta | EE (%) | Độ tan Si/nước (µg/mL) |
|------------|-------------|---------------|-------------|--------------|------------------------|
| Nước cất | 179,3 ± 8,3 | 0,330 ± 0,011 | -65,0 ± 2,2 | 93,32 ± 2,90 | 235,10 ± 10,10 |
| Đệm pH 6,8 | 189,7 ± 5,6 | 0,295 ± 0,007 | -44,1 ± 2,1 | 87,07 ± 3,11 | 210,96 ± 9,18 |
| Đệm pH 7,4 | 193,9 ± 5,2 | 0,292 ± 0,008 | -54,4 ± 2,1 | 83,08 ± 2,75 | 190,46 ± 9,41 |

Hỗn dịch phytosome thu được có xu hướng bền vững (với PDI < 0,5 và trị tuyệt đối thế zeta > 30 mV) khi hydrat hóa với ba loại dung môi. Đặc biệt, hỗn dịch được tạo ra khi hydrat với nước thì các chỉ tiêu được đều cải thiện hơn (độ tan silybin trong nước, EE%, KTTP) so với hai môi trường đệm. Do đó, nước cất được lựa chọn làm dung môi hydrat hóa phức.

2. Ảnh hưởng của lượng dung môi hydrat hóa

Hydrat hóa phức với nước cất và làm giảm KTTP bằng siêu âm đầu dò với công suất 720W trong 10 phút. Đánh giá các chỉ tiêu của phytosome ở các tỷ lệ DM/CR (tt/kl) lần lượt là 6:1; 8:1; 10:1; 12:1. Kết quả được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng lượng nước hydrat hóa đến các đặc tính của phytosome silybin (n = 3).

| DM/CR | 6:1 | 8:1 | 10:1 | 12:1 |
|------------------------|---------------|----------------|---------------|---------------|
| Chỉ tiêu | | | | |
| KTTP (nm) | 276,0 ± 14,5 | 179,3 ± 8,3 | 180,7 ± 6,1 | 177,0 ± 7,1 |
| PDI | 0,452 ± 0,049 | 0,330 ± 0,011 | 0,339 ± 0,047 | 0,337 ± 0,021 |
| Thế zeta (mV) | -49,8 ± 2,8 | -65,0 ± 2,2 | -56,9 ± 6,1 | -65,8 ± 4,1 |
| EE% | 92,25 ± 2,80 | 93,32 ± 2,90 | 93,17 ± 2,29 | 93,07 ± 2,85 |
| Độ tan Si/nước (µg/mL) | 211,68 ± 6,91 | 235,10 ± 10,10 | 234,97 ± 9,03 | 235,37 ± 9,11 |

Khi tỷ lệ DM/CR thấp (6:1) thì KTTP đạt trên 270nm và chỉ số PDI gần giá trị 0,5; Ở các tỷ lệ DM/CR từ 8:1 đến 12:1 thì KTTP đạt dưới 270nm, hỗn dịch có xu thế bền vững hơn, đồng thời cải thiện được độ tan silybin trong nước. Do vậy,

lựa chọn tỷ lệ DM/CR là 8:1 (tt/kl) để thuận tiện cho quá trình tạo bột khô ở giai đoạn sau.

3. Ảnh hưởng của công suất siêu âm

Hydrat hóa phức hợp với nước cất (tỷ lệ DM/CR là 8:1). Làm giảm KTTP bằng siêu âm đầu dò trong 10 phút với các mức công suất lần lượt là: 600, 720, 840, 960, 1080 W. Kết quả đánh giá các đặc tính của phytosome trình bày ở bảng 3.

Bảng 3. Ảnh hưởng của công suất siêu âm đến các đặc tính của phytosome silybin (n = 3).

| Chỉ tiêu | NLSA | | | | |
|------------------------|----------------|----------------|---------------|---------------|----------------|
| | 600W | 720W | 840W | 960W | 1080W |
| KTTP (nm) | 304,4 ± 19,2 | 179,3 ± 8,3 | 155,6 ± 6,2 | 139,8 ± 8,4 | 147,8 ± 6,2 |
| PDI | 0,372 ± 0,032 | 0,330 ± 0,011 | 0,432 ± 0,052 | 0,336 ± 0,027 | 0,336 ± 0,062 |
| Thế zeta (mV) | -33,0 ± 2,1 | -65,0 ± 2,2 | -27,9 ± 1,8 | -25,9 ± 2,2 | -28,3 ± 0,7 |
| EE% | 93,35 ± 2,53 | 93,32 ± 2,90 | 93,08 ± 2,51 | 93,04 ± 3,06 | 92,13 ± 2,50 |
| Độ tan Si/nước (µg/mL) | 208,75 ± 10,93 | 235,10 ± 10,10 | 237,88 ± 9,87 | 238,44 ± 9,45 | 236,41 ± 10,49 |

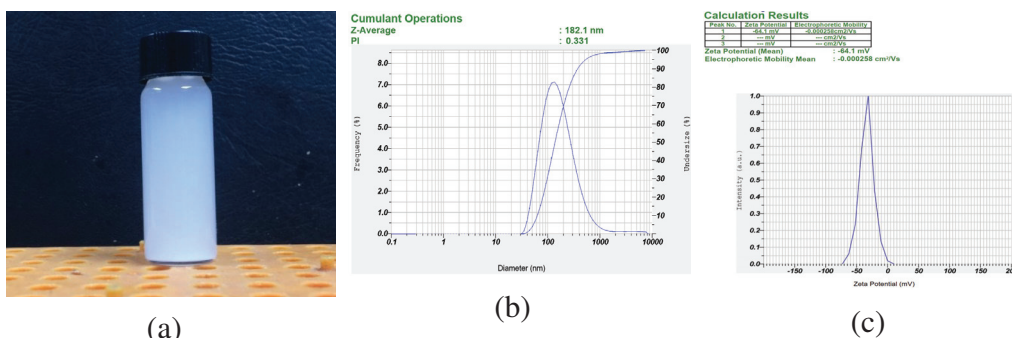
Khi tăng công suất siêu âm có xu hướng làm giảm KTTP của hệ và tăng độ tan của silybin. Ở mức công suất từ 840 - 1080W trị tuyệt đối thế zeta của hệ nhỏ hơn 30 mV (hệ ổn định kém). Ở mức công suất 600W hệ ổn định hơn tuy nhiên KTTP của hệ lại lớn hơn và độ tan silybin trong nước thấp hơn so với ở mức công suất 720W. Do đó, siêu âm với công suất 720W là phù hợp trong các giai đoạn nghiên cứu tiếp theo.

4. Ảnh hưởng của thời gian siêu âm

Hydrat hóa phức hợp với nước cất (tỷ lệ DM/CR là 8:1). Làm giảm KTTT bằng siêu âm đầu dò với công suất 720W trong các khoảng thời gian lần lượt là 3, 5, 10 và 15 phút. Kết quả được thể hiện ở bảng 4 và hình 1.

Bảng 4. Ảnh hưởng thời gian siêu âm đến các đặc tính của phytosome silybin (n = 3).

| Chỉ tiêu | Thời gian | | | |
|---------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 3 phút | 5 phút | 10 phút | 15 phút |
| KTTT (nm) | 223,8 ± 6,7 | 209,3 ± 5,0 | 179,3 ± 8,3 | 181,4 ± 7,7 |
| PDI | 0,385 ± | 0,341 ± | 0,330 ± | 0,329 ± |
| | 0,025 | 0,044 | 0,011 | 0,079 |
| Thế zeta (mV) | -33,0 ± 1,8 | -51,7 ± 2,5 | -65,0 ± 2,2 | -51,3 ± 5,9 |
| EE% | 93,11 ± 2,92 | 93,28 ± 2,94 | 93,32 ± 2,90 | 93,16 ± 2,68 |
| Độ tan Si/nước (μg/mL) | 218,72 ± | 219,90 ± | 235,10 ± | 233,99 ± |
| | 7,03 | 8,72 | 10,10 | 10,26 |



Hình 1. Hình ảnh hỗn dịch nano phytosome silybin (siêu âm ở 720W, trong 10 phút).

(a) Mẫu hỗn dịch thu được; (b) KTTT và PDI; (c) thế Zeta

Khi thời gian siêu âm tăng từ 3 lên 10 phút thì KTTT của hệ giảm từ 223,8 ± 6,7nm xuống 179,3 ± 8,3nm và độ tan của silybin trong nước tăng từ 218,72 ± 7,03μg/mL lên 235,10 ± 10,10μg/mL. Tuy nhiên, các chỉ tiêu này không cải

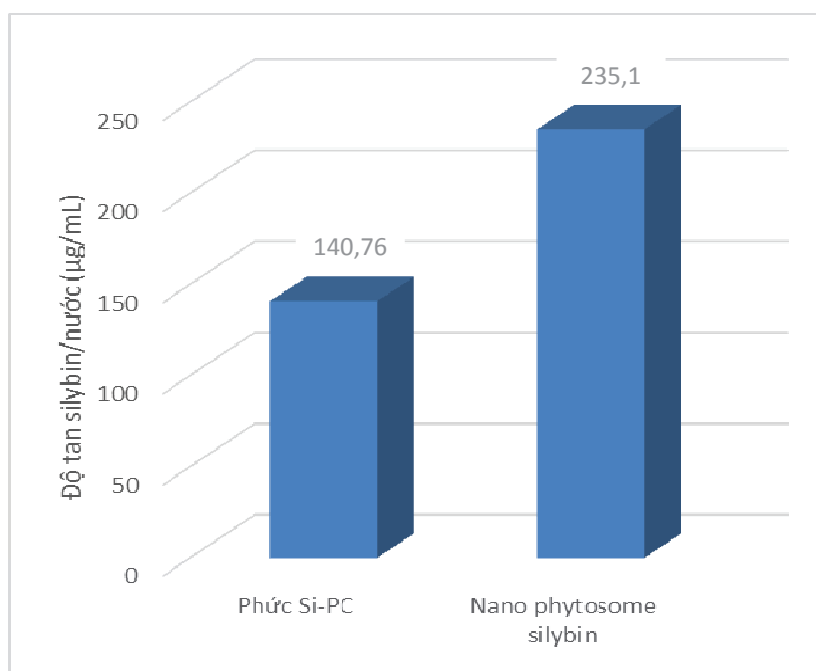
thiện thêm khi thời gian siêu âm là 15 phút. Bên cạnh đó, hệ hỗn dịch ổn định ở các điểm khảo sát (giá trị tuyệt đối thế zeta > 30mV). Vì vậy, lựa chọn thời gian siêu âm là 10 phút là phù hợp.

** Tóm tắt các thông số cho giai đoạn hydrat phức hợp tạo hỗn dịch nano phytosome silybin:*

- Dung môi hydrat hóa là nước cất với tỷ lệ DM/CR là 8:1.
- Làm giảm và đồng nhất KTTP của hệ bằng siêu âm đầu dò với công suất 720W trong thời gian là 10 phút.

5. Kết quả đánh giá độ tan của silybin trong nước

Tiến hành đánh giá độ tan của silybin trong nước của mẫu các mẫu khô (phức hợp và hỗn dịch nano phytosome). Kết quả được thể hiện ở hình 2.

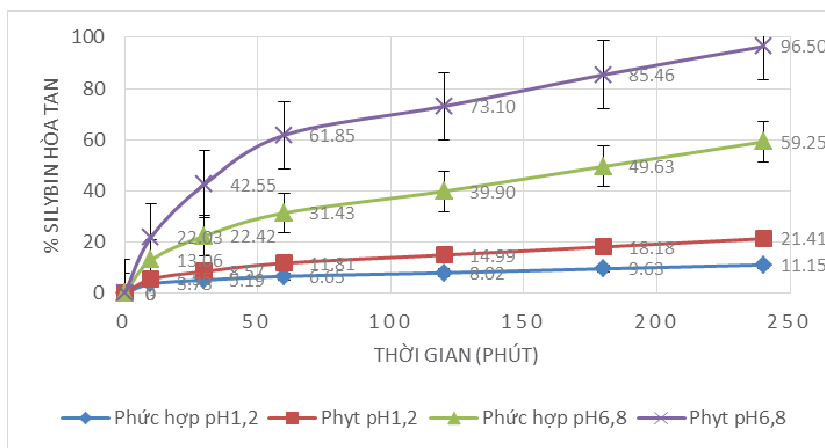


Hình 2. Độ tan trung bình silybin trong nước của mẫu phức hợp và mẫu nano phytosome silybin.

Kết quả ở hình 2 cho thấy, sau khi tạo hỗn dịch nano phytosome silybin từ phức hợp Si-PC đã giúp cải thiện rõ rệt độ tan của silybin trong nước lên khoảng 1,67 lần.

6. Kết quả đánh giá độ hòa tan của silybin trong các môi trường pH 1,2 và pH 6,8

Độ hòa tan của silybin của các mẫu khô (phức hợp và hỗn dịch nano phytosome) trong các môi trường thử (dung dịch HCl pH 1,2 và dung dịch đệm phosphat pH 6,8) được thể hiện ở hình 3.



Hình 3. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của silybin (ở dạng phức hợp và hỗn dịch phytosome) trong môi trường pH 1,2 và pH 6,8.

Kết quả ở hình 3 cho thấy, lượng silybin hòa tan (dạng hỗn dịch phytosome) ở thời điểm 10 phút và 240 phút cao hơn lần lượt là khoảng 1,5 lần và 2 lần so với dạng phức hợp. Đặc biệt, dạng hỗn dịch phytosome đã cải thiện rõ rệt độ hòa tan (tốc độ và mức độ hòa tan) so với dạng phức hợp trong môi trường pH 6,8. Sau 240 phút thì lượng silybin ở dạng nano phytosome được hòa tan gần như hoàn toàn (96,50%), trong khi đó silybin ở dạng phức hợp chỉ đạt 59,25%.

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự cải thiện về độ tan và độ hòa tan của silybin trong các môi trường sau quá trình hydrat hóa. Điều này một phần chứng tỏ đã có sự chuyển trạng thái từ dạng vô định hình (phức hợp) sang trạng thái các khối cầu sắp xếp đều đặn

(dạng phytosome). Kết quả cũng phù hợp với các nội dung của các tác giả đã đưa ra nhận định về sự hình thành cấu trúc phytosome (có bề ngoài tương tự như liposome) [4].

Trong các nghiên cứu bào chế dạng hỗn dịch phytosome, các tác giả thường sử dụng dịch đệm phosphat pH

6,8 và 7,4 do các dung dịch này có độ pH gần với độ pH của đường tiêu hóa [8, 9]. Trong nghiên cứu này đã góp phần cung cấp thêm thông tin về việc sử dụng nước cất là dung môi hydrat hóa phù hợp, các mẫu đều đạt hiệu suất phytosome hóa > 90%, đồng thời với tỷ lệ DM/CR là 8:1 sẽ giúp cho giai đoạn tiếp theo tạo bột khô sẽ tiết kiệm được nhiều thời gian trong quá trình bào chế.

Để làm giảm và đồng nhất KTTP của hệ hỗn dịch, trong các nghiên cứu bào chế liposome hoặc phytosome thường sử dụng các biện pháp như siêu âm hoặc đun ép qua màng [4]. Điều này giúp hệ hỗn dịch tăng độ ổn định về mặt vật lý, cải thiện diện tích tiếp xúc giữa hoạt chất và môi trường, từ đó giúp làm tăng độ tan và độ hòa tan của hoạt chất [4]. Phương pháp hydrat hóa bằng nước cất và sử dụng siêu âm đầu dò trong nghiên cứu này đã tạo ra hỗn dịch phytosome có KTTP của hệ là $179,3 \pm 8,3\text{nm}$, PDI là $0,330 \pm 0,011$ và thế zeta $-65,0 \pm 2,2\text{mV}$. Hệ hỗn dịch nano phytosome silybin trong nghiên cứu này có các chỉ số đều cải thiện hơn và ổn định hơn so với hỗn dịch phytosome trong nghiên cứu của Chi C và CS (KTTP của hệ là $223,5 \pm 4,8\text{nm}$, PDI là $0,217 \pm 0,011$ và thế zeta $-23,14 \pm 2,73\text{mV}$) được hydrat hóa bằng nước cất 2 lần và sử dụng phương pháp đồng nhất hóa áp suất cao kết hợp

phối trộn với poloxamer 188 để làm giảm KTTP [10]. Nguyên nhân là do trong nghiên cứu của Chi C và CS bào chế phức hợp silybin - phosphatidyl cholin với tỷ lệ silybin/phosphatidyl cholin là 1:1. Về mặt hàm lượng silybin trong phytosome ở nghiên cứu của Chi C. là cao hơn so với kết quả của nghiên cứu này (do tỷ lệ silybin/phosphatidyl cholin là 1:2), tuy nhiên vẫn phải bổ sung thêm poloxamer 188 để ổn định hệ hỗn dịch nano. Trong nghiên cứu này không cần bổ sung thêm chất diện hoạt vì phosphatidyl cholin vừa đóng vai trò là chất mang vừa đóng vai trò là chất diện hoạt giúp hệ hỗn dịch nano phytosome silybin được ổn định hơn.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu khảo sát, bước đầu chúng tôi đã lựa chọn được một số thông số phù hợp trong quá trình tạo hỗn dịch nano phytosome silybin từ phức hợp Si-PC gồm sử dụng nước cất với tỷ lệ DM/CR là 8:1 và sử dụng siêu âm đầu dò với công suất 720W trong 10 phút. Hỗn dịch nano phytosome silybin tạo ra có KTTP nhỏ hơn 300nm, hỗn dịch độ ổn định tốt với PDI < 0,5. Sau quá trình hydrat hóa các chỉ tiêu về độ tan silybin trong nước cũng như chỉ tiêu độ hòa tan silybin trong các môi trường pH 1,2 và pH 6,8 đều được cải thiện hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bijak M Silybin. A major bioactive component of milk thistle (silybum marianum L. Gaernt.)-chemistry, bioavailability, and metabolism. *Molecules*. 2017; 22(11).
2. Đặng Trường Giang, Trần Thị Hiện, Phạm Văn Hiến, Chủ Văn Mến, Nguyễn Hữu Mỹ, Trần Kim Thanh, Vũ Bình Dương. Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tạo phức giữa silybin và phosphatidylcholin. *Tạp chí Dược học*. 2019; 521:60-64.
3. Matias D, Rijo P, Reis CP. Phytosomes as biocompatible carriers of natural drugs. *Curr Med Chem*. 2017; 24(6):568-589.
4. Phạm Thị Minh Huệ, Nguyễn Thanh Hải. *Liposome, phytosome phỏng sinh học trong bào chế*. Nhà xuất bản Đại học Quốc gia, Hà Nội. 2017.
5. Đặng Trường Giang, Trần Thị Hiện, Phạm Văn Hiến, Vũ Bình Dương. Định lượng đồng thời silybin A và B trong nguyên liệu và trong phức hợp silybin-phospholipid bằng HPLC. *Tạp chí Dược học*. 2019; 520:28-32,36.
6. Kumar L, Verma R. Determination of saturated solubility of propranolol using UV visible spectrophotometer. *J Der Pharmacia Lettre*. 2016; 8(17):196-201.
7. Xu Y, Li J, He B, et al. *In vitro* dissolution testing and pharmacokinetic studies of silymarin solid dispersion after oral administration to healthy pigs. *Front Vet Sci*. 2022; 9:815198.
8. Gupta NK, Dixit VK. Development and evaluation of vesicular system for curcumin delivery. *Arch Dermatol Res*. 2011; 303(2):89-101.
9. Maryana W, Rachmawati H, Mudhakhir D. Formation of phytosome containing silymarin using thin layer-hydration technique aimed for oral delivery. *J Materials today: Proceedings*. 2016; 3(3): 855-866.
10. Chi C, Zhang C, Liu Y, et al. Phytosome-nanosuspensions for silybin-phospholipid complex with increased bioavailability and hepatoprotection efficacy. *Eur J Pharm Sci*. 2020; 144:105212.