

NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ BỘT PHYTOSOME SILYBIN BẰNG PHƯƠNG PHÁP PHUN SẤY

Vũ Bình Dương¹, Đặng Trường Giang¹, Hồ Bá Ngọc Minh¹
Nguyễn Hoàng Hiệp¹, Phạm Văn Hiến^{1*}

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng quy trình phun sấy tạo bột phytosome silybin từ hỗn dịch nano phytosome. **Phương pháp nghiên cứu:** Phun sấy tạo bột cao khô bằng thiết bị phun sấy ly tâm LPG-5 từ hỗn dịch nano phytosome silybin. Đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố đến quá trình phun sấy gồm: Loại tá dược (maltodextrin, Aerosil), tỷ lệ tá dược/chất rắn (TD/CR), nhiệt độ phun sấy và tốc độ cấp dịch. **Kết quả:** Lựa chọn được thông số quy trình phun sấy thích hợp: Tá dược hỗ trợ phun sấy: MD/AE (80/20); tỷ lệ tá dược/chất rắn: 0,5/1; nhiệt độ khí đầu vào: 140°C; tốc độ cấp dịch: 10 mL/phút. Bột phytosome silybin phun sấy (công thức M7) có độ ẩm là $3,46 \pm 0,1\%$, khối lượng riêng $0,416 \pm 0,02$ g/mL, chỉ số nén $19,33 \pm 0,83\%$ hàm lượng silybin toàn phần là $13,97 \pm 0,46\%$, hàm lượng silybin dạng phytosome là $12,82 \pm 0,27\%$. **Kết luận:** Xây dựng thành công quy trình tạo bột phytosome silybin bằng phương pháp phun sấy để ứng dụng vào các dạng thuốc rắn dùng đường uống.

Từ khóa: Phytosome silybin; Phun sấy; Maltodextrin; Aerosil.

RESEARCH ON THE MANUFACTURE OF PHYTOSOME SILYBIN POWDER USING THE SPRAY DRYING METHOD

Abstract

Objectives: To investigate factors affecting the process of manufacturing phytosome silybin powder from nano phytosome silybin suspension by centrifugal spray drying to improve the stability and dissolution of nano phytosome silybin. **Methods:** Spray drying to manufacture dry powder by LPG-5 equipment from nano phytosome silybin suspension. Investigate the influencing

¹Học viện Quân y

*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.v48.483>

factors of the spray drying process, including the type of excipients (maltodextrin, aerosil), excipient/material ratio, inlet gas temperature, and spray speed. **Results:** The parameters of the spray drying phase include: Aid excipients: MD/AE (80/20); excipients/material ratio: 0.5/1; inlet air temperature: 140°C; fluid delivery rate: 10 mL/min. The phytosome silybin powder (M7) having moisture was $3.46 \pm 0.1\%$, apparent density was 0.416 ± 0.02 g/mL, Carr's index was $19.33 \pm 0.83\%$, the total silybin content was $13.97 \pm 0.46\%$, phytosomal silybin content was $12.82 \pm 0.27\%$. **Conclusion:** A process of manufacturing phytosome silybin powder using spray drying method has been developed for the application of solid oral dosage forms.

Keywords: Phytosome silybin; Spray drying; Maltodextrin; Aerosil.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Phytosome được xem là bước đột phá trong việc ứng dụng các phospholipid vào điều trị lâm sàng [1]. Trong phytosome có sự hình thành liên kết giữa hoạt chất và phospholipid (là một chất lưỡng cực); từ đó, giúp cải thiện việc vận chuyển hoạt chất qua màng tế bào của đường tiêu hóa [1]. Ở nước ta, nghiên cứu bào chế công nghệ phytosome mới chỉ bắt đầu trong vài năm gần đây [2]; đặc biệt, chưa có nghiên cứu bào chế về phytosome silybin do các thành phẩm phytosome silybin đều phải nhập ngoại với giá thành cao. Hiện nay, các nhà khoa học tại Học viện Quân y đã bào chế thành công dạng hỗn dịch nano phytosome silybin; tuy nhiên, để có thể ứng dụng rộng rãi vào các dạng bào chế rắn dùng theo đường uống như cốm, bột, viên nén, viên nang,... thì việc chuyển sang

dạng bột khô là điều cần thiết. Do vậy nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Bào chế bột phytosome silybin từ hỗn dịch nano phytosome silybin bằng phương pháp phun sấy.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Nguyên liệu nghiên cứu:* Silybin 95%, phosphatidyl choline 90%, Maltodextrin (MD), Aerosil (AE) đạt tiêu chuẩn nhà sản xuất (Trung Quốc).

* *Hóa chất, dung môi nghiên cứu:* Ethanol tuyệt đối (EtOH_{td}), Tetra hydrofuran (THF), nước cất.

* *Thiết bị nghiên cứu:* Máy phun sấy ly tâm LPG-5, Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Waters e2695 Binary HPLC pump, Waters PDA2998 detector UV/Vis, cột Luna (250 x 4,6mm; 5 μ m)

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Nghiên cứu bào chế bột phytosome silybin bằng phương pháp phun sấy*: Tiến hành chuẩn bị mẫu phức hợp Si-PC theo phương pháp của Đặng Trường Giang và CS [3] với 9,0g silybin 95% và 27,0g PC90% hòa tan trong 1.800mL hỗn hợp dung môi EtOH_{td}:THF (97:3). Kết thúc phản ứng, cô bốc hơi dung môi thu màng film mỏng và phối trộn lắc đều với 288mL nước cất. Tiến hành làm giảm và đồng nhất kích thước tiểu phân (KTTP) bằng đầu dò siêu âm với công suất 720W trong thời gian là 10 phút. Phối trộn các tá dược vào hỗn dịch, khuấy đều sau đó tiến hành phun sấy tạo bột trên máy phun sấy ly tâm LPG-5. Các yếu tố khảo sát gồm:

- Loại tá dược phun sấy: Phun sấy với các tá dược là Maltodextrin (MD), Aerosil (AE), MD/AE (80:20), MD/AE (60:40), MD/AE (40:60), so sánh với mẫu không dùng tá dược.

- Tỷ lệ tá dược phun sấy: Phun sấy với các tỷ lệ tá dược so với lượng chất rắn trong hỗn dịch (TD/CR) là 1:1; 0,5:1; 0,4:1; 0,2:1.

- Hiệu suất phun sấy (Hps):

$$H_{ps} (\%) = \frac{KL \text{ bột khô thu được}}{KL \text{ chất rắn trong dung dịch phun sấy}} \times 100$$

- Hiệu suất thu hồi hoạt chất (Hth):

$$H_{th} (\%) = \frac{HL \text{ silybin toàn phần trong bột phun sấy}}{HL \text{ silybin trong dịch phun}} \times 100$$

- Nhiệt độ phun sấy và tốc độ cấp dịch: Phun sấy ở các nhiệt độ là 120, 140 và 160°C; tốc độ cấp dịch tương ứng là 5, 10 và 15 mL/phút.

* *Chỉ tiêu đánh giá*:

- 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 [4].

- Hàm lượng silybin toàn phần (HL Si_{tp}): 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 0,45μm và định lượng bằng HPLC với các điều kiện tương tự [4].

- Độ ẩm: Dược điển Việt Nam V, PL 9.6 (1g, ở 105°C trong 4 giờ) [5].

- Khối lượng riêng biểu kiến (KLR_{bk}) và chỉ số nén của bột (CI): Theo Dược điển Việt Nam V, PL 6.13 [5]. Cân một lượng bột (m) cho vào ống đong hình trụ, xác định thể tích khối bột ban đầu (V_0). Sau đó, gõ ống đong đến khi thể tích khối bột không thay đổi (V_f).

+ Khối lượng riêng biểu kiến được tính theo công thức: $KLR_{bk} = m/V_f$

+ Chỉ số nén của bột được tính theo công thức:

$$CI (\%) = \frac{V_0 - V_f}{V_f} \times 100$$

- Đặc tính tron chảy của khối bột được xác định như sau [6]:

Chỉ số nén $CI \leq 10\%$: Rất tốt; 11 - 15%: Tốt; 16 - 20%: Khá tốt; 21 - 25%: Bình thường; 26 - 31%: Kém; 32 - 37%: Rất kém; > 38%: Cực kì kém.

- Độ tan của silybin trong nước (ĐT Si/nước): Cân một lượng dư bột phytosome silybin 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 [4].

- Độ hòa tan của silybin: Cân một lượng mẫu khô (tương đương 100mg silybin) cho vào trong cốc chứa môi

trường thử độ hòa tan. Nhiệt độ môi trường: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ [7].

+ 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).

+ 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 [4]. 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.

- Hình thái cấu trúc tiểu phân: Mẫu silybin nguyên liệu, MD, AE đánh giá trên hình ảnh SEM. Mẫu bột phytosome phun sấy được đánh giá trên hình ảnh SEM và TEM. Để chụp TEM tiến hành phân tán đều bột phytosome trong nước cất (tỷ lệ nước/CR = 10:1) trong 5 phút. Tiếp tục ly tâm ở tốc độ 10.000 vòng/phút thu lấy phần cần. Rửa cần 3 lần bằng nước cất và phân tán đều trở lại nước cất (tỷ lệ nước/CR = 20:1) trong 5 phút. Sau đó lọc qua giấy lọc 3 μ m, thu lấy phần dịch.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

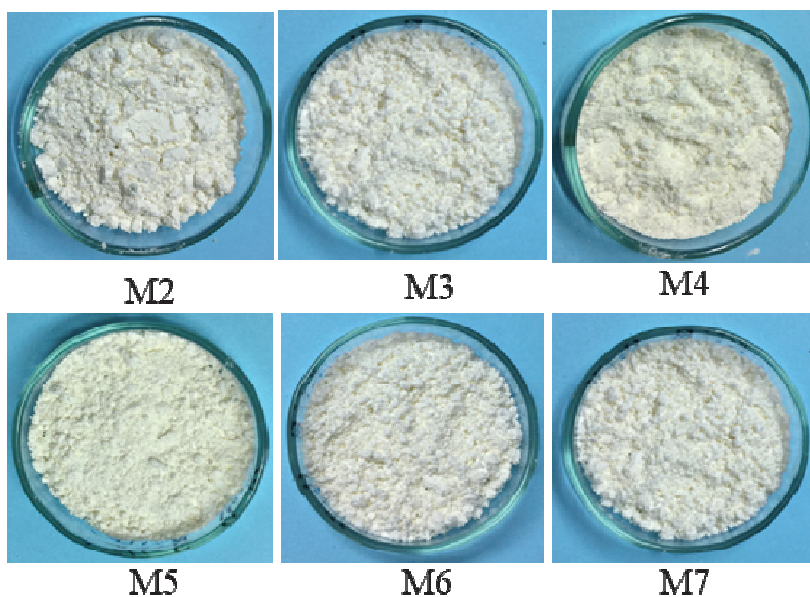
1. Ảnh hưởng của loại tá dược hỗ trợ phun sấy

Tiến hành phun sấy với nhiệt độ phun sấy 140°C, tốc độ cấp dịch 10 mL/phút, tỷ lệ TD/CR là 0,5:1. Khảo sát phun sấy với các mẫu không sử dụng tá dược (M1) và có sử dụng tá dược (M2 - M7). Kết quả được trình bày trong bảng 1 và hình 1.

Bảng 1. Ảnh hưởng loại tá dược đến đặc tính của bột phytosome silybin (n = 3).

Chỉ tiêu	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Tá dược	-	AE	MD	MD/AE 20/80	MD/AE 40/60	MD/AE 60/40	MD/AE 80/20
Độ ẩm (%)	-	2,83 ± 0,07	3,63 ± 0,10	3,03 ± 0,11	3,37 ± 0,09	3,42 ± 0,11	3,46 ± 0,10
KLR (g/mL)	-	0,225 ± 0,010	0,403 ± 0,018	0,352 ± 0,022	0,368 ± 0,020	0,378 ± 0,021	0,416 ± 0,020
CI (%)	-	14,27 ± 0,46	38,67 ± 1,40	16,00 ± 0,80	18,13 ± 0,61	19,07 ± 1,01	19,33 ± 0,83
H _{ps} (%)	-	82,12 ± 2,65	73,61 ± 3,09	82,38 ± 3,21	80,05 ± 2,61	81,75 ± 2,89	82,20 ± 2,70
H _{th} (%)	-	95,41 ± 3,10	94,09 ± 4,43	93,76 ± 3,25	92,65 ± 3,90	91,05 ± 2,35	93,80 ± 3,41
HL Si _{tp} (%)	-	15,21 ± 0,29	14,02 ± 0,87	13,81 ± 0,60	13,74 ± 0,70	13,27 ± 0,52	13,97 ± 0,46
HL Si _{phy} (%)	-	13,71 ± 0,37	12,70 ± 0,14	12,81 ± 0,47	12,44 ± 0,46	12,52 ± 0,50	12,82 ± 0,27
ĐT Si/nước (µg/mL)	-	268,66 ± 14,87	622,58 ± 33,56	360,34 ± 40,90	397,86 ± 37,82	440,40 ± 38,51	592,41 ± 29,49

Mẫu M1 (không sử dụng tá dược) thì mẫu bị kết dính trên thành buồng phun. Khi bổ sung các tá dược thì đều tạo thành sản phẩm khô, màu trắng ngà, độ ẩm < 5% (Hình 1). Khối lượng riêng (KLR) của các mẫu cơ bản là thấp, trong đó mẫu M2 (sử dụng AE) là thấp nhất. Độ trơn chảy của khối bột được cải thiện khi tỷ lệ AE tăng dần thông qua việc làm giảm chỉ số CI (mẫu M2 bột trơn chảy tốt, mẫu M3 là kém trơn chảy). Hiệu suất phun sấy ở mẫu M3 (dùng MD) là thấp nhất, các mẫu còn lại là khá tương đồng. Hàm lượng silybin dạng phytosome và toàn phần cao nhất ở mẫu M2 (dùng AE), các mẫu còn lại ít có sự khác biệt. Khi tăng tỷ lệ MD thì độ tan của silybin trong nước có xu hướng tăng lên. Mẫu M3 tuy có độ tan silybin trong nước cao nhưng hiệu suất phun sấy thấp trong khi mẫu M7 có độ tan của silybin trong nước và hiệu suất phun sấy cao, $KLR_{bk} > 0,4$ g/mL. Do đó, tá dược MD/AE (80/20) được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.



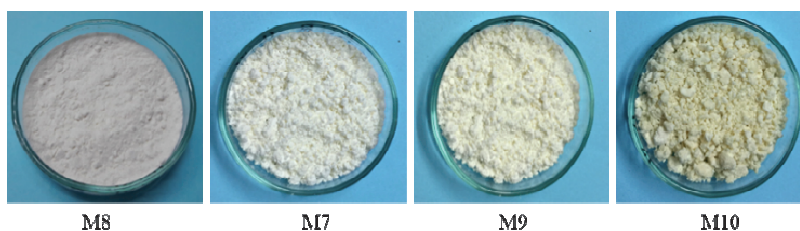
Hình 1. Ảnh bột phun sấy các mẫu M2, M3, M4, M5, M6, M7.

2. Ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược hỗ trợ phun sấy

Tiến hành phun sấy tạo bột phytosome silybin với các điều kiện như ở công thức M7 nhưng với tỷ lệ TD/CR lần lượt là 1:1; 0,5:1; 0,4:1; 0,2:1. Kết quả được trình bày trong bảng 2 và hình 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của tỷ lệ tá dược đến đặc tính của bột phytosome silybin (n = 3).

Chỉ tiêu	M8	M7	M9	M10
Tỷ lệ TD/CR	1:1	0,5:1	0,4:1	0,2:1
Độ ẩm (%)	3,43 ± 0,16	3,46 ± 0,10	3,70 ± 0,14	4,18 ± 0,12
KLR (g/mL)	0,428 ± 0,025	0,416 ± 0,020	0,394 ± 0,018	0,291 ± 0,014
CI (%)	18,27 ± 0,61	19,33 ± 0,83	20,27 ± 1,22	30,67 ± 1,15
H _{ps} (%)	83,17 ± 3,09	82,20 ± 2,70	81,65 ± 3,00	68,59 ± 2,12
H _{th} (%)	93,29 ± 3,33	93,80 ± 3,41	94,05 ± 3,10	93,70 ± 2,92
HL Si _{tp} (%)	10,01 ± 0,29	13,97 ± 0,46	14,11 ± 0,47	16,83 ± 0,44
HL Si _{phy} (%)	9,00 ± 0,18	12,82 ± 0,27	13,21 ± 0,32	15,45 ± 0,38
ĐT Si/nước (μg/mL)	659,02 ± 39,56	592,41 ± 29,49	497,46 ± 26,20	387,39 ± 39,01



Hình 2. Ảnh bột phun sấy các mẫu M7, M8, M9, M10.

Khi phun sấy ở các tỷ lệ tá dược khác nhau thì đều tạo thành dạng bột có hàm lượng ẩm thấp (< 5%), nhưng nếu tỷ lệ tá dược thấp quá thì bột có màu vàng, bị vón lại và làm giảm khả năng trơn chảy (M10). Xu hướng độ ẩm giảm xuống và khối lượng riêng, hiệu suất phun sấy, độ hòa tan của silybin trong nước tăng lên khi tăng tỷ lệ TD/CR. Tuy nhiên, nếu thêm nhiều tá dược sẽ

làm giảm đáng kể hàm lượng silybin trong sản phẩm nhưng hiệu suất thu hồi silybin gần như không đổi, chứng tỏ tỷ lệ tá dược ít ảnh hưởng đến độ ổn định của hoạt chất. Do đó, để đảm bảo sản phẩm có hàm lượng hoạt chất, độ hòa tan trong nước cao, các chỉ số cơ lý thích hợp thì công thức M7 (TD/CR là 0,5/1) là phù hợp nhất nên được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

3. Ảnh hưởng của nhiệt độ phun sấy vào và tốc độ cấp dịch

Tiến hành phun sấy tạo bột phytosome silybin với các điều kiện như ở công thức M7 nhưng với nhiệt độ phun sấy và tốc độ cấp dịch lần lượt là 120, 140, 160°C và 5, 10, 15 mL/phút. Kết quả thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3. Ảnh hưởng của nhiệt độ phun sấy và tốc độ cấp dịch đến các đặc tính của bột phytosome silybin (n = 3).

Chỉ tiêu	M11	M12	M13	M14	M7	M15	M16	M17	M18
Nhiệt độ phun sấy (°C)	120	120	120	140	140	140	160	160	160
Tốc độ cấp dịch (mL/phút)	5	10	15	5	10	15	5	10	15
Độ ẩm (%)	4,27 ± 0,13	7,39 ± 0,10	-	3,37 ± 0,11	3,46 ± 0,10	7,03 ± 0,11	3,39 ± 0,17	3,36 ± 0,14	3,89 ± 0,16
KLR (g/mL)	0,419 ± 0,021	0,432 ± 0,020	-	0,395 ± 0,020	0,416 ± 0,020	0,493 ± 0,017	0,392 ± 0,019	0,394 ± 0,023	0,407 ± 0,022
CI (%)	19,20 ± 0,80	18,93 ± 0,61	-	20,53 ± 0,92	19,33 ± 0,83	19,07 ± 0,83	20,13 ± 0,61	20,40 ± 0,69	19,47 ± 0,46
H _{ps} (%)	79,83 ± 1,68	76,04 ± 2,25	-	81,84 ± 1,96	82,20 ± 2,70	78,03 ± 2,66	80,16 ± 2,62	80,03 ± 2,97	80,02 ± 2,26
H _{th} (%)	91,91 ± 3,97	88,19 ± 2,48	-	92,59 ± 3,68	93,80 ± 3,41	88,61 ± 2,40	91,04 ± 4,07	89,54 ± 4,17	88,29 ± 2,49
HL Si _{ip} (%)	13,79 ± 0,41	13,31 ± 0,52	-	13,96 ± 0,43	13,97 ± 0,46	13,36 ± 0,44	13,65 ± 0,58	13,41 ± 0,69	13,20 ± 0,45
HL Si _{phy} (%)	12,56 ± 0,30	12,20 ± 0,76	-	12,83 ± 0,33	12,82 ± 0,27	12,27 ± 0,55	12,67 ± 0,53	12,46 ± 0,52	12,34 ± 0,35
ĐT Si/nước (µg/mL)	577,67 ± 39,53	573,16 ± 29,53	-	596,77 ± 26,71	592,41 ± 29,49	575,62 ± 28,98	594,51 ± 24,61	588,14 ± 31,61	587,02 ± 31,80

Ở nhiệt độ 120°C, tốc độ 15 mL/phút có hiện tượng bột dính bột trong buồng phun, ở tốc độ 10 mL/phút bột có độ ẩm cao (≥ 5%) và hiệu suất phun sấy thấp, nếu ở tốc độ thấp (5 mL/phút) sẽ

tồn thời gian. Khi phun sấy ở 160°C thì bột thu được đều có độ ẩm thấp, tuy nhiên hàm lượng và hiệu suất thu hồi silybin có xu hướng giảm nhẹ khi tăng tốc độ cấp dịch. Khi phun sấy ở nhiệt

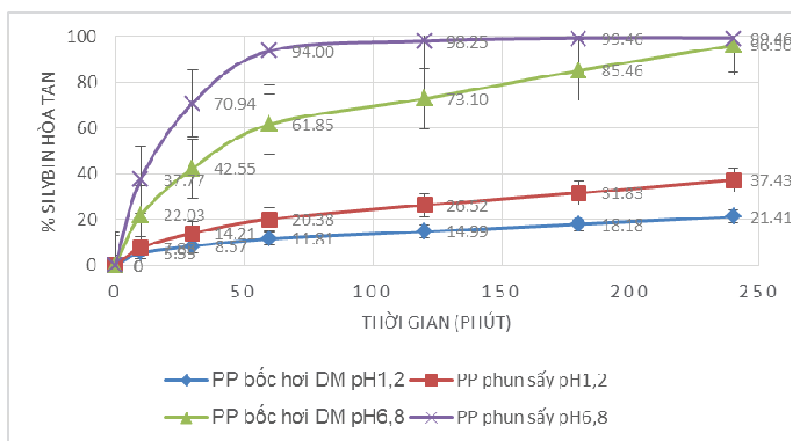
độ 140°C bột thu được cũng có chất lượng tương đồng, riêng ở tốc độ 15 mL/phút thì bột có độ ẩm cao (> 5%), hiệu suất phun sấy và hiệu suất thu hồi hoạt chất thấp hơn. Độ hòa tan của silybin ở các công thức khảo sát cũng có dao động nhưng sự khác biệt là không nhiều. Từ các kết quả trên cho thấy ở điều kiện nhiệt độ 140°C, tốc độ 10 mL/phút (M7) là phù hợp nhất.

* Tóm tắt thông số quy trình bào chế bột phytosome silybin bằng phương pháp phun sấy:

- Tá dược hỗ trợ phun sấy: MD/AE (80/20).
- Tỷ lệ tá dược/chất rắn: 0,5:1
- Nhiệt độ phun sấy: 140°C.
- Tốc độ cấp dịch: 10 mL/phút.
- Áp suất khí đầu phun: 0,2 Mpa.

4. Đánh giá độ hòa tan của bột phytosome silybin bào chế bằng phương pháp phun sấy và cô bốc hơi dung môi

Tiến hành đánh giá độ hòa tan của bột phytosome silybin bào chế theo phương pháp phun sấy (theo điều kiện ở công thức M7) và cô bốc hơi dung môi dưới áp suất giảm. Kết quả được thể hiện ở hình 3.

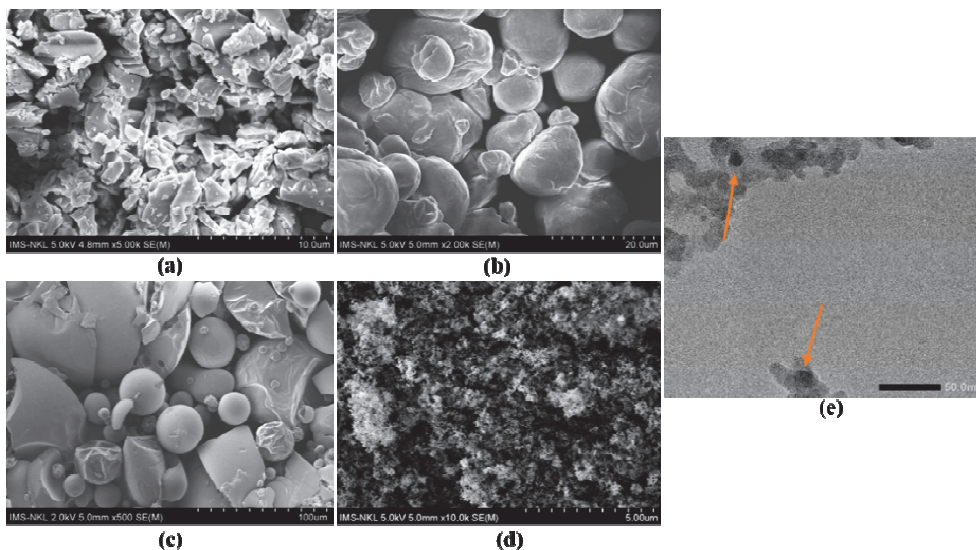


Hình 3. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan của bột phytosome silybin bào chế bằng phương pháp phun sấy và cô bốc hơi dung môi trong môi trường pH 1,2 và pH 6,8.

Độ hòa tan của silybin ở mẫu bột phytosome thu được bằng phương pháp phun sấy cao hơn hẳn so với mẫu làm khô bằng bốc hơi dung môi. Trong môi trường pH 6,8, phần trăm silybin hòa tan trong mẫu bột phun sấy đã đạt 94,0% sau 60 phút gần tương đương với mẫu bột thu được bằng bốc hơi dung môi (96,50%) ở thời điểm 240 phút.

5. Kết quả đánh giá hình thái bột phytosome silybin

Đánh giá hình thái bột bằng chụp SEM, TEM của mẫu bột phun sấy theo điều kiện công thức M7. Kết quả được thể hiện ở hình 4.



Hình 4. (a) Hình ảnh SEM của silybin nguyên liệu; (b) Bột phytosome silybin; (c) Maltodextrin; (d) Aerosil; (e) Chụp TEM của bột phytosome silybin.

Kết quả chụp SEM cho thấy silybin nguyên liệu dạng mảnh tinh thể, MD có dạng hình cầu kích thước không đều, AE có kích thước nhỏ (cỡ nanomet). Sau khi phun sấy tạo thành tiểu phân phytosome silybin có dạng hình cầu, kích thước khoảng vài chục micromet, bề mặt nhẵn. Trên hình ảnh TEM cho thấy bột phytosome phun sấy sau khi phân tán vào nước cho dạng hình cầu, kích thước cỡ nanomet.

BÀN LUẬN

Các dạng phytosome thường chứa các phospholipid không bền ở điều kiện nhiệt độ cao trong thời gian dài. Trong khi đó phun sấy là quá trình sấy khô nhanh do sự hình thành các giọt có diện tích bề mặt lớn sau giai đoạn vi tiểu phân hóa, làm mở rộng diện tích

tiếp xúc với nhiệt [8, 9]. Do vậy, phương pháp phun sấy là phương pháp tạo bột phù hợp với dạng phytosome. Bên cạnh đó, việc chuyển trực tiếp từ dạng dịch sang dạng bột cũng sẽ giúp làm giảm sự hư hao, nâng cao chất lượng của nguyên liệu khi so sánh với phương pháp cô bốc hơi kết hợp với nghiền.

Thành phần phosphatidyl cholin trong phytosome được biết đến là một phospholipid có tỷ trọng nhẹ, tính bám dính cao; vì vậy, việc sử dụng thêm tá dược hỗ trợ trong quá trình phun sấy là cần thiết. Maltodextrin được biết đến là tá dược phù hợp trong phương pháp phun sấy tạo bột nhằm giảm sự bám dính, cũng như làm tăng tỷ trọng của khối bột [9, 10]. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy MD đã giúp tăng bề mặt tiếp xúc của các tiểu bột phytosome silybin với các dung môi [11, 12]; từ đó, giúp cải thiện độ tan của silybin trong nước. Sử dụng kết hợp AE với MD sẽ hạn chế được nhược điểm dễ hút ẩm của MD, đồng thời sẽ cải thiện được độ trơn chảy của khối bột.

Thông số nhiệt độ phun sấy 120°C, tốc độ cấp dịch thấp (5 mL/phút) có sự kết dính bột trong buồng phun. Lý do việc cung cấp nhiệt không đủ để tách ẩm ra khỏi khối bột. Kết quả nghiên cứu cũng khá tương đồng với nghiên cứu của Yu và CS (2007) về điều chế vi nang phospholipid bằng phương pháp phun sấy [10]. Bên cạnh đó, việc tăng nhiệt độ phun sấy cao sẽ gây tổn hiệu năng và việc tăng tốc độ cấp dịch sẽ dịch phun sẽ tạo thành dòng trong buồng phun dẫn hiện tượng bám dính, mất bột. Trong nghiên cứu này, tốc độ cấp dịch được lựa chọn là 10 mL/phút.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu khảo sát, bước đầu chúng tôi đã lựa chọn được các thông số quy trình tạo bột phytosome silybin bằng phương pháp phun sấy. Bột phytosome silybin có các đặc tính về độ ẩm là $3,46 \pm 0,1\%$, khối lượng riêng $0,416 \pm 0,02$ g/mL, chỉ số nén $19,33 \pm 0,83\%$, hàm lượng silybin toàn phần là $13,97 \pm 0,46\%$, hàm lượng silybin dạng phytosome là $12,82 \pm 0,27\%$. Các đặc tính này của bột phytosome silybin phù hợp trong quá trình bảo quản và ứng dụng trong bào chế dưới dạng cốm, bột, viên nang cứng, viên nén.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barani M, Sangiovanni E, Angarano M, et al. Phytosomes as innovative delivery systems for phytochemicals: A comprehensive review of literature. *Int J Nanomedicine*. 2021; 16:6983-7022.
2. Nguyễn Hồng Trang. Nghiên cứu bào chế phytosome quercetin ứng dụng vào viên nang cứng. *Luận án tiến sĩ dược học*. Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội. 2021.
3. Đặng Trường Giang, Trần Thị Hiện, Phạm Văn Hiên, Chủ Văn Mên, 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.

4. Đặng Trường Giang, Trần Thị Hiện, Phạm Văn Hiện, 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.
5. Bộ Y tế. *Dược điển Việt Nam V*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2017
6. USP38. Powder flow. U.S.A. 2015; 1322-1326.
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. Chaubal MV, Popescu C. Conversion of nanosuspensions into dry powders by spray drying: A case study. *Pharm Res*. 2008; 25(10):2302-2308.
9. Anwar E, Farhana N. Formulation and evaluation of phytosome-loaded maltodextrin-gum Arabic microsphere system for delivery of Camellia sinensis extract. *Journal of young pharmacists*. 2018; 10(2s):S56.
10. Yu C, Wang W, Yao H, et al. Preparation of phospholipid microcapsule by spray drying. *J Drying Technology*. 2007; 25(4):695-702.
11. Li K, Pan B, Ma L, et al. Effect of dextrose equivalent on maltodextrin/whey protein spray-dried powder microcapsules and dynamic release of loaded flavor during storage and powder rehydration. 2020; 9(12): 1878.
12. Chuaychan S, Benjakul S. Effect of maltodextrin on characteristics and antioxidative activity of spray-dried powder of gelatin and gelatin hydrolysate from scales of spotted golden goatfish. *J Food Sci Technol*. 2016; 53(9): 3583-3592.