

Nghiên cứu bào chế phytosome chứa hoạt chất chiết xuất từ Nhục thung dung (*Herba cistanches*)

Formulation of phytosomes containing bioactive constituents from *Herba cistanches*

Bùi Thị Thu Hà¹, Nguyễn Văn Thịnh²,
Nguyễn Văn Long³, Bùi Thị Bích Vân¹,
Vũ Tuấn Anh², Trần Bá Hiếu^{2*}

¹Viện Đào tạo Dược, Học viện Quân y

²Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

³Viện Y học Cổ truyền Quân đội

Tóm tắt

Mục tiêu: Bào chế và đánh giá được một số đặc tính của phytosome chứa hoạt chất chiết xuất từ Nhục thung dung (phytosome NTD). **Đối tượng và phương pháp:** Sử dụng phương pháp bốc hơi dung môi và phương pháp sấy đông khô để bào chế phytosome NTD. Các chỉ tiêu hiệu suất tạo phức, kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán được dùng để khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng: nồng độ Ethanol, lượng dung môi, tỷ lệ cao NTD/ Lecithin, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng. Một số đặc tính của phytosome như hình thái, kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán, thể zeta, phân tích phổ hồng ngoại FTIR, phân tích nhiệt vi sai và hệ số phân bố dầu nước cũng được khảo sát. **Kết quả:** Với sự hỗ trợ của siêu âm tần số 37 kHz, phytosome NTD được bào chế với các thông số sau: Tỷ lệ khối lượng cao NTD/lecithin là 1/1; dung môi phản ứng là EtOH 40%; tỷ lệ chất rắn/ dung môi là 1/50; nhiệt độ phản ứng là 70°C; thời gian phản ứng là 4 giờ. Phytosome có dạng hình cầu với kích thước tiểu phân <200 nm, chỉ số đa phân tán < 0,3, thể zeta khoảng -25,77mV, hiệu suất tạo phức khoảng 75%. **Kết luận:** Bào chế thành công phytosome NTD và đánh giá được một số đặc tính của phytosome NTD.

Từ khóa: Phytosome, Echinacosid, nhục thung dung (*Herba Cistanches*)

Summary

Objective: To formulate and characterize phytosome incorporating bioactive constituents extracted from *Herba Cistanches* (phytosome NTD). **Subject and method:** The preparation of Phytosome NTD was achieved through a combination of solvent evaporation and lyophilization techniques. The study employed entrapment efficiency, particle size, and polydispersity index (PDI) to examine the influence of various factors, including ethanol concentration, solvent volume, NTD extract/lecithin ratio, reaction temperature, and reaction time. Furthermore, assessments were conducted on morphology, particle size, PDI, zeta potential, FT-IR spectroscopy, differential scanning calorimetry, and the oil–water partition coefficient. **Result:** Under ultrasound 37 kHz conditions, phytosome NTD was obtained with the following conditions: A ratio of NTD extract/lecithin of 1/1; a reaction solvent of 40% EtOH; a solid/solvent ratio of 1/50; a reaction temperature of 70°C; and a reaction time of 4 hours. Phytosome is spherical in shape, with particle size < 200 nm, polydispersity index < 0.3, and a zeta potential of around

Ngày nhận bài: 11/5/2026, ngày chấp nhận đăng: 06/7/2026

* Tác giả liên hệ: manhhiu86@yahoo.com - Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y

-25.77mV, entrapment efficiency of about 75%. *Conclusion:* Phytosome NTD was successfully formulated, and several of its important physicochemical characteristics were evaluated.

Keywords: Phytosome, Echinacoside, Herba Cistanches

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhục thung dung (NTD) có tác dụng bảo vệ thần kinh, điều hòa miễn dịch, cân bằng nội tiết tố, chống mệt mỏi, chống viêm, bảo vệ gan, chống oxy hóa^{1,2}. Echinacosid (ECH) là một trong những hoạt chất chính của NTD với hàm lượng 0,3%, thuộc nhóm glycosid phenylethanoid. Do ít tan trong nước nên ECH hấp thu qua đường uống kém, chuyển hóa nhanh nên sinh khả dụng chỉ đạt 0,8 - 1%^{3,4}. Hạn chế về sinh khả dụng thấp có thể được khắc phục bằng những tiến bộ và ứng dụng hệ mang thuốc phytosome.

Phytosome là dạng bào chế hiện đại, có cấu trúc tương tự màng tế bào, nhờ đó tăng khả năng hấp thu nên làm tăng sinh khả dụng của hoạt chất⁵. Tại Việt Nam, nghiên cứu bào chế phytosome mới chỉ bắt đầu trong vài năm gần đây và chưa có nghiên cứu bào chế về phytosome chứa hoạt chất chiết xuất từ NTD. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm bào chế được phytosome chứa hoạt chất chiết xuất từ NTD và đánh giá một số đặc tính của phytosome.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Dược liệu: Cao khô NTD đạt tiêu chuẩn cơ sở, hàm lượng ECH 6,5 mg/g, thuộc sản phẩm nghiên cứu của đề tài KCB-CT12.

Hóa chất: Chuẩn Echinacosid hàm lượng 99,6% (Sigma Aldrich, Hoa Kỳ), Lecithin 98% (Cool Chemistry, Trung Quốc). Các dung môi, hóa chất đều đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích

Thiết bị: Hệ thống phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao Waters 1525 (Waters, Mỹ), máy đo kích thước tiểu phân Horiba SZ100 (Horiba, Nhật Bản), thiết bị phân tích nhiệt vi sai DSC25 (TA Instruments, Hoa Kỳ), thiết bị đo phổ hồng ngoại Cary 630 FTIR Spectrometer (Agilent, Hoa Kỳ)... Các thiết bị được vận hành tại phòng thí nghiệm đạt chuẩn ISO 17025

tại Viện Nghiên cứu Y dược học Quân sự-Học Viện Quân Y.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Phương pháp bào chế phytosome NTD

Cân chính xác khoảng 0,5 g cao NTD và Lecithin theo tỷ lệ vào bình nón, hòa tan trong Ethanol. Hỗn hợp được duy trì ở nhiệt độ và khoảng thời gian nhất định, phản ứng với sự hỗ trợ của siêu âm tần số 37kHz. Sau đó hỗn dịch phytosome NTD được cô thu hồi dung môi và sấy chân không đến khi hàm ẩm < 5%. Phytosome NTD được bảo quản trong bình tránh ẩm, ở nhiệt độ phòng.

Các chỉ tiêu hiệu suất tạo phức, kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán được dùng để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố đến phản ứng: nồng độ Ethanol, lượng dung môi, tỷ lệ cao NTD/ Lecithin, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng.

2.2.2. Phương pháp đánh giá đặc tính phytosome NTD

a. *Hình thức:* Cảm quan, màu sắc, mùi vị...

b. *Kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán, thể zeta*

Hỗn dịch phytosome NTD được phân tán lại trong nước cất, siêu âm trong thời gian 30 phút. Kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán, thể zeta được đo trên máy NanoPartica SZ100, Horiba (kích thước hạt đo được trong khoảng 0,3 - 8000nm), sử dụng cuvet nhựa.

c. *Hiệu suất tạo phức*

Hiệu suất tạo phức (EE) được tính theo công thức sau:

$$EE\% = \frac{W_{\text{toàn phần}} - W_{\text{tự do}}}{W_{\text{toàn phần}}} \times 100$$

$W_{\text{tự do}}$ là lượng ECH tự do, không tạo phức và $W_{\text{toàn phần}}$ là toàn bộ lượng ECH trong cao NTD.

Xác định hàm lượng ECH toàn phần: Cân chính xác khoảng 0,1g phytosome NTD vào bình định mức 50mL, thêm khoảng 35mL MeOH 50%, siêu âm 30

phút, để nguội, bổ sung vừa đủ thể tích bằng MeOH 50%, lọc qua màng lọc 0,45µm. Định lượng ECH toàn phần trong dịch lọc bằng HPLC⁶.

Xác định ECH dạng phức hợp: Để xác định hàm lượng ECH dạng phức hợp, cần xác định lượng ECH tự do. Cân chính xác khoảng 0,1g phức hợp vào falcon 50mL, thêm khoảng 40mL dichloromethane (DCM) để hòa tan phức hợp, lắc trên máy lắc ngang 60 phút, ly tâm, loại bỏ DCM, thu cặn. Tiếp tục thêm 40 ml DCM vào phần cặn, lắc trên máy lắc ngang 60 phút, ly tâm, loại bỏ DCM, thu cặn. Hòa tan cặn trong 25ml MeOH 50%, lọc qua màng lọc 0,45µm, thu dịch lọc. Định lượng ECH dạng tự do bằng HPLC³.

Định lượng ECH: Tiến hành định lượng ECH bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC. Điều kiện sắc ký: Pha động Methanol (A) và acid Formic 0,1% (B), chạy theo chương trình gradient (0 -17 phút: 26,5% A; 17 - 20 phút: 26,5 - 29,5% A; 20 - 27 phút: 29,5% A). Detector UV, bước sóng 330nm, tốc độ dòng: 1 ml/phút, thể tích tiêm: 10µL.

d. Hình thái

Hình thái của phytosome đã được xác nhận bằng kính hiển vi điện tử truyền qua với phương pháp nhuộm bằng axit phosphotungstic 2% w/v.

e. Phân tích nhiệt vi sai DSC

Thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai đã được sử dụng để đo enthalpy và nhiệt chuyển pha của cao NTD, Lecithin, và phytosome NTD. Các mẫu được gia nhiệt trong khoảng 30 - 300°C với tốc độ quét 10°C/phút.

f. Phân tích phổ hồng ngoại FTIR

Quang phổ hồng ngoại của cao NTD, Lecithin, và phytosome NTD được ghi lại bằng cách sử dụng máy quang phổ Cary 630 FTIR Spectrometer. Phổ được ghi lại từ 600 đến 4000 cm⁻¹

g. Hệ số phân bố dầu nước

Chuẩn bị dung môi: Hai pha n-octanol bão hòa nước và pha nước bão hòa n-octanol được chuẩn bị như sau: Hai ống nghiệm chứa 20ml n-octanol hoặc nước, thêm 5ml pha nước hoặc n-octanol tương ứng vào hai ống nghiệm trên. Tiến hành lắc liên tục hỗn hợp dung môi trên máy lắc ở khoảng 25°C với tốc độ 100 vòng/phút trong 24 giờ, để cân bằng trong 12

giờ cho phân tách 2 pha. Thu lấy phần dung môi n-octanol bão hòa nước và pha nước bão hòa n-octanol trong mỗi ống nghiệm.

Chuẩn bị mẫu: Hòa tan khoảng 50 mg phytosome trong pha n-octanol đã bão hòa nước. Phối hợp 5ml dung dịch hoạt chất trong pha n-octanol và 5ml dung dịch nước bão hòa n-octanol. Tiến hành khuấy từ trong 24 giờ ở nhiệt độ 25°C với tốc độ khuấy là 150 vòng/phút. Để cân bằng trong 24 giờ tiếp theo cho phân tách hai pha. Tiến hành định lượng hàm lượng Echinacosid trong hai pha theo phương pháp HPLC. Song song tiến hành đánh giá với mẫu nguyên liệu cao NTD⁷.

Hệ số phân bố dầu nước (logP) được tính theo công thức:

$$\text{LogP} = \text{Log} \frac{[\text{ECH/octanol}]}{[\text{ECH/nước}]}$$

Trong đó:

[ECH/octanol]: Nồng độ ECH trong pha octanol

[ECH/nước]: Nồng độ ECH trong pha nước

2.2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng Microsoft Excel 2016. Số liệu được biểu diễn dưới dạng $\bar{X} \pm \text{SD}$. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này thuộc đề tài mã số: KCB-CT12, tiến hành theo Quyết định phê duyệt số 1924/QĐ-BQP ngày 27/5/2022 của Bộ Quốc phòng. Số liệu nghiên cứu được Viện Nghiên cứu Y Dược học Quân sự, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Kết quả bào chế phytosome NTD

a. Nồng độ Ethanol

Ethanol là dung môi có khả năng hòa tan được cả cao NTD và Lecithin. Cân 0,5g cao NTD và 0,5g Lecithin vào bình nón, thêm EtOH với nồng độ khảo sát từ 30% đến 70%, nhiệt độ phản ứng là 70°C, thời gian phản ứng 4h. Kết quả được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Kết quả khảo sát dung môi phản ứng

Mẫu	Dung môi	EE (%)	KTTP (nm)	PDI
1	EtOH 30%	70,23 ± 3,33	196,6 ± 8,23	0,34 ± 0,02
2	EtOH 40%	77,38 ± 2,29	185,5 ± 5,45	0,27 ± 0,05
3	EtOH 50%	72,45 ± 2,81	234,3 ± 3,47	0,15 ± 0,07
4	EtOH 60%	68,58 ± 1,57	296,1 ± 2,85	0,20 ± 0,08
5	EtOH 70%	63,27 ± 2,89	327,4 ± 2,79	0,31 ± 0,06

Hiệu suất phản ứng tăng khi nồng độ EtOH tăng từ 30%-40% và giảm khi nồng độ EtOH tiếp tục tăng lên 70%. Kích thước tiểu phân trong hỗn dịch thu được sau phản ứng <200 nm khi nồng độ EtOH trong khoảng 30-40%, khi nồng độ EtOH tăng lên trên 50%, kích thước hạt tăng lên trên 200 nm. Điều này có thể giải thích do độ tan của Lecithin và cao NTD trong EtOH ở các nồng độ khác nhau là khác nhau và ảnh hưởng đến hiệu suất cũng như kích thước tiểu phân sau phản ứng. Lựa chọn EtOH 40% là dung môi phản ứng để tiếp tục khảo sát các yếu tố tiếp theo.

b. Lượng dung môi phản ứng

Từ kết quả lựa chọn nồng độ EtOH, tiến hành khảo sát lượng dung môi lần lượt là 30, 40, 50, 60, 70 ml. Cố định các thông số: 0,5 g cao NTD và 0,5 g Lecithin, nhiệt độ phản ứng là 70°C, thời gian phản ứng là 4 h. Kết quả thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2. Ảnh hưởng của tỷ lệ chất rắn/dung môi (kl/tt)

Mẫu	Tỷ lệ chất rắn/dung môi	EE (%)	KTTP (nm)	PDI
1	1/30	55,79 ± 2,48	185,8 ± 4,58	0,27 ± 0,05
2	1/40	72,48 ± 1,56	178,4 ± 5,26	0,29 ± 0,07
3	1/50	77,27 ± 2,79	176,8 ± 3,28	0,25 ± 0,03
4	1/60	75,45 ± 1,83	178,3 ± 5,13	0,26 ± 0,01
5	1/70	70,26 ± 3,56	179,2 ± 3,89	0,28 ± 0,06

Thể tích dung môi tăng sẽ dẫn đến nồng độ các chất tham gia phản ứng giảm, ảnh hưởng đến hiệu suất phản ứng cũng như kích thước tiểu phân tạo ra. Kết quả bảng 2 cho thấy tỷ lệ chất rắn/dung môi là 1/50 cho hiệu suất tạo phức cao nhất đồng thời KTTP duy trì nhỏ hơn 200 nm. Vì vậy, lựa chọn tỷ lệ chất rắn/dung môi là 1/50 để khảo sát các yếu tố tiếp theo.

c. Tỷ lệ cao NTD/Lecithin

Tiến hành khảo sát tỷ lệ cao NTD/Lecithin (kl/kl) theo các tỷ lệ: 1/0,5; 1/1; 1/2; 1/3 với cùng điều kiện: cân 0,5 g cao NTD, 50 ml EtOH 40%, nhiệt độ phản ứng 70°C, thời gian phản ứng 4 h. Kết quả được trình bày trong bảng 3

Bảng 3. Ảnh hưởng tỷ lệ cao NTD/Lecithin (kl/kl)

Mẫu	Tỷ lệ cao NTD/lecithin	EE (%)	KTTP (nm)	PDI
1	1:0,5	64,50 ± 4,08	172,0 ± 4,32	0,25 ± 0,01
2	1:1	75,46 ± 3,12	176,4 ± 3,12	0,28 ± 0,01
3	1:2	76,71 ± 2,49	180,9 ± 2,86	0,24 ± 0,05
4	1:3	77,73 ± 3,47	185,3 ± 1,49	0,22 ± 0,02

Tỷ lệ cao NTD/Lecithin ảnh hưởng đến hiệu suất tạo phức. Khi tỷ lệ tăng từ 1/0,5 đến 1/3 thì hiệu suất cũng tăng lên đáng kể. Tuy nhiên, khi tăng tỷ lệ lên 1/2 và 1/3 thì hiệu suất tăng, nhưng tăng không nhiều (lần lượt là 76,71 và 77,73%); có thể do lượng lecithin tạo phức đã đạt bão hòa ở các vị trí liên kết với nhóm –OH của phân tử ECH và các hoạt chất khác hoặc phản ứng đã đạt trạng thái cân bằng. Tuy nhiên, nếu sử dụng tỷ lệ lecithin càng lớn thì hàm lượng hoạt chất trong sản phẩm sẽ giảm và tăng thể chất dẻo của sản phẩm. Đây là yếu tố bất lợi để bào chế sản phẩm sau này. Do vậy, lựa chọn tỷ lệ cao NTD/lecithin là 1/1 để tiến hành các khảo sát tiếp theo.

d. Nhiệt độ phản ứng

Cài đặt nhiệt độ bể siêu âm ở các mức nhiệt độ 40, 50, 60, 70, 80°C với các điều kiện khác cố định: 0,5 g cao NTD, 0,5 g lecithin, 50 ml EtOH 40%, thời gian phản ứng là 4 h. Kết quả trình bày trong bảng 4

Bảng 4. Ảnh hưởng nhiệt độ phản ứng

Mẫu	Nhiệt độ phản ứng (°C)	EE (%)	KTTP (nm)	PDI
1	40°C	34,57 ± 8,35	372,0 ± 11,46	0,48 ± 0,09
2	50°C	55,44 ± 7,21	276,4 ± 10,53	0,34 ± 0,07
3	60°C	66,82 ± 5,82	190,9 ± 8,42	0,29 ± 0,02
4	70°C	77,26 ± 3,48	175,3 ± 5,24	0,26 ± 0,01
5	80°C	78,34 ± 4,13	172,4 ± 5,49	0,25 ± 0,01

Nhiệt độ phản ứng có ảnh hưởng đến hiệu suất tạo phức. Khi tăng nhiệt độ đồng thời dưới tác động của sóng siêu âm, các phân tử sẽ linh động hơn, dẫn đến dễ hình thành liên kết hơn. Trong khoảng nhiệt độ từ 70 đến 80°C thì hiệu suất phản ứng ổn định trong khoảng 77,26% đến 78,34%. Xét về kích thước tiểu phân, khi nhiệt độ tăng lên, kích thước tiểu phân giảm dần. Vì vậy, lựa chọn nhiệt độ phản ứng thích hợp nhất là 70°C để tiến hành các khảo sát tiếp theo.

e. Thời gian phản ứng

Tiến hành khảo sát ảnh hưởng của thời gian phản ứng với các điều kiện cố định: 0,5 g cao NTD, 0,5 g lecithin, 50ml EtOH 40%, nhiệt độ phản ứng là 70°C. Kết quả được trình bày trong bảng 5

Bảng 5. Ảnh hưởng thời gian phản ứng

Mẫu	Thời gian phản ứng (h)	EE (%)	KTTP (nm)	PDI
1	2h	44,59 ± 7,53	385,8 ± 13,24	0,44 ± 0,10
2	3h	58,54 ± 5,41	235,3 ± 6,27	0,38 ± 0,08
3	4h	77,22 ± 3,28	178,9 ± 5,76	0,27 ± 0,01
4	5h	76,26 ± 2,49	175,8 ± 4,52	0,25 ± 0,02
5	6h	77,35 ± 3,67	172,3 ± 3,79	0,25 ± 0,01

Thời gian phản ứng có ảnh hưởng đến hiệu suất tạo phức. Khi tăng thời gian phản ứng từ 2 h đến 4 h thì hiệu suất tạo phức cũng tăng rõ rệt. Tuy nhiên, khi tiếp tục kéo dài thời gian phản ứng lên 6 giờ thì hiệu suất phản ứng hầu không thay đổi so với khi

phản ứng trong 4 giờ, có thể là do phản ứng đã đạt trạng thái cân bằng. Do đó, lựa chọn thời gian phản ứng thích hợp là 4 giờ.

Từ các kết quả nghiên cứu, lựa chọn được các thông số phù hợp cho phản ứng tổng hợp

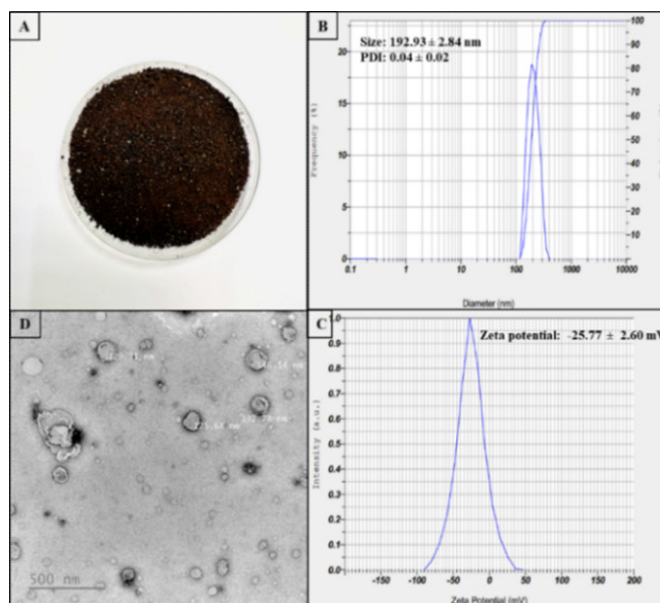
phytosome NTD với sự hỗ trợ của siêu âm tần số 37 kHz ở quy mô phòng thí nghiệm gồm: Dung môi phản ứng: EtOH 40%; tỷ lệ chất rắn/ lượng dung môi sử dụng là 1/50; tỷ lệ cao NTD/lecithin (kl/kl) là 1/1; nhiệt độ phản ứng là 70°C; thời gian phản ứng là 4 giờ. Với các điều kiện đã khảo sát được hiệu suất phản ứng tạo phức ECH và lecithin đạt khoảng 75%, kích thước tiểu phân < 200nm, chỉ số đa phân tán < 0,3.

3.2. Kết quả đánh giá một số đặc tính của phytosome NTD

a. Hình thức cảm quan, kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán, thế zeta, hàm lượng ECH

Phytosome NTD có màu nâu đen, mùi đặc trưng của Lecithin, thể chất dính (Hình 1A), hàm ẩm < 10%, hàm lượng ECH toàn phần $2,89 \pm 0,28\text{mg/g}$, hàm lượng ECH dạng phức $2,39 \pm 0,38\text{mg/g}$, kích thước tiểu phân trung bình < 200 nm, chỉ số đa phân tán < 0,3 (Hình 1B), thế zeta $-25,77 \pm 2,60\text{mV}$ (Hình 1C). Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng các tiểu phân có kích thước hạt từ 100 - 500nm có hiệu quả vượt trội đáng kể của sự hấp thu tế bào bởi biểu mô ruột so với những hạt có kích thước hạt lớn hơn nhiều⁸. Các nghiên cứu gần đây cho thấy sự tương tác tĩnh điện mạnh giữa các tiểu phân bề mặt tích điện dương và lớp gel nhầy bề mặt tích điện âm có thể làm giảm sự thâm nhập của các tiểu phân này thông qua biểu mô ruột, do đó làm giảm sự hấp thu tế bào của chúng. Ngược lại, các tiểu phân bề mặt tích điện âm sẽ không tương tác với lớp gel chất nhầy. Do đó, các tiểu phân như vậy có thể đến biểu mô ruột và được tiếp tục hấp thu bởi các tế bào M thông qua quá trình nội bào⁸. Kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán và thế zeta của phytosome là đặc điểm quan trọng của phytosome do sự ảnh hưởng đến độ ổn định hóa lý và sự hấp thu tế bào của các hoạt chất từ hệ thống phân phối thuốc.

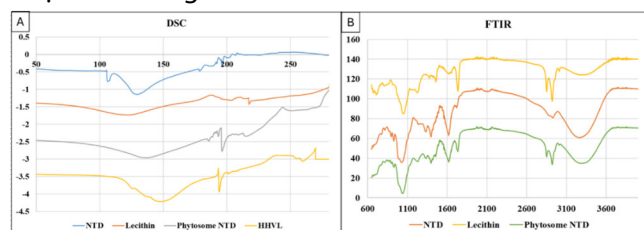
Hình thái của phytosome NTD được quan sát bằng kính hiển vi điện tử truyền qua TEM (Hình 1D) cho thấy các phytosome NTD có dạng hình cầu và kích thước hạt phù hợp với kết quả xác định bởi phương pháp tán xạ ánh sáng động.



Hình 1. Bột phytosome NTD (A); Kích thước tiểu phân (B); thế zeta (C); và hình ảnh hỗn dịch phytosome NTD sau phản ứng quan sát qua TEM (D)

b. Phân tích nhiệt vi sai DSC, phổ hồng ngoại FTIR

Quan sát Hình 2A, so sánh giữa phytosome và hai thành phần phản ứng cho thấy dịch chuyển vị trí đỉnh nhiệt và thay đổi enthalpy: đỉnh chính của phytosome (137,82°C) nằm giữa lecithin (121,10°C) và nhóm đỉnh 106 - 130°C của NTD nhưng thấp hơn đáng kể so với hỗn hợp vật lý (147,32°C), đồng thời ΔH của phytosome (147,00J/g) giảm so với hỗn hợp vật lý (163,89J/g). Điều này chứng tỏ có sự thay đổi về tính chất nhiệt khi hai chất phản ứng để tạo thành phức hợp. Sự thay đổi này có thể do sự hình thành liên kết mới, lực tương tác yếu của liên kết hydro hoặc lực Van der Waals giữa lecithin và các hoạt chất trong cao NTD.



Hình 2. Phổ DSC (A) của cao NTD, Lecithin, phytosome NTD, hỗn hợp vật lý; Phổ FTIR (B) của cao NTD, Lecithin, phytosome NTD

Phân tích phổ hồng ngoại (Hình 2B), so với lecithin và cao NTD, phổ FTIR của phytosome NTD thể hiện sự dịch chuyển dải O–H từ $3309,9\text{cm}^{-1}$ (lecithin) và $3270,7\text{cm}^{-1}$ (NTD) về $3287,5\text{cm}^{-1}$, cùng dịch chuyển nhẹ ở vùng C–O–C ($\approx 1038\text{cm}^{-1}$) và C–O ($\approx 1230\text{cm}^{-1}$).

Nhóm C = O ester $\sim 1735\text{cm}^{-1}$ vẫn giữ vị trí, cho thấy khung ester của lecithin không tham gia phản ứng hóa học. Thay đổi vị trí/cường độ dải cho thấy có thể hình thành liên kết hydro/lực van der Waals giữa lecithin và các thành phần của cao NTD.

c. Hệ số phân bố dầu nước

Bảng 6. Hệ số phân bố dầu nước

Mẫu	$C_w = [\text{ECH}/\text{nước}](\mu\text{g/mL})$	$C_o = [\text{ECH}/\text{octanol}](\mu\text{g/mL})$	LogP
Cao NTD	$66,87 \pm 3,48$	$19,56 \pm 2,15$	-0,53
Phytosome NTD	$55,96 \pm 3,20$	$65,02 \pm 2,83$	0,07

Kết quả cho thấy ECH phân tán tốt trong pha nước hơn so với pha dầu. Phytosome đã cải thiện đáng kể độ tan trong dầu của ECH. Điều này có thể giải thích bởi các nhóm phân cực của ECH như nhóm phenol hoặc nhóm carboxyl đã được bao bọc bởi phospholipid. Như vậy sự hình thành phức hợp đã cải thiện khả năng thân dầu của ECH, kết quả tương tự với nghiên cứu của Li F và cộng sự⁹. Trong nghiên cứu này phytosome ECH được điều chế bằng phương pháp bay hơi dung môi và được đặc trưng bằng phép đo nhiệt lượng quét vi sai và quang phổ hồng ngoại, sau đó nghiên cứu các đặc tính hóa lý, sự hấp thụ ở ruột và khả dụng sinh học của phytosome. So với hỗn hợp vật lý hoặc ECH riêng lẻ, kết quả xác định hệ số phân chia n-octanol/nước (P) cho thấy tính ưa mỡ của ECH được tăng cường đáng kể nhờ sự hình thành phytosome. Theo đó, tỷ lệ hấp thụ ở ruột được cải thiện lên 2,82 lần và hệ số thẩm hiệu quả tăng lên 3,39 lần⁹. LogP là một trong những chỉ số quan trọng để đánh giá khả năng hấp thụ cũng như tác dụng của thuốc trong cơ thể. LogP của phytosome NTD có giá trị trung bình trong khoảng 0-3, phù hợp cho việc sử dụng đường uống¹⁰.

IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã lựa chọn được các thông số phù hợp cho phản ứng tổng hợp phytosome NTD với siêu âm tần số 37kHz ở quy mô phòng thí nghiệm gồm: dung môi phản ứng: EtOH 40%; tỷ lệ chất tham gia phản ứng/ lượng dung môi sử dụng là 1/50; tỷ lệ cao NTD/lecithin (kl/kl) là 1/1; nhiệt độ phản ứng là

70°C ; thời gian phản ứng là 4 giờ. Hiệu suất phản ứng tạo phức ECH và lecithin đạt khoảng 75%, phytosome NTD dạng hình cầu với kích thước tiểu phân $< 200\text{nm}$, chỉ số đa phân tán $< 0,3$, thế zeta khoảng $-25,77\text{mV}$. Chứng minh được có sự tạo phức giữa các hoạt chất trong cao NTD và Lecithin. Phytosome NTD đã cải thiện được hệ số phân bố dầu nước của hoạt chất ECH trong cao NTD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fu Z, Fan X, Wang X et al (2018) *Cistanches Herba: An overview of its chemistry, pharmacology, and pharmacokinetics property*. J Ethnopharmacol 219: 233-247.
2. Gao Y, Zong C, Liu F et al (2015) *Evaluation of the intestinal transport of a phenylethanoid glycoside-rich extract from Cistanche deserticola across the Caco-2 cell monolayer model*. PloS one, 10(2):e0116490.
3. Jiang Z, Wang J, Li X et al (2016) *Echinacoside and Cistanche tubulosa (Schenk) R. wight ameliorate bisphenol A-induced testicular and sperm damage in rats through gonad axis regulated steroidogenic enzymes*. Journal of Ethnopharmacology 193: 321-328.
4. Wang W, Jiang S, Zhao Y et al (2023) *Echinacoside: A promising active natural products and pharmacological agents*. Pharmacological Research 197(106951).
5. Dutt Y, Pandey RP, Dutt M et al (2023) *Liposomes and phytosomes: Nanocarrier systems and their*

- applications for the delivery of phytoconstituents.* Coordination Chemistry Reviews 491: 215-251
6. Dược điển Việt Nam, Nhục thung dung
 7. Rene P Schwarzenbach, Philip M Gschwend, Dieter M Imboden (2016) *Environmental Organic Chemistry, 3rd Edition.* Wiley, ISBN: 978-1-118-76723-8, 298-300.
 8. Fei Y, Yang L, Qin C et al (2016) *Monodisperse microparticles loaded with the self-assembled berberine-phospholipid complex-based phytosomes for improving oral bioavailability and enhancing hypoglycemic efficiency.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 103 (136-148).
 9. Li F, Yang X, Yang Y et al (2015) *Phospholipid complex as an approach for bioavailability enhancement of echinacoside.* Drug Development and Industrial Pharmacy, 41(11): 1777-1784.
 10. Han SY, Qiao JQ, Zhang YY et al (2012) *Determination of n-octanol/water partition coefficients of weak ionizable solutes by RP-HPLC with neutral model compounds.* Talanta 97: 355-361.