

ISSN 1859 - 4735



TẠP CHÍ DƯỢC LIỆU

JOURNAL OF MEDICINAL MATERIALS

SỐ 4 - TẬP 31

8/2026

VIỆN DƯỢC LIỆU
NATIONAL INSTITUTE OF MEDICINAL MATERIALS

3B Quang Trung, phường Cửa Nam, thành phố Hà Nội - Việt Nam
TEL: (+84-24) 38247058 FAX: (+84-24) 39348740
Email: tapchiduoclieu@nimm.org.vn; tapchiduoclieu@gmail.com

TẠP CHÍ DƯỢC LIỆU (Bản in và Bản điện tử)

BAN BIÊN TẬP (Nhiệm kỳ 2025-2030)

(Kèm theo Quyết định số 666/QĐ-VDL ngày 24/4/2025 của Viện trưởng Viện Dược liệu)

TỔNG BIÊN TẬP **PGS.TS. Đỗ Thị Hà**

I. Tiểu ban Dược liệu - Dược học cổ truyền

- **PGS.TSKH. Nguyễn Minh Khởi - Trưởng Ban**
- PGS.TS. Nguyễn Thượng Dong - Ủy viên
- GS.TS. Nguyễn Minh Đức - Ủy viên
- GS.TS. Trần Công Luận - Ủy viên
- GS.TS. Won Keun Oh - Ủy viên
- PGS.TS. Trần Hùng - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thị Bích Thu - Ủy viên
- PGS.TS. Phương Thiện Thương - Ủy viên
- PGS.TS. Phan Minh Giang - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Nguyễn Thành - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Việt Dũng - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Quốc Huy - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thu Hằng - Ủy viên
- TS. Trần Minh Ngọc - Ủy viên
- TS. Nguyễn Văn Tài - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Đình Chi - Ủy viên
- TS. Nguyễn Tuấn Hiệp - Ủy viên.

II. Tiểu ban Dược lý - Dược lâm sàng

- **PGS.TS. Phạm Thị Nguyệt Hằng - Trưởng Ban**
- PGS.TSKH. Đỗ Trung Đàm - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hương - Ủy viên
- GS.TS. William R. Folk - Ủy viên
- PGS.TS. Phạm Thị Vân Anh - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Thùy Dương - Ủy viên
- PGS.TS. Lê Văn Minh - Ủy viên
- TS. Trần Thị Hiền - Ủy viên.

III. Tiểu ban Nông Sinh

- **TS. Nguyễn Văn Khiêm - Trưởng Ban**
- TS. Phan Thúy Hiền - Ủy viên
- PGS.TS. Nguyễn Văn Tập - Ủy viên
- PGS.TS. Phạm Thanh Huyền - Ủy viên
- GS.TS. Trần Thế Bách - Ủy viên.

IV. Tiểu ban Thư ký - Trị sự

- **PGS.TS. Lê Nguyễn Thành - Trưởng Ban**
- TS. Lê Thị Xoan - Thư ký chuyên môn
- CN. Nguyễn Thị Minh Lộc - Thư ký trị sự.

Trang	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC	Page	SCIENTIFIC RESEARCH
257	Thành phần hóa học của cây bồ công anh thấp thu hái tại Việt Nam- Trần Huyền Trang, Đỗ Hoàng Anh, Lê Hồng Văn Anh, Nguyễn Thị Thu, Nguyễn Thị Hằng, Vũ Thị Diệp, Nguyễn Trà My, Lê Nguyễn Thành, Đỗ Thị Hà	257	Chemical Constituents from <i>Taraxacum officinale</i> F.H. Wigg. Collected in Vietnam- Tran Huyen Trang, Do Hoang Anh, Le Hong Van Anh, Nguyen Thi Thu, Nguyen Thi Hang, Vu Thi Diep, Nguyen Tra My, Le Nguyen Thanh, Do Thi Ha
265	Linalool-3,7-oxid- β -D-glucopyranosid và các flavonoid từ cúc hoa vàng - Nguyễn Thị Duyên, Trần Thị Tuyết, Bùi Khắc Hiếu, Nguyễn Thị Huế, Bùi Hồng Cường, Lưu Phương Anh, Phạm Văn Công	265	Linalool-3,7-Oxide- β -D-Glucopyranoside and Flavonoids from <i>Chrysanthemum indicum</i> L.- Nguyen Thi Duyen, Tran Thi Tuyet, Bui Khac Hieu, Nguyen Thi Hue, Bui Hong Cuong, Luu Phuong Anh, Pham Van Cong
270	Phân lập, tinh chế và thiết lập chất chuẩn 5,7-dimethoxyflavon từ thân rễ ngải đen - Nguyễn Văn Bình, Hoàng Thị Thanh Thảo, Lê Quang Thảo, Đỗ Thị Hà, Đoàn Cao Sơn	270	Isolation, Purification and Establishment of 5,7-Dimethoxyflavone as a Reference Standard from <i>Kaempferia parviflora</i> Wall. ex Baker- Nguyen Van Binh, Hoang Thi Thanh Thao, Le Quang Thao, Do Thi Ha, Doan Cao Son
281	Nghiên cứu xây dựng phương pháp định lượng đồng thời acteosid và isoacteosid trong rễ bạch đồng nữ bằng phương pháp HPLC-DAD - Nguyễn Đình Quân, Nguyễn Lâm Hồng	281	Simultaneous Determination of Acteoside and Isoacteoside in the Roots of <i>Clerodendrum chinense</i> var. <i>simplex</i> by HPLC-DAD- Nguyen Dinh Quan, Nguyen Lam Hong
288	Phát triển phương pháp định lượng 16 acid amin trong củ khoai mỡ tím bằng HILIC-MS/MS - Cao Công Khánh, Nguyễn Quang Hùng, Nguyễn Văn Khoa, Mạc Thị Thanh Hoa, Trần Thị Xuân Lộc, Lê Thị Hồng Hào, Nguyễn Thị Kiều Anh	288	Development of a Method for the Quantification of 16 Amino Acids in Purple Yam (<i>Dioscorea alata</i> L.) Tubers Using HILIC-MS/MS - Cao Cong Khanh, Nguyen Quang Hung, Nguyen Van Khoa, Mac Thi Thanh Hoa, Tran Thi Xuan Loc, Le Thi Hong Hao, Nguyen Thi Kieu Anh
298	Tối ưu hóa quy trình chiết xuất polyphenol và flavonoid từ lá hồng bằng phương pháp xử lý enzym kết hợp chiết nước - Lê Minh Khuong, Lê Hoàng Vũ, Huỳnh Hồng Nha Uyên, Nguyễn Thị Tố Uyên, Trần Thị Hoài Linh, Trịnh Thị Diệp	298	Optimization of the Extraction Process of Polyphenols and Flavonoids from Persimmon Leaves (<i>Diospyros kaki</i> Thunb.) by Enzyme Pretreatment Combined with Alkaline Aqueous Extraction - Le Minh Khuong, Le Hoang Vu, Huynh Hong Nha Uyen, Nguyen Thi To Uyen, Tran Thi Hoai Linh, Trinh Thi Diep
306	Sàng lọc một số cao chiết dược liệu dựa trên khả năng tăng sinh tế bào nhũ bì nang tóc người (hPDCs) và hoạt tính chống oxy hóa <i>in vitro</i> - Phạm Minh Hiếu, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Phạm Anh Tùng, Phí Đình Uy, Đinh Thị Minh, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Thị Huế, Nghiêm Tiến Chung, Vũ Xuân Bách, Lê Nguyễn Lâm Tùng	306	Screening of some Medicinal Plant Extracts with Hair Growth-Promoting Potential Based on Human Dermal Papilla Cell Proliferation and <i>in vitro</i> Antioxidant Activities - Pham Minh Hieu, Pham Thi Nguyet Hang, Pham Anh Tung, Phi Dinh Uy, Dinh Thi Minh, Nguyen Thi Phuong, Nguyen Thi Hue, Nghiem Tien Chung, Vu Xuan Bach, La Nguyen Lam Tung
314	Đánh giá sàng lọc hoạt tính ức chế xanthin oxidase <i>in vitro</i> của một số cao chiết dược liệu - Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Thị Huế, Lê Thị Xoa, Nguyễn Văn Hiệp, Phí Đình Uy, Nguyễn Thị Minh Nguyệt, Phạm Thị Nguyệt Hằng	314	Screening the Anti-Xanthine Oxidase Activities <i>in vitro</i> of some Herbal Extracts - Nguyen Thi Phuong, Nguyen Thi Hue, Le Thi Xoa, Nguyen Van Hiep, Phi Dinh Uy, Nguyen Thi Minh Nguyet, Pham Thi Nguyet Hang
324	Nghiên cứu đánh giá một số hoạt tính liên quan đến mụn trứng cá và chống viêm tại chỗ của các kim tiền trên mô hình thực nghiệm - Đinh Thị Minh, Lê Thị Kim Ngân, Đinh Thị Huyền Trang, Phạm Minh Hiếu, Võ Trần Ngọc Duyên, Nguyễn Ngọc Thanh, Lê Thị Xoa, Phạm Thị Nguyệt Hằng	324	Study on the Anti-Acne and Topical Anti-Inflammatory Effects of <i>Calendula officinalis</i> L. in Experimental Models - Dinh Thi Minh, Le Thi Kim Ngan, Dinh Thi Huyen Trang, Pham Minh Hieu, Vo Tran Ngoc Duyen, Nguyen Ngoc Thanh, Le Thi Xoa, Pham Thi Nguyet Hang
331	Hoạt tính chống oxy hóa và kháng viêm <i>in vitro</i> của lá trà và mối liên quan với hàm lượng polyphenol và flavonoid toàn phần - Nguyễn Thị Thu Hương, Nguyễn Đông Nhi, Võ Thành Nhân, Lê Hồ Ngọc Trân, Lý Hải Triều	331	<i>In vitro</i> Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of <i>Syzygium cumini</i> (L.) Skeels Leaves and Correlation with Total Polyphenol and Flavonoid Contents - Nguyen Thi Thu Huong, Nguyen Dong Nhi, Vo Thanh Nhan, Le Ho Ngoc Tran, Ly Hai Trieu
342	Nghiên cứu bào chế hệ tiểu phân nano rutin bằng phương pháp nghiền bi - Hoàng Thị Diệu Hằng, Đào Anh Hoàng, Nguyễn Ngọc Chiến, Nguyễn Thị Sen, Lương Thị Lan, Luyện Bích Phương, Vũ Trường Duy, Trịnh Thị Khánh	342	Formulation and Evaluation of Rutin Nanoparticles Using the Ball Milling Method - Hoang Thi Dieu Hang, Dao Anh Hoang, Nguyen Ngoc Chien, Nguyen Thi Sen, Luong Thi Lan, Luyen Bích Phuong, Vu Truong Duy, Trinh Thi Khanh
351	Bổ sung loài kinh quốc Guguin có giá trị làm thuốc cho khu hệ thực vật Việt Nam - Phạm Ngọc Khánh, Nguyễn Văn Hiếu, Hoàng Diệu Linh	351	An Addition of the Medicinal Species <i>Colquhounia seguinii</i> Vanhot. to the Flora of Vietnam - Pham Ngoc Khanh, Nguyen Van Hieu, Hoang Dieu Linh

NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ HỆ TIÊU PHÂN NANO RUTIN BẰNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN BÌ

Hoàng Thị Diệu Hằng¹, Đào Anh Hoàng^{1,}, Nguyễn Ngọc Chiên², Nguyễn Thị Sen³, Lương Thị Lan¹,
Luyện Bích Phượng¹, Vũ Trường Duy¹, Trịnh Thị Khánh⁴*

¹Viện Dược liệu; ²Trường Đại học Dược Hà Nội; ³Trường Đại học Thành Đô; ⁴Trường Đại học Đại Nam

**Email: hoangduocsu906@gmail.com*

Nhận bài: 31/7/2025

Chấp nhận đăng: 30/9/2025

Tóm tắt

Rutin là một flavonol glycosid tự nhiên đã được sử dụng để phòng và điều trị các bệnh suy tĩnh mạch, tuy nhiên rutin hòa tan kém trong nước và có sinh khả dụng đường uống thấp vì vậy chúng tôi đã bào chế nano rutin bằng phương pháp nghiền bi với mục tiêu làm giảm kích thước tiểu phân của nguyên liệu từ đó giúp tăng khả năng hòa tan của rutin. Bột phun sấy chứa tiểu phân nano rutin được bào chế bằng phương pháp nghiền bi và phương pháp phun sấy. Một số đặc tính của bột phun sấy được đánh giá: kích thước tiểu phân trung bình (KTTPTB), chỉ số đa phân tán (PDI), nhiễu xạ tia X (XRD) và khả năng giải phóng *in vitro*. Hỗn dịch chứa tiểu phân nano rutin được bào chế với tỷ lệ khối lượng rutin: hydroxypropylcellulose SSL (HPC SSL): natri lauryl sulfat (NaLS): nước là 20: 1,5: 0,1: 100 bằng phương pháp nghiền bi trong 2 giờ cho kích thước tiểu phân bằng 412,00 nm. Tiến hành rắn hóa hỗn dịch nano rutin với Avicel PH-101 (tỷ lệ 1:1 với khối lượng rutin) thu được bột phun sấy chứa tiểu phân nano rutin có KTTPTB bằng 417,23 nm và chỉ số đa phân tán bằng 0,257. Bột phun sấy chứa tiểu phân nano rutin giải phóng trên 85% giải phóng sau 15 phút, cao hơn có ý nghĩa so với bột rutin nguyên liệu thô. Phổ XRD cho thấy rutin trong mẫu bột phun sấy tồn tại ở trạng thái kết tinh không thay đổi so với mẫu rutin nguyên liệu thô.

Từ khóa: *Rutin; Phương pháp nghiền bi; Bột phun sấy.*

Summary

Formulation and Evaluation of Rutin Nanoparticles Using the Ball Milling Method

Rutin, a naturally occurring flavonol glycoside, has been widely employed in the prevention and treatment of chronic venous insufficiency. However, its poor aqueous solubility and low oral bioavailability significantly limit its therapeutic potential. To overcome these challenges, we developed a nanosized rutin formulation using a ball milling technique aimed at reducing the particle size of raw rutin to enhance its dissolution profile. Spray-dried powders containing rutin nanoparticles were prepared by combining the ball milling method and the spray drying method. The powders were characterized for mean particle size (Z-average), polydispersity index (PDI), X-ray diffraction (XRD) patterns, and the *in vitro* dissolution behavior. A nanosuspension of rutin was produced using rutin, hydroxypropylcellulose SSL (HPC SSL), sodium lauryl sulfate (NaLS), and water at a weight ratio of 20:1.5:0.1:100, milled for 2 h to yield nanoparticles with a mean size of 412.00 nm. Solidification of the nanosuspension with Avicel PH-101 (1:1 ratio to rutin) generated spray-dried powders with a mean particle size of 417.23 nm and a PDI of 0.257. There are more than 85% of the rutin was released within 15 min, showing a significantly faster dissolution rate than raw rutin powder. XRD analysis confirmed that rutin remained in its crystalline form after milling and spray drying, with no detectable changes compared to the raw material.

Keywords: *Rutin; Ball milling method; Spray-dried powder.*

1. Đặt vấn đề

Rutin ($C_{27}H_{30}O_{16}$) là một flavonol glycosid tự nhiên, có một số tác dụng dược lý như chống dị ứng, chống viêm, trong lâm sàng, rutin đã được sử dụng để phòng và điều trị các bệnh suy tĩnh mạch [1],[2]. Tuy nhiên, do khả năng tan trong nước kém, rutin có sinh khả dụng đường uống thấp (khoảng 20%) [3]. Để khắc phục nhược điểm này, một số nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam đã tiến hành tạo phức hợp với cyclodextrin, phức hợp với phospholipid, nano polyme, nano lipid, nano tinh thể...[4],[5],[6]. Các nghiên cứu cho thấy, nano rutin cải thiện khả năng hoà tan và tăng sinh khả dụng của rutin so với rutin nguyên liệu. Trong đó, phương pháp nghiền bi có những ưu điểm như đơn giản, dễ thực hiện, không sử dụng các dung môi hữu cơ độc hại, có khả năng nâng quy mô và dễ công nghiệp hoá [7]. Mặc dù rutin được xếp vào

nhóm IV theo Hệ thống phân loại sinh dược học [8], là chất có độ tan và tính thấm kém, song do rutin chủ yếu bị vi khuẩn đường ruột thủy phân thành quercetin và các chất chuyển hóa phenolic nên việc đánh giá và cải thiện khả năng thấm cần tập trung vào các chất chuyển hóa cũng như cơ chế chuyển hóa của rutin [9]. Vì vậy, nghiên cứu hiện tại chủ yếu hướng tới cải thiện sinh khả dụng bằng cách tăng độ hòa tan thông qua giảm kích thước tiểu phân. Do vậy, chúng tôi đã lựa chọn phương pháp nghiền bi để bào chế nano rutin sau đó tiến hành phun sấy để rắn hóa hỗn dịch nghiền tạo thành bột chứa tiểu phân nano rutin với mục tiêu làm giảm kích thước tiểu phân của nguyên liệu từ đó giúp tăng khả năng hòa tan của rutin.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

Đối tượng nghiên cứu là bột rutin, xuất xứ tại Việt Nam, là dạng bột nguyên liệu có kích thước cỡ micromet và hàm lượng rutin dạng khan ($C_{27}H_{30}O_{16}$) trong bột khô là $97,04\% \pm 1,99\%$.

2.2. Dung môi hoá chất

Chất chuẩn rutin (CAS: 153-18-4, LOT: 104620) được cung cấp bởi Phytolab GmbH & Co.KG; methanol (Merck), tetrahydrofuran (SIGALD, Đức), acid phosphoric đặc (Merck), natri hydroxyd (Merck); 1-octanol (Trung Quốc), acid hydrocloric (Merck), hydrogen peroxyd 30% (Merck), dinatri hydrophosphat (Trung Quốc), acid citric (Trung Quốc), hydroxypropyl methylcellulose E3 (HPMC E3, Ấn Độ), hydroxypropylcellulose L; SL; SSL (HPC L; SL; SSL, Nhật), natri docusat (DOSS, Sigma), natri lauryl sulfat (NaLS, Sigma), Tween 80 (Trung Quốc), Poloxamer 407 (BASF, Đức), lactose (Trung Quốc), manitol (Trung Quốc), Avicel PH-101 (Ấn Độ).

2.3. Thiết bị, dụng cụ

Máy sắc ký lỏng hiệu năng cao Shimadzu SPD-M20A; tủ lạnh điều nhiệt N-Biotek; tủ sấy Memmert, ULM 500; cân xác định độ ẩm Sartorius, MA – 45; máy nghiền bi XQM 2A; thiết bị phun sấy Buchi Mini Spray Dryer; máy quang phổ photon ánh sáng Zetasizer Nano ZS90; máy ly tâm lạnh siêu tốc Hermle Z326K; tủ vi khí hậu Memmert model ICHeCoL và các dụng cụ thông thường ở phòng thí nghiệm. Máy đo kích thước tiểu phân Mastersizer 3000, Hàn Quốc.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp định lượng rutin:

Phương pháp được thực hiện tham khảo được điển Việt Nam V [10]. Pha động: Hỗn hợp *methanol - dung dịch đệm phosphat pH 3,0 - tetrahydrofuran* (10 : 70 : 20). Điều kiện sắc ký: cột kích thước (25 cm x 4,0 mm; 5 μ m); bước sóng 254 nm; tốc độ dòng: 1 mL/phút; thể tích tiêm: 20 μ L. *Dung dịch chuẩn*: Pha dung dịch chuẩn rutin có nồng độ khoảng 1 mg/mL trong methanol. Pha loãng 2,0 mL dung dịch thu được thành 20,0 mL bằng pha động, trộn đều. Lọc mẫu qua màng lọc PTFE 0,45 μ m. Thu được dung dịch chuẩn. *Dung dịch thử*: Cân chính xác 1 lượng mẫu tương ứng với khoảng 50 mg rutin vào trong bình định mức 50 mL, thêm 35 mL methanol (TT), lắc siêu âm 15 phút và thêm methanol (TT) đến định mức, trộn đều. Pha loãng 2,0 mL dung dịch thu được thành

20,0 mL bằng pha động, trộn đều. Lọc mẫu qua màng lọc PTFE 0,45 μ m. Thu được dung dịch thử.

2.2.2. Phương pháp xác định độ tan:

Tham khảo theo hướng dẫn của FDA [11]. Phân tán khoảng 50 mg rutin trong 10 mL nước tinh khiết và các môi trường pH khác nhau (pH 1,2; 4,5; 6,8) để trong tủ lắc điều nhiệt N-BIOTEK với nhiệt độ 37°C, tốc độ lắc 200 vòng/phút trong 72 giờ.

2.2.3. Phương pháp xác định khả năng hút ẩm:

Tham khảo phương pháp xác định tính hút ẩm của Visalakshi [12] dựa trên chỉ số EMC và được chất được phân loại khả năng hút ẩm theo phân loại của Callahan [13]. Cho chính xác khoảng 0,1 g rutin vào ống nghiệm 5 mL (để hở) và đặt trong bình hút ẩm. Thêm dung dịch muối bão hòa (cho dư lượng muối) vào đáy của bình hút ẩm để duy trì điều kiện môi trường có độ ẩm không đổi, nhiệt độ duy trì $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Sau 7 ngày lấy mẫu và cân xác định lại khối lượng. Khảo sát với 4 điều kiện độ ẩm tương đối trong các môi trường muối bão hòa bao gồm: Kali carbonat (43%); natri clorid (75%); kali bromid (83%); kali nitrat (93%).

2.2.4. Phương pháp phân tích phổ nhiễu xạ tia X:

Dàn mỏng 1 lượng bột mẫu nghiên cứu trên đĩa đo có diện tích 2 cm, sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$ (Copper K-alpha radiation, 1,54 Å), đo với dòng điện 20 mA, điện áp 20 kV. Góc quét 2θ từ $4,658^\circ$ đến $59,700^\circ$ với bước nhảy $0,07^\circ$; nhiệt độ đo 25°C . Quan sát sự thay đổi cường độ của các pic đặc trưng cho trạng thái kết tinh của rutin.

2.2.5. Phương pháp xác định hệ số phân bố dầu nước:

Tham khảo phương pháp được đề cập của tác giả Sangster, J. M. [14], trộn đều octanol và nước: lấy 50 mL nước và 50 mL octanol trộn vào cốc có mỏ 250 mL, đem khuấy từ qua đêm. Chuyển hỗn hợp vào bình gạn 250 mL, để yên hỗn hợp qua đêm để tách riêng 2 pha octanol và nước. Gạn tách riêng pha octanol và pha nước. Cân khoảng 15 mg rutin cho vào 50 mL pha nước thu được ở trên; tiến hành siêu âm 60 phút, lọc lấy dịch trong. Sau đó trộn 5 mL nước đã bão hòa rutin và 5 mL octanol thu được ở trên trong lọ thủy tinh trung tính tối màu, khuấy từ qua đêm. Tách riêng hai phần nước và octanol, lọc qua màng PTFE 0,45 μ m, pha loãng 2 lần pha nước và pha octanol thu được với methanol, định lượng rutin trong 2 pha thu được bằng phương pháp HPLC ở mục 2.2.1.

2.2.6. Phương pháp xác định tương hợp giữa rutin và tá dược:

Tham khảo theo hướng dẫn của FDA [11]. Tiến hành trộn rutin và tá dược (khoảng 50 mg rutin và 50 mg tá dược, tỷ lệ 1:1) đựng trong ống ly tâm 5 mL nhựa trong suốt, mở nắp. Các mẫu được bảo quản ở $40 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm $75 \pm 5\%$. Sau 1 tháng lấy mẫu ra định lượng lại nồng độ rutin bằng phương pháp HPLC ở mục 2.2.1.

2.2.7. Phương pháp bào chế hỗn dịch chứa nano rutin:

Chuẩn bị hỗn dịch nghiền, hòa tan chất diện hoạt trong nước, sau đó ngâm trương nở polyme, khuấy đồng nhất thu được dung dịch nghiền. Tính trên mỗi cối, thêm 6 g rutin, khoảng 30 g dung dịch thu được ở trên và 300 g bi zirconium (đường kính 5 mm). Tiến hành nghiền bi bằng thiết bị nghiền bi XQM 2A với tốc độ nghiền là 350 vòng trên phút. Các yếu tố khảo sát bao gồm: loại và tỷ lệ polyme; loại chất diện hoạt và thời gian nghiền. Mẫu hỗn dịch sau khi nghiền được đựng trong lọ thủy tinh tối màu, đậy nắp kín và bảo quản ở nhiệt độ 5°C .

Bào chế hỗn dịch thô: Sau khi tìm được công thức và quy trình nghiền tối ưu, để đánh giá vai trò

của quá trình nghiền thông qua khả năng giải phóng dược chất, tiến hành bào chế hỗn dịch thô theo công thức đã lựa chọn. Hòa tan chất diện hoạt trong nước, sau đó ngâm trương nở polyme, khuấy đồng nhất. Bổ sung rutin vào dung dịch. Tiến hành khuấy tạo hỗn dịch sử dụng máy khuấy từ gia nhiệt T.ARE (Velp, Ý), tốc độ khuấy 300 vòng trên phút, khuấy ở nhiệt độ 25°C với thời gian bằng thời gian lựa chọn cho quá trình nghiền.

2.2.8. Phương pháp bào chế bột chứa nano rutin bằng phương pháp phun sấy:

Chuẩn bị hỗn dịch phun sấy: Hòa tan hoặc phân tán đồng nhất tá dược vào nước, lọc qua rây 180 μm . Phối hợp đồng nhất phần dịch chứa tá dược vào hỗn dịch nghiền chứa nano rutin. Tiến hành phun sấy các mẫu (chứa khoảng 5 g chất rắn trong hỗn dịch phun) với các thông số: Nhiệt độ cài đặt (150°C); nhiệt độ buồng sấy ($79\text{-}83^\circ\text{C}$); lưu lượng khí vào (100%); tốc độ bơm (30%, khoảng 3 mL/phút). Công thức các mẫu khảo sát bao gồm:

Bảng 1. Loại và tỷ lệ của tá dược sử dụng trong các mẫu phun sấy

Mẫu	H2PS1	H2PS2	H2PS3	H2PS4	H2PS5	H2PS6	H2PS7	H2PS8	H2PS9
Tá dược	-	Manitol		Lactose		Maltodextrin		Avicel PH-101	
Hàm lượng so với rutin trong mẫu hỗn dịch nghiền (%)	-	50	100	50	100	50	100	50	100

2.2.9. Phương pháp đánh giá kích thước tiểu phân trung bình (KTTPTB) và phân bố kích thước tiểu phân (PDI):

Mẫu được pha loãng bằng một lượng nước thích hợp sao cho tốc độ đếm tiểu phân nằm trong khoảng 200-400 kcps. Tiến hành đo mẫu trên thiết bị Zetasizer Nano ZS90 ở nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$, tại góc đo 90° . Ghi lại kết quả về KTTPTB, PDI, chỉ số Di_{10} ; Di_{50} ; Di_{90} lần lượt là phân vị 10%; 50% và 90% của KTTTP theo cường độ. Các mẫu được đánh giá bao gồm mẫu hỗn dịch sau khi nghiền, mẫu hỗn dịch nghiền sau khi bảo quản 1 tháng và mẫu phun sấy sau khi phân tán lại trong môi trường nước tinh khiết.

2.2.10. Phương pháp đánh giá khả năng giải phóng rutin:

Tham khảo đánh giá mức độ và tốc độ giải phóng của rutin sử dụng phương pháp tủ lắc điều nhiệt, có chỉnh sửa về thể tích môi trường và tốc độ khuấy phù hợp và tương ứng với liều thử 50 mg rutin đường uống trên 900 mL môi trường [15], sử dụng phương pháp với mục tiêu so sánh sự khác biệt về khả năng giải phóng rutin giữa các mẫu thử nghiệm. Mẫu thử: Lượng mẫu chứa khoảng 7 mg rutin. Điều kiện thử: Sử dụng tủ lắc điều nhiệt N-Biotek với các thông số

như sau: 120 mL môi trường thử hòa tan đệm phosphat pH 6,8; nhiệt độ: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$; tốc độ lắc: 150 vòng trên phút; thời điểm lấy mẫu: 5, 10, 15, 30, 45, 60 phút. Sau mỗi thời điểm, hút 1 mL mẫu, tiến hành ly tâm 3 phút với tốc độ 10000 vòng trên phút, lọc dịch sau ly tâm qua màng lọc PTFE 0,22 μm và định lượng nồng độ rutin bằng phương pháp HPLC ở mục 2.2.1.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Nghiên cứu tiền công thức

3.1.1. Xác định kích thước bột trung bình và phân bố kích thước tiểu phân của nguyên liệu rutin:

Xác định kích thước của rutin nguyên liệu sử dụng thiết bị Mastersizer 3000, kết quả cho thấy bột rutin nguyên liệu có kích thước trung bình dao động từ 32,03 μm đến 34,6 μm , với phân bố kích thước rộng (giá trị span bằng 3,39 > 1). Nhận thấy 90% bột có kích thước nhỏ hơn 77,20 μm và chỉ có 10% bột có kích thước nhỏ hơn 4,14 μm . Do đó, bột rutin nguyên liệu đang tồn tại ở kích thước micromet ($32,88 \mu\text{m} \pm 1,49 \mu\text{m}$) với phân bố kích thước rộng.

3.1.2. Đánh giá độ tan của rutin:

Tiến hành xác định độ tan theo phương pháp đã mô tả cho kết quả như sau:

Bảng 2. Kết quả độ tan của rutin trong các môi trường

Môi trường	Nước	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8
Độ tan trong $37 \pm 2^\circ\text{C}$ (mg/mL) ($M \pm SD$, n=3)	$0,094 \pm 0,002$	$0,068 \pm 0,003$	$0,066 \pm 0,001$	$0,136 \pm 0,001$

- **Nhận xét:** Độ tan của rutin trong môi trường pH 6,8 là cao nhất, khoảng 0,136 mg/mL. Do đó, khi sử dụng khoảng 7 mg rutin để thử hòa tan trong 120 mL môi trường đệm pH 6,8 trong nghiên cứu thử khả năng giải phóng rutin *in vitro* vẫn đảm bảo đánh giá được khả năng giải phóng của rutin mà

không bị giới hạn bởi độ tan của rutin trong môi trường.

3.1.3. Đánh giá về khả năng hút ẩm của rutin:

Tiến hành xác định khả năng hút ẩm theo phương pháp đã mô tả cho kết quả như sau:

Bảng 3. Kết quả giá trị cân bằng ẩm của rutin nguyên liệu

Điều kiện (Hàm ẩm, 25°C)	93%	80%	75%	43%
Giá trị cân bằng ẩm trung bình EMC ($M \pm SD$, n=3)	$8,37 \pm 0,21$	$7,37 \pm 0,35$	$6,47 \pm 0,49$	$6,37 \pm 0,18$

- **Nhận xét:** Giá trị cân bằng ẩm trung bình của rutin nguyên liệu là $8,37 \pm 0,21$ trong môi trường có hàm ẩm trên 90% ở 25°C , do đó nguyên liệu rutin thuộc nhóm I, là nhóm không hút ẩm [10]. Vì vậy, không cần yêu cầu bảo quản nguyên liệu ở điều kiện đặc biệt về độ ẩm.

3.1.4. Đánh giá phân bố dầu nước của rutin:

Tiến hành xác định hệ số phân bố dầu nước theo phương pháp đã mô tả cho kết quả ($M \pm SD$, n=3): Giá trị log P của rutin là $-0,100 \pm 0,004$. Nhận thấy, rutin có log P < 2 và nóng chảy ở nhiệt độ $188,7^\circ\text{C}$ [16] nên rutin có thể xếp vào phân loại nhóm có nhiệt độ nóng chảy lớn (trên 150°C – 200°C) và tương đối ít nhóm chức thân dầu với log P thấp –vừa [17],[18], do đó khả năng hòa tan của dược chất bị hạn chế do phần năng lượng của mạng tinh thể lớn [17]. Những chất thuộc nhóm này muốn cải thiện độ hòa tan thì nên lựa chọn các phương pháp bào chế như chuyển dạng thù hình của dược chất, sử dụng hệ phân tán rắn hoặc bào chế dạng nano tinh thể. Do đó định hướng sử dụng phương pháp nghiền bi để làm giảm kích thước tiểu phân của rutin là phù hợp với đặc điểm của dược chất, điều này cũng đồng nhất với quan điểm của tác giả Marta Berga [19], khi đề xuất sử dụng biện pháp giảm kích thước tiểu phân cho rutin để tăng tốc độ hòa tan từ đó tăng sinh khả dụng.

3.1.8. Đánh giá tương tác giữa rutin và tá dược

Tiến hành xác định khả năng tương hợp giữa rutin và một số tá dược theo phương pháp đã mô tả cho kết quả:

Bảng 4. Kết quả đánh giá tương thích rutin với tá dược*

STT	Hỗn hợp	Hàm lượng rutin so với nguyên liệu (%;w/w)	Giá trị p
1	Rutin/Rutin (1:1)	100,00	-
2	Rutin/HPMC E3 (1:1)	$99,64 \pm 0,43$	0,53
3	Rutin/HPC L (1:1)	$98,15 \pm 0,77$	0,06
4	Rutin/HPC SL (1:1)	$99,77 \pm 1,43$	0,84
5	Rutin/HPC SSL (1:1)	$99,12 \pm 0,41$	0,44
6	Rutin/Docusate (1:1)	$101,22 \pm 1,01$	0,22
7	Rutin/NaLS (1:1)	$100,78 \pm 0,51$	0,24
8	Rutin/Tween 80 (1:1)	$98,80 \pm 0,96$	0,37
9	Rutin/Poloxamer 407 (1:1)	$99,39 \pm 0,51$	0,59
10	Rutin/Lactose (1:1)	$100,39 \pm 2,16$	0,82
11	Rutin/Avicel PH-101 (1:1)	$99,52 \pm 0,85$	0,70
12	Rutin/Manitol (1:1)	$99,80 \pm 2,15$	0,92

*Điều kiện: $40^\circ\text{C}/75\%$; mở nắp, 1 tháng.

Nhận xét: Nhận thấy, hàm lượng rutin trong mẫu khác nhau không có ý nghĩa thống kê so với mẫu chứng rutin nguyên liệu ($p > 0,05$). Do vậy, các tá dược trên đều có thể sử dụng trong nghiên cứu tiếp theo.

3.2. Bào chế hệ tiểu phân nano rutin

3.2.1. Kết quả lựa chọn loại polyme:

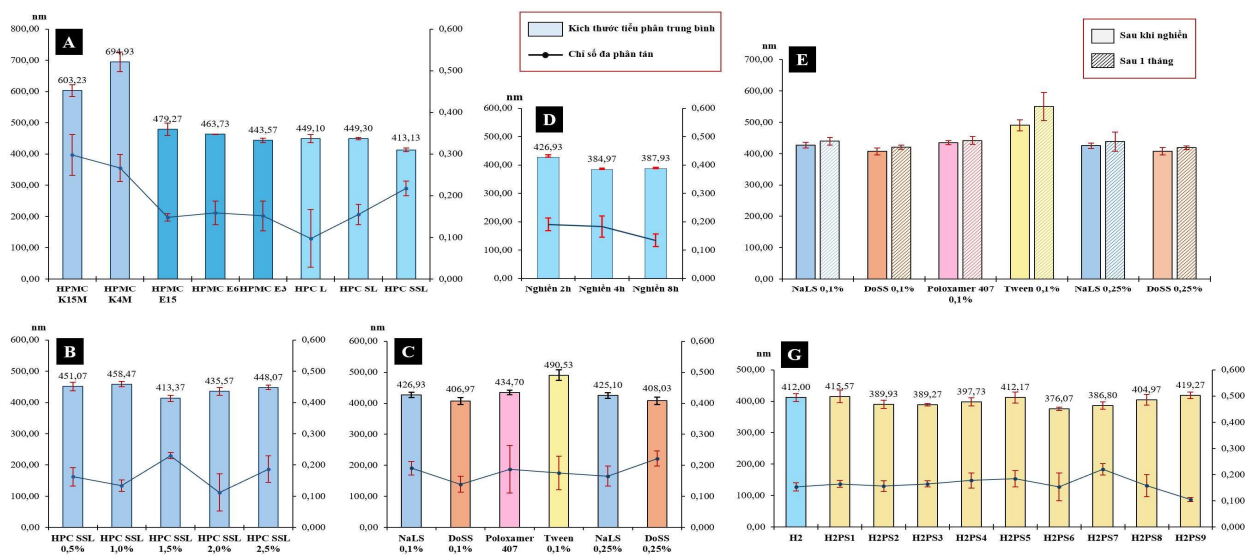
Hỗn dịch nano rutin được bào chế bằng phương pháp nghiền bi đã mô tả ở mục 2.2.7, các polyme và nồng độ tương ứng được khảo sát bao gồm: HPMC K15M (1%); HPMC K4M (2%); HPMC E15 (2%); HPMC E6 (2%); HPMC E3 (2%); HPC L (2%); HPC SL (2%); HPC SSL (2%). Kết quả về KTTPTB và PDI thu được như **Hình 1.A**. Về kích thước tiểu phân trung bình (KTTPTB), dao động từ 413,13 nm đến 694,93 nm. KTTPTB nhỏ nhất nhận thấy ở công thức sử dụng HPC SSL. Về chỉ số đa

phân tán, PDI các mẫu đều nhỏ hơn 0,3; do đó các mẫu đều có phân bố kích thước hẹp. Khi sử dụng các polyme có độ nhớt cao như HPMC K15M và HPMC K4M (độ nhớt tương ứng với nồng độ 2% ở 20°C là 15.000 và 4.000 mPa.s [20]) cho KTTPTB cao hơn so với nhóm sử dụng polyme có độ nhớt thấp hơn. Điều này có thể do độ nhớt cao của môi trường nghiền sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu suất truyền năng lượng, tốc độ va chạm giữa bi và tiểu phân do đó làm giảm số lần va chạm giữa bi và tiểu phân, giảm hiệu quả nghiền, trong khi sử dụng những polyme trọng lượng phân tử thấp như nhóm HPC giúp polyme linh hoạt hơn, bám dễ dàng trên bề mặt tiểu phân, do đó giúp ngăn chặn sự kết tập. Do mục tiêu giảm KTTB để tăng khả năng hòa tan,

HPC SSL được lựa chọn làm polyme trong các khảo sát tiếp theo.

3.2.2. Kết quả lựa chọn nồng độ HPC SSL:

Hỗn dịch nano rutin được bào chế bằng phương pháp nghiền bi đã mô tả ở mục 2.2.7, sử dụng polyme là HPC SSL và khảo sát ở các nồng độ (%): 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5. Kết quả về KTTPTB và PDI thu được như **Hình 1.B**. Nhận thấy, tại nồng độ 1,5%, cho thấy kích thước trung bình thấp nhất là 413,37 nm ± 10,06 nm. Ở nồng độ 1,5% cũng cho thấy phân bố kích thước tiểu phân trung bình nhỏ so với các nồng độ khác, với 90% KTTB của mẫu nhỏ hơn 614,23 nm. Do đó, lựa chọn sử dụng HPC SSL với nồng độ 1,5% cho các khảo sát tiếp theo.



(chú thích: Mẫu hỗn dịch nghiền (H2); mẫu phun sấy không có tá dược (H2PS1); mẫu phun sấy với manitol tỷ lệ 1:0,5 (H2PS2); mẫu phun sấy với manitol tỷ lệ 1:1 (H2PS3); mẫu phun sấy với lactose tỷ lệ 1:0,5 (H2PS4); mẫu phun sấy với lactose tỷ lệ 1:1 (H2PS5); mẫu phun sấy với maltodextrin tỷ lệ 1:0,5 (H2PS6); mẫu phun sấy với maltodextrin tỷ lệ 1:1 (H2PS7); mẫu phun sấy với Avicel PH-101 tỷ lệ 1:0,5 (H2PS8); mẫu phun sấy với Avicel PH-101 tỷ lệ 1:1 (H2PS9).

Hình 1. Đồ thị biểu diễn thay đổi kích thước tiểu phân và PDI của các mẫu khảo sát

A. Kết quả KTTPTB và PDI các mẫu lựa chọn loại polyme; **B.** Kết quả KTTPTB và PDI các mẫu lựa chọn nồng độ HPC SSL; **C.** Kết quả KTTPTB và PDI các mẫu lựa chọn loại chất diện hoạt; **D.** Kết quả KTTPTB và PDI các mẫu lựa chọn thời gian nghiền; **E.** Kết quả KTTPTB và PDI của các mẫu lựa chọn loại chất diện hoạt sau 1 tháng; **G.** Kết quả KTTPTB và PDI các mẫu của các mẫu bột phun sấy

3.2.3. Kết quả lựa chọn loại chất diện hoạt:

Hỗn dịch nano rutin được bào chế bằng phương pháp nghiền bi đã mô tả ở mục 2.2.7, sử dụng 1,5% HPC SSL, các chất diện hoạt và nồng độ tương ứng được khảo sát bao gồm. NaLS (0,1%; 0,25%); natri docusat (DOSS) (0,1%; 0,25%); Tween 80 (0,1%); Poloxamer 407 (0,1%). Kết quả về KTTPTB và PDI thu được như **Hình 1.C**. Tại nồng độ cao hơn nồng độ micell tới hạn (với NaLS là 0,23 - 0,24%, DOSS là 0,11%, Tween 80 là 0,0016% và

Poloxamer 407 là 0,00342% [21],[22]), công thức sử dụng chất diện hoạt không ion hóa như Poloxamer 407 và Tween 80 cho hiệu quả nghiền kém hơn, trong đó Tween 80 cho KTTB lớn hơn Poloxamer 407 (490,53 nm và 434,7 nm tương ứng). Ngược lại, nhóm sử dụng chất diện hoạt ion hóa như DOSS và NaLS cho hiệu quả nghiền tốt hơn. Điều này có thể do nhóm chất diện hoạt không ion hóa như Poloxamer và polysorbat ổn định hệ bằng cơ chế cản trở không gian nhưng không ổn

3.3. Bào chế bột chứa nano rutin

Tiến hành rắn hóa hỗn dịch tiêu phân nano rutin (mẫu H2) theo phương pháp đã mô tả ở mục 2.2.8. Tổng lượng chất rắn ban đầu trong các mẫu phun sấy đều cố định là 5 g. Bột phun sấy được đánh giá về KTTPTB sau khi phân tán; khả năng thu hồi bột và khả năng giải phóng được chất.

+ Về KTTPTB của bột phun sấy

- **Nhận xét:** Kết quả về KTTPTB và PDI thu được như **hình 1.G**. KTTPTB dao động từ 376,07 nm đến 419,27 nm. Trong đó mẫu sử dụng Avicel PH-101 để phun sấy tỷ lệ 1:1 so với rutin (H2PS9) cho thấy KTTTP lớn nhất (nghiên cứu đã xác nhận chấp nhận sự có mặt của tá dược Avicel PH-101 trong mẫu đo sau khi phân tán và KTTPTB vẫn thể hiện được kết quả của trên 50% lượng rutin có trong mẫu H2PS9 và Avicel PH-101 đã lắng xuống hết đáy curvet sau 30 giây để mẫu cân bằng trong thiết bị đo) và mẫu sử dụng maltodextrin để phun sấy tỷ lệ 0,5:1 so với rutin (H2PS6) cho thấy KTTTP nhỏ nhất. Về chỉ số đa phân tán, các mẫu đều có PDI nhỏ. So sánh với mẫu hỗn dịch nghiền ban đầu (H2), nhận thấy KTTTP các mẫu đều thay đổi không đáng kể ($p > 0,05$), ngoại trừ mẫu H2PS3 và H2PS6 nhận thấy sự giảm đáng kể về KTTTP với $p < 0,05$.

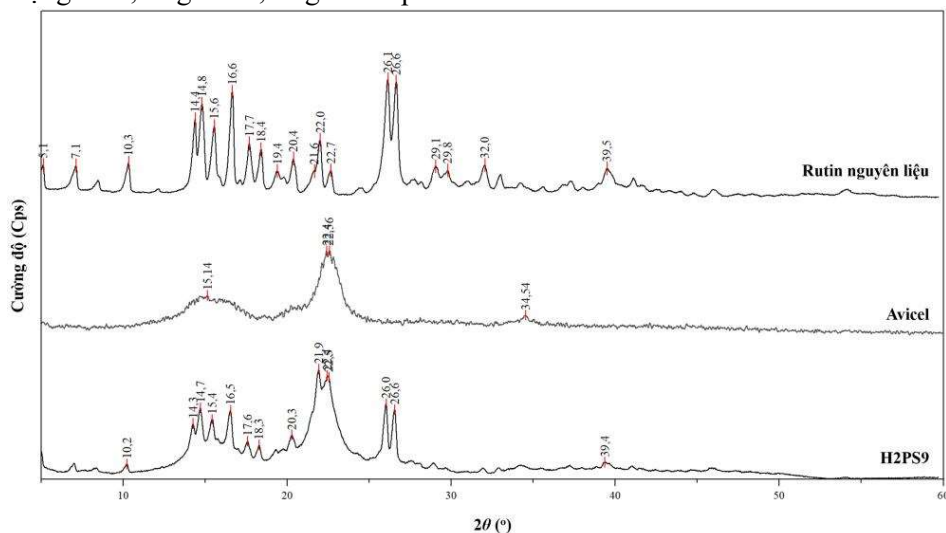
+ Về lượng bột thu được

Sau khi tiến hành phun sấy với 5 g mỗi mẫu ban đầu, nhận thấy lượng bột phun sấy thu được ở bộ thu mẫu dao động từ 1,93 g tới 3,22 g. Mẫu phun

sấy với maltodextrin cho thấy lượng bột bám trên cyclon lớn, do đó, lượng bột thu được là thấp nhất trong nhóm khảo sát (< 2 g), trong khi đó, Avicel PH-101 (H2PS9) nhận thấy thu được lượng bột nhiều và không cho hiện tượng bám cyclon sau khi hoàn thiện quá trình phun.

+ Về kết quả đánh giá khả năng giải phóng rutin

- **Nhận xét:** Về đánh giá khả năng giải phóng rutin của mẫu hỗn dịch nghiền chứa nano (H2) và các mẫu phun sấy (**Hình 2.B**), nhận thấy các mẫu phun sấy có khả năng giải phóng rutin thấp hơn so với mẫu H2 sau 5 đến 10 phút đầu khảo sát. Mẫu H2PS9 có khả năng giải phóng rutin trên 85% sau 15 phút và có đồ thị tương đồng với mẫu H2 (hệ số f_2 là 78,64). Do đó, mẫu phun sấy hỗn dịch nghiền với tá dược là Avicel PH-101 cho khả năng giải phóng rutin tốt hơn nhóm tá dược khảo sát, khả năng giải phóng được chất tương đương so với mẫu hỗn dịch nghiền (H2). Kết quả này có thể giải thích do Avicel PH-101 không tan trong nước, do đó khi phun sấy, các tiểu phân nano rutin có thể bám trên bề mặt của Avicel PH-101, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình phân tán và hòa tan. Ngược lại với các tá dược tan trong môi trường trước khi phun sấy như manitol hay maltodextrin, việc phun sấy có thể làm thay đổi dạng thù hình của tá dược, làm tá dược xen kẽ và dễ che phủ lên bề mặt các phân tử rutin, do đó cản trở quá trình phân tán và hòa tan rutin.



chú thích: Mẫu phun sấy hỗn dịch nghiền H2 với Avicel PH-101 tỷ lệ 1:1 (H2PS9)

Hình 3. Kết quả đo nhiễu xạ tia X

Tiến hành đo nhiễu xạ tia X đối với các mẫu bột, kết quả thu được thể hiện ở **Hình 3**. Mẫu phun sấy

(H2PS9) biểu hiện được các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng của rutin nguyên liệu (góc $2\theta \approx 14,8^\circ; 16,6^\circ;$

26,1° và 26,6°). Do đó, sau quá trình phun sấy, rutin không bị thay đổi về dạng thù hình và vẫn tồn tại với cấu trúc kết tinh như bột nguyên liệu ban đầu. Tuy nhiên, do ảnh hưởng của đỉnh nhiễu xạ là tá dược Avicel PH-101, mẫu phun sấy cũng xuất hiện thêm đỉnh nhiễu xạ của Avicel PH-101 tại 22,4° và 22,5°.

Do đó, Avicel PH-101 là tá dược phù hợp để lựa chọn trong quá trình phun sấy hỗn dịch chứa nano rutin do lượng bột thu hồi sau quá trình phun sấy cao, bột thu được có KTTPTB thay đổi không đáng kể ($419,27 \text{ nm} \pm 10,34 \text{ nm}$). Nhận thấy các mẫu chứa hệ tiểu phân nano rutin có khả năng giải phóng rutin cao hơn so với mẫu rutin nguyên liệu. Mẫu H2 và H2PS9 có khả năng giải phóng rutin trên 85% sau 15 phút trong khi mẫu rutin nguyên liệu giải phóng dưới 70% rutin sau 60 phút. Đồ thị giải phóng rutin của mẫu rutin nguyên liệu có hệ số $f_2 < 50$ so với đồ thị của mẫu H2 (hệ số f_2 là 19,21) và H2PS9 (hệ số f_2 là 20,22), do đó mẫu H2 và H2PS9 cho thấy khả năng giải phóng rutin tốt hơn khác biệt so với mẫu rutin nguyên liệu. Do đó, lựa chọn công thức phun sấy H2PS9 để tiến hành phun sấy tạo bột chứa tiểu phân nano rutin.

Bào chế bột chứa tiểu phân nano rutin theo công thức có tỷ lệ theo khối lượng là hỗn dịch nghiền: Avicel PH-101 tương ứng 1200 : 55 và quy trình đã lựa chọn: Cân Avicel PH-101 và hỗn dịch nghiền theo công thức. Phân tán Avicel PH-101 vào hỗn dịch nghiền đựng trong cốc có mỏ 2000 mL, khuấy từ trong 10 phút để phân tán hết Avicel PH-101 vào hỗn dịch nghiền. Sau đó tiến hành rắn hóa hỗn dịch thu được bằng phương pháp phun sấy trên thiết bị phun sấy Buchi Mini với các thông số: Nhiệt độ cài đặt (150°C); nhiệt độ buồng sấy (79-83°C); lưu lượng khí vào (100%); tốc độ bơm (30%, khoảng 3 mL/phút).

Kết luận: Bột chứa tiểu phân nano rutin thu được sau khi phun sấy có một số đặc tính sau: KTTPTB là $417,23 \text{ nm} \pm 9,70 \text{ nm}$; PDI là $0,257 \pm 0,041$; Di_{10} là $248,13 \text{ nm} \pm 9,46 \text{ nm}$; Di_{50} là $396,87 \text{ nm} \pm 9,67 \text{ nm}$; Di_{90} là $653,37 \text{ nm} \pm 87,70 \text{ nm}$; thế zeta là $-18,77 \pm 0,95 \text{ mV}$; hàm lượng rutin trong mẫu bằng $44,40\% \pm 0,79\%$.

Kết quả nghiên cứu cho thấy quá trình nghiền đã giúp kích thước tiểu phân nguyên liệu rutin giảm 80 lần (từ 32,88 μm xuống 412,00 nm) và giảm 79 lần (từ 32,88 μm xuống 417,23 nm) sau quá trình phun sấy. Có thể thấy, việc giảm KTTPTB đã làm tăng tốc độ và mức độ hòa tan của rutin so với bột nguyên liệu thô, thông qua kết quả về thử khả năng

giải phóng rutin. Trong nghiên cứu này, hydroxypropyl cellulose (HPC) được sử dụng như tá dược ổn định trong quá trình nghiền. Kết quả cho thấy việc bổ sung HPC, cụ thể HPC SSL, giúp giảm đáng kể kích thước tiểu phân (KTTPTB) của rutin so với mẫu sử dụng các polyme ổn định khác. Hệ hỗn dịch thu được có KTTPTB nhỏ, phân bố KTTPTB hẹp và sau quá trình phun sấy, bột chứa tiểu phân nano rutin có KTTPTB thay đổi không đáng kể so với mẫu hỗn dịch nano rutin ban đầu, nên khi so sánh với nghiên cứu trong nước trước đây [23], nghiên cứu sử dụng HPMC E6 làm tá dược ổn định trong quá trình nghiền rutin, có thể nhận thấy sự khác biệt rõ rệt về độ ổn định kích thước tiểu phân. Cụ thể, hỗn dịch chứa nano rutin cho thấy KTTPTB tăng đáng kể sau quá trình rắn hóa (từ 371,0 nm lên 406,8 nm), kèm theo phân bố kích thước rộng (PDI = 0,467), cho thấy HPMC E6 sử dụng ở nồng độ của nghiên cứu chưa đủ khả năng duy trì trạng thái ổn định của hệ hạt nano khi chuyển từ dạng hỗn dịch sang dạng bột phun sấy. Mặc dù HPC đã được sử dụng trong nghiên cứu về bào chế nano rutin, song tại công bố này HPC chỉ sử dụng trong giai đoạn tạo gel, giúp ổn định hệ sau khi nghiền [24], chứ chưa được ứng dụng trực tiếp làm tá dược ổn định ngay trong quá trình nghiền bi. Do đó, nghiên cứu này là báo cáo đầu tiên ghi nhận việc sử dụng HPC làm tá dược ổn định trong quá trình nghiền bi rutin nhằm giảm kích thước tiểu phân sử dụng đường uống, mở ra hướng ứng dụng mới cho polyme này trong bào chế hệ nano được chất kém tan tương tự như rutin.

4. Kết luận

Nghiên cứu đã bào chế được bột phun sấy chứa tiểu phân nano rutin bằng phương pháp nghiền bi và rắn hóa bằng phương pháp phun sấy. Công thức nghiền với rutin:HPC SSL:NaLS:nước tỷ lệ 20:1,5:0,1:100 thu được hỗn dịch nano rutin có kích thước tiểu phân trung bình và chỉ số đa phân tán lần lượt là 412,00 nm và 0,153. Bột chứa tiểu phân nano rutin được phun sấy với công thức sử dụng hỗn dịch nghiền và Avicel PH-101 (tỷ lệ 1:1 so với khối lượng rutin), thu được bột có KTTPTB và chỉ số đa phân tán lần lượt là 417,23 nm và 0,257, hàm lượng rutin trong mẫu bột 44,40%. Bột phun sấy chứa nano rutin giải phóng trên 85% được chất sau 15 phút, cao hơn có ý nghĩa so với bột rutin nguyên liệu thô. Phổ XRD cho thấy rutin trong mẫu bột phun sấy tồn tại ở trạng thái kết tinh không thay đổi so với mẫu rutin nguyên liệu thô.

Tài liệu tham khảo

1. DrugBank, *Rutin* (2019), Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế: Ngân hàng dữ liệu ngành Dược.
2. Kabeer Farha A., Gan R. Y., Li H. B., Wu D. T., Atanasov A. G., Gul K., Zhang J. R., Yang Q. Q., Corke H. (2022), The anticancer potential of the dietary polyphenol rutin: Current status, challenges, and perspectives. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(3), 832-859.
3. Kamalakkannan N., Prince P. S. M. (2006), Rutin improves the antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat tissues. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 293(1-2), 211-219.
4. Gullón B., Lú-Chau T. A., Moreira M. T., Lema J. M., Eibes G. (2017), Rutin: A review on extraction, identification and purification methods, biological activities and approaches to enhance its bioavailability. *Trends in Food Science & Technology*, 67, 220-235.
5. Phạm Long Khánh (2020), *Nghiên cứu tạo phức hợp bao của β -cyclodextrin với một số polyphenol định hướng ứng dụng trong y sinh*. Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.
6. Nguyễn Văn Khanh (2018), Nghiên cứu bào chế phytosome rutin. *Tạp chí Khoa học ĐHQGHN: Khoa học Y Dược*, 34(2), 51-59.
7. Đào Anh Hoàng (2024), *Nghiên cứu bào chế và đánh giá sinh khả dụng của viên nén chứa tiểu phân nano fenofibrat*. Thư viện Đại học Dược, Đại học Dược Hà Nội.
8. Domínguez Moré G. P., Feltrin C., Brambila P. F., Cardona M. I., Echeverry S. M., Simões C. M. O., Aragón D. M. (2020), Matrix effects of the hydroethanolic extract and the butanol fraction of calyces from *Physalis peruviana* L. on the biopharmaceutics classification of rutin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(5), 738-747.
9. Braune A., Blaut M. (2016), Bacterial species involved in the conversion of dietary flavonoids in the human gut. *Gut Microbes*, 7(3), 216-234.
10. Hội đồng Dược điển Việt Nam, Trung tâm Dược điển - Dược thư Việt Nam (2017), *Dược điển Việt Nam V*. Vol. I, Hà Nội, Việt Nam, Nhà xuất bản Y học, 498.
11. Food and Drug Administration (2012), *Quality by design for ANDAs: An example for immediate-release dosage forms*. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER).
12. Visalakshi N. A., Mariappan T. T., Bhutani H., Singh S. (2005), Behavior of moisture gain and equilibrium moisture contents (EMC) of various drug substances and correlation with compendial information on hygroscopicity and loss on drying. *Pharmaceutical Development and Technology*, 10(4), 489-497.
13. Callahan J. C., Cleary G. W., Elefant M., Kaplan G., Kensler T., Nash R. A. (1982), Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 8(3), 355-369.
14. Sangster J. (1989), Octanol-water partition coefficients of simple organic compounds. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 18(3), 1111-1229.
15. Conti B., Genta I., Giunchedi P., Modena T. (1995), Testing of “in vitro” dissolution behaviour of microparticulate drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 21(10), 1223-1233.
16. da Costa E. M., Barbosa-Filho J. M., do Nascimento T. G., Macêdo R. O. (2002), Thermal characterization of the quercetin and rutin flavonoids. *Thermochimica Acta*, 392-393, 79-84.
17. Bergström C. A. S., Larsson P. (2018), Computational prediction of drug solubility in water-based systems: Qualitative and quantitative approaches used in the current drug discovery and development setting. *International Journal of Pharmaceutics*, 540(1-2), 185-193.
18. Koehl N. J., Holm R., Kuentz M., Griffin B. T. (2019), new insights into using lipid based suspensions for ‘Brick Dust’ molecules: Case study of nilotinib. *Pharmaceutical Research*, 36(4), 56.
19. Berga M., Logviss K., Lauberte L., Paulausks A., Mohilyuk V. (2023), Flavonoids in the spotlight: Bridging the Gap between physicochemical properties and formulation strategies. *Pharmaceutics*, 16(10), 1407.
20. Oh C. M., Heng P. W. S., Chan L. W. (2015), A study on the impact of hydroxypropyl methylcellulose on the viscosity of PEG melt suspensions using surface plots and principal component analysis. *AAPS PharmSciTech*, 16(2), 466-477.
21. Böck N. C., Sundermann J., Koziol M., Keller B. L., Mäder K. (2025), Impact of stabilizers on particle size and dispersion behavior in biorelevant media in solid nanocrystal formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 208, 114651.
22. BASF (2020), *Technical information: Kolliphor® P 407 Geismar – Poloxamer for pharmaceutical use*.
23. Mai Thị Thảo (2019), *Nghiên cứu bào chế nano rutin bằng kỹ thuật nghiền bi*. Khoa Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội.
24. Pyo S. M., Meinke M., Keck C. M., Müller R. H. (2016), Rutin—increased antioxidant activity and skin penetration by nanocrystal technology (smartCrystals). *Cosmetics*, 3(1), 9.