

# ĐIỀU CHẾ VÀ ĐẶC TÍNH CỦA CÔNG THỨC LIPOSOME SẮT SULFATE: ẢNH HƯỞNG CỦA TỶ LỆ SẮT-PHOSPHOLIPID

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF FERROUS SULFATE LIPOSOME FORMULATION: EFFECT OF IRON-PHOSPHOLIPID RATIO

Võ Ngọc Bình<sup>1,\*</sup>, Đào Thu Nga<sup>2</sup>,  
Trần Thị Yến<sup>1</sup>, Ngô Quốc Anh<sup>1</sup>

DOI: <http://doi.org/10.57001/huic5804.2025.078>

## TÓM TẮT

Trong nghiên cứu này, ba công thức liposome tải sắt sulfate dựa trên tỷ lệ trọng lượng của sắt sulfate so với phospholipid bao gồm 0,02 (Lipofe 01), 0,04 (Lipofe 02), 0,06 (Lipofe 03) đã được điều chế để đánh giá hiệu suất liposome hóa, kích thước hạt trung bình, chỉ số đa phân tán (PDI) và điện thế zeta. Hình thái của các túi liposome được xác định sử dụng kỹ thuật đo TEM. Các liposome sắt sulfate được điều chế thông qua một kỹ thuật đơn giản, sử dụng glycerol làm dung môi cho lipid và nước khử ion làm môi trường hydrat hóa. Kích thước hạt được giảm với sự hỗ trợ của thiết bị siêu âm đầu dò. Kết quả cho thấy, hai công thức Lipofe 01 và Lipofe 02 cho hiệu suất liposome hóa và các đặc tính lý hóa chấp nhận được. Trong đó, Lipofe 01 cho hiệu suất liposome hóa, kích thước hạt trung bình, PDI và thế zeta lần lượt là 65,75%; 135,6nm; 0,35 và -62,15mV và mẫu lipofe 02 lần lượt là 56,66%; 153,4nm; 0,43 và -42,07mV. Hình ảnh TEM cho thấy, liposome sắt là các túi hình bầu dục và elip được phân bố khá đồng đều. Như vậy, những kết quả ban đầu này cho thấy tiềm năng điều chế công thức sắt sulfate sử dụng kỹ thuật đơn giản, dung môi cấp thực phẩm để ứng dụng trong sản xuất thực phẩm bổ sung sắt.

**Từ khóa:** Liposome, sắt sulfate, tỷ lệ sắt/phospholipid, Glycerol, siêu âm.

## ABSTRACT

In this study, three ferrous sulfate-loaded liposome formulations based on the weight ratio of ferrous sulfate to phospholipid including 0.02 (Lipofe 01), 0.04 (Lipofe 02), 0.06 (Lipofe 03) were prepared to evaluate the encapsulation efficiency of liposome, average particle size, polydispersity index (PDI), and zeta potential. The morphology of the liposomes was determined using TEM measurements. Ferrous sulfate liposomes were prepared through a simple technique, using glycerol as the lipid solvent and deionized water as the hydration medium. The particle size was reduced with the aid of an ultrasonic probe. The results showed that the two formulas Lipofe 01 and Lipofe 02 gave acceptable liposome performance and physicochemical properties. Of which, Lipofe 01 gave liposome encapsulation efficiency, average particle size, PDI, and zeta potential of 65.75%, 135.6nm, 0.35, and -62.15mV, respectively and sample Lipofe 02 gave 56.66%, 153.4nm, 0.43 and -42.07mV, respectively. TEM images show that iron liposomes are oval and elliptical vesicles distributed quite uniformly. Thus, these initial results show the potential for the preparation of iron sulfate formulation using simple techniques and food-grade solvents for application in the production of iron supplements.

**Keywords:** Liposome, ferrous sulfate, Iron/phospholipid ratio, Glycerol, ultrasonic.

<sup>1</sup>Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

<sup>2</sup>Công ty TNHH Sản xuất Đầu tư Thương mại Tân Hương

\*Email: binhvn.tq@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/11/2024

Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 15/01/2025

Ngày chấp nhận đăng: 28/3/2025

## 1. GIỚI THIỆU

Thiếu sắt là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra tình trạng thiếu máu, thiếu máu do thiếu sắt (IDA) là tình trạng bệnh lý gây ra do sự thiếu hụt tổng lượng sắt trong cơ thể dẫn đến tình trạng hồng cầu giảm. IDA ảnh hưởng đến 30% dân số trên toàn thế giới, trong đó trẻ em, phụ nữ tiền mãn kinh và người dân ở các nước đang phát triển là những đối tượng bị ảnh hưởng nhiều nhất [1].

Ngày nay, nhiều thực phẩm bổ sung sắt khác nhau đã được nghiên cứu và phát triển để hỗ trợ, cải thiện tình trạng thiếu sắt. Trong đó, sắt sulfate được sử dụng thường xuyên nhất và được coi là tiêu chuẩn vàng cho liệu pháp đường uống ở nhiều quốc gia [2], với nhiều ưu thế như sinh khả dụng cao, giá rẻ, khả năng hòa tan tốt của các ion sắt trong môi trường trung tính và axit [3]. Tuy nhiên, các thực phẩm bổ sung sắt đường uống thông thường nói chung trong đó có sắt sulfate thường liên quan đến tác dụng phụ đường tiêu hóa như buồn nôn, đau bụng, tiêu chảy, đầy hơi, táo bón, phân đen hoặc phân hắc ín, chúng cũng ảnh hưởng tiêu cực đến hệ vi khuẩn đường ruột, thúc đẩy sự hiện diện của vi khuẩn có khả năng gây bệnh, gây hại cho vi khuẩn có lợi [2]. Ngoài ra, việc sử dụng trực tiếp các muối sắt còn gây ra cảm giác mùi vị khó chịu. Hơn nữa, quá trình oxy hóa của các muối sắt hoạt động có thể ảnh hưởng đến màu sắc, làm biến đổi các thành phần khác của thực phẩm và dẫn đến giảm chất lượng sản phẩm [3].

Sắt liposome là một chế phẩm đường uống thế hệ mới, dựa trên một kỹ thuật vi nang đặc biệt gọi là công nghệ liposome. Liposome là các túi hình cầu bao gồm một hoặc nhiều lớp phospholipid kép [4]. Chúng được sử dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực như thực phẩm, dược phẩm và mỹ phẩm do các đặc tính về khả năng vi nang, khả năng tương thích và phân hủy sinh học, tính linh hoạt, cải thiện khả năng hấp thụ thuốc, không độc hại, không gây miễn dịch, cũng như giảm độc tính [4, 5].

Hiện nay, một số kỹ thuật phổ biến được sử dụng để điều chế sắt liposome bao gồm cả muối sắt II và III như: hydrat hóa màng mỏng [6, 7], phương pháp tiêm ethanol [8], bốc hơi pha đảo [6, 9, 10], kỹ thuật làm tan băng [11]. Nhìn chung, các phương pháp kể trên được đặc trưng bởi các quy trình không liên tục với số lượng lớn và hiệu suất thấp [12-14]. Hầu hết các phương pháp này đều liên quan đến việc lựa chọn dung môi, cũng như xử lý, loại bỏ dung môi một cách an toàn nhằm đáp ứng giới hạn nồng độ tối đa cho phép đối với dung môi [15] trong các công thức cuối cùng là yếu tố quan trọng vì dung môi hữu cơ có thể liên quan đến các tác động tiêu cực đến sức khỏe, đặc biệt là dung môi halogen hóa [16].

Glycerol là một polyol có đặc tính ưa nước, trong mỹ phẩm và dược phẩm chúng đóng vai trò như một dung môi, chất bôi trơn, chất làm ẩm và chất nhũ hóa [17]. Glycerol có khả năng hoạt động như một tác nhân đẳng trương, làm tăng tính ổn định của các túi lipid, giảm độc tính của liposome. Hơn nữa, glycerol được coi là có thể chấp nhận được về mặt dược lý nên không cần phải loại bỏ khỏi sản phẩm liposome cuối cùng [18]. Với hàm lượng glycerol cao (10 - 30%, tỷ lệ về thể tích) trong thành phần, liposome còn được gọi là glycerosome [19].

Gần đây, một số nhà nghiên cứu đã báo việc sử dụng dung môi glycerol trong công thức liposome [20-22]. Kamila Szostak-Paluch và cộng sự [5] đã nghiên cứu việc sử dụng glycerol và propylen glycol làm dung môi cho lipid. Các hỗn dịch sau đó sử dụng phương pháp đun với bộ lọc polycarbonate để thu được các công thức sắt liposome mới.

Theo hiểu biết của chúng tôi, tỷ lệ sắt đối với phospholipid là một trong những yếu tố quan trọng nhất trong điều chế liposome sắt, chúng ảnh hưởng lớn đến hiệu suất liposome hóa cũng như các đặc tính lý hóa của liposome [5, 6, 23]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung đánh giá tác động của tỷ lệ trọng lượng sắt sulfate/phospholipid đến hiệu suất liposome hóa, cũng như các đặc tính lý hóa của chúng bằng cách thiết lập một quy trình đơn giản, sử dụng glycerol cấp thực phẩm làm dung môi, nước làm môi trường hydrat hóa, sử dụng năng lượng siêu âm để đồng hóa và giảm kích thước hạt.

## 2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Nguyên vật liệu

Phospholipid đậu nành (LECIVA-S75) là mẫu quà tặng được cung cấp bởi VAV Pvt. Ltd, Mumbai, Ấn Độ. Axit L(+)-Ascorbic (AA) và glycerol được mua từ hãng Samchun, Hàn Quốc. Nước siêu tinh khiết (nước khử ion) với điện trở suất cực đại là 18,2M $\Omega$ -cm thu được từ máy Easy Pure II (Thermo Scientific, USA) được sử dụng cho tất cả các thí nghiệm. Iron (II) sulfate heptahydrate được mua từ VWR Chemical (Fontenay-sous-Bois, France).

### 2.2. Điều chế công thức liposome sắt sulfate

Công thức liposome tải sắt sulfate (Lipofe) được chuẩn bị dựa trên quy trình đã được miêu tả bởi Kamila Szostak-Paluch và cộng sự [5], với một số chỉnh sửa. Tóm lại, glycerol được chấp nhận về mặt dược lý, làm dung môi cho lipid. Các công thức Lipofe được điều chế bằng cách trộn hỗn hợp lipid-glycerol theo tỷ lệ trọng lượng 1:1,5 với các dung dịch muối sắt sulfate. AA được thêm vào dung dịch muối sắt theo tỷ lệ trọng lượng sắt/AA là 10:1

với mục đích bảo vệ, chống lại hiện tượng oxy hóa ion sắt [23, 24]. Nồng độ lipid cuối cùng là khoảng 30mg/mL. Hai dung dịch nói trên được trộn lẫn với nhau bằng cách khuấy từ với tốc độ 200 vòng/phút cho đến khi thu được một hỗn hợp đồng nhất màu nâu nhạt, dung dịch được để ổn định ở nhiệt độ phòng trong hai giờ [23]. Sau đó, kích thước hạt liposome được giảm bằng cách sử dụng máy siêu âm Cole-Parmer công suất 500W, biên độ 40%, tần số 20kHz trong bồn nước đá 5 phút [6]. Ba công thức sắt khác nhau đã được chuẩn bị với các tỷ lệ trọng lượng sắt sulfate/phospholipid là 0,02 (Lipofe 01), 0,04 (Lipofe 02) và 0,06 (Lipofe 03), cùng với một mẫu liposome trắng (không chứa sắt và AA) đã được điều chế áp dụng các điều kiện sản xuất giống nhau được sử dụng làm đối chứng. Các công thức liposome được bảo quản trong chai chứa đầy N<sub>2</sub>, ở 4°C trong tủ lạnh và tránh ánh sáng.

### 2.3. Các đặc trưng cho Lipofe

#### 2.3.1. Hiệu suất liposome hóa

Tổng nồng độ sắt trong liposome được xác định bằng cách đun sôi hỗn dịch liposome trong dung dịch HCl (37%) trong 20 phút [25, 26], dung dịch sau đó được làm lạnh và pha loãng tùy thuộc vào mức nồng độ tối ưu cần thiết cho phép đo [27]. Hàm lượng sắt trong dung dịch được xác định bằng phương pháp đo màu bathophenanthrolin [6], ở bước sóng 520nm bằng máy phân tích quang phổ UV/VIS DR6000 (Hach, Mỹ).

Để đo hàm lượng sắt được vi nang hóa trong liposome, hỗn dịch liposome (2mL) được cho vào trong túi thẩm tách (MWCO 14kDa; Sigma Aldrich, St. Louis, MO, Mỹ) và được thẩm tách với 250mL nước khử ion dưới điều kiện khuấy từ nhẹ 100 vòng/phút ở 4°C, trong 24 giờ, để loại bỏ sắt sulfate tự do không được vi nang [28]. Sau đó, các liposome sắt trong túi thẩm tách được xử lý như mô tả ở đoạn trên.

Hiệu suất liposome hóa được xác định là tỷ lệ phần trăm sắt sulfate được vi nang trong liposome so với hàm lượng sắt sulfate ban đầu có trong công thức và được tính bằng phương trình sau [6]:

$$\text{Hiệu suất liposome hóa (\%)} = \frac{\text{Hàm lượng sắt vi nang trong liposome}}{\text{Tổng hàm lượng sắt ban đầu}} \times 100\% \quad (1)$$

#### 2.3.2. Đặc điểm hình thái

Đặc điểm hình thái của Lipofe được quan sát bằng kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM, JEM-2100, JEOL, Nhật Bản). Tóm lại, một giọt hỗn dịch liposome được nhỏ trên lưới đồng Formvar được phép lắng xuống bề mặt

lưới trong 2 phút, chất lỏng dư thừa được loại bỏ bằng giấy lọc. Mẫu được sấy khô ở điều kiện chân không trước khi các túi được chụp TEM ở điện áp tăng tốc 104 - 106kV [22, 23].

#### 2.3.3. Kích thước và điện thế zeta

Kích thước hạt trung bình, chỉ số đa phân tán (PDI) và thế zeta của Lipofe được thực hiện bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động (DLS) sử dụng thiết bị Horiba SZ-100 (Horiba Ltd., Nhật Bản). Các mẫu được pha loãng 9 lần bằng nước khử ion ở nhiệt độ phòng, được chuyển vào các cuvet thích hợp và sử dụng góc phát hiện 90 độ. Chỉ số đa phân tán (PDI), một tham số biểu thị sự phân bố của các quần thể kích thước trong một mẫu nhất định [29] (PDI = 0, mẫu hoàn toàn đồng nhất về kích thước hạt; PDI = 1, mẫu đa phân tán cao với nhiều quần thể kích thước hạt) đã được đo cho tất cả các công thức. Tất cả các phép đo được thực hiện ba lần; kết quả được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình kèm độ lệch chuẩn (SD).

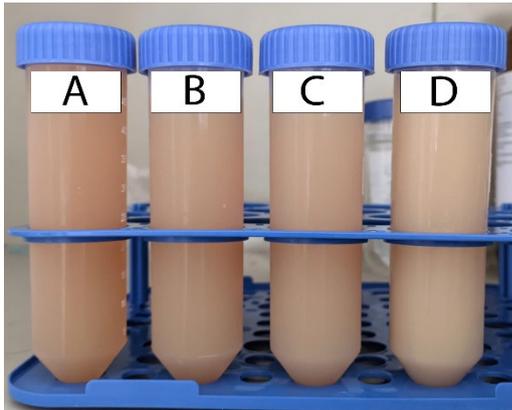
### 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

#### 3.1. Điều chế công thức liposome sắt sulfate

Như đã nêu ở trên, mục tiêu chính của nghiên cứu này là phát triển một công thức dựa trên lipid cho muối sắt sulfate, sử dụng glycerol được chấp nhận về mặt dược lý như là một dung môi cho lipid. Dựa trên nghiên cứu gần đây [5], tỷ lệ lipid với glycerol đóng vai trò chính trong quá trình chuẩn bị mẫu, liên quan đến khả năng vi nang hóa, kích thước và tính đồng nhất của mẫu nghiên cứu. Bằng cách so sánh các mẫu có tỷ lệ lipid-glycerol được trộn theo tỷ lệ trọng lượng 1:1 hoặc 1:1,5, kết quả cho thấy tỷ lệ 1:1,5 cho các đặc tính của liposome sắt sulfate là tốt nhất. Do đó, tỉ lệ lipid-glycerol = 1:1,5 về trọng lượng đã được chọn trong nghiên cứu của chúng tôi. Tiếp theo, bắt đầu từ tỷ lệ trọng lượng sắt sulfate/tổng thành phần là 0,04, đã được chỉ ra trong nghiên cứu của Xia và Xu [6], tác động của các tỷ lệ trọng lượng sắt/phospholipid (tỷ lệ 0,02, 0,04 và 0,06) đối với hiệu suất liposome hóa đã được chúng tôi nghiên cứu. Axit ascorbic (AA) được thêm vào các công thức liposome với vai trò chống oxy hóa cho các ion sắt trong quá trình điều chế cũng như bảo quản [5, 23, 26]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng tỷ lệ trọng lượng AA/Fe là 1:10, tương tự như trong một số công thức gần đây đã được công bố trong [24, 30]. Cuối cùng, siêu âm là một kỹ thuật đơn giản đã được sử dụng rộng rãi để điều chế liposome sắt [6, 7, 23, 24, 31, 32]. Các công thức sắt liposome được đồng hóa và giảm kích thước hạt bằng phương pháp siêu âm đầu dò (Cole-Parmer Ultrasonic Processor) ở tần số 20kHz, công suất 500W và

biên độ 40% trong bốn nước đá khoảng 5 phút để tránh bị nóng lên [6].

Đánh giá cảm quan của các công thức liposome sắt sulfate cho thấy, hỗn dịch liposome ở dạng huyền phù đục mờ, màu nâu nhạt (hình 1). Màu đục của các mẫu liposome chứa sắt (hình 1B, 1C và 1D) so với liposome trắng (hình 1A) cho thấy sự hình thành của liposome [24]. Hơn nữa, độ đục mờ của các mẫu liposome sắt tăng dần khi tỷ lệ sắt/phospholipid tăng.

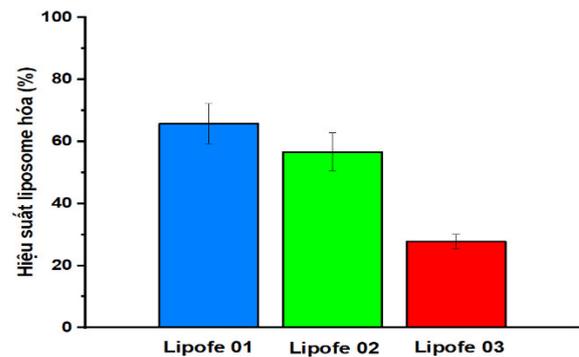


Hình 1. Các công thức liposome sắt sulfate đã được điều chế Lipofe 01 (B), Lipofe 02 (C), Lipofe 03 (D) và mẫu liposome trắng (A)

Kết quả đánh giá tác động của các tỷ lệ trọng lượng sắt/phospholipid với hiệu suất liposome hóa (hình 2) cho thấy, khi tỷ lệ sắt/phospholipid tăng từ 0,02; 0,04 và 0,06 thì hiệu suất liposome hóa giảm lần lượt là 65,75; 56,66 và 27,71%, tương ứng. Các nghiên cứu trước đây [6, 23] cũng đã chỉ ra rằng khi tăng nồng độ ion sắt (II) thì lượng ion sắt (II) được vi nang sẽ giảm, điều này có thể được giải thích như sau: do muối sắt (II) sulfate là một chất phân ly mạnh, khi tăng nồng độ sắt (II) sulfate dẫn đến cường độ ion trong dung dịch tăng, điều này có thể ảnh hưởng đến tương tác điện tích của liposome làm giảm khả năng vi nang hóa trong pha nước [6, 23]. Ngoài ra, đối với các hợp chất tan trong nước, hiệu suất liposome hóa phụ thuộc vào thể tích bên trong của túi, trong khi khả năng vi nang của một lượng liposome nhất định là có giới hạn, do đó thể tích pha nước bị giữ lại cũng có thể giảm [6, 32]. Xia và Xu đã báo cáo hiệu suất liposome hóa lần lượt là khoảng 16% và 5% cho 0,04 và 0,06 tỷ lệ trọng lượng sắt/phospholipid khi sử dụng phương pháp bốc hơi pha đảo và nước khử ion được dùng làm môi trường hydrat hóa [6]. Sabrina Bochicchio và cộng sự đã báo cáo hiệu suất liposome hóa sắt (II) sulfate sử dụng kỹ thuật vi lưu, kết hợp đồng hóa hỗ trợ siêu âm (130W, 20kHz, biên độ 45%) lần lượt là 52,20; 42,14 và 22,23% tương ứng với tỷ lệ sắt/phospholipid lần lượt là 0,02; 0,04 và 0,06 [23]. Trong công trình này, hiệu suất liposome hóa đã được cải

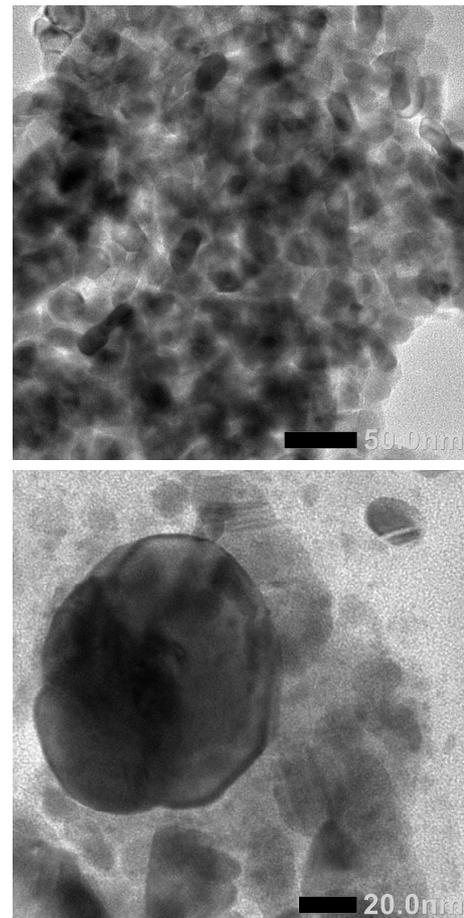
thiện lần lượt là 65,75; 56,66% và 27,71% với tỷ lệ sắt/phospholipid tương ứng là 0,02; 0,04 và 0,06.

Nhìn chung, kết quả hiệu suất liposome hóa tốt đã thu được bằng cách sử dụng một kỹ thuật đơn giản, nhanh chóng và chỉ sử dụng nước khử ion làm môi trường hydrat hóa. Hiệu suất liposome hóa đạt tốt nhất đạt được là 65,75% ở tỷ lệ trọng lượng sắt/phospholipid là 0,02 (Lipofe 01).



Hình 2. Hiệu suất liposome hóa (%) của các công thức liposome sắt sulfate

### 3.2. Hình thái học



Hình 3. Hình ảnh kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM) của liposome sắt sulfate (Lipofe 01)

Kết quả hình thái học của liposome sắt sulfate (Mẫu Lipofe 01) sử dụng kỹ thuật đo TEM được thể hiện trong hình 3 cho thấy, các túi liposome có dạng hình bầu dục/elip với kích thước nhỏ và tương đối đồng đều, tương tự như các quan sát trước đây về hình thái của liposome đã được mô tả [15, 33].

### 3.3. Kích thước hạt và điện thế zeta

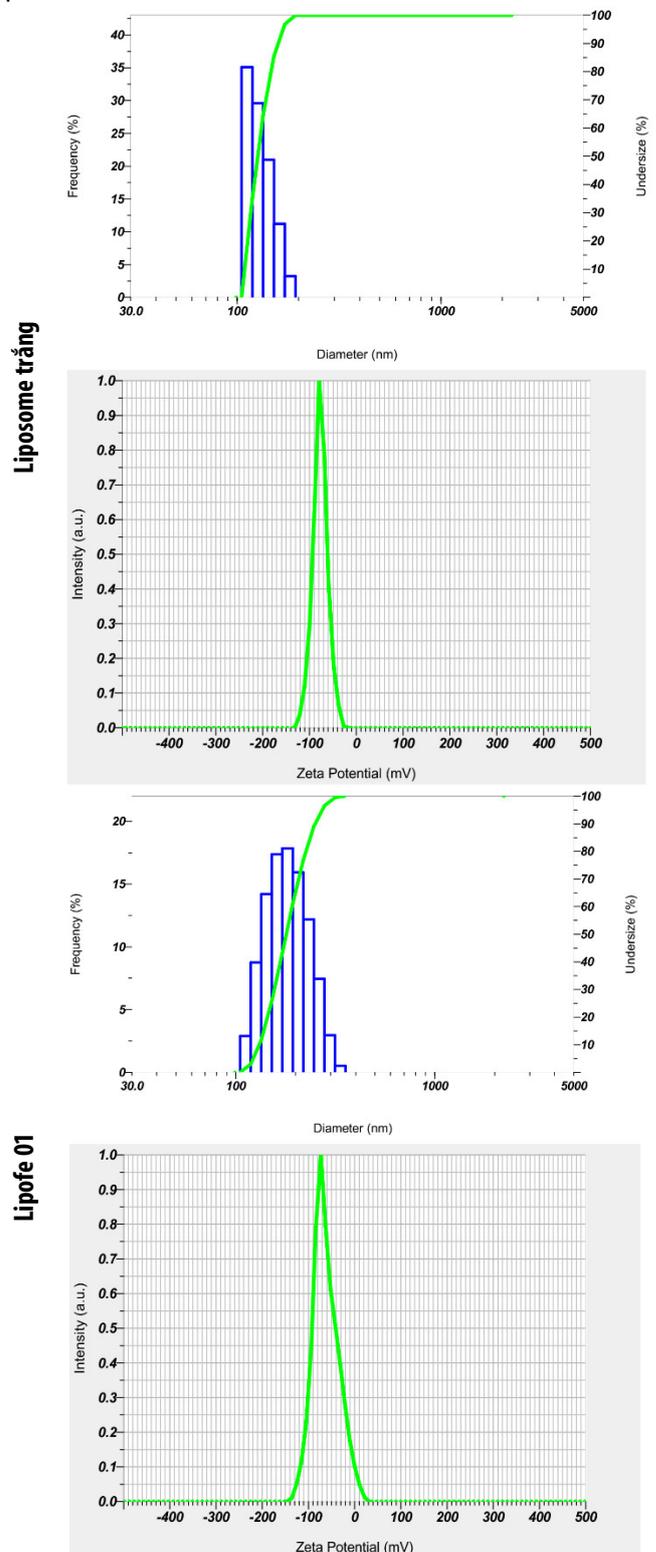
Kích thước hạt trung bình của các công thức liposome được trình bày trong bảng 1 và hình 4, có thể thấy rằng kích thước trung bình của liposome không tải (khoảng 116,8nm) nhỏ hơn kích thước của các liposome tải sắt. Sự gia tăng kích thước trung bình của các túi liposome, trong phạm vi kích thước 135,6 - 163,8nm, chỉ ra thực tế là một lượng sắt sulfate và axit ascorbic nhất định đã được bao bọc bên trong các túi nhưng cũng chỉ ra thực tế là có thể đã xảy ra hiện tượng kết tụ các hạt [23]. Giá trị chỉ số đa phân tán (PDI) tốt cho thấy sự ổn định lâu dài và phân bố kích thước hạt trong công thức [29]. Giá trị PDI được thể hiện trong bảng 1 và hình 4 cho thấy, các công thức liposome tải sắt có phân bố kích thước hạt tương đối hẹp (0,35 - 0,45) [34], khi nồng độ sắt trong mỗi công thức tăng thì giá trị chỉ số đa phân tán thu được cũng tăng dần. Mẫu liposome trắng có giá trị PDI (0,36) thấp hơn các mẫu liposome tải sắt sulfate.

Bảng 1. Giá trị kích thước hạt trung bình, chỉ số đa phân tán (PDI) và thế zeta của liposome trắng và các công thức liposome sắt sulfate

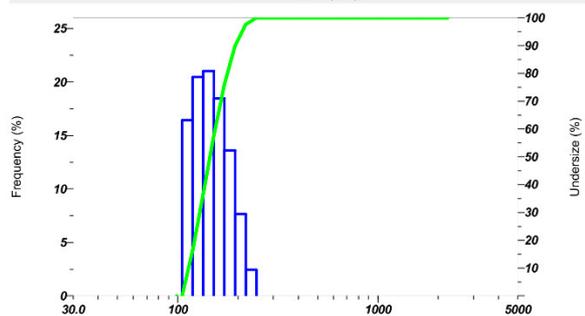
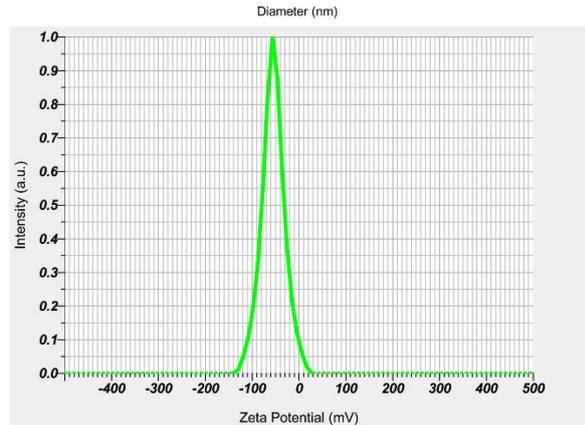
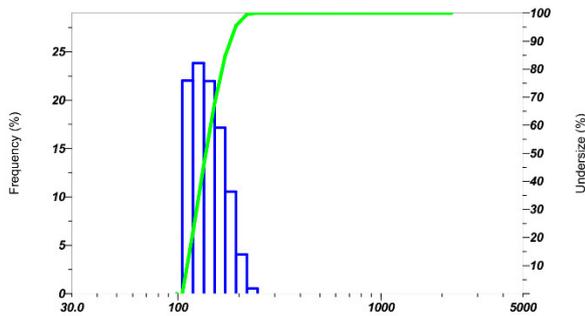
|                     | Liposome trắng | Lipofe 01     | Lipofe 02     | Lipofe 03    |
|---------------------|----------------|---------------|---------------|--------------|
| Kích thước hạt (nm) | 116,8 ± 1,15   | 135,6 ± 1,15  | 153,4 ± 2,01  | 163,8 ± 3,22 |
| Giá trị PDI         | 0,36 ± 0,02    | 0,35 ± 0,01   | 0,43 ± 0,02   | 0,45 ± 0,01  |
| Điện thế Zeta (mV)  | -78,9 ± 1,45   | -62,15 ± 1,91 | -42,07 ± 1,35 | -10,9 ± 1,39 |

Giá trị điện thế zeta ( $\zeta$ ) được thể hiện trong Bảng 1 và Hình 4, giá trị này liên quan đến điện thế tối ưu đảm bảo tính ổn định, ức chế sự kết tụ của các túi [23]. Để tránh sự kết nối của các cấu trúc nano, dẫn đến kết tụ và mất ổn định của sản phẩm, các tiểu phân thường có  $|\zeta| > 30\text{mV}$  [35]. Điện thế zeta của mẫu liposome trắng, Lipofe 01, Lipofe 02 và Lipofe 03 lần lượt là -78,9; -62,5; -42,5 và -10,9mV, kết quả này cho thấy hai mẫu lipofe 01 và lipofe 02 có độ ổn định vật lý tốt. Liposome trắng có điện thế zeta (-78,9mV) âm hơn so với các liposome tải sắt, điều này có thể do sự hiện diện của các ion sắt tích điện dương làm cho bề mặt các túi trở nên ít âm hơn đối với các liposome được tải [23] (bảng 1, hình 4). Đặc biệt, có vẻ như khi tăng tỷ lệ trọng lượng sắt ở mức cao (0,06)

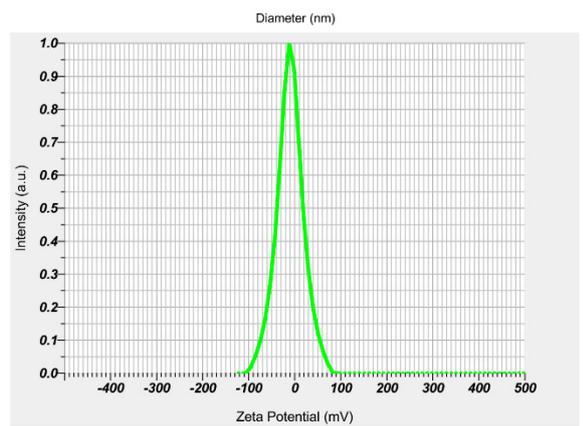
trong mẫu lipofe 03 dẫn đến tăng điện thế zeta (-10,9mV), điều này có thể do tương tác tĩnh điện giữa ion sắt và lipid xảy ra trên bề mặt túi nhiều hơn là bên trong lõi so với công thức lipofe 01 và lipofe 02 với tỷ lệ sắt thấp hơn trong đó sắt chủ yếu bị giữ lại bên trong lõi liposome [23, 24].



Lipofe 02



Lipofe 03



Hình 4. Biểu đồ giá trị kích thước hạt và thế zeta của liposome trắng và các công thức liposome sắt sulfate

#### 4. KẾT LUẬN

Như vậy, nghiên cứu này tập trung chủ yếu vào việc đánh giá tác động của các tỷ lệ trọng lượng khác nhau của sắt sulfate so với phospholipid (0,02; 0,04 và 0,06) đối với hiệu suất liposome hóa. Các tính chất lý hóa của chúng

như kích thước hạt trung bình, chỉ số đa phân tán (PDI), điện thế zeta, cũng như hình thái của các túi liposome cũng đã được nghiên cứu. Kết quả ban đầu cho thấy, nồng độ sắt ảnh hưởng đáng kể đến hiệu suất liposome hóa và các đặc tính lý hóa của các công thức liposome sắt. Với tỷ lệ trọng lượng sắt/phospholipid là 0,02 (Lipofe 01) và 0,04 (Lipofe 02) cho hiệu suất liposome hóa và các đặc tính lý hóa chấp nhận được. Những kết quả này hứa hẹn việc ứng dụng một phương pháp đơn giản, không dung môi độc hại, bền vững và nhanh chóng trong việc điều chế liposome sắt sulfate ứng dụng trong thực phẩm bổ sung chứa sắt. Các nghiên cứu về độ ổn định, độc tính tế bào của các công thức sắt sulfate đang được chúng tôi tiếp tục nghiên cứu.

#### LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam với mã số đề tài: VHHĐX.2024.03. Tác giả xin cảm ơn VAV Life Sciences Pvt. Ltd., Ấn Độ đã vui lòng tặng mẫu LECIVA-S75.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Li N., Zhao G., Wu W., Zhang M., Liu W., Chen Q., Wang X., "The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients With Iron Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial," *JAMA Netw. Open.*, 3(11), e2023644-e2023644, 2020.
- [2]. Tolkien Z., Stecher L., Mander A. P., Pereira D. I. A., Powell J. J., "Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis," *PLOS ONE*, 10(2), e0117383, 2015.
- [3]. Gopi S., Balakrishnan P., *Liposomes for Functional Foods and Nutraceuticals: From Research to Application*. CRC Press, 2022.
- [4]. Pasarin D., Ghizdareanu A.I., Enascuta C. E., Matei C. B., Bilbie C., Paraschiv-Palada L., Veres P.A., "Coating Materials to Increase the Stability of Liposomes," *Polymers*, 15(3), 782, 2023.
- [5]. Szostak-Paluch K., Drabik D., Jędruchiewicz N., Dwornikowska-Dąbrowska M., "In vitro studies of a novel liposomal formulation for safe and efficient iron delivery," *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, 126(2), 2300217, 2024.
- [6]. Xia S., Xu S., "Ferrous sulfate liposomes: preparation, stability and application in fluid milk," *Food Res. Int.*, 38(3), 289-296, 2005.
- [7]. Cheng J., Kanaan A., Zhao D., Qi D., Song J., "Photo-polymerizable ferrous sulfate liposomes as vehicles for iron fortification of food," *Nanomedicine*, 30, 102286, 2020.
- [8]. Kremer J. M. H., Van der Esker M. W., Pathmamanoharan C., Wiersema P. H., "Vesicles of variable diameter prepared by a modified injection method," *Biochemistry*, 16(17), 3932-3935, 1977.

- [9]. Ding B., Zhang X., Hayat K., Xia S., Jia C., Xie M., Liu C., "Preparation, characterization and the stability of ferrous glycinate nanoliposomes," *J. Food Eng.*, 102(2), 202-208, 2011.
- [10]. Cengiz A., Kahyaoglu T., Schröen K., Berton-Carabin C., "Oxidative stability of emulsions fortified with iron: the role of liposomal phospholipids," *J. Sci. Food Agric.*, 99(6), 2957-2965, 2019.
- [11]. De Paoli T., Hager A. A., *Liposomes containing bioavailable iron (II) and process for obtaining them*. Google Patents, 1996.
- [12]. Bochicchio S., Dalmoro A., Barba A. A., d'Amore M., Lamberti, G., "New Preparative Approaches for Micro and Nano Drug Delivery Carriers," *Curr. Drug Deliv.*, 14(2), 203-215, 2017.
- [13]. Akbarzadeh A., Rezaei-Sadabady R., Davaran S., Joo S. W., Zarghami N., Hanifehpour Y., Samiei M., Kouhi M., Nejati-Koshki K., "Liposome: classification, preparation, and applications," *Nanoscale Res. Lett.*, 8(1), 102, 2013.
- [14]. Huang Z., Li X., Zhang T., Song Y., She Z., Li J., Den, Y., "Progress involving new techniques for liposome preparation," *Asian J. Pharm. Sci.*, 9(4), 176-182, 2014.
- [15]. Khadke S., Roces C. B., Donaghey R., Giacobbo V., Su Y., Perrie Y., "Scalable solvent-free production of liposomes," *J. Pharm. Pharmacol.*, 72(10), 1328-1340, 2020.
- [16]. Naeem S., Kiew L. V., Chung L. Y., Fui K. S., Misran M. B., "A Comparative Approach for the Preparation and Physicochemical Characterization of Lecithin Liposomes Using Chloroform and Non-Halogenated Solvents," *J. Surfactants Deterg.*, 18(4), 579-587, 2015.
- [17]. Quispe C. A., Coronado C. J., Carvalho Jr J. A., "Glycerol: Production, consumption, prices, characterization and new trends in combustion," *Renew. Sustain. Energy Rev.*, 27, 475-493, 2013.
- [18]. Gbian D. L., Omri A., "Lipid-Based Drug Delivery Systems for Diseases Managements," *Biomedicines*, 10(9), 2137, 2022.
- [19]. Manca M. L., Zaru M., Manconi M., Lai F., Valenti D., Sinico C., Fadda A. M., "Glycosomes: A new tool for effective dermal and transdermal drug delivery," *Int. J. Pharm.*, 455(1), 66-74, 2013.
- [20]. Žmuda P., Khaidakov B., Krasowska M., Czapska K., Dobkowski M., Guzowski J., Kowalczyk P., Lemke K., Folwarski M., Foryś A., Domian E., Postuła M., "Bioavailability of Liposomal Vitamin C in Powder Form: A Randomized, Double-Blind, Cross-Over Trial," *Appl. Sci.*, 14(17), 7718, 2024.
- [21]. Romano E., Palladino R., Cannavale M., Lamparelli E. P., Maglione, B., "Enhanced Stability of Oral Vitamin C Delivery: A Novel Large-Scale Method for Liposomes Production and Encapsulation through Dynamic High-Pressure Microfluidization," *Nanomaterials*, 14(6), 516, 2024.
- [22]. Chen J., Dehabadi L., Ma Y.C., Wilson L. D., "Development of Novel Lipid-Based Formulations for Water-Soluble Vitamin C versus Fat-Soluble Vitamin D3," *Bioengineering*, 9(12), 819, 2022.
- [23]. Bochicchio S., Dalmoro A., Lamberti G., Barba A. A., "Advances in Nanoliposomes Production for Ferrous Sulfate Delivery," *Pharmaceutics*, 12(5), 445, 2020.
- [24]. Suryani A., Laksitorini M. D., Sulaiman T. N. S., "Ferrous fumarate nanoliposomes: Formulation, characterization, and diffusion profiles," *J. Appl. Pharm. Sci.*, 14(5), 157-165, 2024.
- [25]. Cengiz A., Schroën K., Berton-Carabin C., "Towards Oxidatively Stable Emulsions Containing Iron-Loaded Liposomes: The Key Role of Phospholipid-to-Iron Ratio," *Foods*, 10(6), 1293, 2021
- [26]. Kosaraju S. L., Tran C., Lawrence A., "Liposomal Delivery Systems for Encapsulation of Ferrous Sulfate: Preparation and Characterization," *J. Liposome Res.*, 16(4), 347-358, 2006.
- [27]. Lee K., Ydesdale F. M. C., "Quantitative determination of the elemental, ferrous, ferric, soluble, and complexed iron in foods," *J. Food Sci.*, 44(2), 549-554, 1979.
- [28]. Abbasi S., Azari S., "Efficiency of novel iron microencapsulation techniques: fortification of milk," *Int. J. Food Sci. Technol.*, 46(9), 1927-1933, 2011.
- [29]. Danaei M., Dehghankhold M., Ataei S., Hasanzadeh Davarani F., Javanmard R., Dokhani A., Khorasani S., Mozafari M. R., "Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems," *Pharmaceutics*, 10(2), 57, 2018.
- [30]. Sharifi F., Jash A., Abbaspourad A., Rizvi S. S. H., "Generation of ironized and multivitamin-loaded liposomes using venturi-based rapid expansion of a supercritical solution (Vent-RESS)," *Green Chemistry*, 22(5), 1618-1629, 2020.
- [31]. Yuan L., Geng L., Ge L., Yu P., Duan X., Chen J., Chang Y., "Effect of iron liposomes on anemia of inflammation," *Int. J. Pharm.*, 454(1), 82-89, 2013.
- [32]. Ding B., Xia S., Hayat K., Zhang X., "Preparation and pH Stability of Ferrous Glycinate Liposomes," *J. Agric. Food Chem.*, 57(7), 2938-2944, 2009.
- [33]. Li T., Clulow A. J., Nowell C. J., Hawley A., Cipolla D., Rades T., Boyd B. J., "Controlling the size and shape of liposomal ciprofloxacin nanocrystals by varying the lipid bilayer composition and drug to lipid ratio," *J. Colloid Interface Sci.*, 555, 361-372, 2019.
- [34]. Rao S., Song Y., Peddie F., Evans A. M., "Particle size reduction to the nanometer range: a promising approach to improve buccal absorption of poorly water-soluble drugs," *Int. J. Nanomed.*, 1245-1251, 2011.
- [35]. Uchegbu I. F., Schätzelin A. G., Cheng W. P., Lalatsa A., *Fundamentals of pharmaceutical nanoscience*. Springer, 2013.

---

**AUTHORS INFORMATION****Vo Ngoc Binh<sup>1</sup>, Dao Thu Nga<sup>2</sup>, Tran Thi Yen<sup>1</sup>, Ngo Quoc Anh<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology, Vietnam<sup>2</sup>Tan Huong Production Trading Investment Company Limited, Vietnam