

# Điều chế hệ vi tự nhũ để cải thiện tính kém bền của schaftosid trong cao kim tiền thảo toàn phần

Trần Lê Tuyết Châu<sup>1</sup>, Phạm Bảo Ngọc<sup>1</sup>, Trương Công Trí<sup>1</sup>, Dương Chí Toàn<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Công ty Cổ phần Dược Danapha

Ngày nhận bài 1/6/2018; ngày chuyển phản biện 5/6/2018; ngày nhận phản biện 13/7/2018; ngày chấp nhận đăng 20/7/2018

## Tóm tắt:

Hệ thống chuyển giao thuốc dạng vi tự nhũ (self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS) thường gọi là hệ vi tự nhũ chứa cao chiết kim tiền thảo (KTT) được điều chế nhằm cải thiện độ ổn định của schaftosid. Hệ SMEDDS-KTT được điều chế chứa 30% cao chiết KTT (w/w) bao gồm isopropyl myristate (35%, w/w), tween 80 (45%, w/w) và propylen glycol 400 (20%, w/w). Hệ SMEDDS-KTT tạo thành có kích thước trung bình tiểu phân là  $75,47 \pm 1,46$  nm, hệ số đa phân tán (PdI) là  $0,24 \pm 0,02$  và giá trị thế zêta trung bình là  $-8,03 \pm 0,45$  mV. Độ ổn định của schaftosid được thực hiện ở  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  trong các môi trường pH khác nhau (pH 1,2 trong 2 giờ, pH 6,8 trong 6 giờ và pH 7,4 trong 8 giờ). Kết quả chứng minh độ ổn định của schaftosid được cải thiện rõ rệt bởi hệ SMEDDS-KTT.

**Từ khóa:** kim tiền thảo, schaftosid, SMEDDS.

**Chỉ số phân loại:** 3.4

## **Đặt vấn đề**

Trong những bài thuốc cổ truyền của Việt Nam, KTT với tên khoa học *Desmodium styracifolium* (Osb.) Merr. được nhắc đến với rất nhiều tác dụng, như chữa sỏi niệu đạo, sỏi bàng quang, sỏi túi mật, viêm thận phù thũng. Thành phần hóa học chủ yếu trong KTT là các flavonoid, saponin và alkaloid. Theo một số công trình nghiên cứu về tác dụng dược lý, KTT có tác dụng lợi tiểu, kháng khuẩn, kháng viêm, ức chế sỏi thận, hạ huyết áp, tăng lưu lượng máu mạch vành, giảm tiêu thụ oxy ở cơ tim và giảm sức cản động mạch vành [1-3]. Các flavonoid, đặc biệt là schaftosid có khả năng bảo vệ tế bào thận, tăng thải trừ osteopontin, ức chế hình thành sỏi. Tuy nhiên, một số flavonoid cấu trúc phân tử lớn, khó qua được màng phospholipid kép nên hấp thụ kém khi sử dụng qua đường uống. Bên cạnh đó, schaftosid trong cao KTT kém ổn định, dễ bị phân hủy bởi độ pH và các tác nhân trong đường tiêu hóa, làm giảm khả năng điều trị của thuốc dạng bào chế thông thường chứa cao KTT [4]. Với sự phát triển của công nghệ dược phẩm, một số hệ thống phân phối thuốc mới đã ra đời, trong đó có hệ vi nhũ tương (SMEDDS). Thành phần chính của hệ SMEDDS là các tá dược lipid, các chất diện hoạt và đồng diện hoạt. Khi phân tán vào nước, dưới tác động của cơ bóp dạ dày và nhu động ruột có thể tạo ra hệ vi nhũ tương (D/N) có kích thước tiểu phân nhỏ hơn 250 nm, diện tích bề mặt lớn

nên tăng khả năng phân tán, hòa tan và thấm qua màng sinh học của hoạt chất [5, 6]. Từ đó, SMEDDS chứa cao KTT (SMEDDS-KTT) đã được điều chế nhằm mục đích giúp cải thiện khả năng phân tán và tính kém bền của schaftosid - một flavonoid chính trong dược liệu KTT.

## **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

### *Nguyên liệu*

Cao KTT được sản xuất bởi Công ty Cổ phần Dược Danapha đạt tiêu chuẩn cơ sở. Schaftosid do Viện Công nghệ hóa học TP Hồ Chí Minh điều chế. Plurol® Oleique CC 497, Transcutol®HP, Peceol™, Labrafil®1944 CS được sản xuất bởi Gattefossé (Pháp). Tween®80 được sản xuất bởi Merck (Đức). Isopropyl myristate (IPM) được cung cấp bởi IOI Acidchem SDN (Malaysia). PEG 400 được sản xuất bởi HIMEDIA (Ấn Độ). Các dung môi acid hydrochloric, acid formic, methanol, acetonitril được cung cấp bởi Merck (Đức).

### *Phương pháp nghiên cứu*

*Phương pháp định lượng schaftosid trong cao KTT bằng HPLC:*

Độ tan của schaftosid trong các tá dược được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Hệ thống HPLC Hewlett Packard 1050, cột Phenomenex

\*Tác giả liên hệ: Email: toan.duong@danapha.com

## Preparation of SMEDDS to improve the stability of schaftoside from *Desmodium styracifolium* (Os.) extract

Le Tuyet Chau Tran<sup>1</sup>, Bao Ngoc Pham<sup>1</sup>,  
Cong Tri Truong<sup>1</sup>, Chi Toan Duong<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City

<sup>2</sup>Danapha Pharmaceutical Joint Stock Company

Received 1 June 2018; accepted 20 July 2018

### Abstract:

A SMEDDS containing *Desmodium styracifolium* (Os.) extract (SMEDDS-DSE) is prepared to improve the stability of schaftosid. The chosen SMEDDS-DSE formulation contained DSE (30%, w/w) including isopropyl myristate (35%, w/w), tween 80 (45%, w/w) and PEG 400 (20%, w/w). The SMEDDS-DSE was dark brown and homogenous. The average particle size was  $75.47 \pm 1.46$  nm; the polydispersity index (PDI) was  $0.24 \pm 0.02$ ; and the average zeta potential value was  $-8.03 \pm 0.45$  mV. The stability of schaftoside was studied at  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  in different pH values (pH 1.2 for 2 hours, pH 6.8 for 6 hours, and pH 7.4 for 8 hours). The results showed that the stability of schaftosid was improved significantly by SMEDDS-DSE. The applications of SMEDDS-DSE as a drug delivery system were potential.

**Keywords:** *Desmodium styracifolium*, schaftoside, SMEDDS.

**Classification number:** 3.4

Ultracarb ODS (30) (4,6 mm x 150 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), detector DAD có bước sóng phát hiện ở 340 nm, tốc độ dòng 1,0 ml/phút, thể tích tiêm mẫu 20  $\mu\text{l}$ , pha động gồm acetonitril - acid formic 0,1% theo chương trình (bảng 1).

**Bảng 1.** Chương trình dung môi pha động theo gradient nồng độ.

Thời gian (phút)	Acetonitril (% v/v)	Acid formic 0,1% (% v/v)
0	12	88
20	20	80
24	100	0
30	100	0

Khảo sát khả năng phân tán của cao KTT trong các tá dược bằng phương pháp cảm quan và độ tan của schaftosid/KTT trong các tá dược bằng HPLC:

Khảo sát khả năng phân tán cao KTT: đối với mỗi loại tá dược khảo sát (Plurol<sup>®</sup> Oleique CC 497, Transcutol<sup>®</sup>HP, Peceol<sup>™</sup>, Labrafil<sup>®</sup>1944 CS, tween<sup>®</sup>80, IPM, PEG 400), cân một lượng tá dược. Thêm vào tá dược từng lượng xác định cao KTT, khuấy đều bằng máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút ở nhiệt độ phòng đến quá bão hòa. Quan sát và đánh giá cảm quan mẫu thu được để sơ bộ lựa chọn tá dược cho phương pháp định lượng. Yêu cầu là cao KTT phải phân tán đều trong các tá dược khảo sát để tạo hệ có thể chất mịn.

Dựa trên kết quả khảo sát bằng phương pháp cảm quan, lựa chọn các tá dược có khả năng phân tán tốt cao KTT, tiến hành xác định độ tan của schaftosid trong các tá dược được lựa chọn bằng phương pháp HPLC.

Khảo sát độ tan schaftosid/KTT: cân một lượng tá dược lỏng. Thêm vào tá dược từng lượng xác định cao KTT, khuấy đều bằng máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút ở nhiệt độ  $30 \pm 2^\circ\text{C}$  đến quá bão hòa. Tiếp tục khuấy đều trong 4 giờ, ly tâm dịch với tốc độ 10.000 vòng/phút trong 15 phút, tiến hành định lượng schaftosid trong lớp dịch phía trên bằng phương pháp HPLC.

### Điều chế hệ SMEDDS-KTT:

Dựa vào kết quả khảo sát độ tan của schaftosid, lựa chọn các tá dược thích hợp để xây dựng giá mang SMEDDS thông qua giản đồ ba pha. Sau đó tiến hành tải 30% cao KTT toàn phần vào các công thức giá mang được lựa chọn (SMEDDS-KTT). Các công thức SMEDDS-KTT sẽ được đánh giá các chỉ tiêu: cảm quan, kích thước tiểu phân bằng kỹ thuật tán xạ ánh sáng động và đo thế zêta trên thiết bị Horiba SZ100.

Yêu cầu: hệ SMEDDS-KTT tạo thành phải đồng nhất, không tách lớp và không lắng cặn. Kích thước tiểu phân phải nằm trong khoảng 20-200 nm,  $\text{PDI} < 0,4$ .

Quy trình điều chế SMEDDS-KTT: cân 30 g KTT phân tán từ từ vào IPM (24,5 g) bằng máy khuấy từ với tốc độ 300 vòng/phút ở  $40 \pm 2^\circ\text{C}$  trong 5 phút tạo pha dầu. Khuấy trộn tween 80 (31,5 g) và PEG 400 (14,0 g) với tốc độ 500 vòng/phút ở  $40^\circ\text{C}$  tạo pha thân nước. Phối hợp từ từ pha dầu vào pha thân nước bằng máy khuấy từ với tốc độ 500 vòng/phút ở  $40^\circ\text{C}$  trong 10 phút để tạo hệ SMEDDS-KTT. Để nguội ở nhiệt độ phòng, đóng chai, dán nhãn.

Đánh giá sự ổn định của schaftosid trong các môi trường pH khác nhau:

Cân chính xác 1 g SMEDDS-KTT cho vào cốc, thêm vào 50 ml các môi trường pH thích hợp (pH 1,2 tương ứng pH

dịch dạ dày, pH 6,8 tương tự pH dịch ruột, pH 7,4 tương tự pH tuần hoàn máu theo quy định của các dược điển). Tiến hành khuấy trộn với tốc độ 70 vòng/phút ở nhiệt độ  $37\pm 2^\circ\text{C}$ . Sau đó, đo kích thước tiểu phân, thế zêta và định lượng schaftosid trong hệ ở thời điểm lấy mẫu theo quy định.

### Kết quả và bàn luận

#### Xây dựng và thẩm định quy trình định lượng schaftosid trong cao KTT toàn phần bằng phương pháp HPLC

Quy trình định lượng schaftosid trong cao KTT toàn phần bằng phương pháp HPLC đạt yêu cầu về thẩm định tính tương thích hệ thống (%RSD<2%), độ đặc hiệu ( $t_R$  của đỉnh schaftosid trong mẫu cao KTT là 14,502 phút, tương đương với  $t_R$  của đỉnh schaftosid trong mẫu chuẩn là 14,348 phút ở bước sóng 340 nm). Phương pháp cũng đạt yêu cầu về tính tuyến tính ( $r^2=0,999$ ) trong khoảng nồng độ trung bình từ 20 đến 200  $\mu\text{g/ml}$ , độ chính xác cao với RSD=1,28%, độ đúng tốt với tỷ lệ hồi phục trung bình là 99,86% và RSD=0,99%.

#### Khảo sát khả năng phân tán của cao KTT và độ tan của schaftosid trong các tá dược

Thí nghiệm được tiến hành ở 2 điều kiện nhiệt độ là  $30\pm 2^\circ\text{C}$  và  $40\pm 2^\circ\text{C}$ . Độ tan của schaftosid trong các tá dược ở nhiệt độ  $30\pm 2^\circ\text{C}$  và  $40\pm 2^\circ\text{C}$  khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Theo phương pháp cảm quan, cao KTT phân tán tốt trong IPM nhưng lại không tìm được schaftosid bằng phương pháp HPLC. Vì schaftosid là một flavonoid C-glycosid có nhiều nhóm -OH nên không thể tan trong tá dược lipid nhưng cao KTT là cao chiết nước cồn nên vẫn có những thành phần thân dầu tan được trong lipid. Bằng phương pháp định lượng, cao KTT tan tốt trong tween 80 (chất diện hoạt) và PEG 400 (chất đồng diện hoạt). Vì vậy, lựa chọn IPM - Tween 80 - PEG 400 để tiến hành xây dựng giản đồ ba pha cho công thức giá mang SMEDDS.

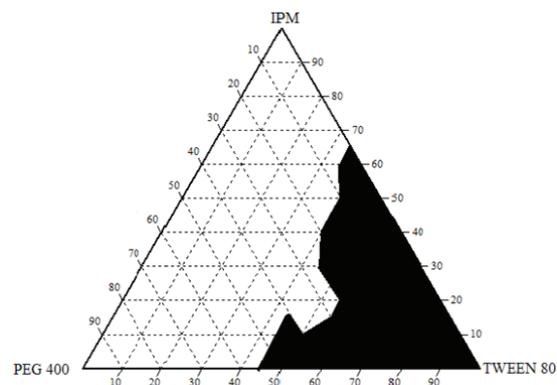
#### Xây dựng giản đồ 3 pha

Trong giản đồ 3 pha, IPM là pha dầu, tween 80 là chất diện hoạt và PEG 400 là chất đồng diện hoạt. Đánh giá các điểm của giản đồ ba pha dựa theo các tiêu chuẩn:

**Cảm quan:** giá mang phải đồng nhất, không tách lớp, trong hay trong mờ.

**Khả năng nhũ hóa:** tại các điểm của giản đồ pha, tiến hành pha loãng 100 lần trong nước ở  $37\pm 2^\circ\text{C}$  với tốc độ khuấy 70-100 vòng/phút. Nhũ tương hình thành nhanh, trong suốt hoặc trong mờ ánh xanh (<2 phút).

Các công thức được theo dõi trong vòng 24 giờ về cảm quan và khả năng tự nhũ hóa. Kết quả xây dựng giản đồ pha được trình bày trong hình 1, phần được tô màu đen hình thành từ tỷ lệ thành phần của các công thức đạt yêu cầu về cảm quan và khả năng nhũ hóa.



Hình 1. Giản đồ pha của hệ IPM - Tween 80 - PEG 400.

Từ giản đồ 3 pha đã xây dựng, thiết lập được 24 công thức giá mang SMEDDS nằm trong vùng tạo vi nhũ tương (vùng màu đen trên hình 1), sau đó tiến hành đo kích thước và phân bố kích cỡ tiểu phân, thế zêta của các công thức giá mang. Các công thức đạt yêu cầu khi có kích thước tiểu phân trung bình nhỏ hơn 200 nm, kiểu phân bố kích thước tiểu phân 1 đỉnh và PDI<0,4. Với các yêu cầu đề ra, lựa chọn được 12 công thức giá mang phù hợp để tiến hành điều chế SMEDDS-KTT.

#### Điều chế SMEDDS-KTT

Cao KTT toàn phần được tải vào 1 g hệ vi tự nhũ với tỷ lệ 30%, hình thành hệ SMEDDS-KTT. Tiếp theo, SMEDDS-KTT được đánh giá các chỉ tiêu: cảm quan, kích thước và phân bố kích cỡ tiểu phân, thế zêta và khả năng nhũ hóa sau khi bảo chế và sau 24 giờ bảo quản ở điều kiện  $30\pm 2^\circ\text{C}$ , độ ẩm  $75\pm 5\%$ .

Kết quả cho thấy, trong 12 công thức SMEDDS-KTT, có 4 công thức tải 30% cao KTT gồm **ITP1\*** (30% IPM - 55% tween 80 - 15% PEG 400), **ITP2\*** (30% IPM - 50% tween 80 - 20% PEG 400), **ITP3\*** (35% IPM - 50% tween 80 - 15% PEG 400) và **ITP4\*** (35% IPM - 45% tween 80 - 20% PEG 400) đạt yêu cầu về cảm quan, là hệ đồng nhất, phân tán đều, thể chất mịn, không lắng cặn. Bốn công thức hệ SMEDDS -KTT được lựa chọn sẽ pha loãng 100 lần với nước cất ở  $37\pm 2^\circ\text{C}$ , tốc độ khuấy 100 vòng/phút. Đánh giá khả năng nhũ hóa dựa vào thời gian nhũ hóa và cảm quan của hệ vi nhũ tương tạo thành.

Với hệ vi nhũ tương tạo thành sau khi nhũ hóa thì công thức **ITP1\*** và **ITP3\*** bị đục mờ, các tiểu phân bị kết tụ làm hệ không ổn định. Công thức **ITP2\*** sau khi nhũ hóa tạo các vi nhũ tương trong mờ, màu vàng nhạt và có hiện tượng nhiễu xạ ánh sáng xảy ra. Công thức **ITP4\*** tạo hệ vi nhũ tương trong suốt, màu vàng sau khi nhũ hóa. Vì vậy, lựa chọn 2 công thức **ITP2\*** (30% IPM - 50% tween 80 - 20% PEG 400) và **ITP4\*** (35% IPM - 45% tween 80 - 20% PEG 400) để đo kích thước tiểu phân và thế zêta. Kết quả được trình bày ở bảng 2.

**Bảng 2. Kết quả khảo sát thời gian tự nhũ hóa, kích thước tiểu phân trung bình và thế zêta một số công thức (n=3).**

CT	Thời gian tự nhũ hóa (giây)	Vi nhũ tương hình thành	Nhận xét	Kích thước trung bình tiểu phân (nm)	PdI	Thế zêta (mV)
ITP1*	60,33±0,78	Đục mờ	Không đạt			
ITP2*	64,67±1,93	Trong mờ	Đạt	70,50±1,04	0,43±0,03	-7,20±0,51
ITP3*	39,67±1,19	Đục mờ	Không đạt			
ITP4*	42,33±1,11	Trong	Đạt	75,47±1,47	0,24±0,02	-8,03±0,45

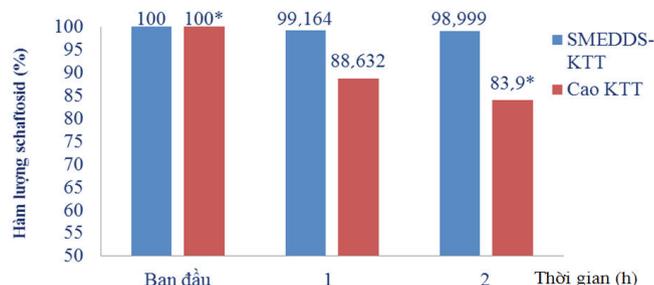
Kích thước trung bình tiểu phân của các công thức SMEDDS-KTT nằm trong khoảng 20-200 nm, nhưng công thức ITP2\* có dải phân bố kích thước các tiểu phân rộng (PdI>0,4). Công thức ITP4\* đạt yêu cầu về kích thước tiểu phân, PdI và thế zêta. Do đó, công thức ITP4\* (35% IPM - 45% tween 80 - 20% PEG 400) được lựa chọn.

**Đánh giá sự ổn định của schaftosid ở các môi trường pH khác nhau**

Schaftosid trong cao KTT là một flavonoid kém bền dưới tác động của pH và các tác nhân đường tiêu hóa. Do đó, thử nghiệm này nhằm mục đích khảo sát khả năng cải thiện sự ổn định của schaftosid sau khi tải cao KTT vào hệ SMEDDS. Thử nghiệm so sánh hàm lượng schaftosid/hệ SMEDDS-KTT và hàm lượng schaftosid/cao KTT trong các môi trường đệm pH 1,2 (giả dịch vị), pH 6,8 (giả dịch ruột) và pH 7,4 (giả môi trường tuần hoàn máu). Các môi trường đệm được pha theo hướng dẫn của USP 40 và thí nghiệm được tiến hành ở 37±2°C. Kết quả được lần lượt trình bày trong các bảng 3, hình 2, bảng 4, hình 3, bảng 5 và hình 4.

**Bảng 3. Kết quả định lượng schaftosid trong môi trường pH 1,2 (n=3).**

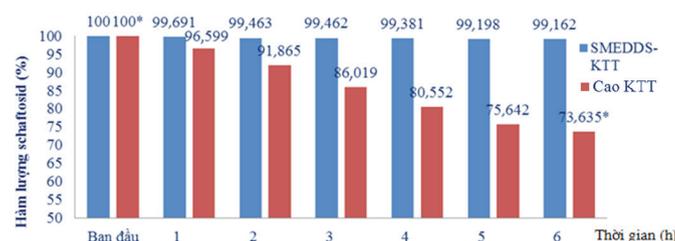
	Hàm lượng schaftosid/ SMEDDS-KTT (%)	Hàm lượng schaftosid/ KTT (%)
Ban đầu	100	100
1h	99,164±0,210	88,632±0,489
2h	98,999±0,048	83,921±1,318



**Hình 2. Biểu đồ so sánh hàm lượng schaftosid/SMEDDS-KTT và hàm lượng schaftosid/KTT trong môi trường pH 1,2.**

**Bảng 4. Kết quả định lượng schaftosid trong môi trường pH 6,8 (n=3).**

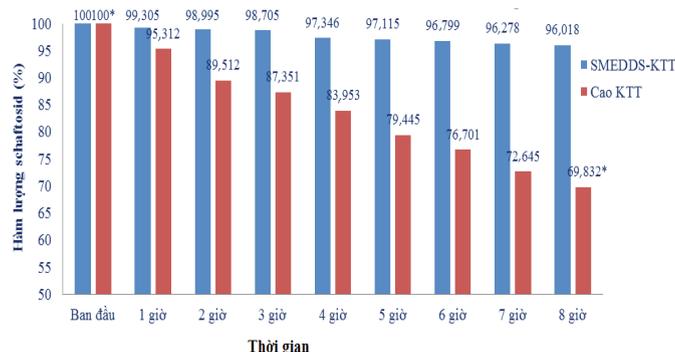
	Hàm lượng schaftosid/ SMEDDS-KTT (%)	Hàm lượng schaftosid/ KTT (%)
Ban đầu	100	100
1h	99,691±0,118	96,599±1,085
2h	99,463±0,027	91,865±0,455
3h	99,462±0,075	86,019±0,407
4h	99,381±0,090	80,552±0,165
5h	99,198±0,108	75,642±1,100
6h	99,162±0,085	73,635±0,462



**Hình 3. Biểu đồ so sánh hàm lượng schaftosid/SMEDDS-KTT và hàm lượng schaftosid/KTT trong môi trường pH 6,8.**

**Bảng 5. Kết quả định lượng schaftosid trong môi trường pH 7,4 (n=3).**

	Hàm lượng schaftosid/ SMEDDS-KTT (%)	Hàm lượng schaftosid/ KTT (%)
Ban đầu	100	100
1h	99,305±0,157	95,312±0,350
2h	98,995±0,207	89,512±0,110
3h	98,705±0,309	87,351±0,564
4h	97,346±0,737	83,953±0,512
5h	97,115±0,090	79,445±0,572
6h	96,799±0,232	76,701±0,254
7h	96,278±0,319	72,645±0,195
8h	96,018±0,141	69,832±0,676



**Hình 4. Biểu đồ so sánh hàm lượng schaftosid/SMEDDS-KTT và hàm lượng schaftosid/KTT trong môi trường pH 7,4.**

Trong các hệ đệm pH khác nhau, hàm lượng schaftosid trong cao KTT giảm có ý nghĩa thống kê nhưng hàm lượng schaftosid trong SMEDDS-KTT thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) sau các khoảng thời gian khảo sát. Điều này chứng tỏ schaftosid được bảo vệ bởi hệ SMEDDS, giúp hoạt chất tăng tính ổn định dưới tác động của điều kiện pH.

### Bàn luận

KTT là một trong những dược liệu quý trong y học. Với Đông y, KTT được sử dụng làm thuốc để chữa các bệnh sỏi thận, sỏi mật, sỏi đường tiết niệu... Tuy nhiên các thành phần hoạt chất trong dược liệu lại kém bền nên hạn chế hiệu quả điều trị của dược liệu khi dùng dưới dạng thuốc thang hoặc các dạng thuốc quy ước. Từ đó, nghiên cứu ứng dụng hệ vi tự nhũ (SMEDDS) đã được tiến hành giúp tăng khả năng phân tán và hòa tan cao vào môi trường nước, tăng tính ổn định của các hợp chất flavonoids, đặc biệt thành phần schaftosid trong cao KTT. Hệ SMEDDS-KTT được tạo ra từ các tá dược phổ biến, hệ ổn định bởi cơ chế cản trở không gian bề mặt. Hệ có bản chất thân nước nhưng không chứa nước, có khả năng đưa vào phát triển dạng bào chế viên nang mềm phân tán nhanh tạo hệ tự nhũ có kích thước tiểu phân trung bình dưới 100 nm với dây phân bố kích cỡ hẹp trong các môi trường thân nước cũng chính là các môi trường sinh học bên trong cơ thể, giúp tăng cao sinh khả dụng của thuốc.

### Kết luận

Nghiên cứu đã điều chế thành công hệ vi tự nhũ chứa cao KTT toàn phần (SMEDDS-KTT) với kích thước trung bình tiểu phân tạo thành dưới 100 nm sử dụng các tá dược thông dụng bằng kỹ thuật phân tán, dễ dàng nâng cỡ lô trên quy mô sản xuất. Kết quả thử nghiệm đánh giá độ ổn định

hàm lượng schaftosid bằng phương pháp HPLC trong các môi trường pH tương tự điều kiện môi trường pH sinh lý bên trong cơ thể cho thấy hệ vi tự nhũ đã giúp cải thiện tính kém bền của schaftosid dưới tác động của môi trường pH. Điều này cho thấy tiềm năng ứng dụng của hệ nhằm nâng cao giá trị của các loại thuốc có nguồn gốc tự nhiên trong tương lai.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Herman J. Woerdenbag, Dien Van Vu, Hung Tran, Dung Tuan Nguyen, Thanh Van Tran, Peter AGM De Smet, Jacobus RBJ Brouwers (2012), "Vietnamese traditional medicine from a pharmacist's perspective", *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **5**(4), pp.459-477.
- [2] Jun Mi, Jianmin Duan, Jun Zhang (2012), "Evaluation of antiurolithic effect and the possible mechanisms of *Desmodium styracifolium* and *Pyrrosiae petiolosa* in rats", *Urological Research*, **40**, pp.151-161.
- [3] Xueqin Ma, Chengjian Zheng, Changling Hu, Khalid Rahman, Luping Qin (2011), "The genus *Desmodium* (Fabaceae)-traditional uses in Chinese medicine, phytochemistry and pharmacology", *Journal of Ethnopharmacology*, **138**, pp.314-332.
- [4] Yu Zhang, Xiaowei Tie, Bili Bao, Xiaojin Wu, Ying Zhang (2007), "Metabolism of flavone C-glucosides and p-coumaric acid from antioxidant of bamboo leaves (AOB) in rats", *British Journal of Nutrition*, **97**, pp.484-494.
- [5] Anjan Kumar Mahapatra, Ranjit Prasad Swain (2014), "Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): an Update from Formulation Development to Therapeutic Strategies", *International Journal of PharmTech Research*, **6**(2), pp.546-568.
- [6] Swati Gokul Talele, V.R. Gudsoorkar (2015), "Novel approaches for solidification of SMEDDS", *Journal of Pharmaceutial and BioSciences*, **4**, pp.90-101.