



Review Article

Overview of Methods to Enhance the Oral Bioavailability of Saponins in *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen

Nguyen Van Khanh¹, Seijiro Homma², Vu Thi Thu Giang^{3,*}

¹VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

²Kanazawa University, Kakumamachi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan

³Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 8 July 2024

Revised 21 August 2024; Accepted 10 September 2024

Abstract: *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen is a valuable medicinal herb used extensively in East Asian countries. *Panax notoginseng* saponins (PNS) are main bioactive compounds that exhibit a variety of beneficial effects, including improving blood circulation, inhibiting platelet aggregation and thrombosis, combating arterial plaque formation, protecting the nervous system, hemostasis, wound healing, and lowering blood glucose levels. However, PNS has low permeability and instability in acidic environments, resulting in poor oral bioavailability of PNS, thereby limiting its practical application in clinical treatment. Therefore, enhancing the oral bioavailability of PNS is a crucial issue. In this overview, several factors influencing the oral bioavailability of PNS including chemical structure, the efflux of P-glycoprotein and gut microbiota, and various approaches applied to improve the oral bioavailability of PNS such as enhancing drug permeability and protecting against the acidic gastric environment were introduced.

Keywords: *Panax notoginseng*, ginsenoside, low permeability, oral bioavailability, absorption enhancers.

* Corresponding author.

E-mail address: giangvtt@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4683>

Tổng quan một số biện pháp cải thiện sinh khả dụng đường uống của các saponin trong Tam thất (*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen)

Nguyễn Văn Khanh¹, Seijiro Homma², Vũ Thị Thu Giang^{3,*}

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

²Đại học Kanazawa, Kakumamachi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Nhật Bản

³Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 8 tháng 7 năm 2024

Chỉnh sửa ngày 21 tháng 8 năm 2024; Chấp nhận đăng ngày 10 tháng 9 năm 2024

Tóm tắt: Tam thất (*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen) là một dược liệu quý được sử dụng rộng rãi ở các nước thuộc khu vực Đông Á. *Panax notoginseng* saponin (PNS) là những chất đóng vai trò chính trong tác dụng sinh học, mang lại nhiều tác dụng quý như tăng cường tuần hoàn máu, ức chế kết tập tiểu cầu và huyết khối, chống xơ vữa động mạch, bảo vệ thần kinh, cầm máu, chữa lành vết thương và hạ đường huyết. Tuy nhiên, PNS có tính thấm kém và không bền trong môi trường acid dẫn tới sinh khả dụng đường uống của PNS thấp, từ đó việc ứng dụng thực tế vào điều trị lâm sàng chưa nhiều. Do vậy, cải thiện sinh khả dụng đường uống của PNS là vấn đề cấp thiết. Trong bài tổng quan này, một số yếu tố ảnh hưởng tới sinh khả dụng đường uống của PNS như cấu trúc hoá học, sự bơm ngược của P-glycoprotein và hệ vi khuẩn đường ruột và các hướng nghiên cứu có thể ứng dụng để cải thiện sinh khả dụng đường uống của PNS như tăng tính thấm dược chất và bảo vệ thuốc tránh tác động của môi trường acid dạ dày sẽ được giới thiệu.

Từ khóa: *Panax notoginseng*, ginsenosid, tính thấm kém, sinh khả dụng đường uống, chất tăng thấm.

1. Giới thiệu

Tam thất (*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen), họ nhân sâm (Araliaceae) là một trong những thảo dược quý của vùng Tây Bắc nước ta, được trồng nhiều ở Lào Cai, Hà Giang và cho năng suất tốt [1]. Tam thất cũng là thảo dược sống lâu năm, được sử dụng làm thuốc bổ và cầm máu trong y học cổ truyền Trung Quốc hơn 400 năm. Ở Hàn Quốc và Nga, Tam thất được xem như một trong những nguồn thuốc bổ tim để điều trị các bệnh tim mạch, chẳng hạn như viêm mạch huyết khối tắc nghẽn, bệnh mạch vành, xơ vữa động mạch và nhồi máu não [2].

Thành phần hoá học chính trong Tam thất là PNS. Chúng đóng vai trò chính trong tác dụng sinh học của Tam thất như chống thiếu máu cục bộ mạch máu não, cải thiện lưu lượng và tuần hoàn máu, giãn mạch máu, ức chế kết tập tiểu cầu và huyết khối, cầm máu, làm lành vết thương, chống loạn nhịp tim, chống viêm và chống xơ vữa động mạch [3]. Năm saponin chính trong PNS là notoginsenosid R1 (7-10%), ginsenosid Rb1 (3-36%), ginsenosid Rg1 (20-40%), ginsenosid Rd (5-8,4%) và ginsenosid Re (3,9-6%) [2]. PNS được phân loại vào nhóm III trong hệ thống phân loại sinh dược học bào chế

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: giangvtt@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4683>

[4, 5]. PNS có khả năng hòa tan tốt trong nước. Tuy nhiên, PNS có tính thấm thấp và bị thủy phân trong môi trường acid dịch vị dẫn đến sinh khả dụng (SKD) đường uống kém [6-11]. SKD đường uống của PNS trên động vật thí nghiệm thường dưới 10% [9, 12]. Để có thể khai thác, ứng dụng những tác dụng quý của PNS vào thực tế điều trị, việc nghiên cứu, ứng dụng các biện pháp cải thiện SKD đường uống của hoạt chất là rất cần thiết. Trong bài tổng quan này, các yếu tố ảnh hưởng tới SKD đường uống của PNS và một số hướng nghiên cứu cải thiện SKD đường uống của saponin trong Tam thất được hệ thống hoá.

2. Các yếu tố ảnh hưởng tới sinh khả dụng đường uống của các saponin trong Tam thất

2.1. Sinh khả dụng của PNS

PNS được phân loại vào nhóm III trong hệ thống phân loại sinh dược học bào chế do có độ hòa tan tốt và tính thấm thấp [4, 5]. Độ tan của PNS trong nước và các môi trường pH 7,4; 6,8 và 4,5 tương ứng lần lượt là 146,21; 158,69; 173,52 và 262,36 mg/ml [13]. Hệ số thẩm biểu kiến P_{app} của 5 saponin chính trong PNS gồm notoginsenosid R1, ginsenosid Rb1, ginsenosid Rg1, ginsenosid Rd và ginsenosid Re khoảng từ 10^{-7} tới 10^{-6} cm/s (nhỏ hơn 10^{-5} cm/s) [11].

Bên cạnh đó, PNS kém ổn định, bị thủy phân trong môi trường acid dịch vị và được chuyển hóa bởi các enzyme và hệ vi khuẩn ở ruột dẫn tới SKD đường uống thấp [14-16]. Ở môi trường pH 1,2; nồng độ PNS giảm rất nhanh khoảng 50% sau 1 giờ đối với notoginsenosid R1, ginsenosid Rg1 và sau 4 giờ đối với ginsenosid Re, ginsenosid Rb1, ginsenosid Rd [17]. Như vậy, có thể thấy tính thấm thấp và độ ổn định kém trong môi trường acid là những nguyên nhân chính dẫn đến SKD đường uống kém của PNS. SKD đường uống của PNS như notoginsenosid R1, ginsenosid Rb1, ginsenosid Rg1, ginsenosid Rd và ginsenosid Re trên chuột thường dưới 10% [9, 12, 18].

2.2. Một số yếu tố ảnh hưởng tới sinh khả dụng đường uống của PNS

2.2.1. Cấu trúc hoá học

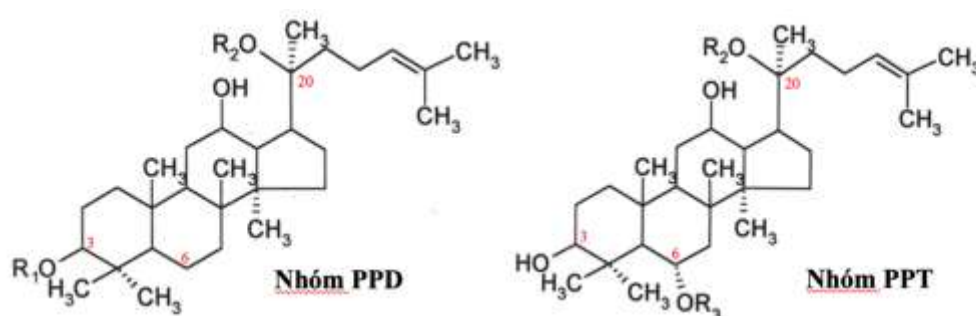
Cấu trúc hoá học cơ bản của PNS bao gồm một cấu trúc bốn vòng steroid kỵ nước [19] và các carbohydrat khác nhau (là glucose [glc], rhamnose [rha], xylose [xyl], và arabinose [ara]) được gắn vào vị trí carbon-3 (C3), carbon-6 (C6) và carbon-20 (C20) (Hình 1) [20]. Dựa vào sự có hoặc không của nhóm thế ở vị trí C6, các ginsenosid loại dammaran có thể được chia thành hai nhóm: nhóm protopanaxadiol (PPD) và nhóm protopanaxatriol (PPT). Sự khác biệt về cấu trúc hóa học có thể ảnh hưởng đến SKD đường uống của hai loại ginsenosid này. Một nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ PPD trong huyết tương chuột cao hơn PPT sau khi dùng đường uống. PPD có tốc độ bài tiết trong huyết tương thấp hơn [21], dẫn đến SKD tuyệt đối của PPD cao hơn PPT. Tuy nhiên, ginsenosid Rb1 thuộc nhóm PPD lại có SKD tuyệt đối thấp hơn ginsenosid Rg1 thuộc nhóm PPT [9, 22], điều này cho thấy rằng SKD đường uống của ginsenosid có thể bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố khác. Nghiên cứu khác của Niu và cộng sự [23] đã so sánh sự hấp thu của các ginsenosid và nhận thấy thứ tự hấp thu giảm dần như sau: ginsenosid CK (chứa một nhóm glycosyl), Rd (chứa ba nhóm glycosyl), Rb1 (chứa bốn nhóm glycosyl). Như vậy có thể thấy ginsenosid có ít nhóm glycosyl hơn thì thân dầu hơn, dễ hấp thu hơn dẫn tới SKD đường uống cao hơn ngược lại ginsenosid nhiều nhóm glycosyl sẽ làm tăng khối lượng phân tử, làm cho ginsenosid khó hấp thu hơn. Kim và cộng sự [24] cũng đã kết luận về thứ tự tính thấm của các ginsenosid như sau: Rg1 (PPT, 2 nhóm glycosyl) $\geq$ Rf (loại PPT, 2 nhóm glycosyl), Re (PPT, 3 nhóm glycosyl) $\geq$ Rc (PPD, 4 nhóm glycosyl) $>$ Rb1 (PPD, 4 nhóm glycosyl) $>$ Rb2 (PPD, 4 nhóm glycosyl). Điều này chỉ ra rằng, số lượng nhóm glycosyl ít thì khả năng hấp thu càng tốt, ginsenosid có phần đường có cấu trúc furanose (Rc) có khả năng qua tế bào Caco 2 tốt hơn khi so sánh với pyranose (Rb1 và Rb2). Ngoài ra, liên kết glycosidic ở vị trí C20

(Rg1) sẽ cải thiện tính thấm khi so sánh với vị trí C6 (Rf).

2.2.2. Sự bơm ngược của P-glycoprotein

P-glycoprotein (P-gp) là một protein vận chuyển có vai trò bơm thuốc ngược trở ra lòng ruột, làm giảm sự hấp thu [25]. Cảm ứng P-gp có thể dẫn đến giảm hấp thu các ginsenosid. Verapamil và cyclosporine A (chất ức chế P-gp) có thể làm giảm tỷ lệ vận chuyển ra của ginsenosid Rh2 là một ginsenosid thuộc nhóm PPD có trong Tam thất, điều này chỉ ra rằng P-

gp tham gia vào quá trình vận chuyển của Rh2 từ trong ra ngoài tế bào [26, 27]. Tuy nhiên, không phải tất cả ginsenosid đều có thể là cơ chất của P-gp. Nghiên cứu của Wang đã chứng minh rằng sự hấp thu trong đường tiêu hóa của ginsenosid Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rg2 và Rg3 có thể bị ức chế bởi P-gp, trong khi sự hấp thu của ginsenosid Rh1, F1, Re và Rg1 không bị ảnh hưởng bởi chất ức chế P-gp [28]. Điều này cho thấy ginsenosid nhóm PPD có nhiều khả năng là cơ chất của P-gp hơn là nhóm PPT.



Nhóm	Ginsenosid	R1 (C-3)	R2 (C-20)	R3 (C-6)
Protopanaxadiol (PPD)	Ginsenosid Rb1	Glu (1→2) Glu-	Glu (1→6) Glu-	H
	Ginsenosid Rd	Glu (1→2) Glu-	Glu-	H
	Ginsenosid Rc	Glu (1→2) Glu-	Araf (1→6) Glu-	H
	Ginsenosid Rb2	Glu (1→2) Glu-	Arap (1→6) Glu-	H
	Ginsenosid CK	H	Glu-	H
	Protopanaxadiol	H	H	H
Protopanaxatriol (PPT)	Notoginsenosid R1	H	Glu-	Xyl (1→2) Glu-
	Ginsenosid Rg1	H	Glu-	Glu-
	Ginsenosid Re	H	Glu-	Rha (1→2) Glu-
	Ginsenosid Rf	H	Glu-	Glu (1→2) Glu-
	Ginsenosid F1	H	Glu-	H
	Protopanaxatriol	H	H	H

Glu, β-D-glucopyranosyl; Xyl, β-D-xylopyranosyl; Rha, α-L-rhamnopyranosyl; Araf, α-L-arabionofuranosyl; Arap, α-L-arabionopyranosyl

Hình 1. Cấu trúc hoá học của các saponin chính trong Tam thất [20].

Điều thú vị là ginsenosid không chỉ là cơ chất của P-gp mà còn là chất ức chế P-gp. Ginsenosid có thể tương tác với P-gp để tăng sự tích tụ nội bào các cơ chất khác của P-gp [29]. Ginsenosid Rh2 đã được chứng minh làm tăng sự hấp thu digoxin, fexofenadin, etoposid [30] và ritonavir

[31]. Ginsenosid CK, PPD và PPT cũng đã được xác nhận có vai trò cải thiện hấp thu rhodamin 123 hoặc digoxin [28, 32]. Ngoài ra, ginsenosid Rg1, Re, Rc và Rd được phát hiện là ức chế quá trình vận chuyển thuốc ra ngoài tế bào và tăng tích lũy thuốc trong tế bào [29]. Những kết quả

này chỉ ra rằng cấu trúc khung dammaran của PNS góp phần vào quá trình ức chế P-gp, nhưng chuỗi bên có thể không có tác dụng gì đối với hoạt động ức chế P-gp [33]. Tuy nhiên, nhóm glycosyl có thể làm giảm tác dụng ức chế P-gp do tính kỵ nước là cần thiết để liên kết như các chất ức chế P-gp, trong khi nhóm glycosyl sẽ làm tăng tính ưa nước [34].

2.3. Hệ vi khuẩn đường ruột

Các nghiên cứu chỉ ra rằng hệ vi khuẩn đường ruột có thể phân giải PNS thành phần aglycon và phần đường thông qua thủy phân các liên kết glycosidic và từ đó làm thay đổi được động học của chúng sau khi uống. Các nhóm glycosyl gắn với C ở vị trí C3 và C20 được phân cắt bởi các vi sinh vật đường ruột như *Prevotella oris*, *Eubacterium A-44*, *Bifidobacterium sp.*, *Bacteroides JY6*, *Fusobacterium K-60*, *Lactobacillus delbrueckii sp.* và *Aspergillus sp.*,... Sau khi bị phân hủy sinh học, ginsenosid CK và protopanaxadiol là các chất chuyển hóa chính của nhóm PPD trong khi nhóm PPT được chuyển hoá thành ginsenosid F1 và protopanaxatriol [35]. Trong các chất chuyển hóa này, chẳng hạn như ginsenosid CK và F1 là các chất không phân cực hơn so với các ginsenosid ban đầu, do vậy có thể dễ được hấp thu trong đường tiêu hóa và thể hiện các hoạt tính sinh học [36]. Do đó, nếu tình trạng sức khỏe ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột sẽ tác động tới quá trình phân hủy các ginsenosid từ đó làm thay đổi khả năng thấm qua màng sinh học của ginsenosid ở trong ruột, [37, 38]. Trong một nghiên cứu ở những bệnh nhân mắc tiểu đường đã chỉ ra rằng yếu tố bệnh tật đã làm rối loạn hệ vi khuẩn đường ruột dẫn đến thay đổi sự hấp thu của các ginsenosid [39].

3. Các biện pháp cải thiện sinh khả dụng đường uống của các saponin trong Tam thất

SKD đường uống kém của PNS là do bị thủy phân rất nhanh trong môi trường acid và tính thấm kém. Do vậy, để khắc phục các nhược điểm này cần phải bảo vệ được chất tránh tác động với

môi trường acid dịch vị dạ dày, ổn định được chất, đưa được chất đến vùng hấp thu tối ưu và cải thiện tính thấm trong đường tiêu hoá.

3.1. Cải thiện tính thấm được chất

3.1.1. Sử dụng các chất làm tăng thấm

Các chất tăng thấm (permeability enhancers, absorption enhancers) thường tác động lên niêm mạc hấp thu theo ba cách như sau: tác động lên lớp nhầy, tác động lên các thành phần trong màng tế bào và tác động lên kẽ tế bào [40]. P-gp đóng vai trò quan trọng trong việc vận chuyển tích cực các chất nên khác nhau có cấu trúc đa dạng ra khỏi tế bào, dẫn đến giảm khả năng thấm qua ruột và SKD đường uống của một số hoạt chất. Do vậy, các chất ức chế P-gp đã được ứng dụng để tăng hấp thu và SKD đường uống của một số hoạt chất là chất nền của P-gp [41].

Nhiều nghiên cứu đã sử dụng các dược chất và tá dược để cải thiện tính thấm của PNS (Bảng 1). Một số hoạt chất đã được kết hợp với ginsenosid như piperin ức chế P-gp, aspirin và acid salicylic giúp mở khe liên kết giữa các tế bào, adrenalin giúp vận chuyển tích cực qua màng nhờ SGLT1. Bên cạnh đó, các tá dược cũng đã được đưa vào công thức để tăng cường tính thấm của ginsenosid như borneol dùng để ức chế P-gp, natri deoxycholat giúp vận chuyển dược chất xuyên bào và qua kẽ tế bào, Nutriose và polysaccharid làm thay đổi thành phần và quá trình trao đổi chất của hệ vi sinh vật đường ruột, giúp tăng tính thấm được chất.

3.1.2. Bào chế các hệ vi tiểu phân

Các hệ vi tiểu phân dùng đường uống giúp ổn định các hợp chất và cải thiện SKD do các hạt có kích thước tiểu phân nhỏ giúp tăng diện tích bề mặt tiếp xúc dẫn đến tăng tốc độ hoà tan và hấp thu thuốc [42]. Bên cạnh đó, hệ phân phối thuốc dưới dạng kích thước cỡ micro hoặc nano cũng có thể thay đổi đặc tính thân nước hoặc thân dầu của các hoạt chất, từ đó nâng cao khả năng thấm [43]. Các hệ mang thuốc như hệ tự vi nhũ hoá, vi nhũ tương, nano nhũ tương, nano polyme, liposome, proliposome,... đã được ứng dụng để tăng cường tính thấm và cải thiện SKD đường uống của PNS (Bảng 2).

3.1.3. Một số công nghệ khác

Các dạng thuốc mới như màng film mỏng rã/hoà tan nhanh, hệ thuốc lưu tại dạ dày/ruột và viên rã/hoà tan nhanh đã được ứng dụng để tăng SKD thuốc dùng qua đường tiêu hoá. Viên nén và pellet kết dính sinh học đã được phát triển để giúp tăng thời gian lưu thuốc, do đó nâng cao hấp thu PNS qua đường tiêu hoá (Bảng 3). Hơn nữa, các dạng bào chế này còn có thời gian tiềm tàng

ở mức độ nhất định để tránh PNS bị phân huỷ trong dịch dạ dày [44, 45].

Như vậy, có thể thấy ba kỹ thuật/công nghệ đã được sử dụng chính để cải thiện tính thấm của PNS là sử dụng các chất làm tăng thấm, bào chế các hệ vi tiểu phân và ứng dụng công nghệ bào chế hiện đại. Trong số các phương pháp kể trên thì kỹ thuật sử dụng chất làm tăng thấm có ưu điểm là kỹ thuật đơn giản, dễ dàng phối hợp các thành phần này vào trong công thức của các dạng bào chế khác nhau.

Bảng 1. Một số chất tăng thấm được sử dụng để cải thiện tính thấm của PNS

Chất tăng thấm	Cơ chế tăng thấm	Ginsenosid	Mô hình đánh giá	Kết quả	TLTK
Borneol.	Ức chế P-gp.	PNS	Thử tính thấm màng nhân tạo song song <i>in vitro</i> và <i>in vivo</i> trên chó.	Tính thấm và hấp thu qua đường uống của các ginsenosid tăng.	[46]
		PNS	<i>In vivo</i> trên chó.	SKD viên nang thấm thấu chứa PNS có và không có borneol cao gấp 4,5 lần và 3,5 lần so với viên nén trên thị trường.	[47]
		PNS	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	Tính thấm của PNS tăng.	[48]
Piperin.	Ức chế P-gp.	Rh2	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	AUC tăng 2 lần.	[49]
Aspirin và acid salicylic	Mở khe liên kết giữa các tế bào.	PNS	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	Tính thấm của PNS tăng.	[11]
Natri deoxycholat.	Xuyên bào và qua kẽ tế bào.	Re	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	Tính thấm và SKD của ginsenosid Re tăng.	[50]
Adrenalin	Vận chuyển tích cực nhờ SGLT1.	Rg1	Caco-2 cell <i>in vitro</i> <i>In vivo</i> trên chuột cống.	Tính thấm tăng 6,2 lần AUC tăng 28 lần.	[51]
Nutriose (chất xơ hoà tan từ lúa mì và ngô).	Thay đổi hệ vi sinh vật đường ruột.	CK	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	AUC tăng 2,8 lần.	[52]
		Rd	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	AUC tăng 1,3 lần.	[53]
		Rb1	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	AUC tăng từ 2,2 tới 3,1 lần.	[54]
Polysaccharid.	Thay đổi hệ vi sinh vật đường ruột.	Rb1	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	AUC tăng 2,2 lần.	[55]

Bảng 2. Một số hệ vi tiểu phân dùng đường uống được nghiên cứu để tăng tính thấm của PNS

Hệ vi tiểu phân	Ginsenosid	Mô hình đánh giá	Kết quả	TLTK
Phức hợp với phospholipid.	PNS	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	AUC của ginsenosid Rg1 and Rb1 ở dạng phức hợp với các glycerid mạch trung bình tương ứng là 27,38 $\mu\text{g/ml.h}$ và 600,08 $\mu\text{g/ml.h}$, cao hơn đáng kể so với nguyên liệu tương ứng là 2,52 $\mu\text{g/ml.h}$ và 92,29 $\mu\text{g/ml.h}$.	[4]
Hệ tự vi nhũ hóa.	Rh1, Rh2	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	SKD của hệ tự vi nhũ hóa của Rh1 và Rh2 cao gấp khoảng 3 lần khi so sánh với Rh1 và Rh2 ở dạng nguyên liệu.	[56]
Vi nhũ tương.	Rg1	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	SKD của vi nhũ tương tăng gấp 4,74 so với dạng dung dịch của nguyên liệu.	[57]
Nano nhũ tương	PNS	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	SKD đường uống của nano nhũ tương tăng gấp 2,58 lần so với dạng dung dịch của nguyên liệu.	[58]
Nano polyme	PNS	<i>In vitro</i> trên chuột cống.	Hệ số thẩm của PNS qua tá tràng, hồi tràng, hồi tràng và đại tràng ở dạng tiểu phân nano với chitosan cao hơn so với nguyên liệu và trong viên nang.	[59]
	PNS	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	Tiểu phân nano của PNS với chitosan trimethyl thiol hoá và agglutinin của mầm lúa mì cho thấy khả năng kháng mạnh acid và các enzyme trong môi trường đường tiêu hoá. Hệ số thẩm của notoginsenosid R1, ginsenosid Rg1 và Rb1 qua ruột non đều được cải thiện lần lượt tương ứng là 1,68, 1,64 và 1,63 lần so với nguyên liệu ban đầu.	[60]
	PNS	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	Hạt nano của PNS với dẫn xuất của chitosan với vitamin B ₁₂ và cystein đã cải thiện tính thấm của notoginsenosid R1, ginsenosid Rg1 và Rb1. Kết quả được động học cũng cho thấy nồng độ trong máu và AUC của ginsenosid Rg1 và Rb1 khi sử dụng tiểu phân nano polyme cao hơn so với viên nang trên thị trường.	[61]
	PNS	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	Hệ số thẩm qua hồi tràng và hồi tràng của tiểu phân nano PNS-Lecithin-Zein cao hơn đáng kể so với PNS. SKD đường uống của tiểu phân nano cũng cao hơn gấp 1,71 lần so với PNS.	[62]
Vesicle (tạo từ các chất điện hoạt không ion hoá).	Rb1	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	Túi có KTTP $264,68 \pm 4,17$ nm, thế zeta $-11,58 \pm 0,87$ mV, hiệu suất nạp túi $69,03 \pm 0,05$ %. C_{max} của hệ túi ($9,55 \pm 0,50$ $\mu\text{g/ml}$) cao gấp khoảng 1,82 lần so với được chất ($6,22 \pm 0,53$ $\mu\text{g/ml}$).	[63]
Proliposome .	Ginsenosid	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	SKD và tính thấm tăng, thời gian thải trừ giảm. Proliposome của các ginsenosid có T_{max} 0,5 h, C_{max} $680,62 \pm 138,05$ ng/ml và $AUC_{0-\infty}$ $2082,49 \pm 408,33$ ng/ml.h, còn của các ginsenosid là T_{max} 0,25 h, C_{max} $474,96 \pm 66,06$ ng/ml và $AUC_{0-\infty}$ $733,32 \pm 113,82$ ng/ml.h.	[64]
Liposome, ethosome và transfersome.	Rg3	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	Liposome Rg3 cải thiện đáng kể các thông số dược động học như C_{max} và AUC so với dung dịch Rg3. Nguyên nhân là do liposome tăng độ hoà tan và tính thấm của Rg3.	[65]
	Rh1	<i>In vitro</i> trên da người.	Các hệ vi tiểu phân transfersome, ethosome và liposome cải thiện tính thấm của ginsenosid Rh1.	[66]

Bảng 3. Một số công nghệ khác được ứng dụng để tăng tính thấm của PNS

Dạng bào chế	Ginsenosid	Mô hình đánh giá	Kết quả	TLTK
Viên nén kết dính sinh học.	PNS	<i>In vivo</i> trên chó.	Viên nén kết dính sinh học sử dụng chitosan cải thiện SKD, tăng T_{max} , C_{max} và thời gian lưu thuốc khoảng 2 lần so với viên nén thường.	[44]
Pellet kết dính sinh học.	PNS	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	Pellet chứa polyme kết dính sinh học (chitosan, HPMC, carbomer) có SKD cao hơn từ 1,45 tới 3,20 lần, cải thiện C_{max} , kéo dài thời gian lưu thuốc so với pellet không chứa polyme.	[3]
Pellet kết dính sinh học.	PNS	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	Pellet không sử dụng polyme kết dính sinh học giải phóng và chuyển hóa nhanh, trong khi pellet sử dụng polyme kết dính sinh học (chitosan, HPMC, carbopol) kéo dài thời gian lưu thuốc.	[48]

Bảng 4. Các kỹ thuật được sử dụng để bảo vệ saponin trong Tam thất tránh tiếp xúc với môi trường acid dịch vị

Dạng bào chế	Ginsenosid	Mô hình đánh giá	Kết quả	TLTK
Viên nang chứa vi nang bao ở ruột.	PNS	<i>In vivo</i> trên chó.	SKD của notoginsenosid R1, ginsenosid Rb1 và ginsenosid Rg1 trong viên nang bao tan ở ruột cao gấp 3,13 lần; 3,14 lần và 2,02 lần so với viên nang.	[67]
Viên nang thẩm thấu.	PNS	<i>In vivo</i> trên chó.	SKD viên nang thẩm thấu chứa PNS cao gấp 4,87 lần so với viên nang trên thị trường.	[14]
	PNS	<i>In vivo</i> trên chó.	SKD viên nang thẩm thấu chứa PNS cao gấp 3,31 lần và thời gian lưu thuốc kéo dài so với viên nén thị trường.	[15]
Viên nang mềm bao tan trong ruột chứa hệ tự vi nhũ hoá.	PNS	<i>In vivo</i> trên chó.	SKD viên nang mềm bao tan trong ruột cao hơn so với viên nang trên thị trường.	[68]
Pellet bao tan ở ruột.	PNS	<i>In vivo</i> trên chó.	SKD của notoginsenosid R1, ginsenosid Rb1 và ginsenosid Rg1 trong pellet bao tan ở ruột cao gấp 5,21 lần; 3,68 lần và 2,52 lần so với viên nang.	[69]
Pellet bao tan ở ruột - giải phóng kéo dài.	PNS	<i>In vivo</i> trên chuột cống.	Pellet bào chế sử dụng Eudragit NE30D là tá dược kiểm soát giải phóng, Opadry dạng polyme bao tan ở ruột làm giảm C_{max} , tăng AUC, thời gian lưu thuốc trong cơ thể và T_{max} khi so sánh với pellet không bao.	[16]
Viên giải phóng theo nhịp.	PNS	<i>In vivo</i> trên chó.	SKD đường uống của PNS được cải thiện, giải phóng dưới 10% sau 4 giờ, khoảng 50% sau 5 giờ và khoảng 90% sau 6,5 giờ.	[70]
Hạt sử dụng polyme kết dính sinh học bao tan ở ruột	Rg1 và Rb1	Thử hoà tan <i>in vitro</i>	Ethyl cellulose làm giảm quá trình giải phóng của Rg1 và Rb1 của hạt trong môi trường pH 1,2. Chito-oligosaccharid và chitosan cải thiện đặc tính kết dính sinh học cho hạt	[71]

3.2. Bảo vệ dược chất tránh tác động của môi trường acid dạ dày

Nhằm bảo vệ PNS tránh tác động của môi trường acid dịch vị, các nhà khoa học đã nghiên cứu phát triển các dạng bào chế khác nhau (Bảng 4) để kiểm soát giải phóng dược chất như dạng viên bao tan ở ruột, hệ thẩm thấu, viên nén giải phóng theo nhịp, viên kết dính sinh học và hạt giải phóng chậm để cải thiện SKD đường uống của PNS. Các dạng bào chế này có đặc điểm chung là thay đổi thời gian giải phóng thuốc, giúp dược chất giải phóng rất chậm ở trong những thời gian đầu sau khi dùng thuốc qua đường uống, vì vậy dược chất sẽ không bị tiếp xúc nhiều với môi trường acid [72].

Qua tổng hợp các công bố cho thấy trong các nghiên cứu trước, các nhà nghiên cứu thường sử dụng các biện pháp riêng lẻ để cải thiện SKD đường uống của PNS. Vì vậy, một số công trình gần đây cũng đang có xu hướng kết hợp nhiều kỹ thuật/công nghệ khác nhau nhằm tăng SKD đường uống của các saponin trong Tam thất hiệu quả nhất.

4. Kết luận

Sinh khả dụng đường uống của PNS thấp có nguyên nhân chủ yếu do tính thấm kém và không bền trong môi trường acid dịch vị. Có nhiều hướng nghiên cứu có thể áp dụng để cải thiện hấp thu các saponin trong Tam thất qua đường tiêu hoá như sử dụng các tá dược làm tăng tính thấm của dược chất, bào chế các hệ vi tiểu phân và phát triển công nghệ bào chế hiện đại. Ngoài ra, hướng nghiên cứu phát triển các dạng bào chế biến đổi giải phóng dược chất như viên bao tan ở ruột, hệ thẩm thấu, viên nén giải phóng theo nhịp, viên kết dính sinh học và hạt biến đổi giải phóng cũng mang lại hiệu quả trong việc tránh được sự tác động của môi trường acid dạ dày đối với dược chất và cải thiện hấp thu thuốc qua đường tiêu hóa.

Lời cảm ơn

Nguyễn Văn Khanh được tài trợ bởi Chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước

của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), mã số VINIF.2023.TS.052.

Tài liệu tham khảo

- [1] D. T. Loi, Vietnamese Medicinal Plants and Herbs: Hanoi Medical Publishing House, 2001, pp. 289-291.
- [2] T. Wang, R. Guo, G. Zhou, X. Zhou, Z. Kou, F. Sui, C. Li, L. Tang, Z. Wang, Traditional Uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology of *Panax Notoginseng* (Burk.) F. H. Chen: A Review, Journal of Ethnopharmacology, Vol. 188, No. 2016, pp. 234-258, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.005>.
- [3] Y. Li, Y. Zhang, C. Y. Zhu, Pharmacokinetics and Correlation Between *In Vitro* Release and *In Vivo* Absorption of Bio-adhesive Pellets of *Panax Notoginseng* Saponins, Chinese Journal of Natural Medicines, Vol. 15, No. 2, 2017, pp. 142-151, [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(17\)30029-8](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(17)30029-8).
- [4] J. Xiong, J. Guo, L. Huang, B. Meng, Q. Ping, The Use of Lipid-Based Formulations to Increase the Oral Bioavailability of *Panax Notoginseng* Saponins Following A Single Oral Gavage to Rats, Drug Development And Industrial Pharmacy, Vol. 34, No. 1, 2008, pp. 65-72, <https://doi.org/10.1080/03639040701508292>.
- [5] Y. L. Zhao, S. Q. Zhang, W. X. Lu, S. Z. Shen, L. Wei, Preparation of *Panax Notoginseng* Flower Saponins Enteric-coated Sustained-Release Pellets and Its Pharmacokinetics and *In Vitro-In Vivo* Correlation, Journal of Drug Delivery Science and Technology, Vol. 62, 2021, pp. 102321, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102321>.
- [6] J. Xiong, J. Guo, L. Huang, B. Meng, Q. Ping, Self-micelle Formation and the Incorporation of Lipid in the Formulation Affect the Intestinal Absorption of *Panax notoginseng*, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 360, No. 1, 2008, pp. 191-196, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.04.016>.
- [7] M. Han, X. L. Fang, Difference in Oral Absorption of Ginsenoside Rg1 between *In Vitro* and *In Vivo* Models, Acta Pharmacologica Sinica, Vol. 27, No. 4, 2006, pp. 499-505, <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00303.x>.
- [8] F. Liang, J. X. Hua, Absorption Profiles of Sanchinoside R1 and Ginsenoside Rg1 in the Rat Intestine, European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Vol. 30, No. 4, 2005, pp. 261-268, <https://doi.org/10.1007/BF03190630>.
- [9] Q. F. Xu, X. L. Fang, D. F. Chen, Pharmacokinetics and Bioavailability of Ginsenoside Rb1 and Rg1

- from *Panax Notoginseng* in Rats, *J Ethnopharmacol*, Vol. 84, No. 2-3, 2003, pp. 187-192, [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(02\)00317-3](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(02)00317-3).
- [10] M. Han, X. Sha, Y. Wu, X. Fang, Oral Absorption of Ginsenoside Rb1 using *In Vitro* and *In Vivo* Models, *Planta Medica*, Vol. 72, No. 5, 2006, pp. 398-404, <https://doi.org/10.1055/s-2005-916211>.
- [11] Z. Tian, H. Pang, Q. Zhang, S. Du, Y. Lu, L. Zhang, J. Bai, P. Li, D. Li, M. Zhao, X. Chen, Effect of Aspirin on the Pharmacokinetics and Absorption of *Panax Notoginseng* Saponins, *Journal of chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, Vol. 1074-1075, 2018, pp. 25-33, <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.12.033>.
- [12] X. Li, G. Wang, J. Sun, H. Hao, Y. Xiong, B. Yan, Y. Zheng, L. Sheng, Pharmacokinetic and Absolute Bioavailability Study of Total *Panax Notoginseng* Saponins, a Typical Multiple Constituent Traditional Chinese Medicine (TCM) in Rats, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 30, No. 5, 2007, pp. 847-851, <https://doi.org/10.1248/bpb.30.847>.
- [13] L. Lai, H. G. Liu, L. Wen, Y. Qin, S. H. Lu, M. Chen, G. L. Liu, Pre-formulation Study on *Panax Notoginseng* Saponins Oral Formulation, *Chin. J. New Drugs*, Vol. 21, 2012, pp. 1050-1053.
- [14] D. Jin, B. Wang, R. Hu, D. Su, J. Chen, H. Zhou, W. Lu, Y. Guo, W. Fang, S. Gao, A Novel Colon-Specific Osmotic Pump Capsule of *Panax Notoginseng* Saponins (PNS): Formulation, Optimization, and *In Vitro-In Vivo* Evaluation, *AAPS PharmSciTech*, Vol. 19, No. 5, 2018, pp. 2322-2329, <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1068-2>.
- [15] X. Nie, B. Wang, R. Hu, W. Lu, J. Chen, S. Liu, D. Jin, C. Sun, S. Gao, Y. Guo, W. Fang, H. Hao, Development and Evaluation of Controlled and Simultaneous Release of Compound Danshen Based on a Novel Colon-Specific Osmotic Pump Capsule, *AAPS PharmSciTech*, Vol. 21, No. 2, 2020, pp. 1-12, <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1603-9>.
- [16] Y. L. Zhao, S. Q. Zhang, W. X. Lu, S. Z. Shen, L. Wei, Preparation of *Panax Notoginseng* Flower Saponins Enteric-Coated Sustained-Release Pellets and Its Pharmacokinetics and *In Vitro-In Vivo* Correlation, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Vol. 62, No. 11, 2021, pp. 1-21, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102321>.
- [17] K. V. Nguyen, T. K. Dang, H. T. Pham, B. T. Nguyen, G. T. T. Vu, H. T. Nguyen, H. T. Tran, Development of *Panax Notoginseng* Saponins-Loaded Orodispersible Films: A Potential Approach to Enhance Delivery Efficacy in Older Adults, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, Vol. 12, No. 4, 2022, pp. 044-053, <https://doi.org/10.7324/JAPS.2022.120405>.
- [18] K. M. Joo, J. H. Lee, H. Y. Jeon, C. W. Park, D. K. Hong, H. J. Jeong, S. J. Lee, S. Y. Lee, K. M. Lim, Pharmacokinetic Study of Ginsenoside Re with Pure Ginsenoside Re and Ginseng Berry Extracts in Mouse using Ultra Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometric Method, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Vol. 51, No. 1, 2010, pp. 278-283, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.08.013>.
- [19] J. M. Lü, J. Jiang, M. S. Jamaluddin, Z. Liang, Q. Yao, C. Chen, Ginsenoside Rb1 Blocks Ritonavir-Induced Oxidative Stress and eNOS Downregulation through Activation of Estrogen Receptor-Beta and Upregulation of SOD in Human Endothelial Cells, *Int J Mol Sci*, Vol. 20, No. 2, 2019, pp. 1-17, <https://doi.org/10.3390/ijms20020294>.
- [20] K. C. Shin, D. K. Oh, Classification of Glycosidases that Hydrolyze the Specific Positions and Types of Sugar Moieties in Ginsenosides, *Critical Reviews in Biotechnology*, Vol. 36, No. 6, 2016, pp. 1036-1049, <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1083942>.
- [21] L. T. Kong, Q. Wang, B. X. Xiao, Y. H. Liao, X. X. He, L. H. Ye, X. M. Liu, Q. Chang, Different Pharmacokinetics of the Two Structurally Similar Dammarane Sapogenins, Protopanaxatriol and Protopanaxadiol, in Rats, *Fitoterapia*, Vol. 86, 2013, pp. 48-53, <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2013.01.019>.
- [22] J. Huang, J. Zhang, J. Bai, W. Xu, D. Wu, X. Qiu, LC-MS/MS Determination and Interaction of the Main Components from the Traditional Chinese Drug Pair Danshen-Sanqi Based on Rat Intestinal Absorption, *Biomed Chromatogr*, Vol. 30, No. 12, 2016, pp. 1928-1934, <https://doi.org/10.1002/bmc.3768>.
- [23] T. Niu, D. L. Smith, Z. Yang, S. Gao, T. Yin, Z. H. Jiang, M. You, R. A. Gibbs, J. F. Petrosino, M. Hu, Bioactivity and Bioavailability of Ginsenosides are Dependent on the Glycosidase Activities of the A/J Mouse Intestinal Microbiome Defined by Pyrosequencing, *Pharm Res*, Vol. 30, No. 3, 2013, pp. 836-846, <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0925-z>.
- [24] E. O. Kim, K. H. Cha, E. H. Lee, S. M. Kim, S. W. Choi, C. H. Pan, B. H. Um, Bioavailability of Ginsenosides from White and Red Ginsengs in the Simulated Digestion Model, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 62, No. 41,

- 2014, pp. 10055-10063,
<https://doi.org/10.1021/jf500477n>.
- [25] K. Pleban, S. Kopp, E. Csaszar, M. Peer, T. Hrebicek, A. Rizzi, G. F. Ecker, P. Chiba, P-glycoprotein Substrate Binding Domains are Located at the Transmembrane Domain/Transmembrane Domain Interfaces: A Combined Photoaffinity Labeling-Protein Homology Modeling Approach, *Mol Pharmacol*, Vol. 67, No. 2, 2005, pp. 365-374,
<https://doi.org/10.1124/mol.104.006973>.
- [26] Z. Yang, S. Gao, J. Wang, T. Yin, Y. Teng, B. Wu, M. You, Z. Jiang, M. Hu, Enhancement of Oral Bioavailability of 20(S)-Ginsenoside Rh2 Through Improved Understanding of Its Absorption and Efflux Mechanisms, *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*, Vol. 39, No. 10, 2011, pp. 1866-1872,
<https://doi.org/10.1124/dmd.111.040006>.
- [27] B. Zhang, H. Ye, X. M. Zhu, J. N. Hu, H. Y. Li, R. Tsao, Z. Y. Deng, Y. N. Zheng, W. Li, Esterification Enhanced Intestinal Absorption of Ginsenoside Rh2 in Caco-2 Cells without Impacts on Its Protective Effects against H₂O₂-Induced Cell Injury in Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs), *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 62, No. 9, 2014, pp. 2096-2103,
<https://doi.org/10.1021/jf404738s>.
- [28] W. Wang, X. Wu, L. Wang, Q. Meng, W. Liu, Stereoselective Property of 20(S)-Protopanaxadiol Ocotillol Type Epimers Affects Its Absorption and Also the Inhibition of P-glycoprotein, *PLoS One*, Vol. 9, No. 6, 2014, pp. 1-10,
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098887>.
- [29] S. Zhou, L. Y. Lim, B. Chowbay, Herbal Modulation of P-glycoprotein, *Drug Metab Rev*, Vol. 36, No. 1, 2004, pp. 57-104,
<https://doi.org/10.1081/dmr-120028427>.
- [30] J. Zhang, F. Zhou, X. Wu, Y. Gu, H. Ai, Y. Zheng, Y. Li, X. Zhang, G. Hao, J. Sun, Y. Peng, G. Wang, 20(S)-Ginsenoside Rh2 Noncompetitively Inhibits P-Glycoprotein *In Vitro* and *In Vivo*: A Case for Herb-Drug Interactions, *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*, Vol. 38, No. 12, 2010, pp. 2179-2187,
<https://doi.org/10.1124/dmd.110.034793>.
- [31] J. Shi, B. Cao, W. B. Zha, X. L. Wu, L. S. Liu, W. J. Xiao, R. R. Gu, R. B. Sun, X. Y. Yu, T. Zheng, M. J. Li, X. W. Wang, J. Zhou, Y. Mao, C. Ge, T. Ma, W. J. Xia, J. Y. Aa, G. J. Wang, C. X. Liu, Pharmacokinetic Interactions between 20(S)-Ginsenoside Rh2 and the HIV Protease Inhibitor Ritonavir *In Vitro* and *In Vivo*, *Acta Pharmacologica Sinica*, Vol. 34, No. 10, 2013, pp. 1349-1358,
<https://doi.org/10.1038/aps.2013.69>.
- [32] N. Li, D. Wang, G. Ge, X. Wang, Y. Liu, L. Yang, Ginsenoside Metabolites Inhibit P-Glycoprotein *In Vitro* and *In Situ* using three Absorption Models, *Planta medica*, Vol. 80, No. 4, 2014, pp 290-296,
<https://doi.org/10.1055/s-0033-1360334>.
- [33] W. Guo, Z. Li, M. Yuan, G. Chen, Q. Li, H. Xu, X. Yang, Molecular Insight into Stereoselective ADME Characteristics of C20-24 Epimeric Epoxides of Protopanaxadiol by Docking Analysis, *Biomolecules*, Vol. 10, No. 1, 2020, pp. 1-12,
<https://doi.org/10.3390/biom10010112>.
- [34] S. Mollazadeh, A. Sahebkar, F. Hadizadeh, J. Behravan, S. Arabzadeh, Structural and Functional Aspects of P-Glycoprotein and Its Inhibitors, *Life Sci*, Vol. 214, 2018, pp. 118-123,
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.048>.
- [35] K. W. Leung, A. S. T. Wong, Pharmacology of Ginsenosides: A Literature Review, *Chinese Medicine*, Vol. 5, 2010, pp. 1-7,
<https://doi.org/10.1186/1749-8546-5-20>.
- [36] Z. Y. Shi, J. Z. Zeng, A. S. T. Wong, Chemical Structures and Pharmacological Profiles of Ginseng Saponins, *Molecules*, Vol. 24, No. 13, 2019, pp. 1-14,
<https://doi.org/10.3390/molecules24132443>.
- [37] W. W. Dong, F. L. Xuan, F. L. Zhong, J. Jiang, S. Wu, D. Li, L. H. Quan, Comparative Analysis of the Rats' Gut Microbiota Composition in Animals with Different Ginsenosides Metabolizing Activity, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 65, No. 2, 2017, pp. 327-337,
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04848>.
- [38] S. S. Zhou, J. Xu, H. Zhu, J. Wu, J. D. Xu, R. Yan, X. Y. Li, H. H. Liu, S. M. Duan, Z. Wang, H. B. Chen, H. Shen, S. L. Li, Gut Microbiota-Involved Mechanisms in Enhancing Systemic Exposure of Ginsenosides by Coexisting Polysaccharides in Ginseng Decoction, *Scientific Reports*, Vol. 6, No. 1, 2016, pp. 1-13,
<https://doi.org/10.1038/srep22474>.
- [39] C. Liu, M. Hu, H. Guo, M. Zhang, J. Zhang, F. Li, Z. Zhong, Y. Chen, Y. Li, P. Xu, J. Li, L. Liu, X. Liu, Combined Contribution of Increased Intestinal Permeability and Inhibited Deglycosylation of Ginsenoside Rb1 in the Intestinal Tract to the Enhancement of Ginsenoside Rb1 Exposure in Diabetic Rats after Oral Administration, *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, Vol. 43, No. 11, 2015, pp. 1702-1710,
<https://doi.org/10.1124/dmd.115.064881>.
- [40] H. E. Junginger, Excipients as Absorption Enhancers. In: Krishna R., Yu L., Editors, *Biopharmaceutics Applications in Drug*

- Development, Boston, MA: Springer US, 2008, pp. 139-174.
- [41] T. T. Nguyen, V. A. Duong, H. J. Maeng, Pharmaceutical Formulations with P-Glycoprotein Inhibitory Effect as Promising Approaches for Enhancing Oral Drug Absorption and Bioavailability, *Pharmaceutics*, Vol. 13, No. 7, 2021, pp. 1-48, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13071103>.
- [42] S. Cai, C. H. Shi, X. Zhang, X. Tang, H. Suo, L. Yang, Y. Zhao, Self-Microemulsifying Drug-Delivery System for Improved Oral Bioavailability of 20(S)-25-Methoxyl-Dammarane-3 β , 12 β , 20-triol: Preparation and Evaluation, *Int J Nanomedicine*, Vol. 9, 2014, pp. 913-920, <https://doi.org/10.2147/ijn.S56894>.
- [43] Q. R. Hu, H. Hong, Z. R. Zhang, H. Feng, T. Luo, J. Li, Z. Y. Deng, F. Chen, Methods on Improvements of the Poor Oral Bioavailability of Ginsenosides: Pre-processing, Structural Modification, Drug Combination, and Micro- or Nano- Delivery System, *J Ginseng Res*, Vol. 47, No. 6, 2023, pp. 694-705, <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2023.07.005>.
- [44] H. Feng, W. Chen, C. Zhu, Pharmacokinetics Study of Bio-Adhesive Tablet of *Panax Notoginseng* Saponins, *Int Arch Med*, Vol. 4, No. 1, 2011, pp. 1-8, <https://doi.org/10.1186/1755-7682-4-18>.
- [45] Z. Chun-Yan, Evaluation of Adhesion and Release Kinetics of *Panax Notoginseng* Saponines Bioadhesive Tablets *In Vitro*, *The Chinese Pharmaceutical Journal*, Vol. 14, No. 12, 2006, pp. 917-920.
- [46] S. Kim, J. H. Kim, S. H. Seok, E. S. Park, Enhanced Permeability and Oral Absorption of *Panax Notoginseng* Saponins by Borneol, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Vol. 66, 2021, pp. 1-11, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102819>.
- [47] L. Shao, C. Sun, W. Lu, J. Chen, D. Su, S. Gao, S. Chen, W. Fang, Y. Liu, B. Wang, R. Hu, Effects of Borneol on the Release of Compound Danshen Colon-Specific Osmotic Pump Capsule *In Vitro* and Pharmacokinetics Study in Beagle Dogs, *AAPS PharmSciTech*, Vol. 21, No. 8, 2020, pp. 1-12, <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01840-8>.
- [48] X. N. Chen, D. Q. Li, M. D. Zhao, G. Y. Yu, S. Y. Du, Y. Lu, J. Bai, P. Y. Li, Y. L. Wu, Z. H. Tian, Y. Y. Zeng, Pharmacokinetics of *Panax Notoginseng* Saponins in Adhesive and Normal Preparation of Fufang Danshen, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, Vol. 43, No. 2, 2018, pp. 215-225, <https://doi.org/10.1007/s13318-017-0433-y>.
- [49] Z. H. Jin, W. Qiu, H. Liu, X. H. Jiang, L. Wang, Enhancement of Oral Bioavailability and Immune Response of Ginsenoside Rh2 by Co-Administration with Piperine, *Chinese Journal of Natural Medicines*, Vol. 16, No. 2, 2018, pp. 143-149, [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(18\)30041-4](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(18)30041-4).
- [50] F. Hao, Y. He, Y. Sun, B. Zheng, Y. Liu, X. Wang, Y. Zhang, R. J. Lee, L. Teng, J. Xie, Improvement of Oral Availability of Ginseng Fruit Saponins by a Proliposome Delivery System Containing Sodium Deoxycholate, *Saudi J Biol Sci*, Vol. 23, No. 1, 2016, pp. 113-125, <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.09.024>.
- [51] J. Xiong, M. Sun, J. Guo, L. Huang, S. Wang, B. Meng, Q. Ping, Enhancement by Adrenaline of Ginsenoside Rg1 Transport in Caco-2 Cells and Oral Absorption in Rats, *J Pharm Pharmacol*, Vol. 61, No. 3, 2009, pp. 347-352, <https://doi.org/10.1211/jpp/61.03.0009>.
- [52] K. A. Kim, H. H. Yoo, W. Gu, D. H. Yu, M. J. Jin, H. L. Choi, K. Yuan, L. Guerin-Deremau, D. H. Kim, A Prebiotic Fiber Increases the Formation and Subsequent Absorption of Compound K Following Oral Administration of Ginseng in Rats, *J Ginseng Res*, Vol. 39, No. 2, 2015, pp. 183-187, <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.11.002>.
- [53] K. A. Kim, H. H. Yoo, W. Gu, D. H. Yu, M. J. Jin, H. L. Choi, K. Yuan, L. Guerin-Deremau, D. H. Kim, Effect of A Soluble Prebiotic Fiber, Nutriose, on the Absorption of Ginsenoside Rd in Rats Orally Administered Ginseng, *J Ginseng Res*, Vol. 38, No. 3, 2014, pp. 203-207, <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.03.003>.
- [54] X. Zhang, S. Chen, F. Duan, A. Liu, S. Li, W. Zhong, W. Sheng, J. Chen, J. Xu, S. Xiao, Prebiotics Enhance the Biotransformation and Bioavailability of Ginsenosides in Rats by Modulating Gut Microbiota, *J Ginseng Res*, Vol. 45, No. 2, 2021, pp. 334-343, <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.08.001>.
- [55] H. Shen, X. J. Gao, T. Li, W. H. Jing, B. L. Han, Y. M. Jia, N. Hu, Z. X. Yan, S. L. Li, R. Yan, Ginseng Polysaccharides Enhanced Ginsenoside Rb1 and Microbial Metabolites Exposure through Enhancing Intestinal Absorption and Affecting Gut Microbial Metabolism, *J Ethnopharmacol*, Vol. 216, 2018, pp. 47-56, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.01.021>.
- [56] F. Yang, J. Zhou, X. Hu, S. K. Yu, C. Liu, R. Pan, Q. Chang, X. Liu, Y. Liao, Preparation and Evaluation of Self-Microemulsions for Improved Bioavailability of Ginsenoside-Rh1 and Rh2, *Drug Delivery and Translational Research*, Vol. 7, No. 5, 2017, pp. 731-737, <https://doi.org/10.1007/s13346-017-0402-7>.

- [57] M. Han, S. Fu, J. Q. Gao, X. L. Fang, Evaluation of Intestinal Absorption of Ginsenoside Rg1 Incorporated in Microemulsion using Parallel Artificial Membrane Permeability Assay, *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 32, No. 6, 2009, pp. 1069-1074, <https://doi.org/10.1248/bpb.32.1069>.
- [58] Z. Liu, Q. Zhang, L. Ding, C. Li, Z. Yin, G. Yan, J. Pi, J. Li, N. Li, D. Qi, Preparation Procedure and Pharmacokinetic Study of Water-in-Oil Nanoemulsion of *Panax Notoginseng* Saponins for Improving the Oral Bioavailability, *Curr Drug Deliv*, Vol. 13, No. 4, 2016, pp. 600-610, <https://doi.org/10.2174/1567201812666150608095517>.
- [59] P. F. Xu, R. Zhang, Z. Y. Guan, S. H. Li, D. Y. Zhou, S. Jiang, J. H. Fan, P. Xu, W. F. Zhu, Preparation and Intestinal Absorption of *Panax Notoginseng* Saponins Chitosan Nanoparticles, *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, Vol. 47, No. 1, 2022, pp. 95-102, <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20210412.302>.
- [60] Y. Z. Ruiyue Fang, Shiyuan Lin, Yue Wei, Hui Chen, Oral Absorption-Promoting of *Panax Notoginseng* Saponins-Loaded Nanoparticles Modified with Thiolated Trimethyl Chitosan and Wheat germ Agglutinin, *Research Square*, 2023, pp. 1-27, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2599031/v1>.
- [61] H. Chen, Y. Zhao, R. Li, B. Chen, Z. Luo, Y. Shi, K. Wang, W. Zhang, S. Lin, Preparation and *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation of *Panax Notoginseng* Saponins-loaded Nanoparticles Coated with Trimethyl Chitosan Derivatives, *J Pharm Sci*, Vol. 111, No. 6, 2022, pp. 1659-1666, <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.11.002>.
- [62] W. Fu, Y. Liang, Z. Xie, H. Wu, Z. Zhang, H. Lv, Preparation and Evaluation of Lecithin/Zein Hybrid Nanoparticles for the Oral Delivery of *Panax Notoginseng* Saponins, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 164, 2021, pp. 105882, <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105882>.
- [63] Q. Wang, Nonionic Surfactant Vesicles as a Novel Drug Delivery System for Increasing the Oral Bioavailability of Ginsenoside Rb1, *Food bioscience*, Vol. 42, No. 2, 2021, pp. 1-9, <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101064>.
- [64] F. Hao, Y. He, Y. Sun, B. Zheng, Y. Liu, X. Wang, Y. Zhang, R. J. Lee, L. Teng, J. Xie, Improvement of Oral Availability of Ginseng Fruit Saponins by a Proliposome Selivery System Containing Sodium Seoxycholate, *Saudi Journal of Biological Sciences*, Vol. 23, No. 1, 2016, pp. 113-125, <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.09.024>.
- [65] H. Yu, L. Teng, Q. Meng, Y. Li, X. Sun, J. Lu, J. L. R, L. Teng, Development of Liposomal Ginsenoside Rg3: Formulation Optimization and Evaluation of Its Anticancer Effects, *Int J Pharm*, Vol. 450, No. 1-2, 2013, pp. 250-258, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.065>.
- [66] J. H. Choi, S. H. Cho, J. J. Yun, Y. B. Yu, C. W. Cho, Ethosomes and Transfersomes for Topical Delivery of Ginsenoside Rhl from Red Ginseng: Characterization and *In Vitro* Evaluation, *J Nanosci Nanotechnol*, Vol. 15, No. 8, 2015, pp. 5660-5662, <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.10462>.
- [67] L. H. L. Lai, S. H. Lu, Pharmacokinetics and Correlation between *In Vivo* Absorption and *In Vitro* Release of *Panax Notoginseng* Saponins Enteric Microcapsule, *Chin J New Drug*, Vol. 21, No. 6, 2012, pp. 693-696.
- [68] Y. Zheng, J. Bai, X. Li, Y. An, L. Li, T. Wen, P. Liang, R. Feng, Biosynthesis and Pharmacokinetics of *Panax Notoginseng* Enteric-Coated Soft Capsules, *Annals of Translational Medicine*, Vol. 11, No. 2, 2023, pp. 1-18, <https://doi.org/10.21037/atm-22-5751>.
- [69] L. H. L. Lai, L. Wen, Correlation between *In Vivo* Absorption and *In Vitro* Release of *Panax Notoginseng* Saponins Enteric Pellets, *Chin J Exper Tradit Med Form*, Vol. 17, No. 24, 2011, pp. 97-100.
- [70] Z. G. Y. Wu, N. Lin, Study on Preparation and Release Characteristics of *Panax Notoginseng* Saponins Controlled- Release Preparations, *J Hubei Univer Chin Med*, Vol. 15, No. 2, 2013, pp. 33-36.
- [71] J. S. Baek, W. G. Yeon, C. A. Lee, S. J. Hwang, J. S. Park, D. C. Kim, C. W. Cho, Preparation and Characterization of Mucoadhesive Enteric-Coating Ginsenoside-Loaded Microparticles, *Archives of Pharmacal Research*, Vol. 38, No. 5, 2015, pp. 761-768, <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0395-4>.
- [72] D. Patel, R. Bertz, S. Ren, D. W. Boulton, M. Någård, A Systematic Review of Gastric Acid-Reducing Agent-Mediated Drug-Drug Interactions with Orally Administered Medications, *Clin Pharmacokinet*, Vol. 59, No. 4, 2020, pp. 447-462, <https://doi.org/10.1007/s40262-019-00844-3>.