

TĂNG SINH KHẢ DỤNG CÁC THUỐC KHÓ TAN BẰNG HỆ PHÂN TÁN RẮN

Trần Trương Đình Thảo, Trần Hà Liên Phương, Võ Văn Tới
Đại học Quốc Tế - Đại học Quốc gia TP HCM

Tóm tắt:

Làm tăng tính tan của các thuốc khó tan là một lĩnh vực được quan tâm hàng đầu trong ngành công nghiệp dược phẩm hiện nay. Hiện tại, có tới 40% hoạt chất thuốc được khám phá là các chất khó tan. Do đó, chúng có tính hấp thu kém và sinh khả dụng thấp. Hệ phân tán rắn (solid dispersion), một kỹ thuật phổ biến đang được các nhà khoa học quan tâm vì nó được biết đến có thể cải thiện được độ tan và tốc độ hòa tan của thuốc khó tan từ đó có thể làm tăng sinh khả dụng của những thuốc này. Trong bài tổng quan này, chúng tôi chọn lọc một số bài báo khoa học gần đây mô tả các kỹ thuật tiên tiến để hòa tan các thuốc khó tan bằng hệ phân tán rắn.

Từ khóa: Hệ phân tán rắn, thuốc khó tan trong nước, độ hòa tan

Summary:

BIOAVAILABILITY ENHANCEMENT OF POORLY-WATER SOLUBLE DRUGS BY SOLID DISPERSION

Tran Truong Dinh Thao, Tran Ha Lien Phuong, Vo Van Toi
International University – Ho Chi Minh City National University

Solubilization of poorly-water soluble drugs is most interesting field in pharmaceutical industry. Currently, up to 40% of new drug candidates have been discovered are water-insoluble drugs. Hence, they have low absorption and bioavailability. Solid dispersion, a popular technique that is currently gaining much attention from pharmaceutical scientists known to improve the solubility and dissolution rate of poorly water-soluble drugs. A number of key references that describe state-of-the-art technologies have been collected in this review, which addresses various pharmaceutical strategies for the solubilization of poorly water-soluble drugs using solid dispersion.

Keywords: Solid dispersion; poorly water-soluble drugs; dissolution.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Công thức bào chế của các thuốc khó tan là một trong những thách thức lớn nhất trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Các thuốc khó tan được bào chế để cải thiện sinh khả dụng bằng phương pháp làm tăng độ hòa tan là các thuốc thuộc nhóm II, nghĩa là khó tan

và có tính thấm cao, có khuynh hướng giới hạn độ hấp thu thuốc. Có nhiều cách thức, phương pháp khác nhau được dùng để khảo sát, nghiên cứu làm tăng tính hòa tan của các thuốc này như là dùng phức chất để tạo phức với thuốc (drug complexation); đồng dung môi (co-solvents); vi nhũ tương; giảm

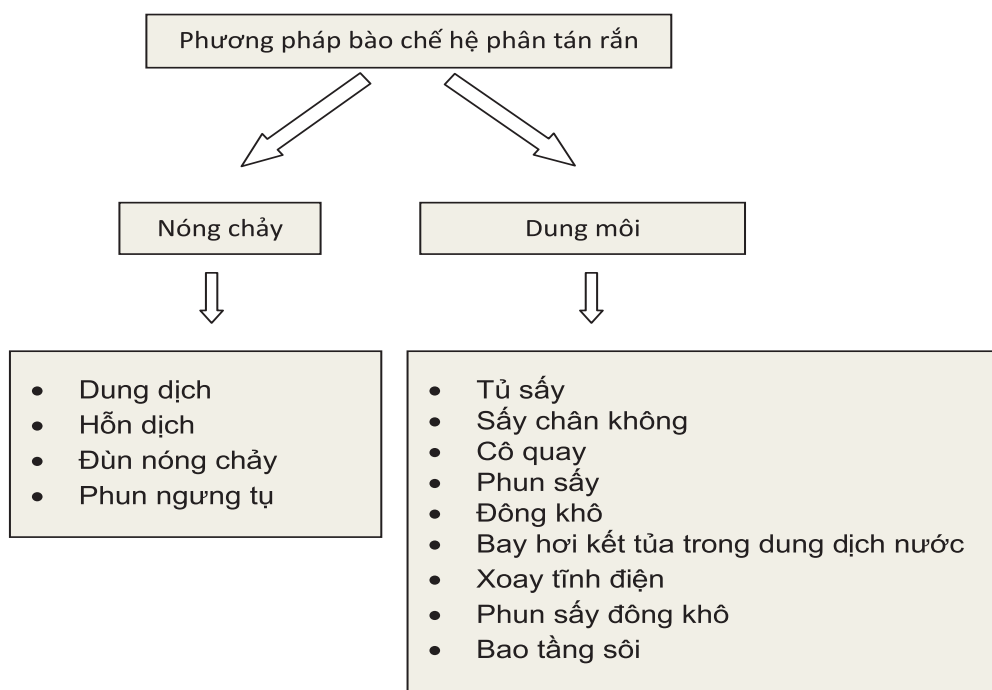
kích thước hạt; v/v; và phân tán thuốc trong các chất mang, còn được biết đến với một cái tên nổi tiếng khác là hệ phân tán rắn. Phương pháp làm tăng tính hòa tan của các thuốc khó tan bằng hệ phân tán rắn là một trong các kỹ thuật thành công nhất để cải thiện độ tan và tốc độ hòa tan của những hoạt chất này bằng cách giảm kích thước hạt, có thể ở mức độ phân tử, làm tăng tính ướt và thay đổi cấu trúc tinh thể của thuốc. Thông thường các thuốc khó tan là các thuốc có cấu trúc tinh thể, hệ phân tán rắn có thể thay đổi cấu trúc tinh thể này thành dạng vô định hình (amorphous) bằng các chất mang thân nước. Đã có nhiều nghiên cứu trên kỹ thuật hệ phân tán rắn đã được đăng tải trên các tạp chí quốc tế chứng minh các thành tựu, kết quả khả quan của kỹ thuật này. Các nghiên cứu này cho thấy rằng hệ phân tán rắn có tính linh động cao và có thể ứng dụng cho các dạng bào chế khác nhau. Mặc dù có nhiều sự quan tâm nghiên cứu nhưng số lượng sản phẩm lưu hành trên thị trường vẫn còn rất ít do độ ổn định trong quá trình sản xuất hoặc bảo quản có thể dẫn đến sự tách pha (phase separation) và kết tinh, cũng như gặp vấn đề trong quá trình chuyển đổi từ quy mô nghiên cứu lên quy mô sản xuất. Hiện nay, chỉ có vài sản phẩm được lưu hành trên thị trường như là hệ phân tán rắn griseofulvin với polyethylene glycol 8000 (Gris-PEG, Novartis); nabilone với povidone (Cesamet, Lilly); itraconazole với hydroxypropylmethylcellulose và polyethylene glycol 20000 (Sporanox, Janssen Pharmaceutica/ J&J). Do đó, các kiến thức cũng như kinh nghiệm đã đạt được qua các nghiên cứu hệ phân tán rắn như là loại chất mang, phương pháp bào chế, phân tích đặc điểm tính chất lý hóa của hệ phân tán rắn là rất quan trọng để tạo ra các sản phẩm của hệ phân tán rắn. Bài tổng quan này tổng

hợp các nghiên cứu gần đây về kỹ thuật bào chế trên hệ phân tán rắn, đặc biệt nhấn mạnh trên khía cạnh thực tiễn của kỹ thuật này.

2. KỸ THUẬT BÀO CHẾ HỆ PHÂN TÁN RẮN

2.1. Phương pháp nóng chảy (fusion method):

Thông thường các kỹ thuật bào chế hệ phân tán rắn được chia làm hai loại phương pháp nóng chảy và phương pháp dung môi (hình 1). Các hệ phân tán rắn đầu tiên được áp dụng chính là các hệ phân tán rắn được tạo ra bởi phương pháp nóng chảy. Trong phương pháp này, hoạt chất thuốc khó tan và chất mang được đun nóng đến nhiệt độ thấp nhất có thể mà hỗn hợp trên tan chảy, sau đó hỗn hợp sẽ được làm nguội trở lại [1]. Hỗn hợp đồng nhất trên sẽ được nghiền nhỏ để giảm kích thước hạt. Một trong những ưu điểm lớn nhất của phương pháp này là không sử dụng bất kỳ một loại dung môi nào bởi vì không phải lúc nào cũng tìm được một loại dung môi phù hợp để hòa tan cả hoạt chất và chất mang. Điều kiện tiên quyết quan trọng của phương pháp này là sự hỗn hòa của hoạt chất thuốc và chất mang trong trạng thái nóng chảy để đạt được hỗn hợp phân tán ở mức độ phân tử. Do đó, một chất mang phù hợp là chất có thể chia sẻ tính chất lý hóa tương tự với thuốc. Polyethylen glycol và poloxamer là hai hợp chất cao phân tử thường được sử dụng để bào chế hệ phân tán rắn bằng phương pháp nóng chảy. Ví dụ như: hệ phân tán rắn của thuốc kháng virus thiocarboxanilide UC-781 và polyethylen glycol 6000 được điều chế bằng cách đun nóng ở 70°C [2]. Hoặc trong một nghiên cứu với nimodipine, polyethylen glycol 4000 cũng được sử dụng để điều chế bằng phương pháp nóng chảy [3].



Hình 1. Sơ đồ các khuynh hướng gần đây thường dùng để bào chế hệ phân tán rắn

Khuynh hướng hiện nay của kỹ thuật hệ phân tán rắn là kết hợp các chất mang hoạt động bề mặt (surface active) hoặc tự nhũ hóa (self-emulsifying) trong phương pháp nóng chảy để khắc phục các giới hạn của hệ phân tán rắn truyền thống như là tốc độ hòa tan chưa tốt, sinh khả dụng thấp hoặc gặp khó khăn trong quá trình nâng cỡ lô lên quy mô sản xuất. Các chất mang hoạt động bề mặt có bản chất tự nhiên là lưỡng tính, sở hữu cả phần thân nước và thân dầu trong cùng phân tử. Các chất mang này hấp bám trên bề mặt hoặc bề mặt chung của hệ thống, chúng thay đổi sức căng bề mặt hoặc bề mặt chung. Các chất mang này có thể thay đổi nhiệt động học, độ tan, khuếch tán, độ rã và tốc độ hòa tan của thuốc. Ngoài ra, chúng cũng có thể ảnh hưởng lên màng sinh học, thay đổi tính thấm của thuốc qua màng làm thay đổi tốc độ và phạm vi của hấp thu thuốc.

Mặc dù thường xuyên được sử dụng để bào chế hệ phân tán rắn nhưng phương pháp nóng chảy cũng có một số nhược điểm đáng lưu ý có thể ảnh hưởng trầm trọng đến việc làm tăng sinh khả dụng của thuốc khó tan. Nhược điểm chính của phương pháp này là chỉ có

thể áp dụng khi thuốc và chất mang tương hợp và hỗn hòa tại nhiệt độ đun nóng. Sự không tương hợp có thể dẫn đến sự tách pha thành hai pha lỏng hoặc hình thành dạng hỗn dịch và kết quả là hình thành hệ phân tán rắn không đồng nhất. Hiện tượng này có thể khắc phục bằng cách thêm các chất nhũ hóa. Sự tách pha cũng có thể xảy ra trong suốt quá trình làm nguội. Một nhược điểm chung của phương pháp nóng chảy là độ tan thấp của thuốc trong chất mang, và kết quả là chúng nhanh chóng kết tinh trở lại từ hệ phân tán rắn dưới điều kiện bảo quản. Ngoài ra, độ ổn định với nhiệt độ cao của thuốc và chất mang cũng là một nhược điểm của phương pháp này. Nhiệt độ cao phải được sử dụng cẩn thận vì thuốc có thể bay hơi hoặc phân hủy. Dưới đây là một số phương pháp được cho là có thể khắc phục một số nhược điểm của phương pháp nóng chảy:

2.1.1. Phương pháp đùn nóng chảy (hot meltextrusion)

Mặc dù phương pháp này cũng gặp một số giới hạn nhưng phương pháp nóng chảy thông thường, nhưng phương pháp này có nhiều ưu điểm cho ứng dụng. Phương pháp

đùn nóng chảy có thể trực tiếp tạo hình cho hỗn hợp thuốc-chất mang mà không cần phải qua giai đoạn nghiền, rất dễ dàng cho các giai đoạn tiếp theo của quá trình sản xuất [4]. Ưu điểm quan trọng nhất của phương pháp đùn nóng chảy là hỗn hợp thuốc và chất mang chỉ đùn nóng trong vài phút, có thể tránh được trạng thái không ổn định với nhiệt độ của thuốc [5]. Khả năng trộn và khuấy động mạnh của máy đùn suốt quá trình làm cho các hạt thuốc tan vỡ trong hợp chất cao phân tử nóng chảy, kết quả là hình thành các hạt phân tán rắn mịn và đồng nhất. Do đó, sinh khả dụng của thuốc có thể được cải thiện đáng kể vì các hoạt chất thuốc được phân tán ở mức độ phân tử trong dạng bào chế đùn nóng chảy. Trong hệ vận chuyển thuốc đùn nóng chảy, hoạt chất được nhúng vào một công thức chất mang bao gồm một hoặc nhiều chất có thể nóng chảy và một số tá được chức năng khác. Trên quan điểm phân tử, quá trình bao gồm sự chuyển đổi ở nhiệt độ cao của phân tử bện vào nhau trong khối chất rắn thành trạng thái lỏng hoặc bán rắn. Tốc độ tan chảy phụ thuộc chủ yếu vào tính chất vật lý và lưu biến của hợp chất cao phân tử. Đùn nóng chảy của các thành phần hỗn hòa có khả năng cao để đạt được dạng vô định hình của hệ phân tán rắn, ngược lại đùn nóng chảy của thành phần không hỗn hòa dẫn đến tình trạng thuốc ở dạng vô định hình phân tán tá được ở dạng tinh thể. Để có thể chọn được chất mang phù hợp cho phương pháp đùn nóng chảy, các thông số độ tan có thể được khảo sát để dự đoán trạng thái rắn có hỗn hòa hay không. So với phương pháp nóng chảy truyền thống, phương pháp đùn nóng chảy rất hữu ích trong việc bào chế hệ phân tán rắn vì đây là quá trình đơn giản, liên tục và hiệu quả, chỉ cần một bước cho cả quy trình. Một số nghiên cứu hệ phân tán rắn bằng phương pháp đùn nóng chảy có thể kể ra ở đây như là: fenofibrate được bào chế với chất mang Eudragit E100 hoặc

polyvinylpyrrolidone/vinylacetate với kết quả cải thiện được tốc độ hòa tan và sinh khả dụng của thuốc này [6]; Tương tự như vậy, Jiung và cộng sự [7] đã cải thiện được độ ổn định cũng như sinh khả dụng của nimodipine bằng phương pháp đùn nóng chảy sử dụng polyvinylpyrrolidone/vinylacetate như là chất mang.

2.1.2. Phương pháp phun ngưng tụ (spray congealing)

Như đã đề cập ở trên, tốc độ làm nguội là một yếu tố vô cùng quan trọng cho quá trình bào chế và sản xuất bởi phương pháp nóng chảy vì quá trình tách pha có thể xảy ra suốt quá trình làm nguội. Nhược điểm này có thể được kiểm soát được bằng phương pháp phun ngưng tụ, các giọt nhỏ của hỗn hợp nóng chảy được nhanh chóng đông lại trong vùng không khí mát. Phun ngưng tụ là quá trình hỗn hợp nóng chảy được phun trong môi trường được duy trì tại nhiệt độ dưới điểm nóng chảy của chất mang [8,9]. Quá trình phun dẫn đến các giọt chất lỏng nóng chảy đông tụ lại thành các hạt chất rắn. Trong các nghiên cứu của Fini và cộng sự [10], Pesserini và cộng sự [11], các tác giả đã cho thấy dùng phương pháp này đã làm tăng tốc độ hòa tan của các thuốc khó tan như: praziquantel và indomethacin.

2.2. Phương pháp dùng dung môi

Trong phương pháp dùng dung môi, thuốc và chất mang được hòa tan trong dung môi và dung môi này sẽ được bay hơi để tạo ra hệ phân tán rắn [1]. Điều kiện tiên quyết của phương pháp này là cả thuốc và chất mang phải hoàn toàn hòa tan trong dung môi. Ưu điểm của phương pháp dung môi là có thể tránh được tình trạng thuốc bị phân hủy ở nhiệt độ cao như trong phương pháp nóng chảy.

Các dung môi thường được sử dụng để bào chế hệ phân tán rắn là methanol, ethanol, methylene chloride, acetone, hoặc hỗn hợp dung môi của chúng, hoặc hỗn hợp dung môi và nước. Nhược điểm chính của

phương pháp này là rất khó để tìm dung môi phù hợp không độc vì các chất mang thường thân nước trong khi các dược chất thì thường thân dầu (khó tan). Một nhược điểm khác đó là một lượng lớn dung môi được sử dụng có thể ảnh hưởng tới môi trường và đòi hỏi chi phí khá cao cho sản xuất vì đòi hỏi các thiết bị để loại bỏ, bay hơi dung môi. Dưới đây là các phương pháp bay hơi dung môi thường được sử dụng:

2.2.1. Sấy chân không và cô quay [12,13]

Tách pha thực sự là thách thức suốt quá trình bay hơi dung môi, do đó cần phải tăng tốc quá trình bay hơi bằng cách tăng nhiệt độ, tuy nhiên như vậy có thể ảnh hưởng đến sự phân hủy của thuốc. Do đó, sấy chân không và cô quay ở nhiệt độ vừa phải có thể ngăn chặn sự phân hủy của thuốc ở nhiệt độ cao và sự tách pha.

2.2.2. Phun sấy [14]

Phun sấy cũng là phương pháp thuận lợi để ngăn chặn sự tách pha vì đây là quá trình rất nhanh. Các giọt chất lỏng sau khi được phun ra nhanh chóng được bay hơi và hình thành hệ phân tán rắn chỉ trong vài giây. Tuy nhiên, phun sấy cũng có nhược điểm là một lượng lớn vật liệu được sử dụng để bào chế hệ phân tán rắn và thuốc có thể một phần hay toàn bộ kết tinh suốt quá trình bay hơi [15].

2.2.3. Đông khô [16]

Phương pháp này cho thấy đây là kỹ thuật thích hợp để kết hợp hoạt chất vào bên trong chất mang vì hỗn hợp được bay hơi ở nhiệt độ nhỏ nhất suốt quá trình hình thành hệ phân tán rắn. Tuy nhiên, phương pháp này vẫn hiếm khi được áp dụng vì các dung môi hữu cơ có nhiệt độ đông lạnh thấp và không ở trạng thái đông lạnh suốt quá trình bay hơi.

2.2.4. Phun sấy đông khô (spray freeze drying)

Phương pháp này cho phép làm giảm kích thước của các hạt hoạt chất mà không cần lực ma sát hoặc lực cơ học mạnh có thể gây ra

phân hủy hoạt chất thuốc. Trong phương pháp sấy đông khô, dung dịch thuốc và chất mang được phun trên nitơ lỏng hoặc không khí khô lạnh và các giọt chất lỏng đông lạnh được tiếp tục đông khô. Với diện tích bề mặt lớn và tiếp xúc trực tiếp với tác nhân lạnh, do đó có thể giảm thiểu nguy cơ tách pha. Phương pháp sấy đông khô thường cho ra các thuốc có cấu trúc vô định hình của thuốc [17] vì quá trình làm lạnh nhanh trên chất nền có thể ngăn chặn sự sắp xếp các tinh thể.

2.2.5. Bay hơi kết tủa trong dung dịch nước (Evaporative precipitation into aqueous solutions)

Đây là quá trình dùng sự tách pha nhanh thành hạt nhân và phát triển thành các hạt nano và micro của thuốc khó tan. Dung dịch thuốc trong dung môi được phun trên dung dịch nước có chứa chất mang. Hỗn dịch thu được sẽ tiếp tục được phun sấy, đông khô hoặc đông khô lạnh để hình thành hệ phân tán rắn. Trong các nghiên cứu gần đây, Johnston và cộng sự [18] đã thành công trong việc bào chế hệ phân tán rắn của danazol và carbamazepine bằng phương pháp này.

2.2.6. Xoay tĩnh điện (Electrostatic spinning)

Hệ phân tán rắn cũng có thể được bào chế bằng phương pháp xoay tĩnh điện để bay hơi dung môi như đã mô tả trong các bằng sáng chế và tạp chí chuyên ngành gần đây [19,20]. Trong phương pháp này dung dịch thuốc và chất mang được bơm qua một lỗ nhỏ và được đưa vào vùng điện từ để hình thành các sợi với kích thước micro hoặc nano. Sau khi bay hơi nhanh dung môi, các sợi này có thể được sử dụng ngay hoặc được nghiền ra cho các bước tiếp theo của quy trình sử dụng.

2.2.7. Bao tầng sôi (Fluid-bed coating)

Trong phương pháp này dung dịch thuốc và chất mang được phun lên trên bề mặt của các pellet trong máy bao tầng sôi. Dung môi sẽ được loại bỏ bằng dòng khí và quá trình kết

tủa đồng thời trên bề mặt các pellet (65). Ưu điểm của phương pháp này là hệ phân tán rắn pellet dễ dàng sử dụng trực tiếp để dập viên hoặc vô nang. Trong các nghiên cứu của Tang và cộng sự (66), Sun và cộng sự (67), hệ phân tán rắn của các thuốc fenofibrate và silymarin được bào chế bằng phương pháp bao tăng sôi đã được chứng minh có thể cải thiện sinh khả dụng bằng kết quả in vivo.

3. KẾT LUẬN

Trong phạm vi bài tổng quan này, chúng

tôi đã mô tả được các kỹ thuật tiên tiến gần đây dùng để hòa tan các thuốc khó tan bằng hệ phân tán rắn. Mỗi phương pháp bào chế hệ phân tán rắn đều có ưu nhược điểm khác nhau. Do đó rất khó để có thể chọn ra đâu là phương pháp tối ưu nhất để bào chế hệ phân tán rắn, mà cần phải có sự xem xét kỹ càng cho mỗi trường hợp của thuốc khó tan. Dựa trên tính chất của mỗi thuốc, tiền nghiên cứu để có thể xác định hệ phân tán rắn tối ưu có thể làm tăng độ tan, tốc độ hòa tan và sinh khả dụng của thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chiou, W.L., Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *J Pharmaceut Sci* 60, 1281-1302.
2. Damian, F., Blaton, N., Naesens, L., Balzarini, J., Kinget, R., Augustijns, P., Mooter, G. V. d. (2000). Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and Gelucire 44/14. *Eur. J. Pharm. Sci* 10, 311-322.
3. Barmplexis, P., Kachrimanis, K., Georgarakis, E. (2011). Solid dispersions in the development of a nimodipine floating tablet formulation and optimization by artificial neural networks and genetic programming. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 77, 122-131.
4. Verhoeven, E., De Beer, T.R.M., Schacht, E., Mooter, G.V.d., Remon, J.P., Vervaet, C. (2009). Influence of polyethylene glycol/polyethylene oxide on the release characteristics of sustained-release ethylcellulose mini-matrices produced by hot-melt extrusion: in vitro and in vivo evaluations. *Eur J Pharm Biopharm* 72, 463-470.
5. Leuner, C., Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm* 50, 47-60.
6. He, H., Yang, R., Tang, X. (2010). In vitro and in vivo evaluation of fenofibrate solid dispersion prepared by hot-melt extrusion. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 36, 681-687.
7. Jijun, F., Lili, Z., Tingting, G., Xing, T., Haibing, H. (2010). Stable nimodipine tablets with high bioavailability containing NM-SD prepared by hot-melt extrusion. *Powder Technol.*, 204, 214-221.
8. Passerini, N., Qi, S., Albertini, B., Grassi, M., Rodriguez, L., Craig, D.Q.M. (2010). Solid lipid microparticles produced by spray congealing: Influence of the atomizer on microparticle characteristics and mathematical modeling of the drug release. *J Pharmaceut Sci* 99, 916-931.
9. Albertini, B., Mezzena, M., Passerini, N., Rodriguez, L., Scalia, S. (2009). Evaluation of Spray Congealing as Technique for the Preparation of Highly Loaded Solid Lipid Microparticles Containing the Sunscreen Agent, Avobenzone. *J Pharmaceut Sci* 98, 2759-2769.
10. Fini, A., Rodriguez, L., Cavallari, C., Albertini, B., Passerini, N. (2002). Ultrasound-compacted and spray-congealed indomethacin/polyethyleneglycol systems. *Int J Pharm* 247, 11-22.
11. Passerini, N., Albertini, B., Perissutti, B., Rodriguez, L. (2006). Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. *Int J Pharm* 318, 92-102.

12. Wang, X., Michael, A., Vandenmooter, G. (2005). Solid state characteristics of ternary solid dispersions composed of PVP VA64, Myrj 52 and itraconazole. *Int. J. Pharm.* 303, 54-61.
13. Ceballos, A., Cirri, M., Maestrelli, F., Corti, G., Mura, P. (2005). Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. *Il Farmaco* 60, 913-918.
14. Li, C., Li, C., Le, Y., Chen, J.-F. (2011). Formation of bicalutamide nanodispersion for dissolution rate enhancement. *Int. J. Pharm.* 404, 257-263.
15. Lim, H.-T., Balakrishnan, P., Oh, D. H., Joe, K. H., Kim, Y. R., Hwang, D. H., Lee, Y.-B., Yong, C. S., Choi, H.-G. (2010). Development of novel sibutramine base-loaded solid dispersion with gelatin and HPMC: Physicochemical characterization and pharmacokinetics in beagle dogs. *Int. J. Pharm.* 397, 225-230.
16. García-Rodríguez, J. J., de la Torre-Iglesias, P. M., Vegas-Sánchez, M. C., Torrado-Durán, S., Bolás-Fernández, F., Torrado-Santiago, S. (2011). Changed crystallinity of mebendazole solid dispersion: Improved anthelmintic activity. *Int. J. Pharm.* 403, 23-28.
17. Tong, H. H. Y., Du, Z., Wang, G. N., Chan, H. M., Chang, Q., Lai, L. C. M., Chow, A. H. L., Zheng, Y. (2011). Spray freeze drying with polyvinylpyrrolidone and sodium caprate for improved dissolution and oral bioavailability of oleanolic acid, a BCS Class IV compound. *Int. J. Pharm.* 404, 148-158.
18. Johnston, K. P., Williams, R. O., Young, T. J., Chen, X. (2002). Preparation of drug particles using evaporation precipitation into aqueous solutions. US20020081334.
19. Ignatious, F., Baldoni, J. M. (2003). Electrospun pharmaceutical compositions. US20030017208.
20. Yu, D.-G., Yang, J.-M., Branford-White, C., Lu, P., Zhang, L., Zhu, L.-M. (2010). Third generation solid dispersions of ferulic acid in electrospun composite nanofibers. *Int. J. Pharm.* 400, 158-164.
21. Lu, Y., Zhang, X., Lai, J., Yin, Z., Wu, W. (2009). Physical characterization of meloxicam- β -cyclodextrin inclusion complex pellets prepared by a fluid-bed coating method. *Particuology* 7, 1-8.
22. Tang, N., Lai, J., Chen, YP., Lu, Y., Wu, W. (2009). Fenofibrate solid dispersion pellets prepared by fluidbed coating: physical characterization, improved dissolution and oral bioavailability in beagle dogs. *J Chin Pharmaceut Sci* 18, 156-161.

Cảm tạ:

Chúng tôi chân thành cảm ơn Sở Khoa Học Công Nghệ TP. HCM đã hỗ trợ nhóm tác giả hoàn thành bài báo này.