



ISSN 1859 - 4735

TẠP CHÍ DƯỢC LIỆU

JOURNAL OF MEDICINAL MATERIALS

SỐ 4 - TẬP 30
8/2025

VIỆN DƯỢC LIỆU
NATIONAL INSTITUTE OF MEDICINAL MATERIALS

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

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

BAN BIÊN TẬP (Nhiệm kỳ 2025-2030)

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

TỔNG BIÊN TẬP

PGS.TS. Đỗ Thị Hà

I. Tiểu ban Dược liệu - Dược học cổ truyền

- **PGS.TSKH. Nguyễn Minh Khởi - Trưởng Ban**

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

II. Tiểu ban Dược lý - Dược lâm sàng

- **PGS.TS. Phạm Thị Nguyệt Hằng - Trưởng Ban**

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

III. Tiểu ban Nông Sinh

- **TS. Nguyễn Văn Khiêm - Trưởng Ban**

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

IV. Tiểu ban Thư ký - Trị sự

- **PGS.TS. Lê Nguyễn Thành - Trưởng Ban**

- TS. Lê Thị Xoan - Thư ký chuyên môn
- CN. Nguyễn Thị Minh Lộc - Thư ký trị sự.

Trang	TỔNG QUAN	Page	REVIEW
227	Cây thuốc có berberin và vấn đề phát triển bền vững nguồn nguyên liệu chiết xuất hợp chất này ở Việt Nam hiện nay - Nguyễn Tập, Nguyễn Thị Vân Anh, Nguyễn Huy Văn, Nguyễn Thị Hà Ly, Nguyễn Ngọc Thanh, Vàng Quốc Tuấn, Phạm Ngọc Khánh, Võ Quang Trung, Đặng Ngọc Phái, Trịnh Thị Quỳnh, Huỳnh Minh Đạo	227	The Medicinal Plants Containing Berberine and the Matter of Sustainable Development of Material Sources for Its Extraction in Vietnam Today - Nguyễn Tập, Nguyễn Thị Vân Anh, Nguyễn Huy Văn, Nguyễn Thị Hà Ly, Nguyễn Ngọc Thanh, Vàng Quốc Tuấn, Phạm Ngọc Khánh, Võ Quang Trung, Đặng Ngọc Phái, Trịnh Thị Quỳnh, Huỳnh Minh Đạo
	NGHIÊN CỨU KHOA HỌC		SCIENTIFIC RESEARCH
237	Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở vi thuốc cắt căn sao vàng - Lê Thị Loan, Phan Thị Trang, Nguyễn Thị Phương, Trần Hữu Khanh Tân, Nguyễn Thế Chung, Nguyễn Minh Khôi, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Văn Tài	237	Establishment of an In-House Standard for <i>Radix Puerariae thomsonii</i> <i>Præparata</i> (Yellow-Roasted) - Lê Thị Loan, Phan Thị Trang, Nguyễn Thị Phương, Trần Hữu Khanh Tân, Nguyễn Thế Chung, Nguyễn Minh Khôi, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Văn Tài
246	Nghiên cứu xây dựng phương pháp định tính và định lượng α -spinasterol 3-O- β -D-glucopyranosid trong dược liệu đẳng sâm Việt Nam - Nguyễn Đình Quân, Nguyễn Thị Phương	246	Development of Qualitative and Quantitative Analysis Methods for α -Spinasterol 3-O- β -D-glucopyranoside in <i>Radix Codonopsis javanicae</i> - Nguyễn Đình Quân, Nguyễn Thị Phương
254	Xây dựng tiêu chuẩn cơ sở vi thuốc ba kích chích muối - Phan Thị Trang, Lê Thị Loan, Nguyễn Thị Thu Trang, Trần Hữu Khanh Tân, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Minh Khôi, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Văn Tài	254	Establishment of an In-House Standard for <i>Radix Morindae officinalis</i> <i>Præparata</i> (Salt-Processed) - Phan Thị Trang, Lê Thị Loan, Nguyễn Thị Thu Trang, Trần Hữu Khanh Tân, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Minh Khôi, Đỗ Thị Hà, Nguyễn Văn Tài
268	Nghiên cứu tác dụng long đờm và giảm ho của cát cánh di thực trên thực nghiệm - Lê Thị Xoa, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Văn Hiệp, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Nguyễn Văn Tài, Nguyễn Thị Thu Trang, Nguyễn Hùng Sơn, Đào Văn Núi	268	Study on the Expectorant and Antitussive Effects of <i>Platycodon grandiflorum</i> Cultivated in Vietnam in Experimental Models - Lê Thị Xoa, Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Văn Hiệp, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Nguyễn Văn Tài, Nguyễn Thị Thu Trang, Nguyễn Hùng Sơn, Đào Văn Núi
272	Đánh giá tác dụng hỗ trợ cải thiện thoái hóa khớp trên thực nghiệm của mạn kinh tử - Đỗ Thị Hồng Khanh, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Bùi Thanh Tùng	272	Evaluation of the Effect of <i>Vitex trifolia</i> L. Fruits on Osteoarthritis Improvement in an Experimental Model - Đỗ Thị Hồng Khanh, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Bùi Thanh Tùng
281	Tác dụng hạ acid uric máu của cao chiết phổi hợp hỷ thiêm, ké đầu ngựa và thổ phục linh trên thực nghiệm - Dương Thị Thanh Tâm, Nguyễn Thành Triết	281	Anti-Hyperuricemic Effect of the Extract Containing <i>Siegesbeckia orientalis</i> , <i>Xanthium strumarium</i> , and <i>Smilax glabra</i> - Dương Thị Thanh Tâm, Nguyễn Thành Triết
287	Nghiên cứu bào chế giảm vị đắng cao rau đắng biển bằng hệ phân tán rắn với chất mang eudragit E100 - Nguyễn Thị Lê, Xa Thị Phương Thảo, Lê Thị Kim Vân	287	Masking the Bitter Taste of <i>Bacopa</i> Extract by Solid Dispersion System with Eudragit E100 as Carrier - Nguyễn Thị Lê, Xa Thị Phương Thảo, Lê Thị Kim Vân
296	Ghi nhận bổ sung loài húng đơn cho hệ thực vật Việt Nam có giá trị làm thuốc - Huỳnh Minh Đạo, Nguyễn Hoàng Tuấn, Nguyễn Thị Thu, Nguyễn Thanh Tùng, Phạm Thu Hương, Võ Văn Sỹ	296	<i>Coleus monostachyus</i> (P.Beauv.) A.J.Paton - A Record of Medicinal Plant Species for the Flora of Vietnam - Huỳnh Minh Đạo, Nguyễn Hoàng Tuấn, Nguyễn Thị Thu, Nguyễn Thanh Tùng, Phạm Thu Hương, Võ Văn Sỹ
301	<i>Curculigo sinensis</i> S. C. Chen, ghi nhận bổ sung một loài cây thuốc cho Việt Nam - Đặng Việt Cường, Nguyễn Văn Hiếu, Tô Minh Tú, Trần Văn Lộc, Đặng Minh Tú, Phạm Ngọc Khánh, Nguyễn Hải Văn, Bùi Văn Thanh, Ngô Đức Phương, Nghiêm Đức Trọng, Hoàng Diệu Linh, Nguyễn Minh Khôi	301	<i>Curculigo sinensis</i> S. C. Chen, a New Record of Medicinal Plant Species for the Flora of Vietnam - Đặng Việt Cường, Nguyễn Văn Hiếu, Tô Minh Tú, Trần Văn Lộc, Đặng Minh Tú, Phạm Ngọc Khánh, Nguyễn Hải Văn, Bùi Văn Thanh, Ngô Đức Phương, Nghiêm Đức Trọng, Hoàng Diệu Linh, Nguyễn Minh Khôi

NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ GIẢM VỊ ĐẮNG CAO RAU ĐẮNG BIỂN BẰNG HỆ PHÂN TÁN RẮN VỚI CHẤT MANG EUDRAGIT E100

*Nguyễn Thị Lê, Xa Thị Phương Thảo, Lê Thị Kim Vân**

Viện Dược liệu

*Email: lethikimvannimm0@gmail.com

Nhận bài: 25/4/2025

Chấp nhận đăng: 22/7/2025

Tóm tắt

Để giảm vị đắng của cao rau đắng biển, hệ phân tán rắn (HPTR) đã được nghiên cứu bảo chế bằng phương pháp bốc hơi dung môi. Các chất mang được khảo sát gồm Eudragit L100, Eudragit EPO và Eudragit E100. Khả năng giảm vị đắng được đánh giá thông qua độ hòa tan *in vitro* bacosid ở pH 6,8. Công thức tối ưu được lựa chọn chứa Eudragit E100 và cao rau đắng biển với tỉ lệ tá dược/bacosid : 6,5/1, loại dung môi bằng cô quay áp suất giảm. HPTR cao rau đắng biển không có vị đắng, không giải phóng bacosid trong 5 phút ở pH 6,8; tỷ lệ giải phóng bacosid ở pH 1,2 và 4,5 cao hơn so với dạng nguyên liệu. Sự thay đổi trạng thái tồn tại của hệ được xác định bằng tích nhiệt quét vi sai DSC, tương tác tá dược-chất không được quan sát thấy trên phổ hồng ngoại (FT-IR). Ứng dụng HPTR cao RDB trong cốm pha hỗn dịch thu được thành phẩm có mùi vị dễ chịu, hỗn dịch sau phân tán đồng nhất.

Từ khóa: Rau đắng biển; Hệ phân tán rắn; Che vị đắng.

Summary

Masking the Bitter Taste of *Bacopa* Extract by Solid Dispersion System with Eudragit E100 as Carrier

This study was conducted to mask the bitter taste of *Bacopa* extract. The solid dispersion system (SDS) was prepared by the solvent evaporation method. Three carriers were investigated, including Eudragit L100, Eudragit EPO, and Eudragit E100. The bitterness-masking capacity of the formulation was evaluated via *in vitro* dissolution testing at pH 6.8. The optimized system consisted of *Bacopa monnieri* extract and Eudragit® E100 in a 6.5:1 excipient-to-bacoside ratio, using 96% ethanol employed as the solvent. The solvent was subsequently removed using a rotary evaporator under reduced pressure. The resulting formulation exhibited complete taste masking, with no detectable release of bacosides within the first 5 minutes at pH 6.8. Furthermore, it exhibited significantly improved dissolution at pH 1.2 and pH 4.5 compared to the unprocessed extract. The state of the system was determined by Differential Scanning Calorimetry (DSC). No excipient-drug interactions were detected by Infrared (IR) spectroscopy. Additionally, granules for suspensions containing SDS had a palatable flavor, high dissolution, and good flowability.

Keywords: *Bacopa*; Solid dispersion system; Taste masking bitter.

1. Đặt vấn đề

Cây rau đắng biển (*Bacopa monnieri* (L.), thuộc họ Hoa mõm chó (Scrophulariaceae)) là vị thuốc y học cổ truyền có tác dụng an thần, chống trầm cảm, cải thiện trí nhớ, chống động kinh [1,2]. Cao chiết từ loài cây này có vị rất đắng, trong đó nhóm bacosid được cho là thành phần đóng vai trò chính tạo nên vị đắng đặc trưng [3]. Bacosid là các hoạt chất có cấu trúc saponin triterpen glycosid, phân tử lượng lớn (>800 Da), tan kém trong môi trường acid, tan tốt hơn trong môi trường trung tính. Về mặt cấu trúc, chúng chỉ gồm phần triterpenoid và các đơn vị đường (glycosid), không chứa các nhóm chức ion hóa mạnh như -COOH hay -NH₂, do đó hầu như không phân ly trong khoảng pH sinh lý của đường tiêu hóa. Với đặc điểm này, vùng hấp thu tối ưu của bacosid có thể được xác định là tá tràng và đoạn đầu hồi tràng - nơi có pH từ hơi acid đến trung tính và diện tích bề mặt hấp thu lớn. Mặc dù chưa có dữ liệu trực tiếp về vị trí hấp thu, giả thiết trên được củng cố bởi thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương (T_{max}) của

bacosid tương đối ngắn (14-22 phút đối với bacosid I) cho thấy quá trình hấp thu có thể xảy ra chủ yếu tại dạ dày hoặc đoạn đầu ruột non [4].

Vị đắng của hoạt chất phát sinh do sự tương tác giữa các phân tử thuốc tự do và thụ thể vị giác trên lưỡi. Do đó, mức độ hòa tan và tốc độ giải phóng hoạt chất trong khoang miệng là yếu tố then chốt quyết định mức độ đắng. Thức ăn và đồ uống chỉ lưu tại khoang miệng trong thời gian ngắn, thường không quá 3 phút. Vì vậy, một hoạt chất sẽ không gây cảm giác đắng nếu không được giải phóng và hòa tan tại khoang miệng trong khoảng thời gian này. Dựa trên cơ sở đó, các dạng bào chế như viên nén bao phim, viên nang được áp dụng nhằm che giấu vị khó chịu của cao rau đắng biển. Tuy nhiên, những dạng bào chế này vẫn tồn tại hạn chế về độ hòa tan của hoạt chất cũng như phạm vi đối tượng sử dụng. Điều này đặt ra nhu cầu phát triển dạng nguyên liệu cao rau đắng biển đã được xử lý giảm đắng, có khả năng ứng dụng cho các dạng bào chế lỏng, hướng tới nhóm người dùng đặc biệt như trẻ em và người già.

Hệ phân tán rắn được xem là một trong những chiến lược bào chế hiệu quả nhằm che giấu vị đắng và cải thiện độ hòa tan của hoạt chất kém tan trong nước. Trong nghiên cứu này, hệ phân tán rắn chứa cao rau đắng biển được bào chế bằng phương pháp bốc hơi dung môi, sử dụng các tá dược Eudragit làm chất mang. Các yếu tố như loại, tỷ lệ tá dược và phương tiện bào chế được khảo sát, lựa chọn nhằm xây dựng được công thức tối ưu có khả năng hạn chế giải phóng và hòa tan bacosid trong môi trường pH 6,8 trong thời gian 3 phút - từ đó giảm vị đắng cảm nhận được trong khoang miệng. Sự điều chỉnh này được kỳ vọng không chỉ giảm vị đắng mà còn làm tăng sinh khả dụng của bacosid, do hệ phân tán rắn (HPTR) có thể giúp cải thiện quá trình giải phóng và hòa tan bacosid tại dạ dày, trước khi hoạt chất này đến vùng hấp thu chính của nó. Bên cạnh đó, cao rau đắng biển đã giảm vị đắng tiếp tục được ứng dụng trong bào chế cốm pha hỗn dịch, tạo dạng dùng lỏng phù hợp cho các đối tượng đặc biệt.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cao rau đắng biển (RĐB) chứa 10% bacosid (Bacopasid I, Bacosid A3, Bacopasid II, Bacopasid X, Bacopasaponin C) được cung cấp bởi Viện Dược liệu.

2.2. Nguyên vật liệu

Tá dược bao gồm Eudragit E100, Eudragit L100, Eudragit EPO (Evonik Operations GmbH - Đức), gồm xanthan (Foodchem - Trung Quốc), natri croscarmellose (Alpha Chemika - Ấn Độ), saccarose (Việt Nam) và ethanol thực phẩm (Việt Nam).

Hóa chất sử dụng gồm acetonitril (HPLC grade - Fisher), natri dihydrophosphat (Merck), dinatri hydrophosphat (Merck), methanol (Trung Quốc).

2.3. Thiết bị, dụng cụ

Các thiết bị dùng trong bào chế gồm: Máy cắt quay Buchi Rotavapor RX50 (Thụy Sĩ), tủ sấy tĩnh Thermo (Đức), khuấy từ Ika C-Mag Hs 10 (Đức), hệ thống sấy phun Büchi B191 (Thụy Sĩ).

Các thiết bị dùng trong phân tích gồm: Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao Shimadzu (Nhật Bản), cân sấy ẩm Ohaus (Trung Quốc), thiết bị phân tích nhiệt DSC PT1000 LINSEIS, thiết bị quang phổ hồng ngoại Agilent, máy thử độ hòa tan Pharmatest (Đức), máy đo pH Mettler Toledo, xoay Viscotester 6 R ThermoHaake và các thiết bị thường quy khác.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Phương pháp bào chế che vị đắng cao RĐB:

Hệ phân tán rắn (HPTR) chứa cao RĐB được bào chế bằng phương pháp bốc hơi dung môi, quy mô 50 g cao RĐB/mẻ. Dược chất và tá dược được hòa tan lần lượt trong ethanol 96% với tỷ lệ tương ứng bacosid/ethanol 96%: 1/50, tá dược/ethanol 96%: 1/5, và đồng nhất trên khuấy từ ở nhiệt độ phòng với các tỷ lệ tá dược/bacosid thay đổi. Sử dụng thiết bị sấy phun (Nhiệt độ khí vào 85°C, aspirator: 85%, tốc độ 2 mL/phút), cô quay áp suất giảm (60°C, 90 mbar) và tủ sấy tĩnh để loại dung môi (50°C). Khối rắn thu được sau quá trình cô quay dưới áp suất giảm và sấy tĩnh được cạo ra khỏi thiết bị, sau đó được nghiền và rây qua rây có kích thước lỗ 0,25 thu được hệ phân tán rắn chứa cao RĐB.

2.4.2. Phương pháp đánh giá HPTR chứa cao RĐB:

Hàm lượng Bacosid: xác định theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, được mô tả tại chuyên luận Bacopa, USP43-NF38 [5]. Theo chuyên luận này, dung dịch mẫu thử được chuẩn bị như sau: Cân chính xác khoảng 2,5 g cao RĐB vào bình tam giác dung tích 100 mL. Thêm 25 mL methanol, đun hồi lưu trong bể nước trong 10 phút, làm lạnh ở nhiệt độ phòng, gạn lấy chất lỏng phía trên bề mặt. Lặp lại quá trình này cho đến khi dịch chiết không màu. Gộp các dịch chiết, lọc, cô loại bớt dung môi và hiệu chỉnh thể tích về chính xác 100 mL bằng methanol. Trộn đều, lọc dịch qua màng 0,22 µm thu được dung dịch mẫu thử. Dung dịch mẫu chuẩn được chuẩn bị như sau: Siêu âm chính xác một lượng chất chuẩn Bacosid A3 trong bình định mức 10 mL chứa 8 mL methanol. Siêu âm và làm nóng nhẹ trong 15 - 20 phút, pha loãng bằng methanol đến vừa đủ thể tích. Trộn đều, lọc dung dịch qua màng 0,22 µm thu được dung dịch mẫu chuẩn gốc. Detector: UV 205 nm, thể tích tiêm: 20 µL, tốc độ dòng: 1,5 mL/phút, cột C₁₈ (4,6 x 250 mm, 5 µm. Pha động là gradient của hai dung môi: Dung môi A (0,14 g kali dihydrogen phosphat và 0,5 mL acid phosphoric trong vừa đủ 1000 mL nước) và dung môi B (acteonotril), cụ thể như sau: Từ 0 đến 25 phút: dung môi A: 70 → 60 %.

Đánh giá dạng thù hình của HPTR: được xác định thông qua phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) trên thiết bị DSC PT1000 LINSEIS, mẫu phân tích được làm khô bằng khí nito và được làm

nóng với tốc độ gia nhiệt 10°C/phút cho tới điểm nóng chảy.

Tương tác dược chất - tá dược: được xác định thông qua phổ hồng ngoại (FT-IR) trên thiết bị máy quang phổ FT-IR Agilent, với dải bước sóng 4000 - 400 cm⁻¹, độ phân giải 0,4 cm⁻¹.

Độ hòa tan *in vitro*: được tiến hành trên thiết bị thử độ hòa tan Pharmatest DT70 theo phụ lục 11.4 ĐĐVN V với các thông số: thiết bị cánh khuấy tốc độ 100 ± 2 vòng/phút, nhiệt độ môi trường thử: 37°C ± 0,5°C, môi trường hòa tan: 500 mL dung dịch đệm phosphat pH 6,8; 4,5 và 1,2; khối lượng mẫu thử: tương ứng 150 mg bacosid. Tiến hành lấy mẫu ở các thời điểm 0,5; 3; 5; 10; 15; 20; 30; 45; 60; 75; 90 và 120 phút. Lấy 10 mL dịch, lọc qua màng lọc 0,45 µm thu được mẫu phân tích. Bổ sung 10 mL môi trường thử sau mỗi lần lấy mẫu. Hàm lượng bacosid trong mẫu phân tích được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao, theo chuyên luận Bacopa, USP43-NF38. Tỷ lệ hoạt chất bacosid giải phóng tại thời điểm n (phút) được xác định theo công thức: $Q_n (\%) = \frac{m_{\text{bacosid}}(n)}{m_{\text{thử}} \times HL} \times 100000$ (%). Trong đó, $Q_n (\%)$ là tỷ lệ phần trăm bacosid được giải phóng tại thời điểm n (phút); $m_{\text{thử}}$ là khối lượng mẫu thử được đưa vào môi trường hòa tan, HL (%) là hàm lượng bacosid trong mẫu thử, $m_{\text{bacosid}}(n)$ (mg) là khối lượng bacosid được phát hiện trong môi trường hòa tan tại thời điểm n (phút).

Khả năng giảm vị đắng: được đánh giá gián tiếp thông qua tỷ lệ giải phóng tích lũy bacosid trong môi trường pH 6,8. Sau 30 giây đầu hoạt chất không giải phóng xem như đã che vị đắng, % giải phóng tích lũy sau 3 phút và 5 phút càng ít thì khả năng che vị càng tốt [6].

2.4.3. Phương pháp bào chế cốm pha hỗn dịch chứa cao RDB:

Bào chế cốm pha hỗn dịch theo phương pháp tạo hạt ướt. Công thức bào chế gồm: Bột HPTR, saccarose, natri croscarmellose, gôm xanthan, bột hương cam và talc. Nguyên liệu được xay, rây qua cỡ rây 0,25 mm. Tá dược trơn (talc) được rây qua cỡ rây 0,18 mm. Bột kép được trộn trên thiết bị trộn lập phương với tốc độ trộn: 50 vòng/phút, thời gian trộn: 15 phút. Quá trình nhào ẩm được tiến hành trên thiết bị nhào chữ Z với tốc độ nhào: 15 vòng/phút, thời gian: 5 phút, cỡ rây 0,5 mm. Hai thiết bị đều thuộc bộ bào chế đa năng (SHAKTI - Ấn Độ). Hạt được sấy ở nhiệt độ 60°C, sửa kích thước bằng rây 0,5 mm và trộn tá dược trơn để tạo thành cốm pha hỗn dịch.

2.4.4. Phương pháp đánh giá cốm pha hỗn dịch:

Cốm pha hỗn dịch được đánh giá các tiêu chí: tính chất, độ ẩm, độ trơn chảy theo Dược điển Việt Nam V. Độ hòa tan *in vitro* bacosid được tiến hành tương tự phép thử độ hòa tan *in vitro* bacosid từ hệ phân tán rắn cao RDB.

Hỗn dịch sau phân tán cốm pha hỗn dịch: Một lượng tương ứng một đơn vị cốm được phân tán vào 30 mL nước, khuấy đều bằng thìa thủy tinh và để ổn định trong 3 phút. Hỗn dịch sau phân tán được đánh giá các tiêu chí sau: - Độ đồng nhất được xác định bằng cảm quan. - Độ nhớt được xác định bằng thiết bị đo độ nhớt dạng xoay Viscotester 6 R ThermoHaake, sử dụng quả cân RT11, tốc độ xoay 100 rpm, nhiệt độ 25°C, thể tích mẫu 50 mL, thời gian đo 120 giây. - Khả năng phân tán được xác định thông qua độ lệch tỷ lệ chất rắn giữa các phần hỗn dịch thu được sau ly tâm. Chia hỗn dịch thành 05 phần bằng nhau về khối lượng, ly tâm loại dịch lỏng. Phần cặn được sấy ở 60°C đến khối lượng không đổi, xác định %RSD khối lượng cặn giữa các phần. %RSD càng nhỏ, khả năng phân tán càng tốt [7].

Các thí nghiệm được lặp lại 3 lần, kết quả được trình bày dưới dạng tb ± sd.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Kết quả bào chế hệ phân tán rắn cao RDB

3.1.1. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tá dược đến hệ phân tán rắn:

HPTR được bào chế theo công thức đã thiết kế (CT1 - CT8), loại bỏ dung môi bằng phương pháp cô quay áp suất giảm ở nhiệt độ 60°C, áp suất 90 mbar, thời gian làm khô 6 giờ.

Ảnh hưởng của loại tá dược: Nghiên cứu khảo sát trên các công thức CT1 - CT3 (Bảng 1), kết quả cho thấy HPTR thu được tương đối mịn, khô tơi, độ ẩm dưới 5%. Sự khác biệt về khả năng giảm vị đắng được quan sát thông qua % bacosid hòa tan theo thời gian trong môi trường pH 6,8. Trong đó, khi sử dụng chất mang Eudragit L100 (CT1), 1,73% bacosid hòa tan tại thời điểm 0,5 phút, tăng lên đáng kể tại thời điểm 3 phút và 5 phút (lần lượt 10,42% và 28,15%). HPTR sử dụng Eudragit EPO, tại thời điểm 0,5 phút, không ghi nhận sự hòa tan bacosid, % bacosid hòa tan tại 3 phút và 5 phút thấp (lần lượt là 0,17% và 0,50%). HPTR sử dụng Eudragit E100 cho thấy sự giảm độ hòa tan đáng kể nhất

khi không ghi nhận sự hòa tan bacosid tại thời điểm 0,5 phút và 3 phút, tỷ lệ này ở 5 phút chỉ là 0,20%. Từ kết quả này, Eudragit E100 được ghi nhận khả năng giảm vị đắng tốt nhất trong các tá được tham gia khảo sát. Do đó, Eudragit E100 được lựa chọn cho các đánh giá tiếp theo.

Ảnh hưởng của tỷ lệ tá được: Khảo sát ảnh hưởng tỷ lệ Eudragit E100 trên các công thức CT3 - CT8 (Bảng 1), các HPTR thu được có sự khác biệt về khả năng giảm vị đắng. Trong môi trường pH 6,8, độ hòa tan bacosid tăng khi tỷ lệ

Eudragit E100 giảm. Với lượng tỷ lệ tá được/bacosid: 6,5/1 trở lên (CT3 - CT6, Bảng 1), không phát hiện bacosid hòa tan, tỷ lệ giải phóng tại thời điểm 5 phút thấp (< 0,5%). Với lượng Eudragit E100 thấp hơn (CT7 - CT8, Bảng 1), độ hòa tan bacosid từ HPTR tăng rõ rệt, ghi nhận sự hòa tan từ thời điểm 0,5 phút (lần lượt 0,12% và 0,28%) và tăng dần cho tới dừng khảo sát. Từ kết quả này, CT6 với tỷ lệ Eudragit E100/bacosid: 6,5/1 được lựa chọn làm công thức bào chế HPTR chứa cao RDB.

Bảng 1. Công thức HPTR cao RDB và kết quả khảo sát

	Eudragit L100 (g)	Eudragit EPO (g)	Eudragit E100 (g)	Hàm lượng Bacosid (%)	Tỷ lệ giải phóng tích lũy theo thời gian trong môi trường pH 6,8 (n=3, TB ± SD)		
					0,5 phút	3 phút	5 phút
CT1	10,0			5,165	1,73 ± 0,012	10,42 ± 0,183	28,15 ± 2,801
CT2		10,0		5,165	0	0,17 ± 0,002	0,50 ± 0,009
CT3			10,0	5,165	0	0	0,20 ± 0,009
CT4			8,0	5,739	0	0	0,38 ± 0,007
CT5			7,0	6,076	0	0	0,42 ± 0,008
CT6			6,5	6,261	0	0	0,40 ± 0,019
CT7			6,0	6,456	0,12 ± 0,007	1,25 ± 0,013	5,37 ± 0,273
CT8			5,5	6,665	0,28 ± 0,003	2,07 ± 0,029	8,13 ± 0,184
Cao RDB				10,330	2,41 ± 0,013	19,30 ± 1,125	30,10 ± 2,821

Có định các thành phần gồm: cao rau đắng biển: 10 g; sử dụng phương pháp cô quay áp suất giảm để loại bỏ dung môi, kích thước tiểu phân HPTR < 0,25 mm.

3.1.2. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của thông số quy trình đến hệ phân tán rắn:

Dựa vào công thức CT6, tiến hành bào chế HPTR với sự thay đổi một số thông số kỹ thuật (CT6.1 - CT6.7)

Ảnh hưởng của phương pháp loại dung môi: Thay đổi phương pháp loại dung môi: sấy phun (CT6.1), sấy tĩnh (CT6.2) và cô quay áp suất giảm (CT6.3). Thông số kỹ thuật của phương pháp và kết quả đánh giá được trình bày ở Bảng 2. Phương pháp sấy phun (CT6.1) cho HPTR ở dạng bột rất mịn, tuy nhiên vị đắng, độ hòa tan tại

thời điểm 0,5 phút đã đạt 12,6%, cao hơn so với cao RDB nguyên liệu. Phương pháp sấy tĩnh (CT6.2) và cô quay áp suất giảm (CT6.3) cho hiệu suất cao (> 95%), không quan sát thấy bacosid hòa tan trong 3 phút, % hòa tan tại thời điểm 5 phút thấp (< 0,2%). Tuy nhiên phương pháp cô quay áp suất giảm có ưu điểm hơn khi xét đến tiêu chí an toàn và khả năng thu hồi dung môi, đặc biệt là khi sử dụng ethanol 96%. Từ đó, phương pháp cô quay áp suất giảm được lựa chọn để loại dung môi trong bào chế HPTR cao RDB.

Bảng 2. Ảnh hưởng của phương pháp loại dung môi đến hệ phân tán rắn (n=3)

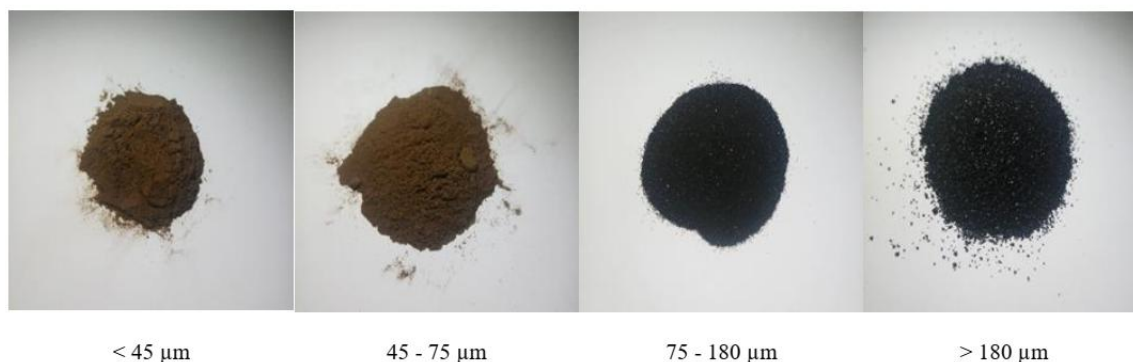
Tiêu chí đánh giá		CT6.1	CT6.2	CT6.3	Cao RDB
Thao tác		Nhiệt độ khí vào 80°C. Tốc độ hút dịch: 2 mL/phút. Aspirator: 85%	Nhiệt độ: 50°C.	Nhiệt độ: 60°C Áp suất: 90 mbar	
Cảm quan		Bột màu nâu, rất mịn, vị đắng	Bột màu nâu, mịn, không đắng	Bột màu nâu, mịn, không đắng	Bột màu nâu, mịn, rất đắng
Độ ẩm (%)		3,782 ± 0,008	3,995 ± 0,012	3,442 ± 0,015	3,782 ± 0,012
Tỷ lệ giải phóng tích lũy (%)	0,5 phút	12,6 ± 0,131	-	-	2,41 ± 0,013
	3 phút	13,4 ± 0,384	-	-	19,30 ± 1,125
	5 phút	18,9 ± 0,259	0,18 ± 0,006	0,15 ± 0,009	30,10 ± 2,821

Ảnh hưởng của kích thước tiểu phân: Khối rắn thu được sau giai đoạn loại dung môi bằng phương pháp cô quay áp suất giảm được xay, phân đoạn kích thước bằng rây với dải kích thước: 45 μm , 75 μm , 180 μm , xác định tỷ lệ (kl/kl) mỗi phân đoạn và đánh giá ảnh hưởng của KTCP đến khả năng giảm vị đắng. Từ kết quả (Bảng 3), KTCP càng giảm, % hòa tan bacosid tại các thời điểm khảo sát càng lớn, do đó, khả năng che vị đắng càng giảm. Ở phân đoạn KTCP bé nhất trong khảo sát (< 0,45 μm , CT6.4), tỷ lệ giải phóng tích lũy của bacosid đã đạt 0,91% tại thời điểm 0,5 phút và đạt 1,95% tại thời điểm 5 phút.

Kết quả này tương đồng với đánh giá cảm quan có vị đắng nhẹ của phân đoạn. Ở phân đoạn kích thước lớn hơn (45 - 75 μm , CT6.5), độ hòa tan *in vitro* đã giảm hơn đáng kể. Trong 0,5 phút, không phát hiện bacosid hòa tan. Tại thời điểm 5 phút, tỷ lệ giải phóng tích lũy mới chỉ đạt 1,26%. Ở hai phân đoạn kích thước lớn nhất trong khảo sát (75 - 180 μm và > 180 μm , tương ứng CT6.6 và CT 6.7), không phát hiện bacosid được giải phóng trong thời gian khảo sát. Với mục tiêu ứng dụng HPTR cao RDB trong dạng bào chế cốm pha hỗn dịch, CT6.6 thể hiện khả năng giảm vị đắng và kích thước phù hợp được lựa chọn.

Bảng 3. Ảnh hưởng của kích thước tiểu phân đến hệ phân tán rắn (n=3)

Tiêu chí đánh giá		CT6.4 < 45 μm	CT6.5 45 - 75 μm	CT6.6 75 - 180 μm	CT6.7 > 180 μm
Cảm quan		Bột màu nâu, mịn, vị đắng nhẹ	Bột màu nâu, mịn, không đắng	Bột màu đen, mịn, không đắng	Bột màu đen, mịn, không đắng
Tỷ lệ giải phóng tích lũy trong môi trường pH 6,8 (%)	0,5 phút	0,91 $\pm$ 0,007	-	-	-
	3 phút	1,10 $\pm$ 0,009	0,68 $\pm$ 0,009	-	-
	5 phút	1,95 $\pm$ 0,007	1,26 $\pm$ 0,010	-	-



Hình 1. Phân đoạn kích thước tiểu phân hệ phân tán rắn chứa cao RDB

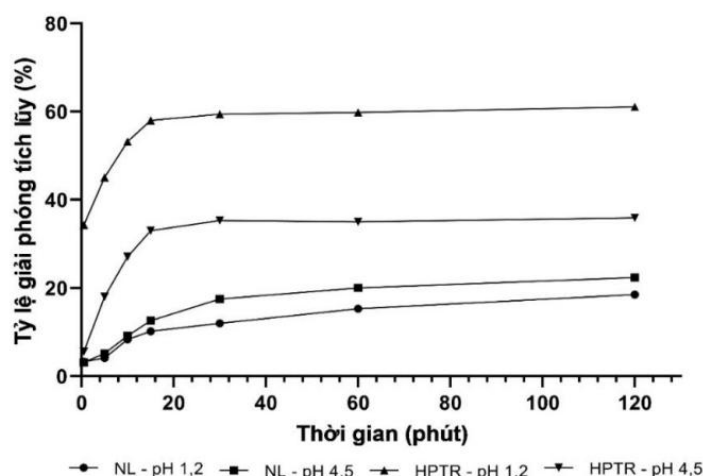
3.1.3. Kết quả đánh giá một số đặc tính của hệ phân tán rắn cao RDB:

Độ hòa tan: Độ hòa tan của bacosid từ HPTR được đánh giá trong môi trường pH 1,2 và pH 4,5, kết quả được thể hiện ở Bảng 4 và Hình 2. Trong môi trường khảo sát, quan sát thấy sự cải thiện đáng kể về độ hòa tan bacosid từ HPTR so với nguyên liệu ban đầu. % hòa tan bacosid từ HPTR ở pH 1,2 và pH 4,5 lần lượt đạt 53,21% và

27,14% tại thời điểm 10 phút; đạt mức cao nhất lần lượt là 61,10% và 35,94% tại thời điểm 120 phút. Trong khi đó % hòa tan bacosid cao nhất từ nguyên liệu ban đầu chỉ đạt 18,54% ở pH 1,2 và 22,48% ở pH 4,5. Dữ liệu độ hòa tan của bacosid từ hệ HPTR cho thấy, việc giảm vị đắng không làm giảm mà thậm chí có thể cải thiện sinh khả dụng của hoạt chất bacosid trong đường tiêu hóa.

Bảng 4. Kết quả đánh giá độ hòa tan *in vitro* của bacosid ở pH 1,2 và pH 4,5 (n=3)

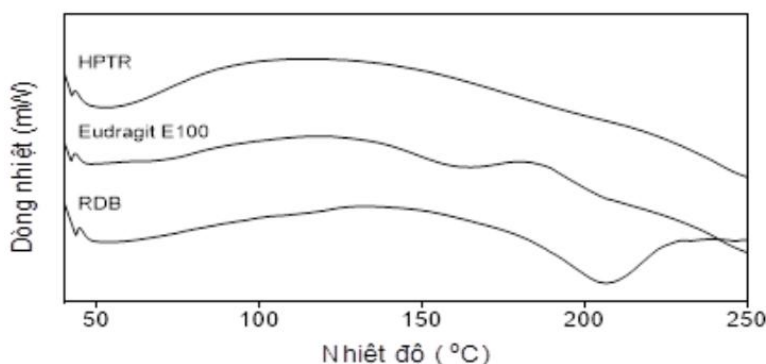
Mẫu đánh giá		Nguyên liệu		HPTR	
		pH 1,2	pH 4,5	pH 1,2	pH 4,5
Tỷ lệ giải phóng tích lũy theo thời gian (%) (n=3, TB ± SD)	0,5 phút	3,28 ± 0,02	3,11 ± 0,01	34,30 ± 1,17	5,59 ± 0,34
	5 phút	4,15 ± 0,21	5,18 ± 0,18	45,18 ± 2,73	18,05 ± 1,16
	10 phút	8,37 ± 0,72	9,13 ± 0,63	53,21 ± 3,52	27,14 ± 2,19
	15 phút	10,20 ± 0,91	12,66 ± 0,78	58,03 ± 2,45	33,03 ± 1,17
	30 phút	12,06 ± 0,84	17,52 ± 0,97	59,47 ± 4,02	35,38 ± 2,14
	60 phút	15,38 ± 0,77	20,09 ± 1,08	59,85 ± 2,82	35,06 ± 1,74
	120 phút	18,54 ± 1,03	22,48 ± 1,82	61,10 ± 3,06	35,94 ± 1,81



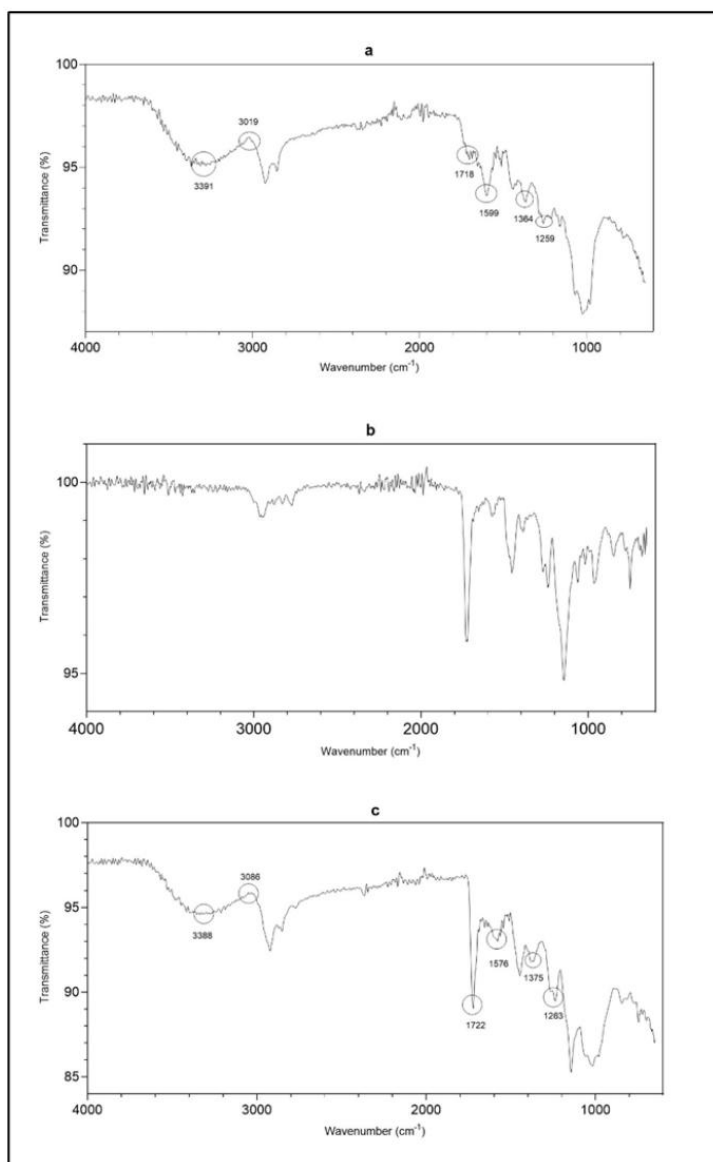
Hình 2. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan *in vitro* của bacosid ở môi trường pH 1,2 và pH 4,5 (n=3)
 Chú thích: NL: cao rau đắng biển nguyên liệu HPTR: hệ phân tán rắn cao rau đắng biển.

Đánh giá dạng thù hình của HPTR: Kết quả phân tích nhiệt vi sai được thể hiện ở Hình 3. Sự thay đổi đỉnh thu nhiệt và điểm nóng chảy đã được quan sát thấy giữa các thành phần với HPTR. Đỉnh thu nhiệt của Eudragit E100 tại

182°C, và điểm chảy của cao RDB nguyên liệu tại 207°C không được quan sát thấy trên đường phân tích nhiệt vi sai của HPTR. Kết quả này thể hiện sự thay đổi trạng thái vật lý từ dạng tinh thể sang trạng thái vô định hình của HPTR.



Hình 3. Kết quả phân tích nhiệt vi sai
 Chú thích: RDB: cao rau đắng biển nguyên liệu HPTR: hệ phân tán rắn cao rau đắng biển



Hình 4. Kết quả phổ FT-IR

Chú thích: a. Cao rau đắng biển b. Eudragit E100 c. HPTR cao rau đắng biển

Tương tác dược chất - tá dược: Tương tác tá dược - dược chất được đánh giá thông qua quang phổ hồng ngoại. Mẫu đánh giá gồm: dược chất (cao RDB nguyên liệu), tá dược (eudragit E100) và HPTR. Phổ IR của cao RDB thể hiện các dải và đỉnh phân tử điển hình: 3391 - 3019 cm^{-1} (O-H), 1718 cm^{-1} (C=O), 1599 cm^{-1} (C=C), 1364 cm^{-1} (C-OH) và 1259 cm^{-1} (C-O-C) (Hình 4a). Phổ IR của eudragit E100 thể hiện 1 đỉnh pic ở bước sóng 1729 cm^{-1} và 1 dải gồm nhiều pic độc lập từ 1450 - 800 cm^{-1} (Hình 4b). Phổ IR của HPTR rắn

(Hình 4c) cho thấy sự dịch chuyển nhẹ của một số đỉnh hấp thụ so với phổ IR của cao RDB. Sự dịch chuyển này có thể bắt nguồn từ các tương tác yếu, chẳng hạn như liên kết hydro, hoặc do sai số nhỏ giữa các lần đo. Từ đó, sự tương tác tá dược - dược chất đáng kể trong quá trình bào chế HPTR chứa cao RDB và eudragit E100 chưa được ghi nhận.

3.2. Ứng dụng bào chế cốm pha hỗn dịch chứa hệ phân tán rắn cao RDB

Dựa vào kết quả nghiên cứu HPTR, lựa

chọn CT6.6 làm nguyên liệu bào chế cốm pha hỗn dịch. Tiến hành trộn bột kép 410 (g) HPTR cao RDB với 980 (g) saccarose, 50 (g) natri crosscarmellose, 30 (g) gôm xanthan, 30 (g) bột hương cam trên thiết bị trộn lập phương. Khối bột kép được chuyển sang thiết bị nhào

chữ Z, nhào ẩm với 40 mL dung dịch PVP K30 10% trong nước. Chuyển khối ẩm sang bộ phận xát hạt, cỡ rây 0,5 mm tạo hạt. Cốm ẩm được sấy ở 60°C trong 8 giờ, sửa hạt bằng rây 0,5 mm và trộn 30 (g) talc để thu được cốm thành phẩm.

Bảng 5. Kết quả đánh giá đặc tính cốm pha hỗn dịch chứa hệ phân tán rắn cao RDB

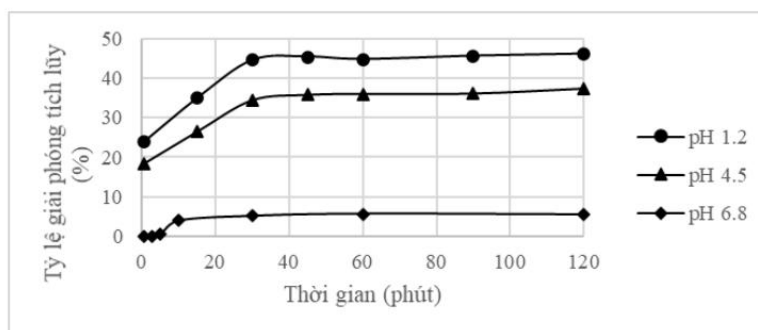
Tiêu chí	Kết quả đánh giá
Tính chất	Màu đen, hạt đều, vị ngọt
Hàm ẩm (%)	3,765 ± 0,007
Tỷ lệ hạt > 0,25 mm (%)	90,2 ± 1,25
Chỉ số Carr (%)	8,0 ± 0,14
Hàm lượng Bacosid	1,67 ± 0,07
Hình thức hỗn dịch sau 3 phút phân tán	Đồng nhất, nhót
Khả năng phân tán của hỗn dịch (%) (n=5)	2,18 ± 0,05

Cốm thu được có màu đen, hạt đều, vị ngọt, đạt yêu cầu chất lượng đối với dạng cốm thuốc

theo ĐVNN V. Hỗn dịch sau phân tán đồng nhất, nhót, có khả năng phân tán tốt (Bảng 5).

Bảng 6. Kết quả đánh giá độ hòa tan *in vitro* bacosid từ cốm pha hỗn dịch cao RDB

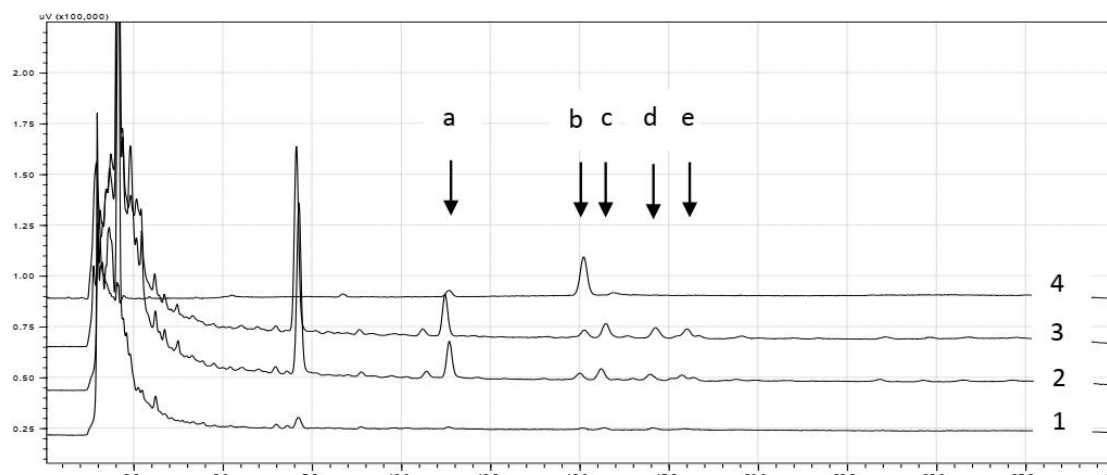
PH 1,2		pH 4,5		pH 6,8	
Thời gian (phút)	Tỷ lệ giải phóng tích lũy (%)	Thời gian (phút)	Tỷ lệ giải phóng tích lũy (%)	Thời gian (phút)	Tỷ lệ giải phóng tích lũy (%)
0,5	23,92 ± 0,15	0,5	18,40 ± 0,92	0,5	-
15	35,00 ± 0,11	15	26,51 ± 0,17	3	-
30	44,59 ± 0,48	30	34,46 ± 0,28	5	0,44 ± 0,02
45	45,43 ± 0,62	45	35,79 ± 0,71	10	3,91 ± 0,10
60	44,80 ± 0,37	60	36,06 ± 0,53	30	5,09 ± 0,12
90	45,64 ± 0,44	90	36,15 ± 0,42	60	5,63 ± 0,09
120	46,17 ± 0,48	120	37,38 ± 0,36	120	5,47 ± 0,14



Hình 5. Đồ thị biểu diễn độ hòa tan *in vitro* của bacosid từ cốm pha hỗn dịch chứa cao RDB ở pH 1,2, pH 4,5 và pH 6,8 (n=3)

Phương pháp bào chế cốm pha hỗn dịch có ảnh hưởng đến độ hòa tan *in vitro* bacosid. Ở pH 6,8, không quan sát thấy bacosid được giải phóng trong 3 phút đầu từ cốm pha hỗn dịch, cho thấy khả năng giảm vị đắng của HPTR vẫn được duy trì. Ở pH 1,2 và 4,5, độ hòa tan của bacosid từ cốm (lần lượt đạt 46,17% và 37,38% sau 120 phút) thấp hơn so với cao RDB đã giảm vị đắng (lần lượt đạt 61,10% và 35,94% sau 120 phút),

nhưng cao hơn so với nguyên liệu ban đầu (lần lượt đạt 18,54% và 22,48% sau 120 phút). Từ kết quả này, sinh khả dụng bacosid từ cốm pha hỗn dịch có khả năng cao hơn so với bacosid từ cao RDB ban đầu, nhờ sự cải thiện độ hòa tan ở môi trường dạ dày và tá tràng trước khi đến vùng hấp thu tối ưu. Nói cách khác, quá trình giảm vị đắng không làm ảnh hưởng bất lợi đến hấp thu bacosid tại đường tiêu hóa.



Hình 6. Sắc ký đồ mẫu phân tích trong đánh giá độ hòa tan *in vitro* của bacosid từ cốm pha hỗn dịch tại thời điểm 3 phút
 Chú thích: (1) pH 1,2 (2) pH 4,5 (3) pH 6,8
 (a) Bacopasid I (b) Bacosid A3 (c) Bacopasid II (d) Bacopasid X (e) Bacopasaponin C

4. Kết luận

Nghiên cứu đã xây dựng thành công hệ phân tán rắn (HPTR) chứa cao RDB bằng phương pháp bốc hơi dung môi với tá dược Eudragit E100, trong đó tỷ lệ Eudragit E100/bacosid là 6,5/1. Hệ phân tán rắn thu được cho thấy hiệu quả giảm vị đắng rõ rệt, không giải phóng bacosid trong 3 phút đầu tại pH 6,8 - thời gian tương ứng với thời gian lưu của thuốc trong khoang miệng, đồng thời duy trì độ hòa tan thấp (<0,5%) sau 5 phút. Kết quả phân tích DSC và phổ FT-IR xác nhận sự chuyển đổi trạng thái vật lý của hoạt chất sang dạng vô định hình và không ghi nhận tương tác hóa học đáng kể giữa tá dược và dược chất.

Ứng dụng HPTR vào bào chế cốm pha hỗn dịch đã tạo ra chế phẩm có mùi vị dễ chịu, đạt tiêu chuẩn về chất lượng dược liệu theo Dược

điển Việt Nam V, hỗn dịch sau phân tán đồng nhất, có độ nhớt và khả năng phân tán tốt. Đặc biệt, phép thử độ hòa tan bacosid từ cốm pha hỗn dịch cho thấy độ hòa tan bacosid tăng rõ rệt tại pH 1,2 và 4,5 so với nguyên liệu ban đầu, từ đó có thể cải thiện sinh khả dụng của hoạt chất này. Trong khi đó, khả năng giảm vị đắng của HPTR trong cốm pha hỗn dịch vẫn được đảm bảo thông qua độ hòa tan tại pH 6,8.

Như vậy, hệ phân tán rắn với chất mang Eudragit E100 không chỉ mang lại hiệu quả che vị đắng tốt, mà còn góp phần cải thiện độ hòa tan bacosid tại vùng pH thuận lợi cho hấp thu, đồng thời mở ra hướng phát triển các dạng thuốc dùng đường uống phù hợp hơn cho các đối tượng đặc biệt như trẻ em hoặc người cao tuổi.

Tài liệu tham khảo

- Gohil K. J. và Patel J. A. (2010), A review on *Bacopa monniera*: Current research and future prospects, *International Journal of Green Pharmacy*, 4(2).
- Đỗ H. B., Đặng Q. C., Bùi X. C., Nguyễn T. D., Đỗ T. Đ., Phạm V. H., Vũ N. L., Phạm D. M., Phạm K. M., Đoàn T. N., Nguyễn T., Trần T. (2006), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, NXB Khoa học và Kỹ thuật, tập 2, 668-670.
- Thakkar V. T., Deshmukh A., Hingorani L., Juneja P., Baldaniya L., Patel A., Pandya T., Gohel M. (2017), Development and optimization of dispersible tablet of *Bacopa monnieri* with improved functionality for memory enhancement, *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 9(3), 208.
- Yin R. F., Xiong K., Wen S. M., Song Z. M., Xu F. (2016), A simple LC-ESI-MS/MS method for quantification of bacopasid I in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study, *Journal of Chromatography B*, 1027, 103-109.
- United States Pharmacopeia (2019), Vol. Powdered Bacopa.
- Gittings S., Turnbull N., Roberts C. J., Gershkovich P. (2014), Dissolution methodology for taste masked oral dosage forms, *Journal of Controlled Release*, 173, 32-42.
- Bộ Y tế (2006), *Kỹ thuật bào chế và sinh dược học các dạng thuốc tập 1*, NXB Y học, 286.