

DOI: 10.58490/ctump.2025i91.4252

**NGHIÊN CỨU BẢO CHẾ VÀ ĐÁNH GIÁ HỆ VI TỤ NHỮ (SMEDDS)
CHỨA OLMESARTAN MEDOXOMIL****Trần Tuấn Khải, Nguyễn Trung Trường Khanh, Lê Hậu, Huỳnh Trúc Thanh Ngọc***

Trường Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

*Email tác giả liên hệ: httngoc@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 24/8/2025

Ngày phản biện: 13/9/2025

Ngày duyệt đăng: 25/9/2025

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Olmesartan medoxomil (OLM) ít tan trong nước, hạn chế hòa tan và có thể góp phần làm sinh khả dụng đường uống thấp. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xây dựng và đánh giá hệ vi tụ nhũ (SMEDDS) nhằm tăng độ tan và cải thiện khả năng hấp thu cho OLM. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Khảo sát độ tan, khả năng nhũ hóa nhằm lựa chọn pha dầu, chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt. Xây dựng giản đồ pha và khảo sát khả năng tải OLM của các công thức tiềm năng (1-3% kl/kl). Phân tích kích thước tiểu phân, chỉ số đa phân tán, thế zeta, độ bền nhiệt động, XRD và khả năng giải phóng hoạt chất trong hệ mô phỏng đường tiêu hóa (GISS). **Kết quả:** Công thức A5/B1 từ hệ ba pha SMEDDS Capryol 90-Croduret 40-Transcutol HP tải được 2% OLM (kl/kl), tụ nhũ hóa nhanh, tạo tiểu phân kích thước trung bình 14-17 nm, PDI < 0,1, trị tuyệt đối thế zeta khoảng 10 mV. Hệ SMEDDS bền về mặt nhiệt động, XRD không thấy dấu hiệu tái kết tinh OLM ở điều kiện khảo sát. Trong GISS, hệ SMEDDS giải phóng 80% hoạt chất sau 10 phút và 100% sau 50 phút, duy trì đến cuối thử nghiệm, vượt trội so với nguyên liệu và thuốc đối chiếu. **Kết luận:** Hệ SMEDDS chứa OLM tạo vi nhũ tương với kích thước tiểu phân nano, PDI thấp, cải thiện độ hòa tan và đặc tính giải phóng OLM trong môi trường mô phỏng đường tiêu hóa. Kết quả tạo cơ sở cho nghiên cứu tối ưu hóa tiếp theo.

Từ khóa: Olmesartan medoxomil, SMEDDS, giản đồ pha.

ABSTRACT**DEVELOPMENT AND EVALUATION OF AN OLMESARTAN
MEDOXOMIL-LOADED SELF-MICROEMULSIFYING DRUG
DELIVERY SYSTEM (SMEDDS)****Tran Tuan Khai, Nguyen Trung Truong Khanh, Le Hau, Huynh Truc Thanh Ngoc***

School of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

Background: Olmesartan medoxomil (OLM) is poorly water-soluble, which can limit dissolution and contribute to low oral bioavailability. **Objectives:** To develop and evaluate a self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) to enhance OLM solubility and oral absorption. **Materials and methods:** Solubility and self-emulsification were screened to select the oil phase, surfactant, and co-surfactant. Pseudo-ternary phase diagrams were constructed and OLM loading of candidate formulas (1-3% w/w) was assessed. Selected systems were characterized for particle size, polydispersity index (PDI), zeta potential, thermodynamic stability, X-ray diffraction (XRD), and drug release in a gastrointestinal simulation system (GISS). **Results:** The A5/B1 SMEDDS (Capryol 90-Croduret 40-Transcutol HP) achieved 2% w/w OLM loading, rapidly self-emulsified, and produced particles of 14–17 nm with PDI < 0.1 and zeta potential of 10 mV. The system was thermodynamically stable with no OLM recrystallization detected from XRD in the test condition. In GISS, it released 80% of OLM after 10 min and 100% after 50 min, maintained till the end of the

test, outperforming the raw drug and a reference product. **Conclusions:** The OLM-loaded SMEDDS forms a nano-sized emulsified system with low PDI and improves OLM solubility and in vitro release in simulated gastrointestinal media, providing a basis for further formulation optimization.

Keywords: Olmesartan medoxomil, SMEDDS, ternary phase diagram.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

OLM là một thuốc chẹn thụ thể angiotensin II chủ yếu dùng điều trị tăng huyết áp mãn tính. OLM hầu như không tan trong nước, với độ tan thấp 0,00742 mg/mL, hạn chế về hòa tan và có thể góp phần làm sinh khả dụng đường uống thấp [1].

Hệ vi tự nhũ (Self Micro-Emulsifying Drug Delivery System - SMEDDS) là một hỗn hợp của pha dầu, chất diện hoạt (CDH) và chất đồng diện hoạt (CDDH). Khi bào chế các thuốc uống kém tan trong nước ở dạng SMEDDS, sinh khả dụng đường uống của chúng thường được cải thiện, giảm tác dụng phụ cũng như sự kích ứng đường tiêu hóa do thuốc được phân tán nhanh chóng và đồng đều [2], [3]. Một số nghiên cứu cho thấy SMEDDS chứa OLM có thể cải thiện các chỉ tiêu liên quan đến hấp thu/sinh khả dụng so với dạng thông thường, dù tỉ lệ tải OLM còn hạn chế [4]. Do đó đề tài được tiến hành với mục tiêu: 1 Xây dựng công thức SMEDDS nền và 2 Khảo sát tỉ lệ tải cùng đặc tính lý hóa của công thức SMEDDS tối ưu chứa OLM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

OLM được cấp bởi ZHEJIANG, Trung Quốc. Captex 200P, Captex 355 và Capmul mua từ Abitec, Mỹ. Capryol 90, Labrafac PG, Labrafac lipophile WL 1349, Peceol, Labrasol, Lauroglycol 90, Transcutol HP đến từ Gattefossé. Croduret 40 được tặng bởi Develing, Việt Nam. Nước cất (NC) và các chất khác theo chuẩn phân tích hoặc được dụng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Khảo sát độ tan của OLM trong các tá dược:** Lượng dư OLM được cho vào 1 mL tá dược cần khảo sát, vortex trong 60 phút, siêu âm ở 45 °C, 15 phút. Sau 1 giờ, ly tâm ở 10000 vòng/phút, 15 phút, lọc qua màng PTFE 0,45 µm và pha loãng bằng methanol. Định lượng bằng đo quang UV-Vis $\lambda_{\max}=257$ nm.

- **Khảo sát khả năng nhũ hóa của các tá dược:** Khả năng nhũ hóa pha dầu của CDH và CDDH được khảo sát theo Diệp Thị Diễm Quỳnh và cộng sự [5].

- **Xây dựng giản đồ pha:** Tạo các hỗn hợp pha dầu, CDH và CDDH, tỉ lệ mỗi thành phần từ 10% đến 80% (kl/kl), pha loãng 100 lần với NC. Đánh giá cảm quan nhũ tương tạo thành sau 30 phút.

- **Sàng lọc công thức SMEDDS nền tiềm năng:** Chọn các công thức tạo vi nhũ tương trong suốt hoặc trong suốt có ánh xanh, đánh giá độ bền nhiệt động, độ bền trong các pH, kích thước hạt và đo chỉ số đa phân tán.

- **Khảo sát khả năng tải OLM của các SMEDDS nền:** Thêm vào 1,5 g mỗi công thức SMEDDS được chọn lượng OLM ứng với tỉ lệ 1, 2 và 3% (kl/kl), khuấy 700 vòng/phút, 120 phút và siêu âm 15 phút. Ly tâm hỗn hợp 10000 vòng/phút, 15 phút, loại công thức bị tủa/tách pha. Các công thức không quan sát thấy tủa hoặc tách pha sau ly tâm (10000 vòng/phút, 15 phút) được giữ ổn định ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, pha loãng 100 lần với NC, quan sát cảm quan sau 8 giờ.

- Các chỉ tiêu đánh giá SMEDDS

Cảm quan: Pha loãng các SMEDDS 100 lần với NC, nhận xét cảm quan (A: Trong suốt đồng nhất; B: Trong ánh xanh; C: Mờ ánh xanh; D: Đục ánh xanh; E: Rất đục).

Độ bền nhiệt động: Ly tâm - pha loãng SMEDDS 100 lần với NC, ly tâm 10000 vòng/phút, 15 phút; Chu kỳ nóng - lạnh: Đặt SMEDDS 6 giờ tại 4°C, 6 giờ tại nhiệt độ phòng, lặp lại 6 chu kỳ. Ly tâm 12000 vòng/phút, 10 phút. Chu kỳ đông - rã đông: Đặt SMEDDS 6 giờ trong điều kiện đông lạnh, 6 giờ rã đông, lặp lại 6 chu kỳ. Sau 6 chu kỳ, ly tâm mẫu 12000 vòng/phút trong 10 phút, nhận xét cảm quan như trên; Ảnh hưởng của pH: pha loãng các SMEDDS 100 lần trong pH 1,2, pH 4,5, pH 6,8 và pH 7,4 và nhận xét cảm quan.

Kích thước tiểu phân trung bình (KTTP TB) và chỉ số đa phân tán (PDI): pha loãng SMEDDS 100 lần với NC và đo trên máy Zetasizer Nano ZSP.

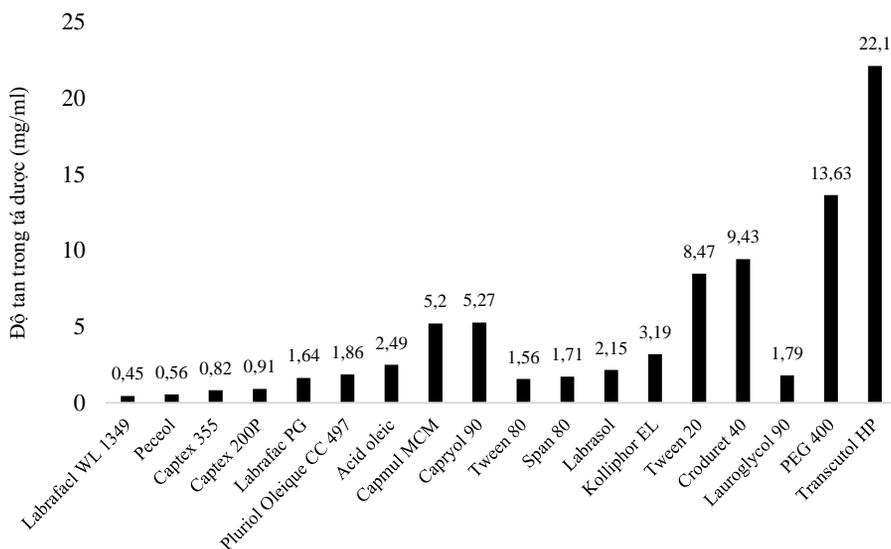
Khả năng giải phóng hoạt chất trong môi trường mô phỏng đường tiêu hóa GISS (gastro-intestinal simulation system) được thực hiện tương tự Schellekens và cộng sự [6].

Nhiều xạ tia X (XRD) SMEDDS được đo 1 tuần sau khi bào chế bằng máy Bruker D2 Phaser (Billerica, USA), 2θ 5–60°, bước nhảy 0,025°, 0,5 giây mỗi bước.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Sàng lọc tá dược và xây dựng các công thức SMEDDS nền tiềm năng

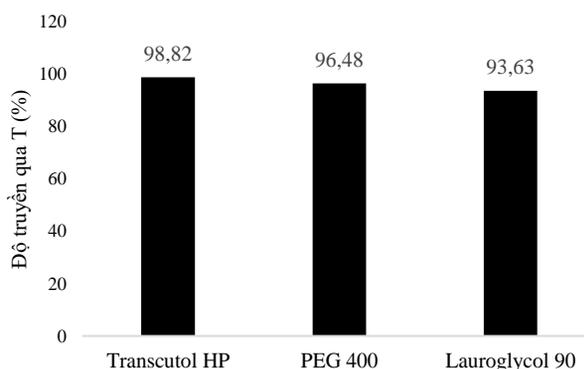
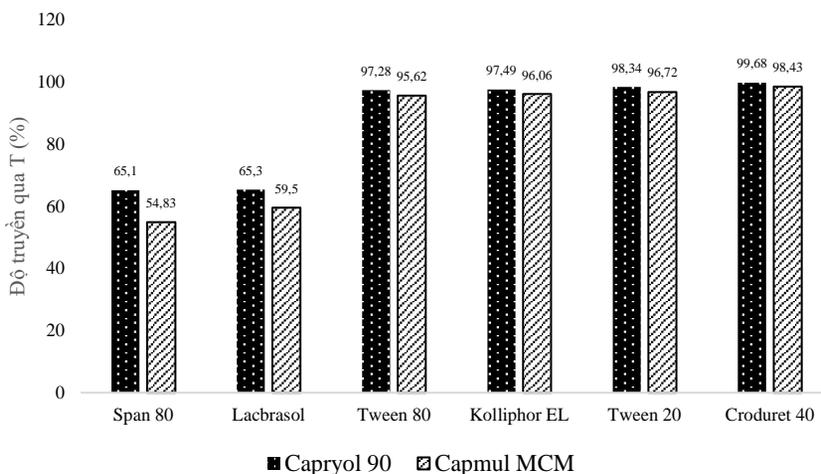
3.1.1. Khảo sát độ tan của OLM trong tá dược



Biểu đồ 1. Độ tan của OLM trong các tá dược khảo sát (n=3).

Nhận xét: Với pha dầu, Capryol 90 và Capmul MCM cho khả năng hòa tan OLM tốt nhất. Với nhóm CDH, OLM tan tốt nhất trong Croduret 40 và Tween 20. Với nhóm CDDH, OLM tan tốt nhất trong Transcutol HP và PEG 400.

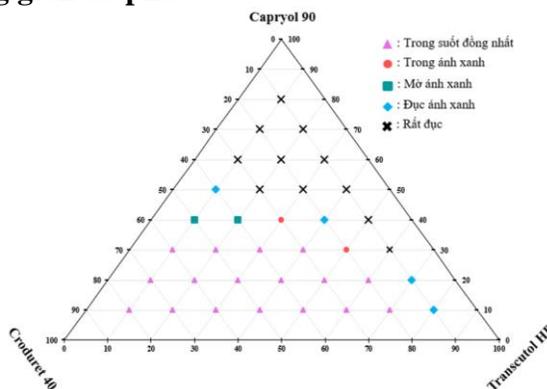
3.1.2. Khảo sát khả năng nhũ hóa



Biểu đồ 2. Khả năng nhũ hóa pha dầu của CDH và CDDH (n=3).

Nhận xét: Capryol 90 - Croduret 40 cho độ truyền qua cao nhất (99,68%), được chọn để khảo sát chất đồng diện hoạt. Transcutol HP cho độ truyền qua cao nhất với Capryol 90 - Croduret 40, do đó chọn hỗn hợp này làm cơ sở xây dựng hệ SMEDDS chứa OLM.

3.1.3. Xây dựng giản đồ pha



Hình 1. Giản đồ pha cho hỗn hợp Capryol 90, Croduret 40 và Transcutol HP.

Nhận xét: Các công thức nằm trong vùng tạo vi nhũ tương trong suốt đồng nhất và vi nhũ tương có ánh xanh được chọn cho các thử nghiệm tiếp theo.

3.1.4. Đánh giá các công thức SMEDDS nền tiềm năng

Bảng 1. Đánh giá tính chất các công thức SMEDDS (✓ Mẫu đạt, ✗ Mẫu không đạt)

Công thức	Độ bền nhiệt động	Độ bền trong các pH 1,2; 4,5; 6,8 và 7,4	KTTP TB (n=3)	PDI (n=3)
A1 (10:20:70)	✓	✓	19,96 ± 0,23	0,11 ± 0,03
A2 (10:30:60)	✓	✓	19,13 ± 0,10	0,09 ± 0,01
A3 (10:40:50)	✓	✓	19,09 ± 0,24	0,13 ± 0,02
A4 (10:50:40)	✓	✓	19,32 ± 0,07	0,15 ± 0,01
A5 (10:60:30)	✓	✓	19,94 ± 0,07	0,08 ± 0,01
A6 (10:70:20)	✓	✓	18,83 ± 0,08	0,12 ± 0,01
A7 (10:80:10)	✓	✓	18,53 ± 0,06	0,20 ± 0,02
A8 (20:20:60)	✓	✓	27,41 ± 0,06	0,06 ± 0,06
A9 (20:30:50)	✓	✓	25,56 ± 0,09	0,07 ± 0,04
A10 (20:40:40)	✓	✓	22,93 ± 0,10	0,20 ± 0,11
A11 (20:50:30)	✓	✓	21,96 ± 0,10	0,09 ± 0,01
A12 (20:60:20)	✓	✓	19,05 ± 0,08	0,08 ± 0,01
A13 (20:70:10)	✓	✓	18,96 ± 0,09	0,08 ± 0,01
A14 (30:30:40)	✓	✓	25,56 ± 0,05	0,13 ± 0,09
A15 (30:40:30)	✓	✓	24,74 ± 0,22	0,04 ± 0,01
A16 (30:50:20)	✓	✓	25,93 ± 0,13	0,26 ± 0,01
A17 (30:60:10)	✓	✓	32,12 ± 0,07	0,28 ± 0,01
A18 (40:40:20)	✓	✓	31,93 ± 0,13	0,43 ± 0,01
A19 (40:50:10)	✓	✓	32,12 ± 0,07	0,45 ± 0,01

Nhận xét: Các công thức A1 – A17 SMEDDS đạt các chỉ tiêu độ bền nhiệt động và trong các pH, KTTP TB phù hợp và PDI nhỏ. A18 - A19 bị loại do dải phân bố kích thước có đỉnh thứ 2 có kích thước lớn hơn 200nm.

3.2. Khảo sát và đánh giá công thức SMEDDS chứa OLM

3.2.1. Khả năng tải OLM trong công thức SMEDDS nền

Bảng 2. Khả năng tải OLM trong công thức SMEDDS nền (✓ Mẫu đạt, ✗ Mẫu không đạt)

Công thức	Tỉ lệ tải OLM (% kl/kl)								
	1%			2%			3%		
	Ly tâm	0h	8h	Ly tâm	0h	8h	Ly tâm	0h	8h
A1 (10:20:70)	✓	A	A	✗					
A2 (10:30:60)	✓	A	A	✗					
A3 (10:40:50)	✓	A	A	✗					
A4 (10:50:40)	✓	A	A	✗					
A5 (10:60:30)	✓	A	A	✓	A	A	✗		
A6 (10:70:20)	✗								
A7 (10:80:10)	✗								
A8 (20:20:60)	✓	B	B	✗					
A9 (20:30:50)	✓	B	B	✗					
A10 (20:40:40)	✓	A	A	✗					
A11 (20:50:30)	✓	A	A	✗					
A12 (20:60:20)	✗								

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC CẦN THƠ – SỐ 91/2025

Công thức	Tỉ lệ tải OLM (% kl/kl)								
	1%			2%			3%		
	Ly tâm	0h	8h	Ly tâm	0h	8h	Ly tâm	0h	8h
A13 (20:70:10)	✗								
A14 (30:30:40)	✓	B	D						
A15 (30:40:30)	✗								
A16 (30:50:20)	✗								
A17 (30:60:10)	✗								

Nhận xét: Ở 2% OLM, chỉ A5 tạo vi nhũ tương trong suốt sau 8 giờ pha loãng. Ở 3% OLM trong SMEDDDS, không có công thức nào hòa tan hết hoạt chất và đạt thử nghiệm ly tâm. Đề tài tối ưu hóa hơn nữa công thức A5 (10:60:30) nhằm tăng tỉ lệ tải của OLM.

Bảng 3. Khả năng tải OLM trong SMEDDDS nền tối ưu tỉ lệ (✓ Mẫu đạt, ✗ Mẫu không đạt)

Công thức	Tỉ lệ tải olmesartan medoxomil (% kl/kl)					
	2%			2,5%		
	Ly tâm	0h	8h	Ly tâm	0h	8h
A5 (10:60:30)	✓	A	A	✗		
B1 (10:55:35)	✓	A	A	✗		
B2 (12,5:57,5:30)	✗					
B3 (12,5:52,5:35)	✗					

Nhận xét: A5 và B1 có tỉ lệ tải OLM cao nhất, được dùng cho các thử nghiệm sau.

3.2.2. Đánh giá tính chất hệ SMEDDS chứa OLM

Bảng 4. Đánh giá độ bền nhiệt động SMEDDS chứa OLM (✓ Mẫu đạt thử nghiệm, ✗ Mẫu không đạt thử nghiệm)

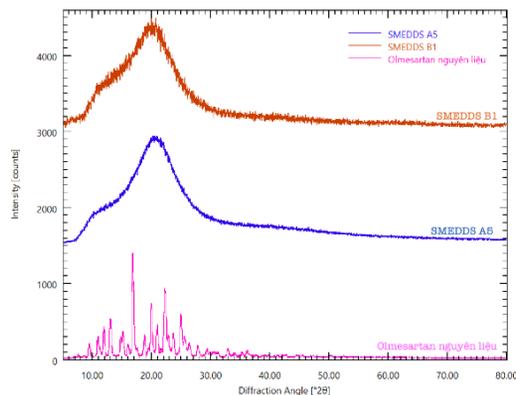
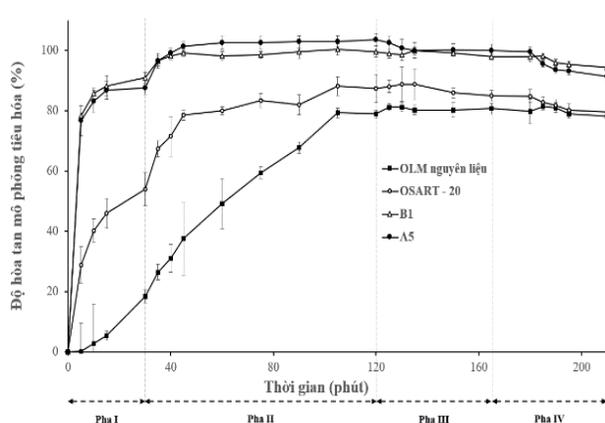
Công thức	Độ bền nhiệt động		Độ trong các môi trường pH				Định lượng
	Nóng – lạnh	Đông – rã đông	1,2	4,5	6,8	7,4	
A5	✓	✓	A	A	A	A	99,21%
B1	✓	✓	A	A	A	A	99,82%

Nhận xét: Hai công thức đạt tất cả thử nghiệm, hàm lượng OLM định lượng gần 100% sau các phép thử và không ghi nhận sự kết tủa hay tách pha. Kết quả XRD (Biểu đồ 3) gợi ý OLM không có hiện tượng tái kết tinh rõ trong SMEDDS ở điều kiện khảo sát.

Bảng 5. Kết quả KTTP, chỉ số đa phân tán và thế zeta các công thức A5 và B1 (n=3)

	B1			A5		
	KTTP TB	PDI	Zeta	KTTP TB	PDI	Zeta
NC	14,49 ± 0,22	0,08 ± 0,08	9,90 ± 0,28	14,48 ± 0,02	0,03 ± 0,02	-11,73 ± 0,34
pH 1,2	15,32 ± 0,09	0,09 ± 0,08		15,40 ± 0,01	0,02 ± 0,01	
pH 4,5	15,81 ± 0,07	0,05 ± 0,05		15,90 ± 0,01	0,03 ± 0,01	
pH 6,8	16,70 ± 0,03	0,03 ± 0,02		16,33 ± 0,01	0,03 ± 0,01	
pH 7,4	16,41 ± 0,01	0,04 ± 0,05		17,40 ± 0,11	0,08 ± 0,04	

Nhận xét: Trong tất các môi trường khác nhau công thức A5 và B1 có KTTP TB (14,49 – 17,40 nm), PDI < 0,1 và trị tuyệt đối thế zeta khoảng 9,62 – 12,07 mV.



Biểu đồ 3. Khả năng giải phóng *in vitro* trong môi trường mô phỏng đường tiêu hóa (n=6) và kết quả XRD của nguyên liệu OLM, công thức SMEDDDS A5 và B1.

Nhận xét: Chỉ 18,40% OLM nguyên liệu được giải phóng tại thời điểm 30 phút cuối pha I. Lượng OLM giải phóng tăng dần và đạt 81,24% ở thời điểm 125 phút (đầu pha III) và duy trì đến cuối pha III, giảm nhẹ đến cuối pha IV đạt 78,12%. Viên đối chiếu OSART-20, giải phóng hoạt chất nhanh và nhiều hơn nhưng vẫn không hoàn toàn. Các công thức SMEDDDS tải OLM (A5 và B1) giải phóng 80% chỉ ngay sau 10 phút thử nghiệm và đạt 100% sau 50 phút, duy trì trong khoảng thời gian dài đến gần cuối thử nghiệm. Kết quả XRD cho thấy OLM nguyên liệu xuất hiện các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng của trạng thái tinh thể. Với mẫu SMEDDDS chứa OLM A5/B1, các đỉnh đặc trưng của OLM không còn quan sát thấy, gợi ý OLM trong hệ SMEDDDS ở trạng thái hòa tan (hoặc lượng tinh thể thấp dưới ngưỡng phát hiện của XRD) lúc đánh giá. Do XRD có ngưỡng phát hiện nhất định, kết quả này chỉ mang tính gợi ý tại thời điểm đánh giá và cần được củng cố bằng nghiên cứu ổn định dài hơn và/hoặc các kỹ thuật bổ trợ (ví dụ DSC) trong các nghiên cứu tiếp theo.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Sàng lọc tá dược và xây dựng các công thức SMEDDDS nền tiềm năng

Hệ SMEDDDS Capryrol 90-Croduret 40-Transcutol HP cho tỉ lệ tải OLM cao nhất và khả năng hình thành vi nhũ tương tốt nhất. Vùng tạo vi nhũ tương rộng (hơn 50% giản đồ pha), chứng tỏ khả năng tạo vi nhũ tương tốt. Đa phần các công thức SMEDDDS nền tạo vi nhũ tương không ghi nhận tủa/tách pha và ít thay đổi về đặc tính hệ (cảm quan và/hoặc KTTT, PDI) khi pha loãng trong các môi trường pH khảo sát.

4.2. Khảo sát và đánh giá công thức SMEDDDS chứa OLM

Các công thức A5 và B1 cho khả năng tải OLM 2% (kl/kl), cao nhất trong các công thức khác ở cùng loại tá dược, đạt yêu cầu tự nhũ hóa nhanh (tạo vi nhũ tương trong suốt/trong có ánh xanh) và độ bền nhiệt động (nóng-lạnh, đông-rã đông, ly tâm). Hệ SMEDDDS OLM A5 và B1 có KTTT TB 14-17 nm, PDI < 0,1 cho thấy đặc tính tạo hệ phân tán nano tốt [7]. KTTT trung bình và PDI của cả hai công thức ít thay đổi giữa các môi trường pH khảo sát. Điều này cho thấy hệ vi nhũ tương tạo thành có tính bền về mặt kích thước tương đối trong điều kiện *in vitro* mô phỏng, giúp duy trì đặc tính phân tán nano khi đi qua các môi trường pH khác nhau. Kết quả XRD hỗ trợ nhận định trong điều kiện khảo

sát, OLM không có xu hướng tái kết tinh rõ trong SMEDDS, là bằng chứng hỗ trợ cho đánh giá ổn định vật lý của hệ bên cạnh các phép thử độ bền nhiệt động và quan sát tua/tách pha.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng được hai công thức SMEDDS OLM dùng Capryol 90 – Croduret 40 – Transcutol HP tự nhũ hóa tạo tiểu phân có KTTT TB dưới 50 nm, PDI < 0,1 và ổn định nhiệt động. Ở tỉ lệ tải 2%, SMEDDS cải thiện rõ rệt độ hòa tan của OLM và duy trì lượng OLM giải phóng 100% trong hầu hết thời gian ở môi trường GISS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. LANDRY, Lauren; DONG, Xiaowei. Investigation of hydrolysis of olmesartan medoxomil in different pH buffers by simultaneously measuring olmesartan medoxomil and olmesartan. *PLoS One*. 2025, 20.5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0321142>.
 2. PREETI, *et al.* Lipid horizons: recent advances and future prospects in LBDDS for oral administration of antihypertensive agents. *International Journal of Hypertension*. 2024. 2024.1, 2430147. <https://doi.org/10.1155/2024/2430147>.
 3. Musakhanian J, Osborne DW. Understanding Microemulsions and Nanoemulsions in (Trans)Dermal Delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2025. 26(1), 31. <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02997-2>
 4. Murad, H., Ahmed, O., Alqurashi, T., & Hussien, M.. Olmesartan medoxomil self-microemulsifying drug delivery system reverses apoptosis and improves cell adhesion in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *Drug Delivery*. 2022. 29(1), 2017–2028. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2086939>
 5. Diệp Thị Diễm Quỳnh. Nghiên cứu điều chế hệ vi tự nhũ rắn chứa candesartan cilexetil. Trường Dược, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. 2024. 15-16.
 6. Schellekens RC, Stuurman FE, Van der Weert FH, Kosterink JG, Frijlink HW. A novel dissolution method relevant to intestinal release behaviour and its application in the evaluation of modified release mesalazine products. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2007. 30(1),15-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.09.004>
 7. KOVAČEVIĆ, Mila, *et al.* High-shear wet granulation of SMEDDS based on mesoporous carriers for improved carvedilol solubility. *Pharmaceutics*. 2022. 14.10: 2077. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102077>.
-