

Nghiên cứu ảnh hưởng của công thức màng bao và điều kiện sấy viên đến quá trình giải phóng hoạt chất của viên nén berberin hydroclorid hướng đích đại tràng

Nguyễn Hoàng Hiệp, Nguyễn Trọng Điệp, Hồ Bá Ngọc Minh, Vũ Bình Dương*

Học viện Quân y, Bộ Quốc phòng

*Tác giả liên hệ: ybduong2978@gmail.com

(Ngày gửi đăng: 14/10/2021 – Ngày duyệt đăng: 20/02/2022)

SUMMARY

Colon-specific drug delivery systems (CDDS) are used for the treatment of a range of local diseases such as ulcerative colitis, chronic pancreatitis, colonic cancer... Several formulation approaches have been explored in the development colon-targeted drug delivery systems. These approaches involve the use of coating formulation components that interact with one or more aspects of gastrointestinal (GI) physiology, such as the difference in the pH along the GI tract, the presence of colonic microflora, and enzymes to achieve colon targeting. In this article, we choose berberine hydrochloride, a natural antibiotic, as a research object. This research's objective was to formulate colon-targeted tablets of berberine hydrochloride, in which Eudragit S100 was used as a film coating agent to control release by a pH-dependent mechanism. Dissolution of formulated tablets was tested for 2h in pH 1.2 medium, after that 4h in 6.8 medium, and then 4h in pH 7.4 medium. The selected formulation can target the colon with a lag - time of 6 hours and an extend of berberine hydrochloride release after 8 hours is greater than 80 %.

Từ khóa: Berberin hydroclorid, Eudragit S100, hướng đích đại tràng, hệ phụ thuộc pH.

Đặt vấn đề

Bệnh lý liên quan đến đại tràng được coi là một căn bệnh khó chữa do nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh chưa rõ. Mặt khác, việc đưa thuốc tới đại tràng gặp rất nhiều khó khăn do sau khi uống, thuốc chủ yếu được giải phóng và hấp thu ở phần trên của ống tiêu hóa. Có nhiều giải pháp để đưa thuốc đến đại tràng như bào chế hệ phụ thuộc pH, hệ phụ thuộc thời gian, hệ thẩm thấu, tiền thuốc, sử dụng polyme bị phân hủy bởi vi sinh vật đại tràng... [4]. Trong đó, hệ màng bao sử dụng polyme có độ hòa tan phụ thuộc vào pH đã được nghiên cứu cho nhiều dạng bào chế để đưa thuốc hướng đích đại tràng [3], [5], [6]. Đề tài này lựa chọn berberin hydroclorid (BH) là đối tượng nghiên cứu do có tác dụng như một kháng sinh tự nhiên, được sử dụng có hiệu quả trong điều trị khuẩn đường ruột, viêm đại tràng cấp và mạn tính. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá được ảnh hưởng của công thức màng bao và điều kiện sấy viên đến khả năng giải phóng hoạt chất của viên nén berberin hydroclorid nhằm đưa thuốc đến đại tràng.

Nguyên liệu, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu và thiết bị

Nguyên liệu: Berberin hydroclorid chuẩn Viện Kiểm nghiệm thuốc Trung ương; Berberin hydroclorid (Trung quốc, CP2015); các tá dược lactose monohydrat, Avicel PH101, natri starch glycolat của JRS Pharma (Trung Quốc, BP2016); tinh bột ngô của Fengcheng (Trung Quốc, USP34), magnesi stearat của Roquette (Pháp, BP2016), Talc

của Brenntag (Trung Quốc, BP2016); Aerosil, Eudragit S100 của Evonik (Đức, tiêu chuẩn NSX).

Thiết bị: Máy tạo hạt cao tốc Grovers-10 (Án Độ), máy dập viên quay tròn 10 chày ZP198 (Trung Quốc), máy bao viên đục lỗ BG-1 (Trung Quốc), máy xát hạt ướt và trộn bột hình lập phương Kalweka (Án Độ), máy quang phổ UV-Vis Jasco V730 (Nhật Bản); máy thử độ hòa tan và máy thử độ rã thuốc viên Copley (Anh); máy đo độ cứng thuốc viên Caleva (Đức).

Phương pháp bào chế viên nhân: Công thức viên nhân BH (bảng 1) được bào chế theo phương pháp tạo hạt ướt: Rây dược chất và các tá dược qua rây số 250, rây tá dược trơn qua rây số 180. Pha hồ tinh bột 8 % làm tá dược dính. Trộn dược chất với các tá dược (trừ tá dược trơn) bằng máy trộn cao tốc với tốc độ cánh trộn 16Hz, tốc độ cánh chém 18Hz, thời gian trộn 5 phút. Thêm từ từ tá dược dính vào và tiếp tục trộn. Khi hết tá dược dính trộn thêm 2 phút nữa. Xát khối ẩm qua rây 0,8mm. Sấy hạt ướt ở nhiệt độ 60 °C đến khi se hạt thì sửa hạt qua rây 0,8 mm. Sấy tiếp hạt ở nhiệt độ 60 °C đến khi hàm ẩm của hạt 2 – 3 %. Trộn khối hạt khô với tá dược trơn trên máy trộn lập phương, tốc độ 25 vòng/phút. Dập viên trên máy dập viên quay tròn ZP198, bộ chày cối đường kính 9mm, khối lượng viên 300 mg, lực gây vỡ viên 8 - 10kP. Mỗi mẻ bào chế 10.000 viên.

Bảng 1. Thành phần công thức bào chế viên nhân berberin hydroclorid

Thành phần	1 viên	Mẻ 10.000 viên
Berberin HCl	100 mg	1000 g
Lactose monohydrat	90 mg	900 g
Avicel PH 101	80 mg	800 g
Natri starch glycolat	15 mg	150 g
Magnesi stearat	2 mg	20 g
Aerosil	1 mg	10 g
Tinh bột ngô	12 mg	120 g
Nước tinh khiết	vừa đủ	vừa đủ

Phương pháp bao viên:

Chuẩn bị dịch bao: Tính toán công thức màng bao cho 1 mẻ, tính dư 20 %. Hòa tan Eudragit S100 vào 200 ml ethanol 96 %. Hòa tan PEG 6000 vào ethanol 96 % còn lại rồi phối hợp với dung dịch trên. Bột Talc rây qua rây số 150, cân theo công thức rồi phân tán vào dung dịch trên, khuấy trên máy khuấy cơ trong 2 giờ, tốc độ 600 vòng/phút. Rây dịch phân tán qua rây số 150.

Bao viên: Viên nhân bào chế từ cùng mẻ 10.000 viên được sử dụng để nghiên cứu bao viên, mỗi mẻ bao với 500 viên. Cho viên nhân vào nồi bao, quay với tốc độ 2 vòng/phút, thổi gió nóng và chạy quạt hút trong 15 phút. Thông số bao viên: Nhiệt độ gió vào nồi bao 45 °C, tốc độ quay nồi bao 20 vòng/phút, tốc độ phun dịch 4,5 ml/phút, áp suất phun 1 - 1,2 Bar, lưu lượng gió vào 30Hz, lưu lượng gió ra 25Hz. Bao viên đến khi tỷ lệ màng bao đạt yêu cầu (tùy theo từng khảo sát). Sau khi bao xong, cho nồi quay với tốc độ 2 vòng/phút và sấy viên theo từng điều kiện khảo sát.

Độ hòa tan

Thiết bị: Máy đo độ hòa tan kiểu giỏ quay, thể tích môi trường 900 ml, nhiệt độ môi trường 37 ± 0,5 °C, tốc độ khuấy 100 vòng/phút. Tiến hành lần lượt trong 3 môi

trường: pH 1,2 trong 2 giờ, đệm phosphat pH 6,8 trong 4 giờ và đệm phosphat pH 7,4 trong 4 giờ tiếp theo. Tại các thời điểm đo, lấy 10 ml môi trường thử lọc qua màng 0,45 µm, không bù môi trường mới. Định lượng BH giải phóng bằng phương pháp UV-Vis ở bước sóng 345 nm. Mẫu trắng là các dung dịch môi trường tương ứng.

Yêu cầu về độ hòa tan: Thời điểm 2 giờ (trong môi trường pH 1,2) BH không giải phóng; thời điểm 6 giờ (trong môi trường đệm pH 6,8) BH giải phóng không quá 10 %; thời điểm 8 giờ (trong môi trường đệm pH 7,4) BH phải giải phóng trên 80 %.

Độ đồng đều khối lượng của viên: Thử theo DĐVN V, Phụ lục 9.6. Viên đạt yêu cầu khi khối lượng viên trong khoảng ± 5 % so với KLTB [1].

Lực gây vỡ viên: Thử trên thiết bị Caleva, tiến hành lặp lại 3 lần [7]. Yêu cầu lực gây vỡ viên trong khoảng 8 - 10 kP

Độ mài mòn của viên: Tiến hành trên thiết bị đo độ mài mòn Pharmatest. Lấy 10 viên bất kỳ, cân tổng khối lượng viên rồi cho vào trống quay và quay với tốc độ 25 vòng/phút trong 4 phút. Lấy viên ra, loại bỏ bột mịn, cân lại khối lượng viên từ đó tính được độ mài mòn của viên. Viên đạt yêu cầu khi độ mài mòn < 1 % [7].

$$\text{Độ mài mòn (\%)} = \frac{\text{Khối lượng viên ban đầu} - \text{Khối lượng viên sau}}{\text{Khối lượng viên ban đầu}} \times 100$$

Hàm lượng hoạt chất: Thử theo chuyên luận viên nén BH của DĐVN V [1].

Độ dày màng bao: Độ dày màng bao được quy theo tỷ lệ phần trăm khối lượng tăng sau khi bao viên. Xác định khối lượng viên nhân trước khi bao (m_1) và sau khi bao viên (m_2), tính độ dày màng bao theo công thức sau:

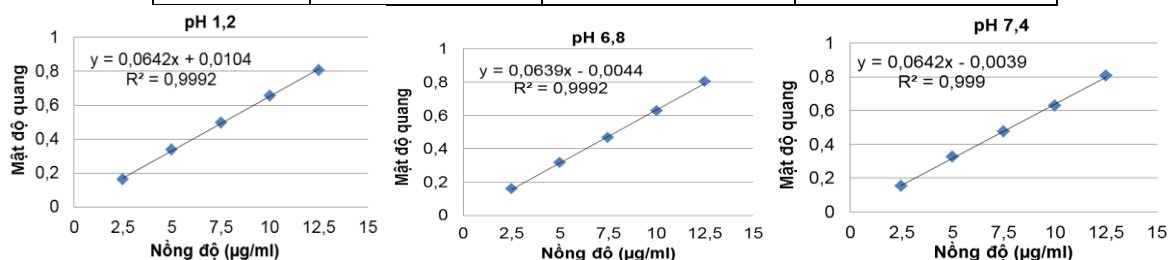
$$\text{Độ dày màng bao (\%)} = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \times 100$$

Kết quả nghiên cứu và bàn luận

Xây dựng đường chuẩn của BH trong các môi trường:

Bảng 2. Mật độ quang của dung dịch BH chuẩn trong các môi trường

Nồng độ (µg/ml)	Mật độ quang (n=3, $\bar{X} \pm SD$)		
	pH 1,2	pH 6,8	pH 7,4
2,5	0,163 ± 0,008	0,160 ± 0,004	0,153 ± 0,005
5	0,337 ± 0,012	0,317 ± 0,015	0,327 ± 0,018
7,5	0,498 ± 0,017	0,466 ± 0,016	0,475 ± 0,021
10	0,657 ± 0,023	0,629 ± 0,026	0,628 ± 0,029
12,5	0,806 ± 0,035	0,803 ± 0,031	0,805 ± 0,032



Hình 1. Sự phụ thuộc mật độ quang vào nồng độ BH trong các môi trường

Kết quả ở bảng 2 và hình 1 cho thấy: Trong cả ba môi trường, BH đều có sự phụ thuộc tuyến tính của mật độ quang vào nồng độ của BH chuẩn với hệ số tương quan ≥

0,999. Như vậy, có thể sử dụng phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV-Vis để định lượng BH trong thử độ hòa tan.

Chỉ tiêu chất lượng của viên nhân:

Viên nhân bào chế ở mẻ 10.000 viên được đánh giá các chỉ tiêu chất lượng cho kết quả được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3. Chỉ tiêu chất lượng của viên nhân BH

Chỉ tiêu	Thời gian (phút)	Tỷ lệ (%) BH giải phóng
Độ hòa tan	10	58,89 ± 2,23
	20	66,00 ± 2,14
	30	75,66 ± 3,02
	40	77,23 ± 5,26
	50	79,45 ± 6,25
	60	84,54 ± 4,67
Lực gây vỡ viên (kP, n=6)		8,70 ± 0,51
Độ mài mòn (% , n=3)		0,31 ± 0,01
Hàm lượng (% , n=6)		101,21 ± 2,15
Độ đồng đều khối lượng (n=20)		Đạt

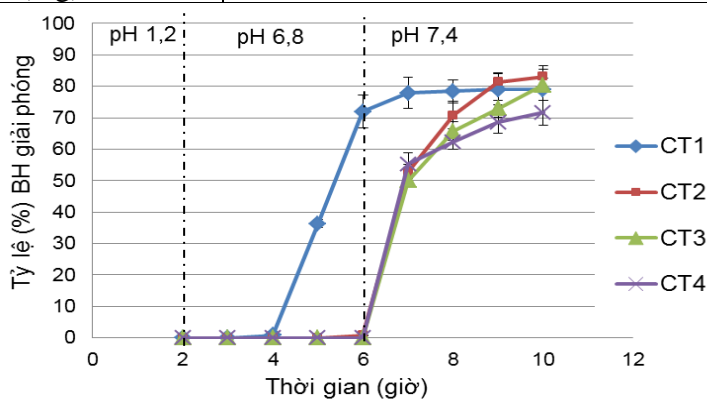
Bảng 3 cho thấy: Công thức viên nhân đạt các chỉ tiêu chất lượng về lực gây vỡ viên, độ mài mòn, hàm lượng BH, độ đồng đều khối lượng của viên nén đem bao. Viên nhân giải phóng BH khá nhanh, sau 30 phút đã giải phóng trên 70 % BH. Theo chuyên luận viên nén BH của DĐVN V thì sau 45 phút phải giải phóng trên 70 % BH. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này môi trường thử là đệm pH 7,4 để phù hợp với hướng đích đại tràng.

Ảnh hưởng của tỷ lệ chất hóa dẻo:

Bao viên với các thành phần dịch bao như trong bảng 4. Trong đó, chất hóa dẻo là PEG 6000 được dùng với các tỷ lệ từ 5 - 20 % so với polyme. Kết quả đo độ hòa tan trong các môi trường được thể hiện trong hình 2.

Bảng 4. Công thức màng bao khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ chất hóa dẻo

Thành phần	CT1	CT2	CT3	CT4
Eudragit S100 (mg)	40			
PEG 6000 (mg)	2 (5%)	4 (10%)	6 (15%)	8 (20%)
Talc (mg)	18	16	14	12
EtOH 96% (mg)	540			



Hình 2. Ảnh hưởng của chất hóa dẻo đến quá trình giải phóng BH

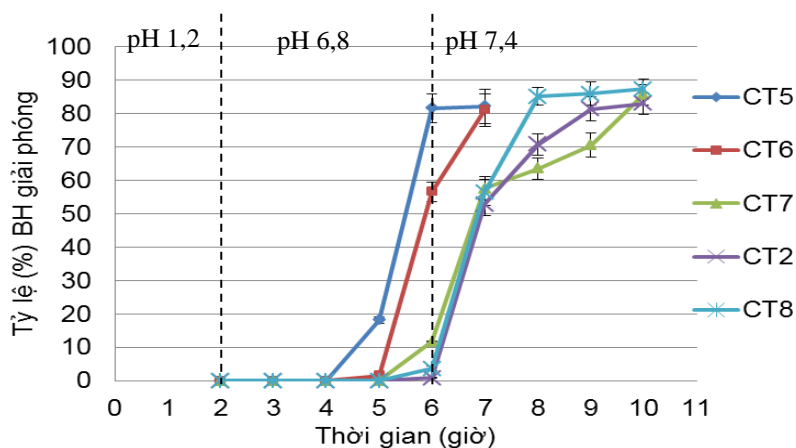
Hình 2 cho thấy: Công thức CT1 (sử dụng 5 % chất hóa dẻo) có thời gian tiềm tàng thấp nhất, được chất bắt đầu giải phóng chỉ sau 5 giờ và sau 6 giờ đã giải phóng BH 71,93 % nên không đáp ứng yêu cầu giải phóng tại đại tràng (thời gian tiềm tàng 5-6 giờ). Khi tăng tỷ lệ chất hóa dẻo ở các công thức CT2, CT3, CT4 thì không có sự giải phóng BH ở 2 giờ trong môi trường acid pH 1,2 và 4 giờ trong môi trường đệm pH 6,8 mà chỉ khi chuyển sang môi trường đệm pH 7,4 mới giải phóng hoạt chất. Sau 7 giờ, tỷ lệ BH giải phóng có xu hướng giảm khi tăng tỷ lệ chất hóa dẻo, trong đó CT2 có độ hòa tan cao nhất.

Tỷ lệ chất hóa dẻo ảnh hưởng lớn đến độ bền màng bao do chất hóa dẻo làm giảm nhiệt độ hóa kính, tăng tính mềm dẻo của màng, giảm hiện tượng nứt vỡ và cải thiện khả năng bám dính của màng vào nhân bao. Chất hóa dẻo được phân bố vào giữa chuỗi polyme để tương tác với các nhóm chức của polyme nên làm giảm tương tác giữa các nhóm chức polyme với nhau, cơ chế này làm cho màng phim mềm dẻo hơn. Tỷ lệ thấp chất hóa dẻo thấp (5 %) không đủ để giảm nhiệt độ hóa kính của polyme nên màng cứng, giòn, dễ nứt. Ngược lại, nếu sử dụng lượng lớn chất hóa dẻo dễ gây dính viên trong quá trình bao, cũng là nguyên nhân dẫn đến sự khiếm khuyết của màng bao. Từ khảo sát trên, lựa chọn tỷ lệ PEG là 10 % so với Eudragit (CT2).

Ảnh hưởng của tỷ lệ polyme:

Bảng 5. Công thức màng bao khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ polyme

Thành phần	CT5	CT6	CT7	CT2	CT8
Eudragit S100 (mg)	24 (40%)	30 (50%)	36 (60%)	40 (70%)	48 (80%)
PEG 6000 (mg)	2,4	3	3,6	4	4,8
Talc (mg)	33,6	27	20,4	16	7,2
EtOH 96% (mg)	540				



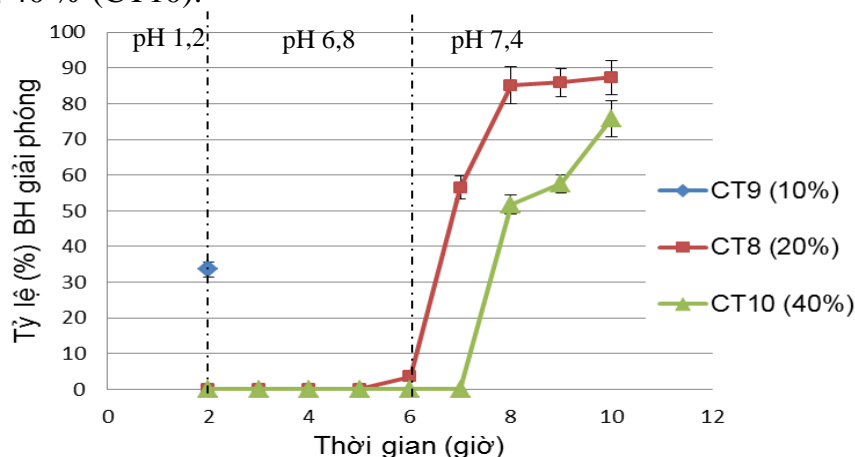
Hình 3. Ảnh hưởng của tỷ lệ polyme đến quá trình giải phóng BH

Khảo sát polyme kiểm soát giải phóng (Eudragit S100) ở các tỷ lệ từ 40 - 80 % so với tổng lượng chất rắn trong màng bao. Tỷ lệ chất hóa dẻo/polyme được giữ cố định là 10 %, tỷ lệ bột Talc được điều chỉnh tương ứng để tổng lượng chất rắn trong màng bao không thay đổi (60 mg). Kết quả ở hình 3 cho thấy: Công thức có tỷ lệ polyme thấp (CT5, CT6) mặc dù không giải phóng BH trong 2 giờ đầu nhưng gần như giải phóng tối đa khi chuyển sang môi trường đệm pH 6,8 trong 4 giờ tiếp theo. Khi tăng tỷ lệ polyme lên 60 % (CT7) đã hạn chế tỷ lệ BH giải phóng trong 6 giờ đầu nhưng vẫn

giải phóng lớn hơn 10 % và ở pH 7,4 có tỷ lệ BH giải phóng tương đối thấp. Khi tiếp tục tăng tỷ lệ polyme lên 70 - 80 % (CT2, CT8) thì gần như không ghi nhận sự giải phóng đáng kể nào trong 6 giờ đầu ở môi trường pH 1,2 và 6,8 nhưng khi chuyển sang môi trường pH 7,4 thì đến giờ thứ 8 giải phóng trên 70 % (CT2) và trên 80 % (CT8). Như vậy, tỷ lệ Eudragit S100 80 % (CT8) là phù hợp nhất nên được lựa chọn cho các khảo sát tiếp theo.

Ảnh hưởng của độ dày màng bao

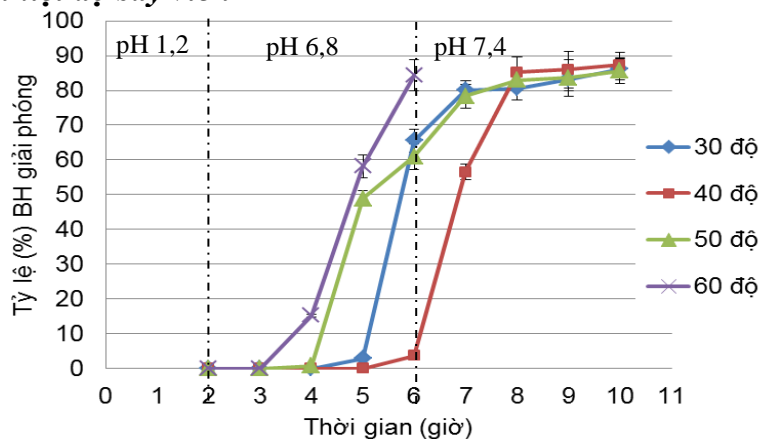
Với thành phần màng bao như ở công thức CT8, tiến hành bao màng với độ dày khác nhau bằng cách thay đổi tỷ lệ màng bao so với viên nhân, lần lượt là 10 % (CT9), 20 % (CT8), 40 % (CT10).



Hình 4. Ảnh hưởng của độ dày màng bao đến quá trình giải phóng BH

Hình 4 cho thấy: Khi bao màng với tỷ lệ 10 % (CT9) so với viên nhân thì màng bao không đủ để bảo vệ viên nhân nên chỉ sau 2 giờ trong môi trường pH 1,2 đã giải phóng 33,63 % BH. Còn khi tăng độ dày màng bao lên 40 % (CT10) thì sau 7 giờ vẫn chưa giải phóng hoạt chất, sau 8 giờ mới giải phóng 51,72 % và sau 10 giờ là 75,78 %. Như vậy, không chỉ tỷ lệ và bản chất của polyme bao màng mà độ dày màng bao cũng là yếu tố ảnh hưởng lớn đến quá trình giải phóng hoạt chất, giống như cơ chế kiểm soát của hệ phụ thuộc thời gian. Màng bao càng dày càng làm tăng thời gian tiềm tàng và làm chậm quá trình giải phóng hoạt chất. Như vậy, tỷ lệ màng bao 20 % là phù hợp nhất.

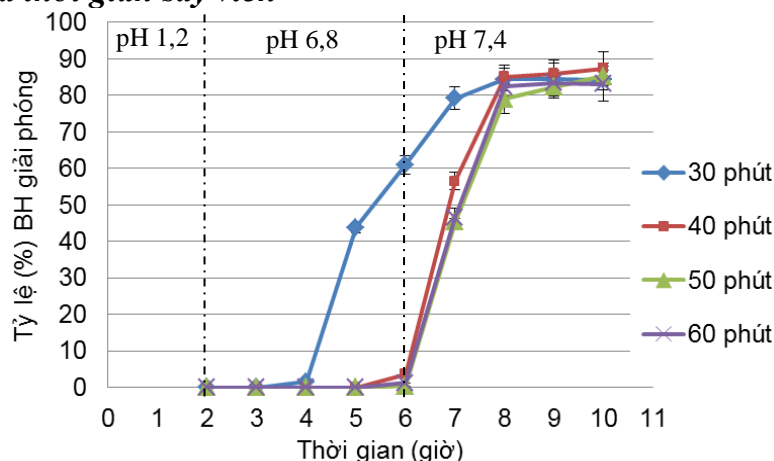
Ảnh hưởng của nhiệt độ sấy viên



Hình 5. Ảnh hưởng của nhiệt độ sấy viên đến quá trình giải phóng BH

Viên sau khi bao xong, tiến hành sấy viên ngay trong nồi bao nhưng tốc độ quay của nồi giảm xuống 2 vòng/phút, thời gian sấy 40 phút nhưng ở các nhiệt độ khác nhau. Kết quả ở hình 5 cho thấy: Trong các khoảng nhiệt độ sấy thì ở 40 °C mới đạt yêu cầu về độ hòa tan vì sau 6 giờ cho tỷ lệ BH giải phóng < 10 %, sau 8 giờ > 80 %; còn khi giảm nhiệt độ sấy xuống 30 °C thì sau 6 giờ đã giải phóng 65,55% BH và khi tăng nhiệt độ lên 50 – 60 °C thì càng làm giảm thời gian tiềm tàng của viên, viên giải phóng nhanh trong 6 giờ đầu nên không đạt yêu cầu thiết kế. Sấy viên sau khi bao hay còn gọi là ủ viên ở nhiệt độ và thời gian nhất định là cần thiết để màng bao hình thành và ổn định vì nó ảnh hưởng đến cấu trúc của màng bao, độ chắc, độ xốp của màng. Khi sấy viên ở gần nhiệt độ chuyển kính của lớp bao, các polyme chuyển sang trạng thái mềm và dễ dàng hình thành liên kết với nhau, tạo thành một lớp bao có cấu trúc dày đặc. Chính vì vậy giai đoạn này còn gọi là lưu hóa màng bao. Khi sấy viên ở nhiệt độ thấp thì lớp bao trở nên xốp nên làm giảm thời gian tiềm tàng giải phóng hoạt chất [2]. Khi tăng nhiệt độ sấy viên cũng giảm thời gian tiềm tàng giải phóng hoạt chất, có thể liên quan đến khiếm khuyết nào đó của màng như rạn, nứt màng hoặc sự phân bố không đều của polyme trên màng.

Ảnh hưởng của thời gian sấy viên



Hình 6. Ảnh hưởng của thời gian sấy viên đến quá trình giải phóng BH

Sau khi bao viên tiến hành sấy viên tương tự như trong khảo sát trên nhưng với thời gian sấy khác nhau. Kết quả ở hình 6 cho thấy: Sấy viên trong 30 phút thì sau 4 giờ đã bắt đầu giải phóng hoạt chất. Khi tăng thời gian sấy viên lên 40 - 60 phút thì các công thức khảo sát đều không giải phóng trong 6 giờ đầu, chỉ đến khi chuyển sang môi trường pH 7,4 mới giải phóng hoạt chất. Trong đó, sấy viên trong 40 phút có tỷ lệ BH giải phóng ở môi trường pH 7,4 cao hơn khi sấy trong 50 và 60 phút. Do đó, thời gian sấy 40 phút là phù hợp nhất.

Kết luận

Công thức màng bao và điều kiện sấy viên có ảnh hưởng rõ rệt đến quá trình giải phóng hoạt chất từ viên nén berberin hydroclorid 100mg hương dứa đại trà, cụ thể: Tỷ lệ chất hóa dẻo so với polyme trong khoảng 10 - 20 % có khả năng kéo dài thời gian tiềm tàng giải phóng hoạt chất đến 6h và khi tăng tỷ lệ chất hóa dẻo có xu hướng làm giảm khả năng giải phóng hoạt chất ở môi trường pH 7,4; tăng tỷ lệ Eudragit S100

có làm tăng thời gian tiềm tàng, tăng tỷ lệ giải phóng hoạt chất (môi trường pH 7,4); khi tăng tỷ lệ màng bao làm tăng thời gian tiềm tàng giải phóng hoạt chất; sấy viên ở nhiệt độ thấp quá hoặc cao quá đều làm giảm thời gian tiềm tàng giải phóng hoạt chất và thời gian sấy ít nhất 40 phút mới có thể kéo dài thời gian tiềm tàng giải phóng thuốc theo yêu cầu thiết kế; từ các kết quả khảo sát đã lựa chọn được công thức màng bao thích hợp cho 1 viên nén là Eudragit S100 8 %, PEG 6000 0,8 %, Talc 1,2 %, ethanol 96 % vừa đủ 100 %, tỷ lệ màng bao/ viên nhân 20 %; điều kiện sấy sau khi bao viên là 40°C trong 40 phút. Công thức lựa chọn có khả năng hướng đích đại tràng với thời gian tiềm tàng giải phóng *in vitro* 5 - 6 giờ và giải phóng hoàn toàn dược chất sau 8 giờ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2017), *Dược điển Việt Nam V*, Nhà xuất bản Y học.
2. Phạm thị Thanh Tâm, Nguyễn Thu Quỳnh, Nguyễn Thạch Tùng, Phạm Thị Minh Huệ, Nguyễn Thanh Hải, Võ Xuân Minh (2014), “Nghiên cứu ảnh hưởng của điều kiện ủ đến một số đặc tính viên bao bì giải phóng tại đại tràng chứa metronidazol”, *Tạp chí Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc*, số 5, tr.175-180.
3. Kumari A., Jain A., Hurkat P., Tiwari A., Jain SK. (2018), “Eudragit S100 coated microsponges for Colon targeting of prednisolone”, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(6), pp. 902-913.
4. Lee S. H., Bajracharya R., Min J. Y., et al (2020), “Strategic Approaches for Colon Targeted Drug Delivery: An Overview of Recent Advancements”, *Pharmaceutics*, 12, 68.
5. Mehta R., Chawla A., Sharma P., Pawar P. (2013), “Formulation and *in vitro* evaluation of Eudragit S-100 coated naproxen matrix tablets for colon-targeted drug delivery system”, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 4 (1), pp. 31-41.
6. Song L., Liang L., Shi X., et al (2019) “Optimizing pH-sensitive and time-dependent polymer formula of colonic pH-responsive pellets to achieve precise drug release”, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 14, pp. 413-422.
7. United states pharmacopoeia 40, 2017.