

Nghiên cứu bào chế hệ tự nhũ hóa lỏng chứa meloxicam

Nguyễn Trọng Điệp*, Phan Thị Thu Hằng
Học viện Quân y, Bộ Quốc phòng

Summary

The aim of this study is to establish the liquid self-emulsifying drug delivery system of meloxicam (SEDDS). The SEDDS is constructed from liquid excipients including oil, solvents and co-solvents. Form building phase diagram, choose oil, solvents and co-solvents, and then combine meloxicam at the rate of 0.5%. Based on the content of quality, we have selected a SEDDS of meloxicam (formula A9) with MX 0.5%, Smix includes Cremophore : PEG 400 1:1, Smix : castor oil is 8:2. The selected SEDDS is thermodynamically stable, improving solubility compared to raw materials, when dispersed into water with the particle size of $42.53 \pm 1.77\text{nm}$.

Keywords: Liquid self-emulsifying drug delivery system, phase diagram, meloxicam, Cremophor, Tween 80, PEG 400, castor oil.

Đặt vấn đề

Meloxicam (MX) là thuốc giảm đau, chống viêm nhóm NSAIDs đã được sử dụng nhiều trong điều trị. Tuy nhiên, MX kém tan trong nước khi pH < 4, ngay cả ở dạng muối^[1]. Do đó, khi sử dụng theo đường uống thường có sinh khả dụng (SKD) thấp. Một số biện pháp nhằm nâng cao SKD cho meloxicam đã được áp dụng, trong đó hệ tự nhũ hóa (self-emulsifying drug delivery system) được quan tâm nhiều trong những năm gần đây^[2]. Hệ tự nhũ hóa (TNH) là hỗn hợp đẳng hướng của dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt, khi phân tán vào nước hệ TNH nhanh chóng tạo thành vi nhũ tương dầu/nước, làm tăng diện tích tiếp xúc giữa dược chất và niêm mạc đường tiêu hóa nên cải thiện được SKD theo đường uống. Mặt khác, hệ TNH còn ngăn cản được sự kết tinh, kết tủa của dược chất trong quá trình bảo quản^[3]. Hệ TNH áp dụng trong bào chế các chế phẩm thuốc có cả hệ lỏng và hệ rắn. Trong đó, hệ rắn được quan tâm nhiều hơn do ổn định hơn, dễ vận chuyển và bảo quản. Mặt khác, hệ rắn dễ thiết kế hơn cho các dạng bào chế rắn như bột, cốm, viên nén, viên nang. Để bào chế hệ TNH rắn thì giai đoạn đầu tiên là phải bào chế từ hệ TNH lỏng. Trong nghiên cứu này,

chúng tôi báo cáo kết quả nghiên cứu hệ TNH lỏng với mục tiêu: Xây dựng được giản đồ pha và công thức bào chế hệ TNH lỏng chứa MX.

Nguyên liệu, thiết bị và phương pháp nghiên cứu

Nguyên liệu và thiết bị

Nguyên liệu

Meloxicam chuẩn của Hãng Sigma Aldrich (Hàn Quốc); các tá dược: Dầu ô liu, dầu thầu dầu, dầu dừa, Tween 80, Cremophor RH40, propylen glycol, PEG 400, maltodextrin, Aerosil, HPMC E6, manitol, lactose đạt tiêu chuẩn dược dụng; hóa chất và dung môi: Dimethylfomamid (DMF), methanol, ethanol 96% đạt tiêu chuẩn tinh khiết phân tích.

Thiết bị

Máy quang phổ UV-VIS Jasco V730 (Nhật Bản); thiết bị thử độ hòa tan Copley-NE6 COPD (Anh); máy khuấy từ gia nhiệt IK RW16 (Hàn Quốc); máy siêu âm Elma S100H (Đức); máy đo kích thước tiểu phân ZT-100-Z, Horiba (Nhật Bản); máy xác định độ ẩm tự động ADAM AMB 310 (Anh).

Xác định độ tan bão hòa của meloxicam

Thêm một lượng dư dược chất trong cốc có mỏ chứa 10 g tá dược, khuấy từ liên tục trong 12 giờ, để ổn định ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, sau đó ly tâm với tốc độ 4000 vòng/phút trong 15 phút. Hút lớp dịch lỏng phía trên, pha loãng với hỗn hợp dung môi DMF : ethanol 96% (1:8)^[5]. Định lượng MX bằng phương pháp **UV-Vis**.

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Trọng Điệp

Email: diepvmu@gmail.com

Ngày nhận: 25/3/2021

Ngày phản biện: 12/4/2021

Ngày duyệt bài: 20/5/2021

Xây dựng giàn đồ pha

Chất diện hoạt và đồng diện hoạt được trộn với nhau theo các tỷ lệ (kl/kl): 1:1, 1:2, 1:3, 2:1, 3:1, 4:1 (S_{mix}). Với mỗi tỷ lệ S_{mix} , tiến hành trộn với pha dầu (O) theo tỉ lệ S_{mix}/O như sau: 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:4, 7:3, 8:2, 9:1. Thêm từ từ nước vào từng công thức S_{mix}/O , mỗi lần thêm 5% đến khi đạt 95%, sau đó khuấy từ với tốc độ 100 vòng/phút trong 2 phút, giữ ở 60°C trong suốt quá trình thử. Quan sát sự hình thành nhũ tương khi thay đổi trạng thái vật lý từ trong suốt sang đục và ngược lại, ghi lại lượng nước. Dùng phần mềm Chemix School 7.0 lập giàn đồ pha, trong đó mỗi trục tương ứng cho dầu, S_{mix} và nước tương ứng. Từ giàn đồ pha, đánh giá các vùng nhũ tương theo các tỷ lệ S_{mix} tương ứng [2, 6].

Bào chế hệ TNH lỏng

Hệ TNH được bào chế bằng cách hòa tan MX vào hỗn hợp dầu, chất diện hoạt, đồng diện hoạt với tỷ lệ 0,5% (kl/kl), khuấy từ liên tục trong 12 giờ, để ổn định ở 24 giờ. Dựa vào giàn đồ pha để xác định các thành phần công thức hệ TNH phối hợp với dược chất. Hệ TNH chứa dược chất được đánh giá các chỉ tiêu: Độ ổn định nhiệt động học, khả năng phân tán, thời gian nhũ hóa, KTTTP, độ truyền qua, độ hòa tan, hàm lượng MX [2].

Định lượng MX bằng phương pháp UV-Vis Xây dựng đường chuẩn

Cân chính xác khoảng 15 mg MX chuẩn rồi hòa tan trong hỗn hợp dung môi DMF : Ethanol 96% (1:8) để được dãy nồng độ chuẩn trong khoảng 6 - 15 $\mu\text{g/ml}$. Đo độ hấp thụ quang của các dung dịch ở bước sóng cực đại. Mẫu trắng là hỗn hợp dung môi [5].

Định lượng hàm lượng MX trong hệ TNH lỏng

Cân một hệ TNH lỏng tương đương với 10 mg MX trong bình định mức 100 ml, thêm khoảng 70 ml hỗn hợp dung môi DMF : ethanol 96% (1:8), siêu âm 30 phút, bổ sung vừa đủ thể tích bằng hỗn hợp dung môi trên, lắc đều, pha loãng nếu cần. Ly tâm với tốc độ 3000 vòng/phút trong 10 phút, hút phần dịch phía trên rồi lọc qua màng lọc 0,45 μm , đo quang ở bước sóng hấp thụ cực đại. Dựa vào mối tương quan giữa độ hấp thụ quang và nồng độ MX chuẩn để tính hàm lượng MX trong hệ TNH lỏng.

Xác định kích thước tiểu phân và chỉ số PDI

Các công thức S_{mix}/O và hệ TNH được pha loãng 100 lần với nước cất, sau đó đo kích

thước tiểu phân (KTTTP) và chỉ số PDI bằng máy Zetasize Nano [9].

Độ ổn định nhiệt động học

Các công thức hệ TNH lỏng được ly tâm ở 15.000 vòng/phút trong 15 phút, sau đó quan sát sự tách pha, tách lớp. Những công thức ổn định được lựa chọn để đánh giá độ ổn định theo chu kì đông rã ở -5 °C và 40 °C, mỗi nhiệt độ trong 48 giờ [7].

Khả năng phân tán

Thêm 0,2 ml hệ TNH lỏng vào 200 ml nước cất ở nhiệt độ phòng, khuấy từ với tốc độ 100 vòng/phút. Độ phân tán của các công thức được đánh giá cảm quan theo hệ thống phân loại sau đây [8].

Mức I: Thời gian hình thành nhũ tương ngắn (trong vòng 1 phút), nhũ tương thu được trong suốt hoặc hơi xanh.

Mức II: Thời gian hình thành nhũ tương ngắn, nhũ tương tạo thành có độ trong kém hơn hoặc đục mờ hoặc trắng hơi xanh.

Mức III: Hình thành nhũ tương trong vòng 2 phút, nhũ tương tạo thành có màu trắng sáng hoặc trắng sữa.

Mức IV: Thời gian hình thành nhũ tương dài hơn 2 phút, nhũ tương tạo thành có màu trắng xám.

Mức V: Khả năng hình thành nhũ tương kém, xuất hiện các giọt dầu tách pha nổi lên trên bề mặt.

Hệ TNH đáp ứng yêu cầu ở mức I hoặc II được lựa chọn để tiếp tục khảo sát.

Thời gian tự nhũ hóa

Thêm 1,0 g hệ THN vào 500 ml dung dịch HCl 0,1 N, khuấy liên tục 50 vòng/phút bằng máy thử độ hòa tan (loại có cánh khuấy) ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Ghi lại thời gian cần thiết để hệ phân tán hoàn toàn và đồng nhất [2, 9].

Độ ổn định của hệ TNH trong các môi trường

Phân tán hệ TNH lỏng trong nước, dung dịch HCl 0,1 N và đệm phosphat pH 6,8 với tỷ lệ pha loãng 50, 100, 1000 lần, khuấy trộn với tốc độ 100 vòng/phút. Để ổn định trong 12 giờ ở $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ và quan sát sự tách pha hoặc kết tủa của dược chất [6].

Độ truyền qua

Hệ TNH tương đương 100 mg MX được phân tán trong 100 ml nước. Độ truyền qua T được xác định bằng máy quang phổ UV-Vis ở bước sóng 650 nm [6].

Độ hòa tan

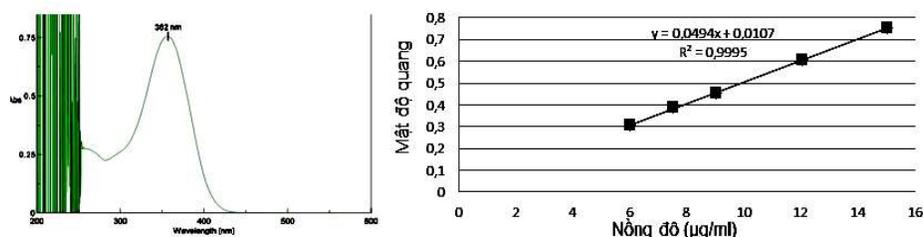
Thiết bị: Máy đo độ hòa tan kiểu giỏ quay. Môi trường hòa tan: 900 ml dung dịch đệm pH

7,5. Nhiệt độ môi trường hòa tan: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Tốc độ khuấy: 50 vòng/phút. Cách tiến hành: 15 mg MX nguyên liệu hoặc hệ TNH tương đương với 15 mg MX được đóng vào nang số "000".

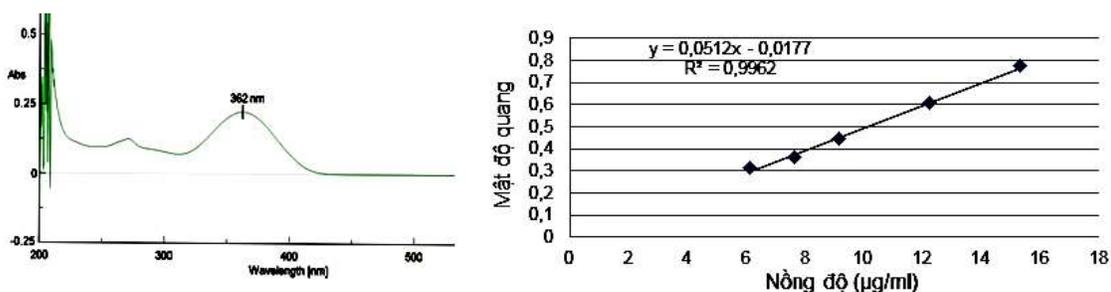
Tiến hành: Thử độ hòa tan với các điều kiện như trên. Tại các thời điểm đo, lấy khoảng 5 ml môi trường thử, đồng thời bổ sung 5 ml môi

trường mới. Dịch thử độ hòa tan được lọc qua màng $0,45 \mu\text{m}$ và tiến hành định lượng bằng phương pháp **UV-Vis**. Mẫu trắng là dung dịch đệm phosphat pH 7,5.

Kết quả và bàn luận Xác định cực đại hấp thụ và xây dựng đường chuẩn



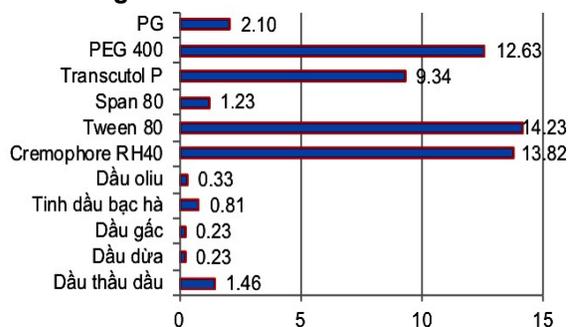
Hình 1. Cực đại hấp thụ và đường chuẩn của MX trong đệm phosphat pH 7,5



Hình 2. Cực đại hấp thụ và đường chuẩn của MX trong DMF : EtOH 96% 1:8

Kết quả ở hình 1 và 2 cho thấy: Trong cả hai môi trường, MX đều có cực đại hấp thụ ở bước sóng 362 nm và có sự phụ thuộc tuyến tính của mật độ quang vào nồng độ của MX chuẩn với hệ số tương quan $> 0,996$. Như vậy, có thể sử dụng phương pháp **UV-Vis** để định lượng MX trong các mẫu khảo sát hệ TNH lỏng.

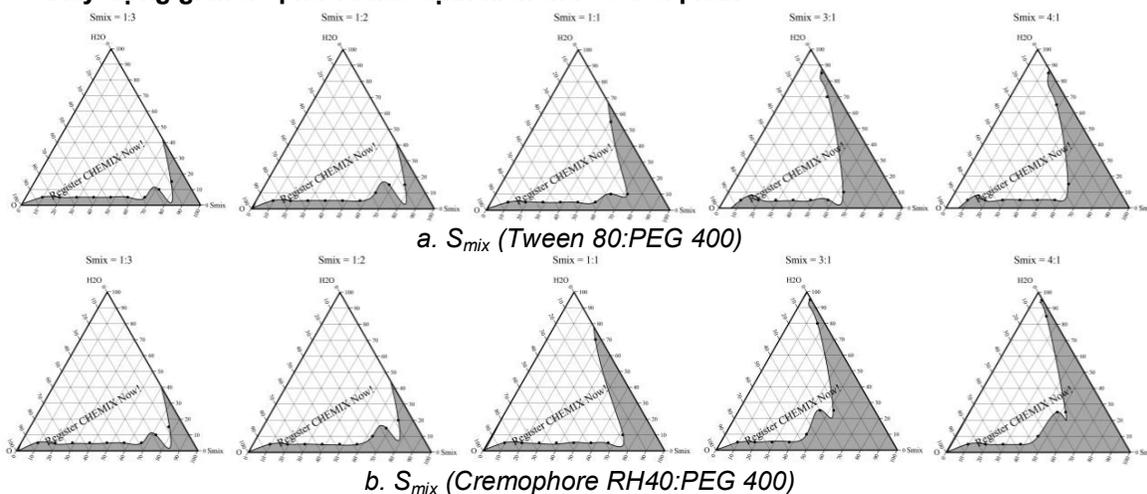
Xác định độ tan của MX trong các chất mang



Hình 3. Độ tan của MX trong các chất diện hoạt và các đồng diện hoạt (mg/g)

Hình 3 cho thấy: Trong các chất diện hoạt, MX tan tốt nhất trong Tween 80 ($14,225 \pm 0,191 \text{ mg/g}$) và Cremophore ($13,815 \pm 0,142 \text{ mg/g}$). Trong các chất đồng diện hoạt, MX tan tốt nhất trong PEG 400 ($12,634 \pm 0,336 \text{ mg/g}$). Trong các loại dầu, MX tan tốt nhất trong dầu thầu dầu. Do đó, hỗn hợp Cremophore : PEG 400 : dầu thầu dầu được lựa chọn để xây dựng gián đồ pha.

Xây dựng giản đồ pha và xác định kích thước tiểu phân



Hình 4. Giản đồ pha của hai hệ S_{mix} (chất diện hoạt : đồng diện hoạt)

Hình 4 cho thấy: Trong cả hai hệ S_{mix} thì khi giảm tỷ lệ chất diện hoạt có xu hướng làm giảm vùng hình thành nhũ tương (vùng màu xám). Ở tỷ lệ $S_{mix} = 1:3$ có vùng hình thành nhũ tương nhỏ nhất. So sánh giữa hai hệ S_{mix} thì vùng hình thành nhũ tương ở hệ có Cremophore có xu hướng lớn hơn so với hệ có Tween 80 khi S_{mix} là 3:1 và 4:1, còn các tỷ lệ S_{mix} khác là tương đương nhau. Để rút gọn công thức trong khảo sát hệ TNH lỏng, các công thức S_{mix} tiếp tục được đánh giá về kích thước tiểu phân,

riêng hệ $S_{mix} 4:1$ là không đánh giá do có vùng hình thành nhũ tương tương đương $S_{mix} 3:1$. Kết quả cho thấy: Với hệ có Cremophore thì có 13 công thức có KTTT < 100 nm và 2 công thức có KTTT từ 100 - 200 nm. Còn với hệ có Tween 80 thì chỉ có 6 công thức có KTTT < 100 nm và 2 công thức có KTTT từ 100 - 200 nm. Do đó, hệ S_{mix} có Cremophore được lựa chọn để tiếp tục khảo sát hệ TNH lỏng chứa MX.

Đánh giá khả năng phân tán và thời gian nhũ hóa

Bảng 1. Khả năng phân tán và thời gian nhũ hóa của các công thức hệ TNH lỏng

Công thức	Công thức hệ TNH lỏng			Chỉ tiêu đánh giá	
	S : CoS (S_{mix})	$S_{mix} : O$	MX %	Khả năng phân tán	Thời gian nhũ hóa (Giây, $n=3, TB \pm SD$)
A1	3:1	9:1	0,5	Mức I	57,93 ± 1,62
A2	3:1	8:2	0,5	Mức I	49,91 ± 2,92
A3	3:1	7:3	0,5	Mức I	47,42 ± 1,88
A4	3:1	6:4	0,5	Mức II	43,93 ± 2,21
A5	2:1	9:1	0,5	Mức I	37,93 ± 1,13
A6	2:1	8:2	0,5	Mức I	48,03 ± 2,62
A7	2:1	7:3	0,5	Mức II	42,73 ± 2,27
A8	1:1	9:1	0,5	Mức I	19,48 ± 1,01
A9	1:1	8:2	0,5	Mức I	24,39 ± 0,94
A10	1:1	7:3	0,5	Mức III	22,62 ± 1,00
A11	1:2	9:1	0,5	Mức I	12,50 ± 0,22
A12	1:2	8:2	0,5	Mức III	21,61 ± 0,72
A13	1:2	7:3	0,5	Mức III	24,80 ± 0,46
A14	1:3	9:1	0,5	Mức II	9,84 ± 0,52
A15	1:3	8:2	0,5	Mức III	17,37 ± 0,95

Bảng 1 cho thấy: Thời gian nhũ hóa của các công thức đều tương đối ngắn, từ 9 - 58 giây. Trong đó, 11 công thức cho khả năng phân tán ở mức I (trong suốt) và mức II (đục mờ).

Có 4 công thức là A10, A12, A13, A15 ở mức III (đục trắng như sữa). Do đó, 11 công thức ở mức I và II được lựa chọn để tiếp tục đánh giá.

Đánh giá KTTT, chỉ số PDI, thế Zeta và độ truyền qua

Bảng 2. KTTT, chỉ số PDI, thế Zeta và độ truyền qua của các hệ TNH lỏng, n = 3

Công thức	KTTT (nm)	PDI	Thế Zeta (mV)	T (%)
A1	22,50 ± 0,01	0,261 ± 0,011	-61,20 ± 1,04	98,59 ± 0,47
A2	31,80 ± 0,10	0,244 ± 0,010	-89,70 ± 1,25	97,20 ± 0,80
A3	59,80 ± 0,20	0,294 ± 0,007	-91,77 ± 1,60	96,61 ± 0,62
A4	99,43 ± 0,25	0,257 ± 0,012	-0,63 ± 0,06	-
A5	21,10 ± 0,10	0,129 ± 0,004	-89,87 ± 1,50	98,37 ± 0,77
A6	26,47 ± 2,05	0,043 ± 0,006	-90,23 ± 0,23	97,84 ± 0,76
A7	62,07 ± 0,35	0,222 ± 0,010	-0,20 ± 0,01	-
A8	19,37 ± 0,85	0,050 ± 0,004	-137,97 ± 2,54	97,69 ± 0,48
A9	42,53 ± 1,77	0,236 ± 0,015	-113,80 ± 1,51	98,85 ± 1,44
A11	35,50 ± 0,10	0,151 ± 0,011	-52,83 ± 0,81	96,89 ± 0,67
A14	66,83 ± 0,25	0,395 ± 0,003	-0,10 ± 1,70	-

Bảng 2 cho thấy: Các hệ lỏng đều có KTTP nhỏ, từ 19,37 - 99,43 nm. Về cảm quan, các công thức A1, A2, A3, A5, A6, A8, A9, A11 tạo nhũ tương trong, các công thức A4, A7, A13 tạo nhũ tương đục mờ là phù hợp với kết quả đánh giá khả năng phân tán. Trong cùng hệ S_{mix} thì khi tăng tỷ lệ S_{mix} so với dầu (O) làm giảm dần KTTT. Chỉ số PDI của các công thức đều < 0,3 (trừ công thức E14), chứng tỏ các công thức này đều có sự phân bố đồng đều về KTTT. Khi thế Zeta nằm ngoài khoảng -25 mV và

25 mV thì chứng tỏ hệ ổn định, nên 3 công thức là A4, A7, A14 nằm trong khoảng nên loại trừ, chỉ lựa chọn 8 công thức đạt yêu cầu về thế Zeta để đánh giá độ truyền qua (T). Kết quả cho thấy các công thức đều có T cao, trong khoảng 96,61 - 98,85%. Độ truyền qua T là tỷ lệ giữa lượng ánh sáng đi qua mẫu đo so với ban đầu, giá trị T càng lớn thì khả năng hấp thụ ánh sáng của mẫu càng nhỏ, hệ TNH càng tốt.

Đánh giá độ ổn định và định lượng MX trong hệ TNH lỏng

Bảng 3. Độ ổn định và hàm lượng MX trong hệ TNH lỏng, n = 3

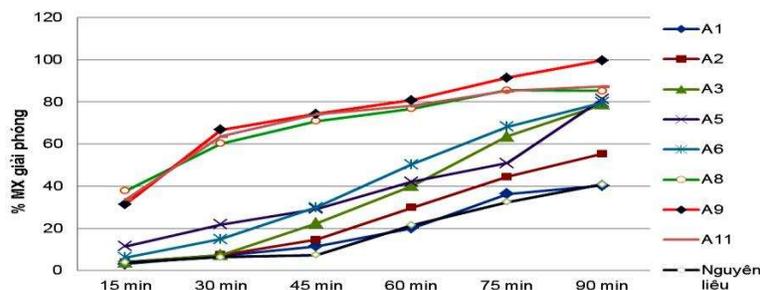
Công thức	MX (%)	Độ ổn định trong các môi trường			Độ ổn định nhiệt động học	
		Nước ^(*)	HCl pH 1,2 ^(*)	Đệm pH 6,8 ^(*)	Ly tâm	Đông rã
A1	97,60 ± 0,45	√	√	√	√	√
A2	99,00 ± 1,45	√	√	√	√	√
A3	101,14 ± 0,81	√	√	√	√	√
A5	98,69 ± 0,91	√	√	√	√	√
A6	99,66 ± 2,13	√	√	√	√	√
A8	98,51 ± 0,47	√	√	√	√	√
A9	97,64 ± 1,24	√	√	√	√	√
A11	100,87 ± 0,77	√	√	√	√	√

(√): ổn định; (*): Pha loãng ở các tỷ lệ 50, 100, 1000 lần.

Bảng 3 cho thấy: Khi đánh giá độ ổn định trong các môi trường, khi ly tâm hay theo chu trình nhiệt thì tất cả các công thức đều ổn định, không xảy ra hiện tượng tách pha, kết tủa

hoặc tách lớp. Hàm lượng MX trong hệ TNH lỏng từ 97,60 - 101,14% so với MX ban đầu.

Độ hòa tan của MX từ hệ TNH lỏng



Hình 5. Tỷ lệ % MX giải phóng từ hệ TNH lỏng trong môi trường đệm pH 7,5

Hình 5 cho thấy: Ở 30 phút đầu, các công thức từ A1 - A3 giải phóng dược chất thấp, chỉ tương đương so với nguyên liệu. Các công thức A8, A9, A11 có tỷ lệ MX giải phóng cao hơn hẳn so với các công thức còn lại. Điều này có thể do Cremophore có thể chất đặc ở nhiệt độ thường, chỉ chảy hoàn toàn ở 50 - 60°C nên ở các công thức có tỷ lệ Cremophore cao (A1, A3) làm chậm quá trình giải phóng dược chất. Khi giảm tỷ lệ Cremophore ở công thức A5, A6, A8, A9 đã làm tăng độ hòa tan của MX, nhưng khi tiếp tục giảm tỷ lệ Cremophore (A11 so với A8) thì không làm tăng độ hòa tan. Với cùng tỷ lệ S_{mix} nhưng nếu giảm tỷ lệ $S_{mix} : O$ (A9 so với A8) thì có xu hướng làm tăng độ hòa tan. Như vậy, trong các công thức khảo sát thì A9 có độ hòa tan cao nhất.

Kết luận

Dựa trên đánh giá độ tan và giản đồ pha đã lựa chọn được Cremophore, Tween 80, PEG 400, dầu thầu dầu để xây dựng công thức hệ TNH lỏng chứa MX. Từ đánh giá các chỉ tiêu chất lượng đã lựa chọn được công thức A9 để bào chế hệ TNH lỏng chứa MX 0,5%, S_{mix} gồm Cremophore : PEG 400 1:1, tỷ lệ $S_{mix} : \text{dầu thầu}$ là 8:2. Hệ TNH lỏng A9 có kích thước nano (42,53 nm), cải thiện rõ rệt được độ hòa tan của MX trong môi trường đệm phosphat pH 7,5.

Tài liệu tham khảo

1. Engelhardt G. (1996), "Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2", *British Journal of Rheumatology*, 35 (suppl.1), pp. 4-12.

2. Sapra K., Singh S. K. (2013), "Formulation development and optimization of self emulsifying drug delivery system (SEDDS) of meloxicam", *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol 5, pp. 524-530.

3. Maurya S. D., Arya R. K. K., Rajpal G. et al. (2017), "Self - microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS): A review on physico - chemical and biopharmaceutical aspects", *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 7 (3), pp. 55-65.

4. Agarwal V., Alayoubi A., Siddiqui A. and Nazza S. (2012), "Powdered self - emulsified lipid formulations of meloxicam as solid dosage forms for oral administration", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2012 Informa Healthcare USA, Inc. ISSN 0363-9045 print/ISSN 1520-5762 online.

5. Nguyễn Thị Hòa (2009), "Nghiên cứu xây dựng giản đồ pha để lựa chọn công thức vi nhũ tương chứa meloxicam dùng qua da", *Luận văn tốt nghiệp, Trường Đại học Dược Hà Nội*.

6. Nasr A., Gardouh A., Ghorab M. (2016), "Novel solid self - nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) for oral delivery of olmesartan medoxomil: Design, formulation, pharmacokinetic and bioavailability evaluation", *Pharmaceutics*, 8 (20), pp. 1-29.

7. Trivedi K. et al. (2013), "Development and characterization of liquid and solid self-emulsifying drug delivery system of fexofenadine", *Journal of Pharmaceutical Investigation*, pp. 1-10.

8. Agarwal K. V. et al. (2017), "Pharmacodynamic evaluation of self micro - emulsifying formulation of standardized extract of Lagerstroemia speciosa for antidiabetic activity", *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*.

9. Villar A. M. S., Naveros B. C., Campmary A. C. C. et al. (2013), "Design and optimization of self - nanoemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for enhanced dissolution of gemfibrozil", *International Journal of Pharmaceutics*, 431 (1), pp. 161-175.