



Original Article

Preparation of Berberin Proliposomes by Film Deposition on Carrier Surface Method

Tran Thi Hai Yen¹, Tran Thi Hue¹, Pham Quoc Doanh²,
Duong Thi Thuan¹, Pham Thi Minh Hue^{1,*}

¹Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

²Hanoi Kidney Hospital, 70 Nguyen Chi Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 12 February 2020

Revised 21 February 2020; Accepted 20 June 2020

Abstract: This study aims to formulate berberin (BBR) proliposomes by film-deposition on carrier surface to increase BBR's solubility and permeability through biological membranes. Proliposomes were hydrated in water to form BBR liposomes for determining the size and distribution of the vesicles. Differential thermal analysis was used to evaluate the BBR proliposomes. The study results show that berberin proliposomes prepared with hydrogenated soy phosphatidylcholine: cholesterol: berberin with a molar ratio of 9:1:6 using sorbitol as carrier with a weight ratio to lipid of 10:1. The obtained BBR proliposomes in the form of a dry yellowish powder were hydrated in water to form BBR liposomes with an average diameter of about 8.41 μ m. The results of the differential thermal analysis show that BBR was dispersed in molecular form into proliposomes.

Keywords: Berberin, proliposomes, sorbitol, film-deposition on the carrier method.

* Corresponding author.

E-mail address: phamminhhuehup@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4204>

Nghiên cứu bào chế proliposome berberin bằng phương pháp tráng film trên bề mặt chất mang

Trần Thị Hải Yên¹, Trần Thị Huế¹, Phạm Quốc Doanh²,
Dương Thị Thuần¹, Phạm Thị Minh Huệ^{1,*}

¹Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Thận Hà Nội, 70 Nguyễn Chí Thanh, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 12 tháng 02 năm 2020

Chỉnh sửa ngày 21 tháng 02 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 20 tháng 6 năm 2020

Tóm tắt: Berberin có tính thấm qua màng sinh học kém nên sinh khả dụng đường uống của berberin rất thấp. Proliposome là các hạt khô, to, khi thêm nước chúng phân tán thành hỗn dịch liposome có tác dụng tăng độ tan cho dược chất ít tan, tăng thấm qua màng sinh học. Do vậy, nghiên cứu hướng đến mục tiêu nghiên cứu xây dựng công thức proliposome berberin bằng phương pháp tráng film trên bề mặt chất mang. Proliposome được hydrat hóa thành liposome berberin và đánh giá kích thước tiểu phân (KTTP), phân bố KTTP và hình thái của liposome thu được. Phân tích nhiệt vi sai cũng được dùng để đánh giá proliposome berberin. Kết quả cho thấy, proliposome berberin được bào chế bằng phương pháp tráng phim trên bề mặt chất mang với tỉ lệ mol phosphatidyl đầu nành hydrogen hóa: cholesterol: berberin là 9:1:6, sử dụng chất mang sorbitol với khối lượng gấp 10 lần khối lượng lipid. Proliposome thu được có hình thức bột màu vàng, khô to, hydrat hóa trong nước thành liposome berberin đường kính tiểu phân trung bình khoảng 8,41 μ m. Kết quả phân tích nhiệt vi sai cho thấy berberin đã phân tán dưới dạng phân tử vào proliposome.

Từ khóa: Berberin, proliposome, sorbitol, tráng film trên bề mặt chất mang.

1. Mở đầu

Berberin (BBR) là một isoquinolin alkaloid đã được sử dụng từ rất lâu để điều trị các bệnh đường tiêu hóa như tiêu chảy, viêm đại tràng, ly trực khuẩn,... Gần đây, nhiều nghiên cứu mới cho thấy berberin có nhiều tiềm năng trong điều trị các bệnh như tiểu đường, tăng lipid máu, nhồi máu cơ tim, động kinh,... Trong hệ thống phân loại sinh dược học, berberin thuộc nhóm III, có tính thấm qua màng sinh học kém nên sinh khả dụng đường uống của berberin rất thấp. Liposome là hệ mang thuốc đã được nghiên cứu

rộng rãi ứng dụng để đưa thuốc tới đích, kiểm soát giải phóng thuốc, tăng độ tan của dược chất khó tan, tăng tính thấm qua màng sinh học. Tuy nhiên liposome kém ổn định về mặt hóa lý, chúng có thể bị lắng đọng, kết tụ, thủy phân hay oxy hóa phospholipid. Để cải thiện độ ổn định của liposome, có nhiều phương pháp như kiểm soát kích thước các hạt, thay đổi thành phần lipid, ổn định điện tích,... [1]. Trong đó, proliposome là hệ vận chuyển thuốc mới giúp tăng độ ổn định của liposome. Proliposome là các hạt khô, trơn chảy tốt, khi thêm nước chúng phân tán thành hỗn dịch liposome,... Do tồn tại

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: phamminhhuehup@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4204>

ở trạng thái rắn nên hầu hết các vấn đề về độ ổn định của liposome được giải quyết và dễ dàng ứng dụng được vào các dạng thuốc rắn [2-4]. Nhiều dược chất đã được nghiên cứu bào chế dưới dạng proliposome với mục đích tăng độ tan và tăng sinh khả dụng như curcumin [5], isradipine [6], cefquinome [7],... Trong nước, chỉ có nghiên cứu bào chế liposome berberin của cùng nhóm tác giả [8], chưa có nghiên cứu nào về proliposome được công bố. Do vậy, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu xây dựng được công thức bào chế proliposome berberin bằng phương pháp tráng film trên bề mặt chất mang.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu, thiết bị nghiên cứu

Nguyên liệu: Berberin base được tổng hợp bởi Học viện Quân Y (Việt Nam); Cholesterol (Chol) được cung cấp bởi MP Biomedicals North America (Mỹ), phosphatidyl choline đầu nành hydrogen hóa (Hydrogenated soyphosphatidylcholine - HSPC) xuất xứ từ Lipoid (Đức); sorbitol, manitol, lactose được cung cấp bởi Guangdong Guanghua Sci-Tech Co., Ltd. (Trung Quốc); chloroform, được mua từ Labscan (Thái Lan); methanol được cung cấp bởi Xilong Scientific Co., Ltd. (Trung Quốc); ethanol tuyệt đối được cung cấp bởi Công ty Cổ phần Hóa chất Đức Giang, Việt Nam. Nước tinh khiết được điều chế tại phòng thí nghiệm, Việt Nam.

Thiết bị: máy cắt quay Rovapor R- 210, bình cầu NS 29/32 dung tích 1000 ml, Buchi- Đức; máy đo kích thước tiểu phân Mastersizer 3000E; bể siêu âm Ultrasonic LC 60H; tủ sấy chân không Daiban Labtech, Hàn Quốc; cân phân tích Satorius AG Gottingen- Đức; máy phân tích nhiệt vi sai DSC 60 (Shimadzu - Nhật Bản).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp bào chế proliposome berberin

Proliposome berberin được bào chế bằng phương pháp tráng film trên bề mặt chất mang

[6]. HSPC và Chol được hòa tan hoàn toàn trong một thể tích cloroform thích hợp. Cân BBR, hòa tan trong một thể tích methanol thích hợp, siêu âm 10 phút. Phối hợp dung dịch chứa HSPC và cholesterol vào dung dịch BBR tạo dung dịch đồng nhất A. Chất mang (sorbitol/manitol/lactose) được nghiền, rây qua rây 125 μm , sau đó được sấy khô ở 60°C trong tủ sấy tĩnh. Chất mang được chuyển vào bình cầu và phối hợp với dung dịch A tạo hỗn dịch chất mang. Tiến hành cắt quay trên máy Rovapor R210 dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 45°C để loại dung môi hữu cơ. Proliposome BBR thu được rây qua rây 125 μm , bảo quản tránh ẩm, để ở nhiệt độ phòng.

2.2.2. Phương pháp hydrat hóa proliposome BBR

Cân 0,2 g bột proliposome BBR phân tán trong 20 ml nước ở 70°C, khuấy đều trong 5 phút để hỗn dịch liposome BBR phân tán đều, để nguội ở nhiệt độ phòng.

2.2.3. Phương pháp đánh giá proliposome berberin

Đánh giá hình thức: hình thức của bột proliposome được quan sát bằng mắt thường, sau đó được hydrat hóa bằng nước tinh khiết để đánh giá hình thức của hỗn dịch liposome thu được.

Đánh giá kích thước tiểu phân liposome BBR: cho khoảng 400 ml nước cất vào cốc có mỏ 500 ml, đặt cốc vào máy đo Mastersizer 3000E, cho từ từ mẫu proliposome đã hydrat hóa vào cốc có mỏ cho đến khi độ đục đạt khoảng 0,5 - 5,0%. Đánh giá kích thước tiểu phân liposome BBR hình thành sau khi hydrat hóa với nước qua các thông số D[4,3], D[90], D[50], Span.

Ý nghĩa các thông số: D[4,3]: KTTP trung bình theo thể tích. D[90]: 90% tiểu phân có kích thước dưới D[90]. D[50]: 50% tiểu phân có kích thước dưới D[50]. Span: đánh giá phân bố KTTP, Span càng nhỏ thì khoảng phân bố càng hẹp, Span < 5 là giá trị có thể chấp nhận được.

2.2.4. Phương pháp đánh giá hình thái

Quan sát hình thái cấu trúc liposome BBR bằng kính hiển vi điện tử quét trường phát xạ (FESEM) với mẫu phân tích là mẫu proliposome

BBR sau khi được hydrat hóa để hình thành liposome.

2.2.5. Phân tích nhiệt vi sai (DSC)

Cân khoảng 5 - 10 mg mẫu cho vào đĩa nhôm, hàn kín. Mẫu trắng là đĩa nhôm trống được hàn kín. Phân tích mẫu từ 30°C đến 275°C, tốc độ tăng nhiệt là 10°C/ phút, lưu lượng khí nitơ là 50 ml/phút.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Khảo sát ảnh hưởng của tỉ lệ các thành phần HSPC, Chol, BBR tới kích thước liposome

Các mẫu proliposome BBR với tỉ lệ mol HSPC: Chol: BBR khác nhau sử dụng chất mang là sorbitol có khối lượng gấp 10 lần khối lượng

lipid được bào chế. Bột proliposome BBR có màu vàng, khô, tơi. Hỗn dịch liposome BBR thu được sau khi hydrat hóa proliposome BBR có màu vàng, đục mờ, đồng nhất. Đặc tính của liposome BBR sau khi hydrat hóa proliposome được thể hiện ở Bảng 1.

Trong các công thức khảo sát thì công thức M2, M3 và M9 có KTTP trung bình, D[90] nhỏ nhất, đều nhỏ hơn 9 μm . Tuy nhiên công thức M9 có tỉ lệ BBR lớn nhất, vì vậy chọn tỉ lệ mol HSPC: Chol: BBR = 9:1:6 để tiến hành các khảo sát tiếp theo. phosphatidylcholin đậu nành và cholesterol là hai thành phần chính của proliposome [6,7]. Trong đó, phosphatidylcholin đậu nành là loại phospholipid được sử dụng phổ biến để tạo nên lớp màng kép của liposome khi được hydrat hóa. Cholesterol là thành phần giúp cho lớp màng kép của liposome được vững chắc.

Bảng 1. Ảnh hưởng của tỉ lệ mol các thành phần đến KTTP liposome BBR (n=3)

STT	HSPC: Chol: BBR	D[4, 3] (μm)	D[90] (μm)	D[50] (μm)	Span
M1	7:3:4	13,00 \pm 0,57	17,22 \pm 0,46	8,73 \pm 0,05	1,454 \pm 0,057
M2	7:3:3	8,72 \pm 0,12	14,42 \pm 0,17	7,93 \pm 0,12	1,297 \pm 0,003
M3	7:3:2	8,75 \pm 0,03	14,52 \pm 0,43	7,95 \pm 0,01	1,270 \pm 0,013
M4	8:2:6	11,96 \pm 0,37	20,04 \pm 0,93	0,88 \pm 0,27	1,322 \pm 0,049
M5	8:2:5	13,38 \pm 0,10	21,95 \pm 3,46	7,55 \pm 0,05	2,397 \pm 0,452
M6	8:2:4	13,04 \pm 0,78	27,36 \pm 1,05	9,26 \pm 0,09	2,488 \pm 0,459
M7	9:1:8	17,32 \pm 0,31	32,96 \pm 0,50	13,98 \pm 0,07	1,905 \pm 0,028
M8	9:1:7	20,12 \pm 0,16	36,50 \pm 0,54	17,58 \pm 0,04	1,625 \pm 0,034
M9	9:1:6	8,81 \pm 0,25	13,93 \pm 0,31	8,35 \pm 0,26	1,132 \pm 0,265

3.2. Khảo sát ảnh hưởng của chất mang tới kích thước của liposome.

3.2.1. Loại chất mang

Sử dụng các chất mang khác nhau như sorbitol, manitol và lactose với khối lượng chất mang gấp 10 lần khối lượng lipid. KTTP và phân bố KTTP của liposome BBR sau khi hydrat hóa được thể hiện ở Bảng 2.

Chất mang là thành phần không thể thiếu trong công thức proliposome bằng phương pháp tráng film trên bề mặt chất mang. Các nghiên cứu thường sử dụng các loại đường manitol, sorbitol hoặc lactose [6, 9]. Kết quả ở Bảng 2 cho thấy liposome BBR sau khi hydrat hóa proliposome sử dụng chất mang sorbitol có KTTP trung bình nhỏ khoảng 8,41 μm so với 17 μm khi sử dụng chất mang manitol và lactose. Span của mẫu

M10 cũng nhỏ hơn so với Span của mẫu M11 và M12. Điều này có thể được giải thích do độ tan trong nước của sorbitol là 2000 g/l, lớn hơn rất nhiều so với độ tan của manitol và lactose lần lượt là 182 g/l và 400g/l. Trong khi, proliposome bào chế bằng phương pháp tráng film trên chất mang tạo ra các lớp màng film trên bề mặt của tiểu phân chất mang. Khi chất mang

có độ tan trong nước tốt thì quá trình hydrat hóa proliposome xảy ra nhanh hơn và dễ dàng hơn. Vì vậy các mẫu sử dụng sorbitol cho khả năng hydrat hóa proliposome tốt hơn, cho KTTP nhỏ hơn, khoảng phân bố kích thước cũng hẹp hơn. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu [6, 10]. Do đó lựa chọn sorbitol làm chất mang để tiến hành khảo sát các mẫu tiếp theo.

Bảng 2. Ảnh hưởng của các chất mang sử dụng đến KTTP liposome BBR

STT	Chất mang	D[4,3] (µm)	D[90] (µm)	D[50] (µm)	Span
M10	Sorbitol	8,41±0,27	12,78±0,43	8,11 ± 0,27	1,023±0,009
M11	Manitol	17,54±0,65	33,90± 1,87	13,92± 0,43	1,950±0,051
M12	Lactose	17,74±0,51	34,86± 1,45	14,18± 0,27	1,979±0,049

Bảng 3. Ảnh hưởng tỉ lệ lipid : sorbitol (kl/kl) đến KTTP liposome BBR (n=3)

STT	Tỷ lệ (kl) lipid: sorbitol	Thời gian	D[4,3] (µm)	D[90] (µm)	D[50] (µm)	Span
M13	1:5	Ban đầu	12,62± 0,83	25,00±2,59	9,25±0,10	2,234±0,260
		Sau 15'	11,42± 0,27	20,50±0,51	9,62±0,02	1,656±0,054
		Sau 30'	11,76± 0,19	17,30±0,32	9,68±0,04	1,728±0,024
M14	1:10	Ban đầu	8,63 ± 0,20	13,70±0,22	8,14±0,21	1,149±0,237
		Sau 15'	8,21 ± 0,06	13,44±0,05	7,62±0,12	1,244±0,026
		Sau 30'	8,52 ± 0,21	13,56±0,89	8,04±0,24	1,151±0,012
M15	1:25	Ban đầu	10,66± 0,26	17,72±0,35	9,30±0,06	1,403±0,028
		Sau 15'	8,81 ± 0,20	13,34±0,34	8,48±0,19	1,013±0,015
		Sau 30'	9,80 ± 0,11	15,66±0,21	9,26±0,09	1,171±0,011
M16	1:40	Ban đầu	12,92±0,56	18,44±0,61	8,14±0,07	1,765±0,064
		Sau 15'	8,12 ± 0,07	13,14±0,10	7,51±0,06	1,220±0,011
		Sau 30'	12,32± 1,46	17,62±1,25	8,19±0,06	1,648±0,150

3.2.2. Tỷ lệ chất mang

Proliposome BBR với tỉ lệ mol HSPC: Chol: BBR = 9:1:6, tỉ lệ khối lượng lipid : sorbitol lần

lượt là 1:5, 1:10, 1:25, 1:40 được bào chế. Bột proliposome BBR có màu vàng, khô, tơi. Hỗn dịch liposome BBR thu được sau khi hydrat hóa proliposome BBR có màu vàng, đục mờ, đồng

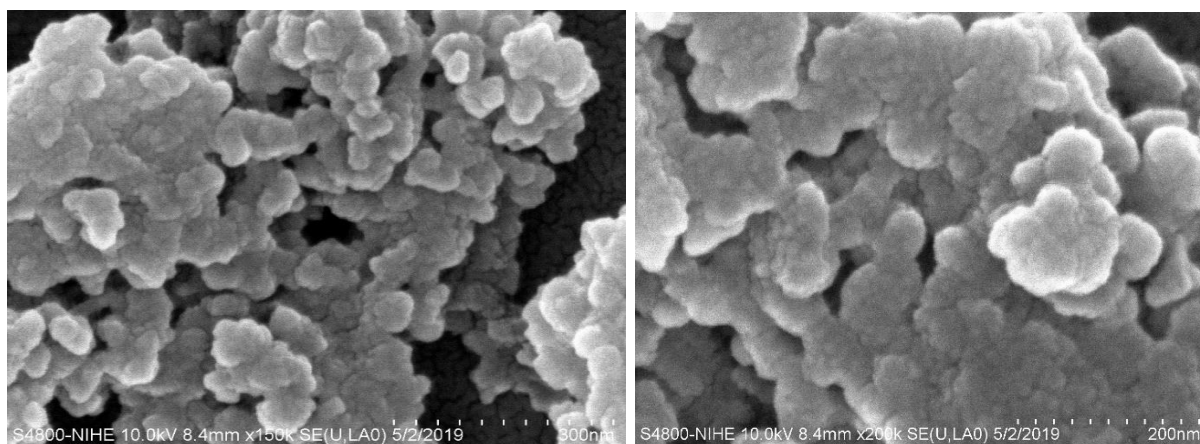
nhất. Đặc tính của liposome BBR thu được sau khi hydrat hóa proliposome được trình bày ở Bảng 3.

Tại thời điểm ngay sau khi hydrat hóa, liposome BBR của mẫu M14 có tỉ lệ khối lượng lipid : sorbitol là 1:10 có KTTP trung bình 8,63 μm nhỏ hơn so với các mẫu M13, M15 và M16. Điều này có thể giải thích khi tỉ lệ chất mang lớn hơn 10 lần so với khối lượng phospholipid, quá trình hydrat hóa trên bề mặt chất mang diễn ra không thuận lợi ảnh hưởng đến màng film bao quanh chất mang. Còn khi lượng chất mang nhỏ hơn 10 lần khối lượng lipid thì diện tích bề mặt chất mang nhỏ, lớp màng film dày hơn dẫn đến khó khăn trong quá trình hydrat hóa để hình thành liposome. Do đó lựa chọn tỉ lệ tỉ khối lượng lipid : sorbitol là 1:10. Ngoài ra, khi khảo

sát KTTP liposomes sau hydrat hóa cho thấy liposome sau 15 phút hydrat hóa có KTTP trung bình, D[90], và Span giảm. Điều này có thể được giải thích do sau khi hydrat hóa các phân tử lipid còn sắp xếp lỏng lẻo, sau một khoảng thời gian chúng ổn định hơn nên KTTP giảm nhẹ. Liposome BBR sau 30 phút hydrat hóa của một số mẫu có KTTP trung bình và D[90] tăng nhẹ. Nguyên nhân do các tiểu phân liposome kết tụ với nhau làm tăng KTTP. Do đó, thời gian đánh giá KTTP liposome phù hợp là 15 phút sau hydrat hóa.

3.3. Đánh giá hình thái của liposome và DSC của proliposome BBR

3.3.1. Hình thái liposome BBR



Hình 1. Hình ảnh FESEM của liposome BBR.

Proliposome BBR (bào chế theo công thức M14) sau khi hydrat hóa tạo liposome BBR, mang soi trên kính hiển vi trường phát xạ FESEM cho kết quả như Hình 1. Hình ảnh cho thấy tiểu phân liposome BBR là hình cầu kết tụ lại với nhau và với chất mang sorbitol. Nguyên nhân của hiện tượng này là do, trước khi được soi dưới kính hiển vi FESEM, hỗn dịch liposome cần được làm khô, khi đó liposome kết tụ với nhau và kết tụ với lượng chất mang sorbitol lớn.

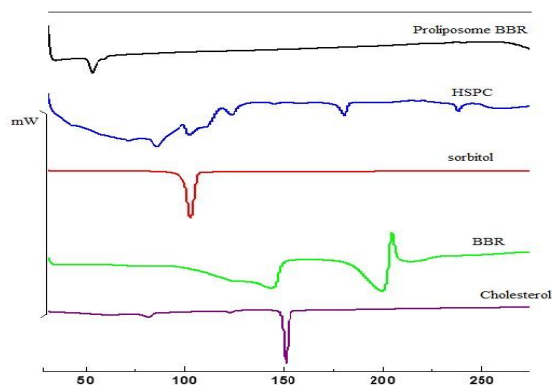
3.3.2. Phân tích nhiệt quét vi sai (DSC).

Phổ phân tích nhiệt vi sai của các mẫu nguyên liệu HSPC, Chol, BBR, sorbitol và

proliposome BBR (bào chế theo công thức M14) được trình bày ở Hình 2.

Kết quả ở Hình 2 cho thấy HSPC có một peak thu nhiệt ở khoảng 70°C , tương ứng với nhiệt độ chuyển pha của HSPC. Chol có peak thu nhiệt ở khoảng 150°C , tương ứng với nhiệt độ nóng chảy. Sorbitol có một peak thu nhiệt khoảng 102°C , tương ứng với nhiệt nóng chảy. Berberin có peak thu nhiệt khoảng 145°C tương ứng với nhiệt nóng chảy, kết quả này phù hợp với nghiên cứu trước đây [11]. Tuy nhiên trên phổ đồ DSC của proliposome BBR peak thu nhiệt của HSPC, Chol, sorbitol và BBR đã biến

mất. Điều này chứng tỏ BBR đã phân tán trong proliposome BBR dưới dạng phân tử.



Hình 2. Phổ DSC của proliposome BBR, HSPC, sorbitol, BBR, cholesterol.

4. Kết luận

Proliposome berberin đã được bào chế bằng phương pháp tráng phim trên bề mặt chất mang với tỉ lệ mol HSPC: Cholesterol: Berberin là 9:1:6, sử dụng chất mang sorbitol với khối lượng gấp 10 lần khối lượng lipid. Proliposome BBR bào chế được có hình thức bột màu vàng, khô to, hydrat hóa trong nước thành liposome BBR kích thước tiểu phân trung bình khoảng 8,41 μ m. Kết quả phân tích nhiệt vi sai DSC cho thấy BBR có thể đã phân tán trong proliposome BBR dưới dạng phân tử. Như vậy, nghiên cứu bước đầu đã bào chế được proliposome BBR bằng phương pháp tráng film trên bề mặt chất mang, từ đó có thể làm tiền đề cho các nghiên cứu sâu hơn về proliposome.

Tài liệu tham khảo

- [1] J. Plessis, C. Ramachandran, N. Weiner, D.G Müller, The influence of lipid composition and lamellarity of liposomes on the physical stability of liposomes upon storage, *International Journal of Pharmaceutics*, 2 (1996) 273-278. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(95\)04281-4](https://doi.org/10.1016/0378-5173(95)04281-4)
- [2] A.V. Yadav, M.S. Murthy, Stability Aspects of Liposomes, *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research* 24 (2011) 402413 – 43.
- [3] V. Nekkanti, N. Venkatesan, G.V. Betageri, Proliposomes for Oral Delivery: Progress and Challenges, *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 16(2015) 303-312. [10.2174/1389201016666150118134256](https://doi.org/10.2174/1389201016666150118134256)
- [4] M. Khayam, S. Umar, Berberine nanoparticles with enhanced in vitro bioavailability: characterization and antimicrobial activity, *Drug Design, Development and Therapy*, 12 (2018) 303-312. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S156123>
- [5] S.J. Jia, G.Y. Ningning, L. Zhang, Y. Zhao, Release-controlled curcumin proliposome produced by ultrasound-assisted supercritical antisolvent method, *Journal of Supercritical Fluids*, 113 (2016) 150-157. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2016.03.026>
- [6] K.G.B. Sharan, R.V. Prabhakar, Formulation, evaluation, and pharmacokinetics of isradipine proliposomes for oral delivery, *Journal of liposome research*, 4(2012) 285-294. <https://doi.org/10.3109/08982104.2012.697067>
- [7] Q. Fu, H.L. Fu, L. Huan, Preparation of cefquinome sulfate proliposome and its pharmacokinetics in rabbit, *Iranian journal of pharmaceutical research*, 4 (2013) 611-21.
- [8] T.T. H. Yen, T.T. Loan, D.T. Thuan, P.T.M. Hue, Preparation of berberin liposomes by ethanol injection method, *Pharmaceutical journal*, 59 (2019) 54-58 (in Vietnamese).
- [9] P. Elahehnaz, R. Marzieh, K. Maryam, Design and development of vitamin C-encapsulated proliposome with improved *in-vitro* and *ex-vivo* antioxidant efficacy, *Journal of microemulsion* 3(2018) 301 – 311. <https://doi.org/10.1080/02652048.2018.1477845>
- [10] I. Khan, S. Yousaf, S. Subramanian, Proliposome tablets manufactured using a slurry-driven lipid-enriched powders: Development, characterization and stability evaluation, *J Int Pharm 1-2* (2018) 250 – 262. [doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.12.049](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.049)
- [11] N.I. Payne, P. Timmins, V.A. Cheryl, Proliposomes: A Novel Solution to an Old Problem, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 4 (1986) 325-329. <https://doi.org/10.1002/jps.2600750402>