



Review Article

Self-emulsifying Drug Delivery Systems and the Application in Pharmaceutical and Cosmetic Products

Nguyen Thi Huyen¹, Vu Thi Thu Giang^{2,*}

¹VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

²Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 19 June 2023

Revised 26 June 2023; Accepted 29 June 2023

Abstract: Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) have the potential to enhance the bioavailability and therapeutic impact of active ingredients that are poorly water-soluble, low permeability, and unstable. The active ingredient, oil, surfactant, co-surfactant, and/or co-solvent are the main elements of SEDDS. Supersaturable SEDDS formulations have been developed to increase the efficiency of active ingredient loading by incorporating precipitation inhibitors (PIs) into SEDDS that help maintain the supersaturated state and prevent drug precipitation in the gastrointestinal tract. Due to these benefits, SEDDS formulations have been studied and applied in drugs and cosmetics in various dosage forms, including solidification (S-SEDDS) by different techniques to create powder, granules, and pellets to apply to tablets, hard capsules as well as soft capsules, lotions, and some other semi-solid dosage forms. This review mainly focuses on the components, formulation, and applications of SEDDS in pharmaceutical and cosmetic products.

Keywords: Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS), self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS), self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS), application, drugs, cosmetics.

* Corresponding author.

E-mail address: giangvtt@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4529>

Hệ tự nhũ hóa và ứng dụng trong dược phẩm và mỹ phẩm

Nguyen Thi Huyen¹, Vu Thi Thu Giang^{2,*}

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 19 tháng 6 năm 2023

Chỉnh sửa ngày 26 tháng 6 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 29 tháng 6 năm 2023

Tóm tắt: Hệ tự nhũ hoá (SEDDS) ngày càng được quan tâm nghiên cứu và đã được chứng minh có tiềm năng trong cải thiện sinh khả dụng và hiệu quả tác dụng của các hoạt chất có hạn chế về độ tan, tính thấm cũng như độ ổn định hóa học. Thành phần chính của SEDDS gồm hoạt chất, dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt và/hoặc đồng dung môi. SEDDS siêu bão hòa được phát triển để tăng hiệu quả nạp hoạt chất bằng cách đưa các chất ức chế kết tủa (PI) vào trong SEDDS giúp duy trì trạng thái siêu bão hòa, ngăn ngừa sự kết tủa dược chất trong đường tiêu hóa. Với những ưu thế như vậy, SEDDS đã được nghiên cứu, ứng dụng trong dược phẩm và mỹ phẩm dưới các dạng bào chế như nang mềm, hoá rắn (S-SEDDS) bằng các kỹ thuật khác nhau tạo ra bột, hạt, pellet ứng dụng vào dạng viên nén, viên nang cứng, lotion và một số dạng bào chế bán rắn khác như kem, gel,... Bài viết này tổng quan về SEDDS: thành phần, nghiên cứu bào chế và ứng dụng trong dược phẩm và mỹ phẩm.

Từ khóa: Hệ tự nhũ hóa (SEDDS), hệ tự vi nhũ hóa (SMEDDS), hệ tự nano nhũ hóa (SNEDDS), hệ tự nhũ hoá rắn (S-SEDDS), ứng dụng, dược phẩm, mỹ phẩm.

1. Giới thiệu về hệ tự nhũ hóa (SEDDS)

1.1. Khái niệm

Hệ tự nhũ hóa (self-emulsifying drug delivery system - SEDDS) là một hỗn hợp đồng nhất và ổn định của dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt và hoạt chất. Khi pha loãng với nước dưới sự khuấy trộn nhẹ nhàng hệ sẽ tự nhũ hóa tạo ra nhũ tương có các giọt phân tán với kích thước khoảng 20 nm đến 300 nm. Tùy theo kích thước giọt phân tán của nhũ tương tạo thành, hệ được chia thành 2 nhóm gồm hệ tự vi nhũ hóa (self-microemulsifying drug delivery system - SMEDDS) có kích thước giọt phân tán < 100 nm và hệ tự nano nhũ hóa (self-nanoemulsifying drug delivery system -

SNEDDS) có kích thước giọt phân tán trong khoảng 100-300 nm [1-3].

1.2. Thành phần

Hoạt chất

Hoạt chất được đưa vào SEDDS chủ yếu gồm những chất thuộc nhóm II và IV trong bảng phân loại sinh dược học bào chế (BCS), thân dầu, tan kém, có giá trị log P > 4, điểm nóng chảy thấp và liều điều trị thấp. Nhóm này có đặc điểm là khả năng hòa tan trong nước kém [4].

Đặc tính của hệ SEDDS bị ảnh hưởng bởi các tính chất lý hóa của hoạt chất như Log P, pKa và khối lượng phân tử. Sự kết hợp hoạt chất vào SEDDS có thể dẫn đến việc tăng kích thước các giọt phân tán của nhũ tương tạo thành. Các tính

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: giangvtt@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4529>

chất lý, hóa khác nhau của hoạt chất như log P, pKa, cấu trúc phân tử, khối lượng phân tử, nhóm chức ion hóa,... có ảnh hưởng đáng kể đến đặc tính của SEDDS như: Trạng thái pha, kích thước giọt và phân bố kích thước giọt phân tán khi tự nhũ hóa [5].

Pha dầu

Pha dầu là thành phần quan trọng trong SEDDS, các thuộc tính lý hóa của dầu (khối lượng phân tử, độ phân cực và độ nhớt) ảnh hưởng đáng kể đến quá trình tự nhũ hóa, kích thước giọt phân tán, khả năng hòa tan hoạt chất, quá trình vận chuyển thuốc qua hệ thống bạch mạch và bảo vệ hoạt chất khỏi sự phân hủy bởi các enzym protease trong đường tiêu hóa [6]. Việc lựa chọn pha dầu cần cân đối giữa khả năng hòa tan hoạt chất và khả năng tạo nhũ tương với những đặc tính mong muốn [2]. Tỷ lệ pha dầu ảnh hưởng rất lớn đến khả năng tự nhũ hóa của SEDDS [7], khi tỷ lệ dầu lớn hơn 40 % thường tạo ra nhũ tương đục và thô do kích thước giọt lớn [8]. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng sử dụng các dầu có chiều dài mạch carbon trung bình và giá trị của hệ số cân bằng dầu – nước (HLB) cao như Capryol 90 (HLB bằng 6) thường hiệu quả hơn các dầu có mạch carbon dài và giá trị HLB thấp. Nghiên cứu so sánh khả năng tự hình thành nhũ tương của các pha dầu với các chất diện hoạt khác nhau cho thấy Capryol 90 có khả năng tạo nhũ tương tốt nhất trong các dầu được khảo sát. Trong đó, Capryol 90 kết hợp với Cremophor RH 40 cho hiệu quả tự nhũ hóa cao nhất [9]. Các thành phần pha dầu thường là các este của acid béo hay hydrocarbon mạch dài hoặc trung bình. Pha dầu thường được lựa chọn dựa trên khả năng hòa tan hoạt chất và khả năng tạo nhũ tương với đặc tính mong muốn [10].

Chất diện hoạt

Các thuộc tính của chất diện hoạt như HLB, độ nhớt và ái lực với pha dầu, có ảnh hưởng lớn đến quá trình tự nhũ hóa, vùng tự nhũ hóa và kích thước giọt của nhũ tương tạo thành. HLB của chất diện hoạt phản ánh tiềm năng tự nhũ hóa của SEDDS. SEDDS có khả năng tự nhũ hoá tốt khi chất diện hoạt có HLB tương đối cao, các giọt dầu nhanh chóng được nhũ hóa vào môi trường nước và có thể ngăn chặn sự kết tủa của thuốc

trong lòng đường tiêu hóa. Chất diện hoạt được lựa chọn trong SEDDS thường là chất diện hoạt không ion hóa, có chỉ số HLB cao từ 12-15 như các glycerid polyetylen glycol hóa, polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (Tween 80) và poly(etylen oxid)-poly(propylen oxid), Pluronic F127,... [10]. Nồng độ của chất diện hoạt trong SEDDS có ảnh hưởng đáng kể đến kích thước giọt nano nhũ tương. Tỷ lệ chất diện hoạt trong SEDDS tăng thường cho nhũ tương có kích thước giọt phân tán càng nhỏ. Tuy nhiên, khi tăng nồng độ chất diện hoạt đến một mức độ nhất định thì kích thước giọt lại tăng lên [7], nguyên nhân có thể do sự phá vỡ bề mặt ngăn cách giữa hai pha dầu nước và sự xâm nhập của nước vào các giọt dầu tăng lên. Nồng độ chất diện hoạt có thể ảnh hưởng đến sự kết tủa thuốc trong đường tiêu hóa, do đó ảnh hưởng đến sinh khả dụng của thuốc [11]. Trong SEDDS, tỷ lệ chất diện hoạt thường từ 30 đến 60 %, tỷ lệ này giúp cho hệ có khả năng tự nhũ hóa và tạo ra nhũ tương có kích thước cỡ nano, nồng độ cao hơn có thể gây kích ứng niêm mạc đường tiêu hoá [2, 12]. Nhiều chất diện hoạt không ion hóa như Cremophor EL có khả năng làm tăng tính thấm và hấp thu thuốc do ức chế P-gp dẫn đến giảm vận chuyển ngược [13]. Việc lựa chọn chất diện hoạt cũng phụ thuộc vào đường dùng và độ an toàn của mỗi chất.

Chất đồng diện hoạt hoặc đồng dung môi

Việc sử dụng các chất đồng diện hoạt hoặc đồng dung môi có thể cải thiện khả năng hòa tan hoạt chất, điều chỉnh kích thước giọt hoặc thời gian tự nhũ hóa của các SEDDS. Chất đồng diện hoạt cùng với chất diện hoạt làm giảm sức căng bề mặt tới một giá trị rất nhỏ, thậm chí giá trị âm tạm thời. Tại giá trị này, bề mặt phân cách pha sẽ được mở rộng để hình thành các giọt phân tán nhỏ và sau đó quá trình hấp thụ, phân bố chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt lên bề mặt các giọt làm cho sức căng bề mặt dương trở lại [14]. Quá trình này được gọi là “sự tự nhũ hoá” tạo thành nhũ tương. Các đồng dung môi như propylen glycol, PEG, dietylen glycol monoethyl ether hay Transcutol P thường được sử dụng trong SEDDS để cải thiện khả năng hòa tan hoạt chất và rút ngắn thời gian tự nhũ hóa.

Trong một số trường hợp, các alcol chuỗi ngắn, như ethanol, cũng được sử dụng. Các đồng dung môi này có thể cải thiện việc nạp thuốc vào SEDDS nhưng cũng có thể ảnh hưởng tới kích thước giọt của nhũ tương trong một số trường hợp. Bên cạnh đó, các đồng dung môi có hạn chế là dễ bay hơi dẫn đến kết tủa dược chất [15].

Các thành phần khác

Các thành phần khác có thể là chất điều chỉnh pH, điều vị, điều hương, màu và chất chống oxy hóa,... Các SNEDDS trong thành phần có chứa chất béo chưa no dễ bị oxy hóa tạo thành peroxyd. Các gốc tự do có thể ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc và gây độc tính. Chất chống oxy hóa thân dầu như α -tocopherol, propyl gallat, ascorbylpalmitat hoặc BHT có thể được sử dụng để ổn định pha dầu của SEDDS.

1.3. Hệ tự nhũ hoá siêu bão hoà

Tỷ lệ cao các chất diện hoạt trong SEDDS thường dẫn đến kích ứng dạ dày và tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa do lớp niêm mạc bị tổn thương. Hệ tự nhũ hoá siêu bão hoà với đặc điểm ổn định về mặt nhiệt động học, chứa các chất ức chế kết tủa dược chất, thường là các polyme hòa tan trong nước (PPI), còn được ứng dụng để giảm lượng chất diện hoạt sử dụng trong công thức. Ở trạng thái siêu bão hoà, các PPI gắn trên bề mặt của các phân tử thuốc giống như một chiếc dù, ngăn ngừa sự kết tủa, tạo mầm và phát triển tinh thể của dược chất. Các PPI, như HPMC (hydroxypropyl methylcellulose), HPC (hydroxypropyl cellulose), MC (methyl cellulose), PVP (polyvinyl pyrrolidon) và tocopheryl polyethylen glycol 1000 succinat (TPGS) cải thiện tính ổn định của dược chất bằng cách duy trì trạng thái siêu bão hoà của dược chất trong đường tiêu hoá [16]. Việc lựa chọn các PPI và nồng độ của chúng trong các công thức tự nhũ hoá ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của thuốc. Hiện tượng siêu bão hoà cũng làm tăng hoạt tính nhiệt động học của dược chất do vượt quá giới hạn độ hòa tan, làm tăng động lực vận chuyển thuốc qua màng sinh học [17].

Hệ tự nhũ hoá siêu bão hoà được nghiên cứu ngày càng nhiều do có độ ổn định và có khả năng tương hợp sinh học tốt, được ứng dụng trong bào

chế SEDDS chứa hoạt chất ít tan, hoạt chất có nguồn gốc từ thảo dược. Trong một nghiên cứu, SNEDDS siêu bão hoà simvastatin sử dụng PPI là lecithin (Epikuron-200) thể hiện sự gia tăng đáng kể trong khả năng nạp thuốc (200%) và sinh khả dụng (180%) trên chó thí nghiệm so với SNEDDS thông thường. Sinh khả dụng của thuốc được cải thiện có thể do sự kết hợp giữa việc tránh chuyển hóa thuốc bước 1 qua gan do các giọt dầu mang dược chất được hấp thu qua đường bạch mạch với ức chế kết tủa dược chất nhờ cơ chế siêu bão hoà [18]. Sinh khả dụng đường uống của silybin trong SEDDS siêu bão hoà chứa HPMC tăng gần gấp ba lần so với SEDDS thông thường khi thử nghiệm trên chuột đực chủng Sprague-Dawley [19]. Hệ tự vi nhũ hoá (SMEDDS) siêu bão hoà của carbamazepin có sinh khả dụng đường uống tăng gần gấp năm lần khi thử nghiệm trên chó Beagle, cùng với đó là sự tăng hấp thu vào tế bào khi thử nghiệm trên tế bào Caco-2 [20]. Hệ tự nhũ hoá siêu bão hoà chứa HPMC của docetaxel được báo cáo có AUC tăng gấp tám lần so với bột docetaxel [21]. SMEDDS siêu bão hoà của albendazol cũng cho thấy sinh khả dụng đường uống tăng 63% trong các nghiên cứu dược động học ở thỏ so với hỗn dịch thương mại [22].

1.4. Ưu, nhược điểm

1.4.1. Ưu điểm

SEDDS giúp tăng sinh khả dụng đường uống và hiệu quả điều trị của thuốc chứa hoạt chất khó tan trong nước. Khi tiếp xúc với dịch tiêu hóa, SEDDS tạo thành các hệ micell chứa giọt nhũ tương kích thước nano, do đó làm tăng diện tích tiếp xúc với đường tiêu hóa, tăng vận chuyển thuốc qua niêm mạc ruột. Khi các phân tử thuốc tồn tại dưới dạng micell còn làm giảm sự nhận diện của hệ thống thực bào đơn nhân, từ đó thuốc lưu thông trong cơ thể lâu hơn [13]. Trường hợp có sự tương hợp điện tích dương trên bề mặt của các hạt nhũ tương với điện tích âm của tế bào biểu mô ruột tạo điều kiện cho khả năng hấp thu thuốc và cải thiện sinh khả dụng [10]. Ngày càng nhiều nhóm thuốc được nghiên cứu đưa vào SEDDS như thuốc điều trị tiểu đường typ II

(glipizid, glimepizid,...) thuốc hạ lipid máu (simvastatin, atorvastatin, rosvastatin,...) thuốc tim mạch (nifedipin) và một số thuốc khác. Trong đó, có nhiều nghiên cứu được ứng dụng vào thực tiễn.

Ngoài ra, các giọt dầu kích thước nano được hấp thu qua đường bạch huyết mà không vào hệ tuần hoàn nên tránh được chuyển hóa lần đầu qua gan. Đây chính là lý do chủ yếu giúp hệ SEDDS cải thiện được sinh khả dụng của hoạt chất thân dầu, bị chuyển hóa ở ruột và chuyển hóa lần đầu qua gan,... [1, 23].

Dễ sản xuất và nâng quy mô là một trong những lợi thế quan trọng tạo nên sự khác biệt của SEDDS khi so sánh với các hệ mang thuốc mới như hệ phân tán rắn, liposome và tiểu phân nano. Các thiết bị cần thiết cho sản xuất SEDDS ở quy mô lớn thường đơn giản và kinh tế, như máy trộn với cánh khuấy và thiết bị đóng nang.

So với nhũ tương thông thường, SEDDS có lợi thế:

Ổn định về nhiệt động học nên dễ lưu trữ và bảo quản. Cải thiện được độ ổn định vật lý và hóa học của hoạt chất khi bảo quản trong thời gian dài do là một nhũ tương chưa hoàn chỉnh, chỉ là hệ thân dầu đồng thể, không có pha nước trong thành phần.

Hệ SEDDS có thể đưa vào các dạng bào chế khác nhau như viên nang mềm, nang cứng.

Khi SEDDS được nạp vào vỏ nang có thể che giấu mùi vị khó chịu của thuốc [15, 24].

1.4.2. Nhược điểm

Bên cạnh những ưu điểm, SEDDS cũng tồn tại một số hạn chế như sau:

Hoạt chất có thể bị tủa lại khi SEDDS được pha loãng trong dịch tiêu hóa làm mất đi những ưu điểm của hệ.

Hệ có thể bị phân lớp trong quá trình bảo quản. Nhược điểm này có thể được khắc phục bằng cách hóa rắn SEDDS.

Các tá dược lipid (như các acid béo không no và dẫn chất của chúng) sử dụng trong công thức có thể bị oxy hóa, do đó cần bổ sung chất chống oxy hóa tan trong dầu vào công thức.

Khi tiến hành nạp SEDDS vào nang có thể xảy ra hiện tượng đông dung môi di chuyển từ hệ vào vỏ nang dẫn đến kết tủa lại hoạt chất.

Thử nghiệm đánh giá độ hòa tan *in vitro* chưa được chuẩn hóa. Hiện nay, có nhiều phương pháp đánh giá độ hòa tan *in vitro* được sử dụng cho hệ tự nano nhũ hóa như: thử nghiệm hòa tan qua túi thẩm tích, sử dụng thêm các chất diện hoạt trong môi trường hòa tan, thử hòa tan với môi trường ở giá trị pH hòa tan tốt hoạt chất. Tuy nhiên, chưa có phương pháp nào được công nhận là phương pháp chuẩn để đánh giá độ hòa tan *in vitro* cho hệ tự nano nhũ hóa [24].

2. Nghiên cứu bào chế hệ tự nhũ hoá

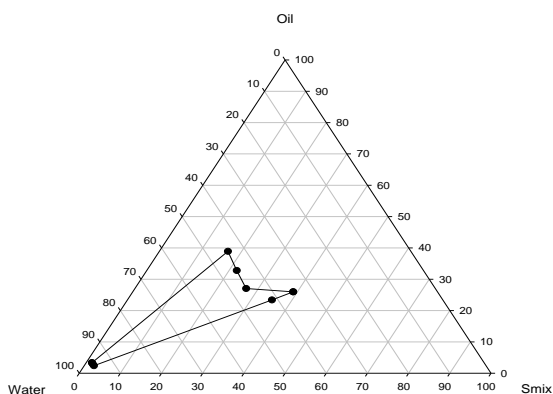
2.1. Xây dựng công thức bào chế hệ tự nhũ hóa

Một trong những vấn đề quan trọng cần lưu ý để thuận lợi cho việc ứng dụng hệ SEDDS vào các dạng bào chế sau này đó là tối đa hóa tỷ lệ hoạt chất đưa vào hệ. Chính vì vậy, trong các nghiên cứu bào chế, các thành phần của hệ (tá dược dầu, chất diện hoạt và đồng diện hoạt) thường được chọn dựa trên yêu cầu về khả năng hòa tan hoạt chất [25].

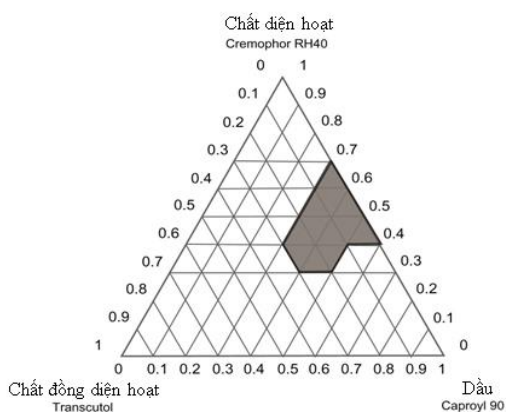
Xây dựng giản đồ pha

Các thành phần của SEDDS và tỷ lệ phối hợp đều ảnh hưởng đến các đặc tính của vi/nano nhũ tương, như kích thước giọt, chỉ số đa phân tán (PDI), thời gian tự nhũ hóa. Trong xây dựng công thức bào chế SEDDS, tỷ lệ các thành phần thường được chọn trên cơ sở xây dựng giản đồ pha xác định vùng hình thành vi nhũ tương hoặc nano nhũ tương. Mỗi góc của giản đồ đại diện cho 100% mỗi thành phần. Vùng tự nhũ hóa là tập hợp các điểm tạo ra nano nhũ tương (kích thước giọt không quá 300 nm), hoặc vi nhũ tương (kích thước giọt không quá 100 nm). Do xây dựng giản đồ bốn pha (hệ bốn thành phần) sẽ tốn nhiều thời gian nên giản đồ ba pha thường được xây dựng để xác định các vùng khác nhau bao gồm cả vùng vi/nano nhũ tương. Trong trường hợp nghiên cứu bốn thành phần trở lên, giản đồ ba pha được sử dụng trong đó một góc thường biểu thị hỗn hợp của hai thành phần như chất diện hoạt/chất đồng diện hoạt, nước/dược chất hoặc dầu/dược chất [14]. Các nghiên cứu thường xây dựng giản đồ ba pha (sau đây gọi tắt là giản đồ pha) theo hai cách sau:

Cách thứ nhất, sử dụng phương pháp chuẩn độ để xây dựng giản đồ pha. Hỗn hợp dầu với S_{mix} (chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt) được bào chế theo các tỷ lệ khác nhau (ví dụ: 10:0, 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9, 0:10). Với mỗi tỷ lệ, thêm dần từng lượng nhỏ nước đồng thời khuấy trộn nhẹ nhàng trong một thời gian ngắn xác định. Đánh giá nhũ tương thu được bằng quan sát cảm quan và bằng kính hiển vi. Vùng hình thành vi nhũ tương trên giản đồ pha là vùng dung dịch trong suốt đồng nhất hoặc đục trong mờ [26-28]. Cách này thường được áp dụng trong xây dựng công thức SMEDDS.



Hình 1. Giản đồ pha vùng hình thành vi nhũ tương [28].



Hình 2. Giản đồ pha hệ Capryol 90 - Cremophor RH 40 – Transcutol [31].

Cách thứ hai, sử dụng phương pháp pha loãng, giản đồ pha là hệ của 3 thành phần, dầu,

chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt. Vùng hình thành vi/nano nhũ tương được xác định bằng cách đánh giá kích thước giọt của nhũ tương tạo thành sau khi thêm một lượng nước cố định vào hỗn hợp 3 thành phần trong giản đồ pha [29, 30]. Hình 2 là giản đồ pha hệ gồm Capryol 90 - Cremophor RH 40 – Transcutol trong nghiên cứu xây dựng công thức hệ tự nano nhũ hóa chứa raloxifen hydrochlorid của Manal A Elsheikh và cộng sự [31].

Trong các hệ SEDDS, hoạt chất thường được hòa tan trong hỗn hợp các tá dược gồm pha dầu, chất diện hoạt, đồng diện hoạt cho đến khi thu được dung dịch trong [32-34].

Nghiên cứu tối ưu hoá công thức SEDDS

Các phương pháp tối ưu hóa công thức hiện đại, sử dụng thiết kế thí nghiệm (DoE) hệ thống, đã được áp dụng rộng rãi trong quá trình phát triển các công thức tự nhũ hóa khác nhau. Các phương pháp DoE được sử dụng để cải thiện sự bất thường của một biến số trong mỗi phương pháp. Các phương pháp thiết kế thí nghiệm có ưu điểm là giúp tiết kiệm thời gian, chi phí và công sức; linh hoạt và khả năng dự đoán rõ ràng. Nhiều loại thiết kế thí nghiệm được sử dụng trong tối ưu hóa, trong đó các thiết kế thí nghiệm đã được áp dụng bao gồm thiết kế mô hình mặt hợp tử tại tâm, thiết kế Box-Benken, thiết kế hỗn hợp đơn giản (simplex mixture design) và thiết kế D-Optimal. Các yếu tố ảnh hưởng (biến đầu vào) luôn luôn là các thành phần trong SEDDS. Các biến đáp ứng (biến đầu ra) gồm kích thước giọt nhũ tương, khả năng giải phóng dược chất, tỷ lệ nhũ hóa, tỷ lệ thẩm, hấp thu hoạt chất,... [35].

2.2. Nghiên cứu hóa rắn hệ tự nhũ hóa

Hệ tự nhũ hoá rắn (S-SEDDS) có nhiều ưu điểm so với hệ tự nhũ hoá lỏng như tăng độ ổn định hóa lý, thuận lợi khi ứng dụng vào các dạng bào chế rắn khác nhau như pellet tự nhũ hoá, viên nén giải phóng có kiểm soát và viên nang cứng,... hạn chế tương tác của tá dược với vỏ nang, giảm tác dụng kích ứng của chất diện hoạt trên niêm mạc đường tiêu hoá. Sự hoá rắn liên quan đến sự tương tác giữa pha dầu và tá dược hoá rắn bằng cách sử dụng các phương

pháp như phun sấy, hấp phụ vào chất mang trợ, thẩm thấu, tạo hiện tượng eutectic, siêu bão hòa, đun tạo cầu và tạo hạt nóng chảy tạo ra bột, hạt, vi cầu và tiểu phân nano. Ngoài ra, các S-SEDDS cho phép giảm khối lượng thuốc sử dụng và tăng cường khả năng nạp dược chất. Các kỹ thuật hóa rắn khác nhau có sự khác nhau về khả năng nạp dược chất và khả năng tự nhũ hóa của dạng hoá rắn. Do đó, việc lựa chọn kỹ thuật hóa rắn phụ thuộc vào bản chất của SEDDS lỏng, đặc tính của dược chất và quy mô sản xuất [36].

2.2.1. Các phương pháp hoá rắn

Hấp phụ trực tiếp lên chất mang rắn

Hấp phụ trực tiếp SEDDS lên bề mặt chất mang rắn là kỹ thuật hóa rắn phổ biến nhất hiện nay. Ưu điểm của kỹ thuật này là: đơn giản, dễ đạt độ đồng đều hàm lượng, khả năng mang lượng lớn SEDDS lỏng (có thể lên tới 70% kl/kl mà không ảnh hưởng đến đặc tính trơn chảy) [37], không sử dụng các dung môi hữu cơ, tiết kiệm chi phí và khối bột sau hấp phụ có thể được đóng nang hoặc dập viên. Ngoài ra, kỹ thuật này có thể áp dụng với các hoạt chất nhạy cảm với ẩm và nhiệt, tạo ra lợi thế so với các kỹ thuật hóa rắn khác như phun sấy hoặc đông khô [38]. Tuy nhiên, kỹ thuật này có một số nhược điểm như thành phần lỏng có thể thoát ra khỏi chất mang rắn trong quá trình nén dẫn đến viên bị dính, nứt cạnh và độ cứng không ổn định. Bên cạnh đó, yêu cầu cần sử dụng lượng lớn chất mang rắn sẽ làm tăng kích thước của dạng bào chế cuối cùng [39, 40].

Việc lựa chọn chất mang rắn đóng vai trò quan trọng. Các đặc tính quan trọng của chất mang cần được quan tâm là: mức độ hấp phụ SEDDS lỏng, khả năng SEDDS được giải phóng ra khỏi chất mang, khả năng duy trì các đặc tính trơn chảy và chịu nén sau hấp phụ (ảnh hưởng đến khả năng dập viên, đóng nang).

Các chất mang được nghiên cứu phổ biến là các chất rắn có độ xốp cao và/hoặc có diện tích bề mặt lớn như Aerosil, Sylysia, Fujicalin và Neusilin. Ngoài ra, nhóm chất mang rắn đang được phát triển hiện nay là các Syloid (bản chất SiO₂) của Grace Pharmaceuticals (Mỹ) với cấu trúc mang nhiều lỗ xốp bên trong cũng như trên bề mặt tiểu phân. Trong đó, các Syloid XDP Silica được giới thiệu là chất mang được tối ưu

hóa cho các dạng thuốc lipid do có khả năng hấp phụ lipid lớn [41]. Bên cạnh đó, sự kết hợp thêm các chất mang khác như cellulose vi tinh thể (MCC) làm tăng tính khả thi khi sản xuất S-SEDDS bằng phương pháp hấp phụ.

Những chất mang có cấu trúc xốp có thể làm thay đổi một số đặc tính của vi/nano nhũ tương sau khi nhũ hóa trở lại do các lỗ xốp có thể bít giữ, ngăn cản quá trình giải phóng SEDDS. Do đó, vi/nano nhũ tương tạo thành cần được đánh giá lại các đặc tính về hiệu suất nhũ hóa, tỷ lệ dược chất trong các giọt dầu phân tán, kích thước giọt và phân bố kích thước giọt.

Cát quay

Trong phương pháp này, pha dễ bay hơi trong công thức SEDDS được làm bốc hơi dưới áp suất giảm để tạo thành màng mỏng. Màng phim thu được được sấy khô và rây để thu được bột S-SEDDS. Các tá dược như lactose, mannitol và sorbitol có thể được thêm vào thành phần khi cát quay để tăng hiệu suất và giảm hư hao lãng phí trong quá trình. Ngoài ra, các phospholipid như Phospholipon 90H, lecithin đậu nành, distearoyl phosphatidylcholin và phosphatidylcholin đậu nành hydro hóa cũng được thêm vào trong quá trình cát quay như chất ổn định, ngăn ngừa sự oxy hóa dầu trong quá trình bảo quản. Các S-SEDDS được bào chế bằng phương pháp này được chứng minh có sự cải thiện độ ổn định và tăng sinh khả dụng đáng kể so với SEDDS lỏng [36, 42].

Phun sấy

Phun sấy là một kỹ thuật có nhiều tiềm năng để hóa rắn các hệ tự nhũ hóa, với ưu điểm là đơn giản, kinh tế và dễ mở rộng quy mô sản xuất. Pha dầu, hoạt chất, chất diện hoạt và chất mang rắn được phối hợp với dung môi, sau đó được phun thành các giọt nhỏ vào buồng phun sấy, pha bay hơi (pha nước trong nhũ tương) sẽ bay hơi, tạo ra bột khô dưới điều kiện nhiệt độ và tốc độ khí được kiểm soát. Hiệu suất thấp là một nhược điểm của kỹ thuật phun sấy, có thể do sự thoát của bột mịn theo dòng khí thải, do tiểu phân bột không được sấy khô bị bám dính vào buồng phun và hệ thống ống dẫn của thiết bị [38]. Bột khô thu được có thể được dùng để dập viên hoặc đóng nang [36, 42].

Các chất mang khác nhau, cả thân nước và kỵ nước có thể được sử dụng trong kỹ thuật phun sấy. Việc lựa chọn chất mang có thể ảnh hưởng đến khả năng giải phóng dược chất, sinh khả dụng đường uống cũng như kích thước giọt của vi/nano nhũ tương sau khi nhũ hoá trở lại [42]. Các polyme rắn thân nước như cellulose vi tinh thể (MCC), hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), hydroxypropyl cellulose (HPC) và polyme kỵ nước (crosspovidone) thường được sử dụng làm chất mang trong kỹ thuật này.

Tạo hạt nóng chảy

Phương pháp này được áp dụng để kết tụ bột bằng cách thêm chất kết dính. Các chất kết dính sử dụng được nấu chảy hoặc mềm ở nhiệt độ tương đối thấp. Tạo hạt nóng chảy có nhiều ưu điểm hơn tạo hạt thông thường, vì là quy trình một bước, trong đó việc bổ sung thành phần lỏng và các giai đoạn làm khô tiếp theo được loại trừ. Tốc độ trộn, thời gian trộn, kích thước hạt và độ nhớt của chất kết dính là các biến được kiểm soát trong quá trình tạo hạt nóng chảy [10, 42].

Đùn nóng chảy

Đây là kỹ thuật không sử dụng dung môi, có khả năng nạp dược chất cao và đồng nhất hàm lượng tốt. SEDDS được chuyển thành các hạt tự nhũ hoá rắn bằng cách kết hợp với chất kết dính có thể nóng chảy, giúp hấp thụ hệ lỏng lên đó. Khi làm mát, khối nóng chảy chứa SEDDS chuyển sang trạng thái bán rắn có thể đùn qua máy để thu được hạt hoặc viên. Các chất kết dính được sử dụng trong kỹ thuật này bao gồm các dẫn xuất PEG, dầu thầu dầu Polyox-40 và các loại sáp tự nhiên như sáp carnauba và sáp ong [10, 36].

Các phương pháp khác

Ngoài các kỹ thuật trên, còn có một số kỹ thuật khác để hóa rắn SEDDS như tạo hạt ướt, đông khô, đùn tạo cầu [10].

2.2.2. Các vấn đề liên quan đến công nghệ hóa rắn và cách khắc phục

Có nhiều thách thức liên quan đến công nghệ hoá rắn như:

- i) Lượng tá dược hoá rắn có thể ảnh hưởng đến giải phóng thuốc;
- ii) Đặc tính của tá dược sử dụng có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu thuốc;

iii) Khả năng tách pha không thuận nghịch khi nhũ hoá trở lại;

iv) Tắc vòi phun do hàm lượng dầu trong phương pháp phun sấy;

v) Sự phân hủy dược chất trong quá trình hoá rắn;

vi) Giảm tỷ lệ nạp thuốc do khi hóa rắn thường đưa thêm các chất mang hoặc tá dược hấp phụ;

vii) Khó đảm bảo đồng nhất về hàm lượng;

viii) Xác suất tồn dư dung môi trong quá trình tạo hạt.

Để hạn chế các vấn đề nêu trên, một số nghiên cứu đã phát triển theo hướng sau [43]:

i) Phát triển SEDDS dạng gel để giảm lượng tá dược hóa rắn sử dụng. Trong đó, silicon dioxide dạng keo (Aerosil 200) được chọn làm chất tạo gel cho các hệ thân dầu, với hai mục đích là giảm lượng tá dược hoá rắn và hỗ trợ làm chậm quá trình giải phóng dược chất;

ii) Hệ phân tán rắn tự nhũ hóa, liên quan đến sự phân tán dược chất trong tá dược rắn tự nhũ hoá. Những tá dược này có khả năng làm tăng hấp thu những thuốc tan kém trong nước, có thể đóng trực tiếp vào nang cứng. Các tá dược tự nhũ hoá như Gelucire 44/14, Gelucire 50/02, Labrasol, Transcutol và tocopheryl polyethylen glycol 1000 succinat (TPGS) đã được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực này.

3. Hệ tự nhũ hoá ứng dụng trong dược phẩm và mỹ phẩm

3.1. Ứng dụng trong dược phẩm

3.1.1. Thuốc dùng đường uống

Viên nang mềm

Các thuốc tan kém trong nước có thể được hòa tan trong SEDDS và đóng vào nang mềm, đây là dạng bào chế thuận tiện cho sử dụng, giúp tăng sự tuân thủ của người dùng. Đối với viên nang mềm chứa hệ tự nhũ hoá lỏng thông thường, các giọt vi/nano nhũ tương hình thành sau đó phân tán trong đường tiêu hóa để đến các vị trí hấp thu phù hợp. Tuy nhiên, nếu xảy ra sự kết tủa dược chất sau khi pha loãng với nước trong đường tiêu hóa, sự hấp thu thuốc có thể

không đạt được như mong đợi. Để giải quyết vấn đề này, SEDDS siêu bão hòa được thiết kế, sử dụng một lượng nhỏ HPMC (hoặc các polyme khác) trong công thức để ngăn chặn sự kết tủa của thuốc bằng cách tạo ra và duy trì trạng thái siêu bão hòa trong đường tiêu hoá. Hệ này chứa lượng chất diện hoạt thấp hơn, do đó giảm thiểu tác dụng phụ trên đường tiêu hoá. Phần lớn các thuốc ứng dụng SEDDS được bán trên thị trường đều được bào chế dưới dạng viên nang mềm gelatin. Áp dụng công nghệ siêu bão hòa có thể giúp nạp thuốc vào nang mềm với hàm lượng được chất lớn (Bảng 1). Tuy nhiên, nang mềm gelatin có một số nhược điểm cần khắc phục như sự hình thành liên kết chéo của gelatin, sự kết tinh của các thành phần hòa tan, giảm độ bền cơ học của vỏ do sự di chuyển của các chất hòa tan giữa dịch nhân và vỏ, sự lây truyền bệnh dịch nhũn não bò (TSE) và sở thích/tôn giáo của người tiêu dùng [44].

Có hai loại tương tác chính có thể xảy ra giữa SEDDS đóng nang và vỏ nang mềm là tương tác hóa học (giữa các thành phần dịch thuốc đóng nang với gelatin và chất hóa dẻo), tương tác vật lý (sự di chuyển các thành phần từ dịch nhân vào vỏ nang và ngược lại).

i) Tương tác hóa học giữa các thành phần dịch nhân với vỏ nang

Vỏ nang mềm thường chứa chủ yếu là gelatin nên có thể xảy ra hiện tượng liên kết chéo (cross-linking) dưới tác động của các thành phần trong dịch nhân khiến vỏ nang trở nên khó rã hơn theo thời gian, ngăn cản sự giải phóng dịch nang và ảnh hưởng đến độ hòa tan của viên [45-48]. Các nguyên nhân phổ biến gây ra hiện tượng liên kết chéo: aldehyd có trong các thành phần hoạt chất, tá dược, vật liệu đóng gói hoặc chất chuyên hóa được hình thành tại chỗ trong quá trình bảo quản; độ ẩm cao, nhiệt độ có thể xúc tác cho sự hình thành aldehyd; ánh sáng, đặc biệt là trong điều kiện nhiệt độ cao và độ ẩm, dịch thuốc đóng nang có chứa polyethylen glycol có thể tự động oxy hóa để tạo thành aldehyd [49];

Hiện tượng liên kết chéo có thể được khắc phục bằng cách sử dụng các chất ngăn chặn sự hình thành aldehyd như sử dụng nhóm amino tự do của lysin, glycin và các chất cùng nhóm có

nhóm carbonyl để cạnh tranh và thay thế các nhóm amin sẵn có trong chuỗi gelatin, ngăn quá trình phản ứng của aldehyd với màng gelatin. Acid succinic cũng thường được sử dụng để che giấu đi các nhóm amino có trong chuỗi gelatin thông qua liên kết đồng hóa trị, tuy nhiên bất lợi của việc succinyl hóa là làm cho vỏ nang gelatin có tính thấm cao với các dung môi bay hơi như ethanol và thành phần có thể di chuyển như PG (polyethylen glycol). Các chất đã được sử dụng nhằm ngăn chặn hiện tượng liên kết chéo: acid benzoic, acid fumaric, acid maleic, acid citric [50];

ii) Sự di chuyển của các thành phần dịch nhân vào vỏ nang và ngược lại

Ethanol, đồng dung môi thường được sử dụng trong công thức SEDDS và SMEDDS, đã được chứng minh là dễ dàng khuếch tán qua lớp vỏ nang mềm thông thường [44]. Sự di chuyển của ethanol từ dịch nhân có khả năng dẫn đến kết tủa được chất. Có thể giảm thiểu sự bay hơi từ dịch nhân bằng cách đóng gói sản phẩm trong vật liệu đóng gói kín như vi nhôm. Nhiều loại đồng dung môi không bay hơi đã được nghiên cứu để thay thế ethanol như propylen glycol, diethylen glycol monoethyl ether (Transcutol), tetrahydrofurfuryl alcohol polyethylen glycol (Glycofurol). Bên cạnh đó, nguyên liệu điều chế từ HPMC có thể được dùng thay thế cho gelatin [44];

Hàm lượng nước ban đầu cao trong vỏ nang ở thời điểm đóng nang có thể khiến nước di chuyển từ vỏ vào dịch nhân và ngược lại. Tỷ lệ và mức độ di chuyển này chịu ảnh hưởng bởi thành phần của vỏ nang (loại, nồng độ chất hóa dẻo, sự hiện diện của các tá dược khác) cũng như thành phần dịch nhân. Việc sử dụng PEG lỏng (PEG 300-600) làm dung môi đồng tan có thể ảnh hưởng đến độ ổn định về thể chất và độ bền của viên nang mềm. Điều này là do PEG có ái lực cao với nước, glycerin và thậm chí gelatin, chúng có xu hướng hút nước mạnh và có thể di chuyển đến một mức độ nhất định vào vỏ. Kết quả là giảm độ đàn hồi của vỏ, viên nang có thể trở nên giòn ngay sau khi sản xuất hoặc bảo quản, đặc biệt là khi tiếp xúc với nhiệt độ lạnh [51]. Có thể cải thiện hiện tượng này bằng cách sử dụng một lượng nhỏ glycerin trong dịch nhân chứa PEG. Việc sử dụng kết hợp glycerin và hỗn

hợp sorbitol/sorbitan làm chất hóa dẻo của vỏ cũng được đề xuất. Sự kết hợp của hai biện pháp này giúp ngăn ngừa nứt vỏ nang vì quá trình trao đổi giữa vỏ và dịch nhân được giảm đến mức tối thiểu [52];

Viên nén và nang cứng

Với những ưu điểm của dạng bào chế rắn so với SEDDS lỏng thông thường như độ ổn định cao, có thể ứng dụng vào nhiều dạng bào chế rắn khác nhau, S-SEDDS đã được khai thác rộng rãi trong những năm gần đây. Sau khi chuyển hệ tự nhũ hoá dạng lỏng/bán rắn thành dạng bột/hạt tự nhũ hoá bằng các kỹ thuật hóa rắn khác nhau, các dạng tiểu phân nano/nhũ tương khô/hệ phân tán rắn tự nhũ hoá thường được ứng dụng vào các dạng bào chế rắn khác nhau như đóng vào nang cứng, viên nén, pellet. Ở một mức độ nào đó, S-SEDDS là sự kết hợp của SEDDS vào các dạng bào chế rắn, vì vậy các yếu tố khi xây dựng công thức (lựa chọn tá dược) cũng như đặc tính của S-SEDDS là tổng hợp các đặc điểm tương ứng của cả SEDDS và dạng bào chế rắn. Ví dụ, đánh giá các đặc tính của viên nén tự nhũ hoá không chỉ gồm đánh giá về kích thước giọt, khả năng tự nhũ hoá mà còn cả độ bền, độ rã, độ hoà tan... Vào những năm 1990, S-SEDDS thường được bào chế dưới dạng viên nang tự nhũ hoá, hệ phân tán rắn tự nhũ hoá và nhũ tương khô, gần đây, các dạng bào chế khác đã được phát triển như pellet/viên nén tự nhũ hoá, vi cầu/tiểu phân nano tự nhũ hoá [10];

iii) Ưu điểm của viên nén, nang cứng chứa S-SEDDS

Ổn định nhiệt động học, có khả năng tự hình thành nhũ tương, cải thiện khả năng hoà tan của các chất có hoạt tính sinh học. S-SEDDS trong viên nén, nang cứng khắc phục được vấn đề kết tủa dược chất cũng như sự di chuyển của các chất hoà tan giữa dịch nhân và vỏ trong viên nang mềm. Ngoài ra, các tá dược dầu khi chuyển thành dạng rắn sẽ giảm khả năng bị oxy hoá, giúp tăng độ ổn định lý hoá cho hệ;

Chi phí sản xuất thấp, kiểm soát quy trình thuận tiện, dễ mở rộng sản xuất và nâng quy mô. Do có nhiều khó khăn trong kỹ thuật và thiết bị chuyên dụng để bào chế viên nang mềm, hoá rắn SEDDS tạo thành dạng hạt/pellet rồi đóng nang

cứng hoặc viên nén được cho là đơn giản và tiết kiệm chi phí hơn. Các kỹ thuật hoá rắn như hấp phụ vào chất mang, phun sấy, đông khô,... dễ dàng mở rộng quy mô công nghiệp [53];

Tăng sự tuân thủ của bệnh nhân. Một số dược chất do độ tan và sinh khả dụng đường uống thấp nên phải sử dụng qua đường khác như đường tiêm, gây khó khăn cho người dùng. Sử dụng viên nén, viên nang tự nhũ hoá giúp thuốc có thể sử dụng đường uống, tăng sự tuân thủ của bệnh nhân. Ví dụ, heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWH) được sử dụng để điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch chi dưới trên lâm sàng dưới dạng đường tiêm. Vì vậy, liệu pháp LMWH đường uống đã được nghiên cứu bằng cách bào chế dưới dạng viên nang cứng. LMWH được phân tán trong SMEDDS, sau đó hỗn hợp được hoá rắn thành bột bằng cách sử dụng ba loại chất hấp phụ: calci silicat vi xốp (Florite™ RE); magie nhôm silicat (Neusilin™ US₂) và silicon dioxide (Sylsilia™ 320) rồi đóng vào viên nang cứng [54]. Một nghiên cứu khác, các chất hấp phụ như vậy cũng được áp dụng cho bào chế viên nén tự nhũ hoá chứa gentamicin, trước đó chỉ giới hạn ở dạng bào chế tiêm hoặc bôi ngoài da [37];

Giảm tác dụng bất lợi của thuốc lên đường tiêu hoá. Viên nén tự nhũ hoá có lợi thế trong ngăn ngừa tác dụng phụ, indomethacin (hoặc các NSAID kỵ nước khác), có thể ứng dụng vào viên nén tự nhũ hoá để tăng tính thấm của thuốc qua màng niêm mạc đường tiêu hoá, làm giảm chảy máu đường tiêu hoá. Trong các nghiên cứu này, hệ tự nhũ hoá bao gồm glycerol monolaurat và Tyloxapol™ (một chất đồng trùng hợp của alkylphenol và formaldehyd) [10, 55];

Có thể đưa thuốc đến vị trí hấp thu tối ưu trong đường tiêu hoá, kiểm soát giải phóng dược chất, kéo dài thời gian tuần hoàn trong máu của thuốc. Đối với các loại thuốc có cả vấn đề về sinh khả dụng đường uống thấp và thời gian bán thải ngắn, dạng bào chế rắn kiểm soát giải phóng là lựa chọn phù hợp. Hệ kiểm soát giải phóng có thể được thiết kế đối với các thuốc có cửa sổ hấp thu tại vị trí đặc hiệu như tại dạ dày, ruột, đại tràng, giúp tăng sinh khả dụng do dược chất được tập trung với nồng độ cao tại nơi hấp thu. Một số

chất hấp phụ được sử dụng trong S-SEDDS còn có khả năng kiểm soát giải phóng. Silicon dioxide dạng keo (Aerosil 200) và HPMC là những tá dược tạo gel khi tiếp xúc với nước và làm chậm giải phóng dược chất. Polyethylen oxid cho thấy sự phù hợp đối với viên nén kiểm soát giải phóng thể hiện ở các viên nén tự nhũ hoá chứa tá dược này luôn duy trì nồng độ hoạt chất trong huyết tương trong cùng khung thời gian ở mức cao hơn so với viên nén không nhũ hoá [53, 55]. Ngày nay đã phát triển các nghiên cứu về viên nén tự nhũ hoá bơm thẩm thấu, trong đó hệ bơm thẩm thấu đóng vai trò là chất mang của hệ tự nhũ hoá. Hệ này có các điểm nổi bật như nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định và có thể kiểm soát tỷ lệ giải phóng thuốc, cho phép tăng sinh khả dụng 156,78% so với viên carvedilol thương mại [56];

iv) Nhược điểm của viên nén, nang cứng chứa S-SEDDS

Tốc độ hòa tan và giải phóng dược chất có thể thay đổi. Viên nén, viên nang cần trải qua giai đoạn rã, phân hủy S-SEDDS trước và sau đó tạo thành nhũ tương dầu/nước bên trong đường tiêu hoá, do đó, việc giải phóng có thể chậm hơn so với SEDDS lỏng. Tùy thuộc vào chất mang rắn sử dụng trong công thức, tốc độ hòa tan của viên khác nhau;

Một số chất mang rắn mới có nguồn gốc tổng hợp như mesoporous silica, mesoporous carbon có thể mang độc tính. Do vậy, các chất mang rắn cần được đánh giá bằng các nghiên cứu an toàn phù hợp [53].

3.1.2. Thuốc tiêm

Sử dụng đường tiêm (đặc biệt là đường tiêm tĩnh mạch) các dược chất thân dầu và kỵ nước đã được chứng minh là khó khăn vì lượng thuốc thực sự được đưa đến vị trí tác dụng rất thấp. Các công thức vi/nano nhũ tương có ưu điểm so với các hệ nhũ tương thô khi dùng đường tiêm do vi/nano nhũ tương có kích thước giọt nhỏ, được loại bỏ khỏi tuần hoàn chậm hơn nhũ tương thô do đó, kéo dài thời gian lưu thuốc trong máu. Vi/nano nhũ tương bào chế bằng phương pháp tự nhũ hoá (gọi là thuốc tiêm tự nhũ hoá) có khả năng hòa tan tốt các thuốc kỵ nước, có thể tiết trùng bằng cách lọc, tự hình thành mà không cần năng lượng đầu vào, dễ sản xuất và mở rộng quy

mô, đạt độ trong suốt quang học. SEDDS lỏng được pha loãng ngay trước khi sử dụng với nước/dung dịch pha tiêm để tạo ra vi/nano nhũ tương tiêm. Kỹ thuật này có thể giải quyết vấn đề kém hòa tan cũng như khó khăn trong việc bào chế thuốc tiêm [57].

Thuốc tiêm tự nhũ hoá, chủ yếu chứa hỗn hợp khan của dầu, chất diện hoạt và một lượng lớn (30%) đồng dung môi (glycerol, sorbitol, và propylene glycol) để tạo thành chất lỏng tự nhũ hoá đồng nhất [36]. Dược chất được pha loãng trong dung môi lưỡng cực (DMSO), sau đó phân tán vào hệ để tạo ra các hạt tiểu phân kích thước dưới 0,4µm do quá trình nhũ hóa tự phát [58]. Thuốc tiêm tự nhũ hoá sử dụng các alcol đa chức (glycerol, propylene glycol và sorbitol), lecithin và Span 80, đã được báo cáo làm tăng khả năng hòa tan và tự nhũ hoá của lidocain [59]. Công thức SMEDDS của docetaxel được báo cáo có AUC tăng gần 1,5 lần so với công thức thuốc tiêm thông thường [60]. Công thức tự nhũ hoá của paclitaxel sử dụng chất diện hoạt là phosphatidylcholin lỏng đỏ trứng và Tween-80 cũng cho thấy khả năng tương hợp sinh học vượt trội và độc tính thấp khi sử dụng đường tiêm [61].

3.1.3. Thuốc dùng đường khác

Tiềm năng của SEDDS trong hệ vận chuyển thuốc qua da vẫn chưa được khám phá đầy đủ. Tuy nhiên, các thuốc chuyển hoá nhiều qua gan có thể bào chế hệ tự nhũ hoá thẩm thấu qua da để hạn chế nhược điểm này [36]. Khi tiếp xúc với nước được bốc hơi liên tục lên bề mặt da, mồ hôi, hệ có thể tự nhũ hoá để tạo ra một hệ siêu bão hòa. Hiện tượng này tạo ra động lực để vận chuyển thuốc qua lớp sừng, giúp làm tăng sinh khả dụng của thuốc trong cơ thể. Nghiên cứu bào chế hệ tự nhũ hoá chứa acid béo không bão hòa chuỗi dài và alcol béo để vận chuyển flubiprofen qua da đã được cấp bằng sáng chế vì hiệu quả điều trị được cải thiện [62]. Trong một công bố khác, hệ tự nhũ hoá thẩm thấu qua da của indomethacin làm tăng 1,2 lần lượng thuốc thẩm thấu qua da chuột so với vi nhũ tương thông thường [63].

Ngoài ra, hệ tự nhũ hoá còn được ứng dụng trong đường đặt trực tràng, nhãn khoa và cấy ghép giúp làm tăng sinh khả dụng và hiệu quả của thuốc [36].

3.2. Ứng dụng trong mỹ phẩm

Trong mỹ phẩm, các chất có tác dụng bảo vệ, làm trắng, ngừa thâm nám, chống lão hóa da được nghiên cứu bào chế dưới dạng vi/nano nhũ tương. Các ưu điểm như kỹ thuật bào chế không quá phức tạp, có thể kiểm soát được kích thước giọt, độ ổn định cao làm cho vi/nano nhũ tương được nghiên cứu ứng dụng trong mỹ phẩm ngày càng nhiều, thường dưới dạng kem và lotion. Do có kích thước giọt nhỏ, vi/nano nhũ tương làm tăng diện tích bề mặt, giúp tăng sự phân tán trên tóc, sự thâm nhập và thấm vào da của các thành phần hoạt tính, cho phép nâng cao hiệu quả và tăng sinh khả dụng. So với nhũ tương thô, vi/nano nhũ tương dễ ứng dụng trong công nghiệp mỹ phẩm, công nghệ nano-gel tự nhũ hóa tạo ra các nano nhũ tương dầu/nước đặc giúp giảm thiểu sự mất nước qua biểu bì, tăng cường khả năng bảo vệ da và sự thẩm thấu của các hoạt chất, do đó tạo thuận lợi cho các sản phẩm kem chống nắng, dưỡng ẩm và chống lão hóa [64]. Huand và cộng sự đã phát triển nano nhũ tương cation chăm sóc tóc, kết quả cho thấy có sự cải thiện đáng kể về vẻ ngoài của tóc khô trong một thời gian dài nhờ tương tác tĩnh điện giữa cation và điện tích âm trên tóc hư tổn giúp tăng cường lưu giữ mỹ phẩm trên tóc [65]. Ribeiro và cộng sự đã xây dựng công thức nano nhũ tương dầu/nước chứa dịch chiết *Opuntia ficusindica* (L.) Mill và gôm xanthan với kích thước giọt thay đổi từ 92,2 đến 233,6 nm. Nhũ tương nano chứa 1% dịch chiết từ cây *O. ficusindica* (L.) được đánh giá là ổn định trong 60 ngày, giúp làm tăng hàm lượng nước của lớp sừng, thể hiện hiệu quả giữ ẩm tốt [66].

Trong bào chế mỹ phẩm, kỹ thuật tự nhũ hoá thường được ứng dụng để tạo ra vi/nano nhũ tương. Đây là phương pháp sử dụng năng lượng thấp để tạo ra nhũ tương kích thước nano giúp tiết kiệm năng lượng và ít gây ảnh hưởng tới các phân tử hoạt tính không bền. Để tạo thành vi/nano nhũ tương bằng phương pháp tự nhũ hoá, năng lượng hóa học giải phóng do quá trình pha loãng với pha liên tục được sử dụng, thường ở nhiệt độ không đổi và không có sự chuyển pha (không thay đổi độ cong tự phát của chất diện hoạt) trong quá trình nhũ hoá. Các phân tử chất

diện hoạt và/hoặc đồng dung môi ngay lập tức khuếch tán từ pha phân tán sang pha liên tục, tạo ra sự nhiễu loạn và hình thành các giọt nhũ tương có kích thước nano. Kỹ thuật tự nhũ hóa cũng được giới thiệu là quá trình nhũ hóa tự phát (Spontaneous emulsification). Hai phương pháp thường được mô tả để sản xuất vi/nano nhũ tương từ SEDDS là (1) khuếch tán đồng dung môi hoặc đồng diện hoạt từ pha hữu cơ sang pha nước; và (2) phát triển năng lượng tự do âm của vi/nano nhũ tương ở các lực căng bề mặt tạm thời âm hoặc cực thấp [64]. Phương pháp (1), gồm ba giai đoạn là: i) Chuẩn bị pha đầu bao gồm dầu và chất diện hoạt thân dầu, và pha nước gồm dung môi hòa tan trong nước và chất diện hoạt thân nước; ii) Nhũ tương dầu/nước được hình thành khi pha dầu được phân tán vào pha nước dưới sự khuấy trộn liên tục; và cuối cùng, (c) bay hơi nhũ tương tạo thành dưới áp suất giảm để loại bỏ pha nước [67]. Phương pháp (2), gồm hai giai đoạn là: i) Chuẩn bị SEDDS gồm hoạt chất, dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt và/hoặc đồng dung môi; ii) Phân tán SEDDS vào nước dưới sự khuấy trộn nhẹ nhàng, chất đồng diện hoạt cùng với chất diện hoạt sẽ di chuyển tới bề mặt phân cách pha làm giảm sức căng bề mặt tới một giá trị rất nhỏ, thậm chí giá trị âm tạm thời, tại giá trị này, bề mặt phân cách pha sẽ được mở rộng để hình thành các giọt phân tán nhỏ. Bào chế nano nhũ tương giàu vitamin E bằng phương pháp tự nhũ hoá, các biến số của hệ được đánh giá trong đó thành phần pha dầu có tác động chính đến kích thước giọt. Các biến số khác như loại, nồng độ chất diện hoạt, nhiệt độ trộn và tốc độ khuấy khi pha hữu cơ được thêm vào pha nước cũng có tác động đến đường kính trung bình của các giọt [68]. Nano nhũ tương chứa lycopene bào chế được bằng phương pháp tự nhũ hoá cho kích thước giọt là 205 nm, PDI 0,21 đã chứng minh khả năng chống oxy hóa, chống viêm, chống lão hoá da, có tiềm năng trong các sản phẩm chăm sóc da [69].

4. Kết luận

Hệ tự nhũ hoá là hỗn hợp đồng nhất của hoạt chất, pha dầu, chất diện hoạt, chất đồng diện hoạt

và/hoặc đồng dung môi đã được chứng minh có triển vọng trong cải thiện độ tan, độ ổn định, tính thấm, hấp thu hoạt chất nhờ đó tăng sinh khả dụng đường uống của thuốc, bảo vệ thuốc khỏi sự tác động của các enzym trong đường tiêu hóa, tránh chuyển hóa qua gan lần đầu cũng như hiệu quả chăm sóc da, tóc,... của mỹ phẩm.

Hệ tự nhũ hoá siêu bão hoà là một trong những hướng nghiên cứu hiệu quả trong việc

giảm nguy cơ kết tủa thuốc trong đường tiêu hoá, tăng khả năng nạp hoạt chất khi ứng dụng vào các dạng bào chế.

SEDDS ngày càng được quan tâm và được ứng dụng vào thực tiễn sản xuất dược phẩm và mỹ phẩm để khắc phục những hạn chế vốn có về tính tan, độ ổn định và tính thấm của hoạt chất nhằm đạt được hiệu quả tốt hơn trong công tác chăm sóc và điều trị.

Bảng 1. Các chế phẩm ứng dụng SEDDS đã được thương mại hoá [70, 71]

STT	Chế phẩm	Dược chất	Hàm lượng (mg)	Dạng bào chế ứng dụng	Nhà sản xuất
1	Sandimmune®	Cyclosporin A/I	25/100	Nang mềm	Novartis pharmaceuticals corporation
2	Neoral	cyclosporin	10/25/50/100	Nang mềm	Novartis Pharmaceuticals Corporation
3	Gengraf	cyclosporin A/III	25/100	Nang cứng	Abb Vie Inc.
4	Norvir	Ritonavir	100	Nang mềm	Abb Vie Inc.
5	Fortovase	Saquinavir	200	Nang mềm	Roche Laboratories Inc.
6	Agenerase	Amprenavir	50	Nang mềm	GlaxoSmithKline
7	Depakene	Acid valproic	250	Nang mềm	Abb Vie Inc.
8	Rocaltrol	Calcitriol	0,25/0,5	Nang mềm	Roche Product Limited
9	Targretin	Bexarotene	75	Nang mềm	Ligan Pharmaceuticals/ Eisai Ltd.
10	Vesanoid	Treinoin	10	Nang mềm	Roche Laboratories Inc.
11	Accutane	Isotretinoin	10/20/40	Nang mềm	Roche Laboratories Inc.
12	Ativus	Tipranavir	250	Nang mềm	Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
13	Panimum bioral	Cyclosporine	50/100	Nang mềm	Panacea Biotec
14	Kaletra	Lopinavir, Ritonavir	Lopinavir 133.33, Ritonavir 33.3	Nang mềm	Abbott
15	Aptivus	Tipranavir	250	Nang mềm	Boehringer Ingelheim

Bảng 2. Một số công bố về hệ tự nhũ hoá ứng dụng trong chế phẩm chăm sóc da [72]

STT	Dạng bào chế	Năm công bố	Hoạt chất
1	SDEDDS	2015	Nattokinase
2	SNEDDS	2018	Curcumin
3	SEDDS	2020	Clofazimin
4	SEDDS	2020	Rose bengal
5	N-SDEDDS*	2021	Rutin
6	SNEDDS	2023	Astaxanthin

*N-SDEDDS: hệ tự nhũ hoá kép không chứa nước (non-aqueous self-double-emulsifying drug delivery system).

Tài liệu tham khảo

- [1] H. A. A. Enin, H. M. A. Bar, Solid Super Saturated Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (Sat-SNEDDS) as A Promising Alternative to Conventional SNEDDS for Improvement Rosuvastatin Calcium Oral Bioavailability, *Expert Opinion on Drug Delivery*, Vol. 13, No. 11, 2016, pp. 1513-1521, <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1224845>.
- [2] S. D. Maurya, R. K. Arya, G. Rajpal, R. C. Dhakar, Self-Micro Emulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS): A Review on Physico-Chemical and Biopharmaceutical Aspects, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, Vol. 7, No. 3, 2017, pp. 55-65, <https://doi.org/10.22270/jddt.v7i3.1453>.
- [3] A. Phanindra, A. Nagaraju, K. Achyuth, K. S. Swamy, Rosuvastatin Calcium Loaded Novel Nano Delivery Systems for Enhanced Oral Bioavailability, *Scholars Middle East Publishers*, Vol. 4, No. 5, 2018, pp. 475-480, <https://doi.org/10.21276/sb.2018.4.5.13>.
- [4] I. Cherniakov, A. J. Domb, A. Hoffman, Self-Nano-Emulsifying Drug Delivery Systems: An Update of the Biopharmaceutical Aspects, *Expert Opinion on Drug Delivery*, Vol. 12, No. 7, 2015, pp. 1121-1133, <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.999038>.
- [5] S. Pattewar, S. Kasture, V. Pande, S. Sharma, Self Microemulsifying Drug Delivery System: A Lipid Based Drug Delivery System, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, Vol. 7, No. 2, 2016, pp. 443, [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7\(2\).443-52](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.7(2).443-52).
- [6] B. Yan, Y. Ma, J. Guo, Y. Wang, Self-microemulsifying Delivery System for Improving Bioavailability of Water Insoluble Drugs, *Journal of Nanoparticle Research*, Vol. 22, No. 1, 2020, pp. 1-14, <https://doi.org/10.1007/s11051-019-4744-6>.
- [7] H. Mahmoud, S. A. Suwayeh, S. Elkadi, Design and Optimization of Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems of Simvastatin Aiming Dissolution Enhancement, *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol. 7, No. 22, 2013, pp. 1482-1500, <https://doi.org/10.5897/AJPP2013.2987>.
- [8] J. Y. Hong, J. K. Kim, Y. K. Song, J. S. Park, C. K. Kim, A New Self-Emulsifying Formulation of Itraconazole with Improved Dissolution and Oral Absorption, *Journal of Controlled Release*, Vol. 110, No. 2, 2006, pp. 332-338, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.10.002>.
- [9] Y. S. Elnaggar, M. A. El-Massik, O. Y. Abdallah, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems of Tamoxifen Citrate: Design and Optimization, *International journal of Pharmaceutics*, Vol. 380, No. 1-2, 2009, pp. 133-141, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.07.015>.
- [10] B. Tang, G. Cheng, J. C. Gu, C. H. Xu, Development of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: Preparation Techniques and Dosage Forms, *Drug Discov Today*, Vol. 13, No. 13-14, 2008, pp. 606-612, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.04.006>.
- [11] J. F. Cui n , W. N. Charman, C. W. Pouton, G. A. Edwards, C. J. Porter, Increasing The Proportional Content of Surfactant (Cremophor EL) Relative to Lipid in Self-emulsifying Lipid-based Formulations of Danazol Reduces Oral Bioavailability in Beagle Dogs, *Pharmaceutical Research*, Vol. 24, No. 4, 2007, pp. 748-757, <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9194-z>.
- [12] P. K. Kalamkar, P. H. Baddi, B. Thawkar, R. Yevale, D. M. Kale, Review on Self Micro Emulsifying Drug Delivery System (SMEDDS), *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research*, Vol. 6, No. 3, 2016, pp. 361-373, <https://doi.org/10.22270/ajprd.v8i3.766>.
- [13] M. G. Carstens, C. J. Rijcken, C. F. van Nostrum, W. E. Hennink, *Pharmaceutical Micelles: Combining Longevity, Stability, and Stimuli Sensitivity, Multifunctional Pharmaceutical Nanocarriers*, Springer, 2008, pp. 263-308, https://doi.org/10.1007/978-0-387-76554-9_9.
- [14] B. Reddy, K. Tatiparti, N. Alugubelly, R. Gangula, Review on Self Micro Emulsifying Drug Delivery Systems, *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, Vol. 2, No. 3, 2011, pp. 382-392.
- [15] A. A. Date, N. Desai, R. Dixit, M. Nagarsenker, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems: Formulation Insights, Applications and Advances, *Nanomedicine*, Vol. 5, No. 10, 2010, pp. 1595-1616, <https://doi.org/10.2217/nmm.10.126>.
- [16] P. Gao, W. Morozowich, Development of Supersaturatable Self-Emulsifying Drug Delivery System Formulations for Improving the Oral Absorption of Poorly Soluble Drugs, *Expert Opin Drug Deliv*, Vol. 3, No. 1, 2006, pp. 97-110, <https://doi.org/10.1517/17425247.3.1.97>.
- [17] H. Park, E. S. Ha, M. S. Kim, Current Status of Supersaturable Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, *Pharmaceutics*, Vol. 12, No. 4, 2020, pp. 365, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040365>.
- [18] N. Thomas, R. Holm, M. Garmer, J. J. Karlsson, A. M llertz, T. Rades, Supersaturated Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (Super-

- SNEDDS) Enhance the Bioavailability of the Poorly Water-Soluble Drug Simvastatin in Dogs, *Aaps j*, Vol. 15, No. 1, 2013, pp. 219-227, <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9433-7>.
- [19] Y. Wei, X. Ye, X. G. Shang, X. Peng, Q. Bao, M. Liu, G. M. Man, F. Z. Li, Enhanced Oral Bioavailability of Silybin by A Supersaturable Self-emulsifying Drug Delivery System (S-SEDDS), *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Vol. 396, No., 2012, pp. 22-28, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.12.025>.
- [20] Z. Nan, G. Lijun, W. Tao, Q. Dongqin, Evaluation of Carbamazepine (CBZ) Supersaturable Self-Microemulsifying (S-SMEDDS) Formulation In-vitro and In-vivo, *Iran J Pharm Res*, Vol. 11, No. 1, 2012, pp. 257-264.
- [21] Y. Chen, C. Chen, J. Zheng, Z. Chen, Q. Shi, H. Liu, Development of A Solid Supersaturable Self-Emulsifying Drug Delivery System of Docetaxel with Improved Dissolution and Bioavailability, *Biol Pharm Bull*, Vol. 34, No. 2, 2011, pp. 278-286, <https://doi.org/10.1248/bpb.34.278>.
- [22] T. Mukherjee, F. M. Plakogiannis, Development and Oral Bioavailability Assessment of A Supersaturated Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) of Albendazole, *J Pharm Pharmacol*, Vol. 62, No. 9, 2010, pp. 1112-1120, <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01149.x>.
- [23] K. Čerpnjak, A. Zvonar, M. Gašperlin, F. Vrečer, Lipid-Based Systems as Promising Approach for Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs, *Acta Pharmaceutica*, Vol. 63, No. 4, 2013, pp. 427-445, <https://doi.org/10.2478/acph-2013-0040>.
- [24] S. Dokania, A. K. Joshi, Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS)–Challenges and Road Ahead, *Drug Delivery*, Vol. 22, No. 6, 2015, pp. 675-690, <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.896058>.
- [25] A. K. Gurram, P. B. Deshpande, S. S. Kar, U. Y. Nayak, N. Udupa, M. S. Reddy, Role of Components in the Formation of Self-microemulsifying Drug Delivery Systems, *Indian J Pharm Sci*, Vol. 77, No. 3, 2015, pp. 249-257, <https://doi.org/10.4103/0250-474x.159596>.
- [26] N. S. Kulkarni, N. S. Ranpise, G. Mohan, Development and Evaluation of Solid Self Nano-Emulsifying Formulation of Rosuvastatin Calcium for Improved Bioavailability, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, Vol. 14, No. 4, 2015, pp. 575-582, <https://doi.org/10.4314/tjpr.v14i4.3>.
- [27] V. Rokad, C. Nagda, D. Nagda, Design and Evaluation of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery System of Rosuvastatin Calcium, *Journal of Young Pharmacists*, Vol. 6, No. 3, 2014, pp. 37-45, <https://doi.org/10.5530/jyp.2014.3.7>.
- [28] P. T. Loan, V. T. T. Giang, N. D. Hoa, Preparation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System of Simvastatin, *Journal of Pharmaceutical Research and Drug Information*, No. 4+5, 2016, pp. 1-8 (in Vietnamese).
- [29] K. Balakumar, C. V. Raghavan, S. Abdu, Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) of Rosuvastatin Calcium: Design, Formulation, Bioavailability and Pharmacokinetic Evaluation, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol. 112, No., 2013, pp. 337-343, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.08.025>.
- [30] Y. G. Seo, D. W. Kim, A. M. Yousaf, J. H. Park, P. S. Chang, H. H. Baek, S. J. Lim, J. O. Kim, C. S. Yong, H. G. Choi, Solid Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Enhanced Oral Bioavailability of Poorly Water-Soluble Tacrolimus: Physicochemical Characterisation and Pharmacokinetics, *Journal of Microencapsulation*, Vol. 32, No. 5, 2015, pp. 503-510, <https://doi.org/10.3109/02652048.2015.1057252>.
- [31] M. A. Elsheikh, Y. S. Elnaggar, E. Y. Gohar, O. Y. Abdallah, Nanoemulsion Liquid Preconcentrates for Raloxifene Hydrochloride: Optimization and In Vivo Appraisal, *International Journal of Nanomedicine*, Vol. 7, 2012, pp. 3787-3802, <https://doi.org/10.2147/IJN.S33186>.
- [32] J. Baloch, M. F. Sohail, H. S. Sarwar, M. H. Kiani, G. M. Khan, S. Jahan, M. Rafay, M. T. Chaudhry, M. Yasinzai, G. Shahnaz, Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Improved Oral Bioavailability of Chlorpromazine: In Vitro and In Vivo Evaluation, *Medicina*, Vol. 55, No. 5, 2019, pp. 210, <https://doi.org/10.3390/medicina55050210>
- [33] H. Y. Karasulu, E. Gundogdu, U. O. Turk, T. Turgay, S. Apaydin, I. Y. Simsir, C. Yilmaz, E. Karasulu, Enhancing Solubility and Bioavailability of Rosuvastatin into Self Nanoemulsifying Drug Delivery System, *Current Drug Delivery*, Vol. 15, No. 7, 2018, pp. 1072-1082, <https://doi.org/10.2174/1567201815666180226114545>.
- [34] A. Nasr, A. Gardouh, H. Ghonaim, E. Abdelghany, M. Ghorab, Surfactants and Cosurfactants on Phase Behavior and Physicochemical Properties of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System (SNEDDS) for Irbesartan and Olmesartan, *Int J Appl Pharm*, Vol. 8, No., 2016, pp. 13-24.

- [35] B. Singh, S. Bandopadhyay, R. Kapil, R. Singh, O. Katare, Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): Formulation Development, Characterization, and Applications, *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, Vol. 26, No. 5, 2009, pp. 427-521, <https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v26.i5.10>.
- [36] B. Singh, S. Beg, R. K. Khurana, P. S. Sandhu, R. Kaur, O. P. Katare, Recent Advances in Self-emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS), *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, Vol. 31, No. 2, 2014, pp. 121-185, <https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2014008502>.
- [37] Y. Ito, T. Kusawake, M. Ishida, R. Tawa, N. Shibata, K. Takada, Oral Solid Gentamicin Preparation Using Emulsifier and Adsorbent, *J Control Release*, Vol. 105, No. 1-2, 2005, pp. 23-31, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.03.017>.
- [38] K. A. Fotouh, A. A. Allam, M. E. Badry, Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: Easy to Prepare Multifunctional Vectors for Efficient Oral Delivery, *Current and Future Aspects of Nanomedicine: Intech Open*, 2019, pp. 1-21, <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.88412>.
- [39] M. Cirri, A. Roghi, M. Valleri, P. Mura, Development and Characterization of Fast-Dissolving Tablet Formulations of Glyburide Based on Solid Self-Microemulsifying Systems, *Eur J Pharm Biopharm*, Vol. 104, No., 2016, pp. 19-29, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.04.008>.
- [40] M. J. Qureshi, C. Mallikarjun, W. G. Kian, Enhancement of Solubility and Therapeutic Potential of Poorly Soluble Lovastatin by SMEDDS Formulation Adsorbed on Directly Compressed Spray Dried Magnesium Aluminometasilicate Liquid Loadable Tablets: A Study in Diet Induced Hyperlipidemic Rabbits, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 10, No. 1, 2015, pp. 40-56, <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.08.003>.
- [41] A. Tan, S. Rao, C. A. Prestidge, Transforming Lipid-Based Oral Drug Delivery Systems into Solid Dosage Forms: An Overview of Solid Carriers, Physicochemical Properties, and Biopharmaceutical Performance, *Pharm Res*, Vol. 30, No. 12, 2013, pp. 2993-3017, <https://doi.org/10.1007/s11095-013-1107-3>.
- [42] J. Mandić, A. Z. Pobirk, F. Vrečer, M. Gašperlin, Overview of Solidification Techniques for Self-Emulsifying Drug Delivery Systems from Industrial Perspective, *Int J Pharm*, Vol. 533, No. 2, 2017, pp. 335-345, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.036>.
- [43] S. Gupta, R. Kesarla, A. Omri, Formulation Strategies to Improve the Bioavailability of Poorly Absorbed Drugs with Special Emphasis on Self-Emulsifying Systems, *ISRN Pharm*, Vol. 2013, 2013, pp. 848043, <https://doi.org/10.1155/2013/848043>.
- [44] S. Dokania, A. K. Joshi, Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS)-Challenges and Road Ahead, *Drug Deliv*, Vol. 22, No. 6, 2015, pp. 675-690, <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.896058>.
- [45] Y. Shimokawa, E. Hayakawa, K. Takahashi, K. Okai, Y. Hattori, Technology, Pharmaceutical Formulation Analysis of Gelatin-Based Soft Capsule Film Sheets Using Near-Infrared Spectroscopy, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Vol. 48, 2018, pp. 174-182, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.09.012>.
- [46] H. Fan, A. K. Dash, Effect of Cross-Linking on the In Vitro Release Kinetics of Doxorubicin from Gelatin Implants, Vol. 213, No. 1-2, 2001, pp. 103-116, [https://doi.org/10.1016/S03785173\(00\)00651-7](https://doi.org/10.1016/S03785173(00)00651-7).
- [47] H. C. Liang, W. H. Chang, H. F. Liang, M. H. Lee, H. W. Sung, Crosslinking Structures of Gelatin Hydrogels Crosslinked with Genipin or A Water-Soluble Carbodiimide, *Journal of Applied Polymer Science*, Vol. 91, No. 6, 2004, pp. 4017-4026, <https://doi.org/10.1002/app.13563>.
- [48] X. Lu, P. Shah, Dissolution of Gelatin Capsules: Evidence and Confirmation of Cross-Linking, *Dissolution Technologies*, Vol. 24, No. 3, 2017, pp. 6-21, [dx.doi.org/10.14227/DT240317P6](https://doi.org/10.14227/DT240317P6).
- [49] M. R. C. Marques, Enzymes in the Dissolution Testing of Gelatin Capsules, *AAPS PharmSciTech*, Vol. 15, No. 6, 2014, pp. 1410-1416, <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0162-3>.
- [50] R. P. Gullapalli, Soft Gelatin Capsules (Softgels), *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 99, No. 10, 2010, pp. 4107-4148, <https://doi.org/10.1002/jps.22151>.
- [51] S. Dokania, A. K. Joshi, Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) – Challenges and Road Ahead, *Drug Delivery*, Vol. 22, No. 6, 2015, pp. 675-690, <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.896058>.
- [52] G. Reich, Chapter 11: Formulation and Physical Properties of Soft Capsules, *Pharmaceutical Capsules*, Pharmaceutical Press, 2004, pp. 201-212.
- [53] I. Maji, S. Mahajan, A. Sriram, P. Medtiya, R. Vasave, D. K. Khatri, R. Kumar, S. B. Singh, J. Madan, P. K. Singh, Solid Self Emulsifying Drug Delivery System: Superior Mode for Oral Delivery of Hydrophobic Cargos, *Journal of Controlled Release*, Vol. 337, 2021, pp. 646-660,

- <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.08.013>.
- [54] Y. Ito, T. Kusawake, Y. V. Prasad, N. Sugioka, N. Shibata, K. Takada, Preparation and Evaluation of Oral Solid Heparin Using Emulsifier and Adsorbent for In Vitro and In Vivo Studies, *Int J Pharm*, Vol. 317, No. 2, 2006, pp. 114-119, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.02.056>.
- [55] J. Schwarz, Solid Self-Emulsifying Dosage Form for Improved Delivery of Poorly Soluble Hydrophobic Compounds and the Process for Preparation Thereof, US patent US20030072798A1.
- [56] L. Wei, J. Li, L. Guo, S. Nie, W. Pan, P. Sun, H. Liu, Investigations of A Novel Self-Emulsifying Osmotic Pump Tablet Containing Carvedilol, *Drug Dev Ind Pharm*, Vol. 33, No. 9, 2007, pp. 990-998, <https://doi.org/10.1080/03639040601150328>.
- [57] D. B. Mahmoud, M. H. Shukr, E. R. Bendas, In Vitro and In Vivo Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems of Cilostazol for Oral and Parenteral Administration, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 476, No. 1, 2014, pp. 60-69, <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.045>.
- [58] D. L. Diana Chow, Parenteral and Oral Formulations of Benzimidazoles, US patent US20050038096A1.
- [59] G. Krishna, B. B. Sheth, A Novel Self Emulsifying Parenteral Drug Delivery System, *PDA J Pharm Sci Technol*, Vol. 53, No. 4, 1999, pp. 168-176.
- [60] W. D. J. Yao, X. Zhang, C. B. Genthe, P. Zhu, L. He, Development of Docetaxel Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) for Parenteral Delivery: Preparation, Characterization and In Vivo Evaluation, *Asian J Pharm Sci*, Vol. 7, No. 6, 2012, pp. 385-392.
- [61] J. T. Lo, B. H. Chen, T. M. Lee, J. Han, J. L. Li, Self-Emulsifying O/W Formulations of Paclitaxel Prepared from Mixed Nonionic Surfactants, *J Pharm Sci*, Vol. 99, No. 5, 2010, pp. 2320-2332, <https://doi.org/10.1002/jps.21993>.
- [62] S. H. C. Hong, M. H. Ki, S. K. Lee, D. S. Kweon, Inventor; Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp., Assignee, Self-Emulsifying Matrix Type Transdermal Preparation, World patent WO 2001/0722822001.
- [63] G. M. E. Maghraby, Self-Microemulsifying and Microemulsion Systems for Transdermal Delivery of Indomethacin: Effect of Phase Transition, *Colloids Surf B Biointerfaces*, Vol. 75, No. 2, 2010, pp. 595-600, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.10.003>.
- [64] V. Pandey, R. Shukla, A. Garg, M. L. Kori, G. Rai. Chapter 17 - Nanoemulsion in Cosmetic: from Laboratory to Market, In: A. Nanda, S. Nanda, T. A. Nguyen, S. Rajendran, Y. Slimani, Editors, *Nanocosmetics*: Elsevier, 2020. p. 327-347, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822286-7.00021-8>.
- [65] Z. Hu, M. Liao, Y. Chen, Y. Cai, L. Meng, Y. Liu, N. Lv, Z. Liu, W. Yuan, A Novel Preparation Method for Silicone Oil Nanoemulsions and Its Application for Coating Hair with Silicone, *Int J Nanomedicine*, Vol. 7, 2012, pp. 5719-5724, <https://doi.org/10.2147/ijn.S37277>.
- [66] R. C. Ribeiro, S. M. Barreto, E. A. Ostrosky, P. A. R. Filho, L. M. Veríssimo, M. Ferrari, Production and Characterization of Cosmetic Nanoemulsions Containing *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill Extract as Moisturizing Agent, *Molecules*, Vol. 20, No. 2, 2015, pp. 2492-2509, <https://doi.org/10.3390/molecules20022492>.
- [67] P. Izquierdo, J. Feng, J. Esquena, T. F. Tadros, J. C. Dederen, M. J. Garcia, N. Azemar, C. Solans, The Influence of Surfactant Mixing Ratio on Nano-Emulsion Formation by the Pit Method, *J Colloid Interface Sci*, Vol. 285, No. 1, 2005, pp. 388-394, <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.10.047>.
- [68] A. H. Saberi, Y. Fang, D. J. McClements, Fabrication of Vitamin E-Enriched Nanoemulsions: Factors Affecting Particle Size Using Spontaneous Emulsification, *J Colloid Interface Sci*, Vol. 391, 2013, pp. 95-102, <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2012.08.069>.
- [69] S. N. Báo, M. Machado, A. L. Da Silva, A. Melo, S. Cunha, S. S. Sousa, A. R. Malheiro, R. Fernandes, J. R. S. A. Leite, A. G. Vasconcelos, J. Relvas, M. Pintado, Potential Biological Properties of Lycopene in a Self-Emulsifying Drug Delivery System, *Molecules*, Vol. 28, No. 3, 2023, pp. 1219, <https://doi.org/10.3390/molecules28031219>.
- [70] K. Kohli, S. Chopra, D. Dhar, S. Arora, R. K. Khar, Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: An Approach to Enhance Oral Bioavailability, *Drug Discov Today*, Vol. 15, No. 21-22, 2010, pp. 958-965, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.08.007>.
- [71] R. Sundaramoorthy, M. D. D. Raju, Self-Emulsifying Drug Delivery System: A Review, *WJPPS*, Vol. 2, 2012, pp. 89-107.
- [72] D. V Staden, R. K. Haynes, J. M. Viljoen, The Science of Selecting Excipients for Dermal Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, *Pharmaceutics*, Vol. 15, No. 4, 2023, pp. 1293, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041293>.