**TỔNG QUAN VỀ HỆ TỰ NHŨ**

1. **Các thành phần sử dụng trong hệ tự nhũ**
	1. **Pha dầu:**

Cả hai loại dầu triglyceride mạch dài và trung bình (MCT) với mức độ bão hòa khác nhau đã được sử dụng để thiết kế các công thức tự nhũ. Dầu ăn không biến đổi cung cấp cơ sở tự nhiên nhất, nhưng khả năng kém để hòa tan một lượng lớn thuốc kỵ nước và khó khăn trong việc tự nhũ hóa hiệu quả. Triglyceride mạch trung bình được ưa thích trong các công thức tự nhũ hóa trước đó vì khả năng hóa lỏng cao hơn, tính hòa tan tốt hơn và khả năng tự nhũ hóa, nhưng rõ ràng, chúng được coi là kém hấp dẫn hơn so với các dẫn xuất mạch trung gian bán tổng hợp. Trong những trường hợp như vậy, chất diện hoạt đóng vai trò như một chất trung gian giữa dầu và nước trong công thức. [1]

* 1. **Chất diện hoạt:**

Một số hợp chất thể hiện tính diện hoạt có thể được sử dụng để thiết kế hệ tự nhũ, nhưng sự lựa chọn bị hạn chế vì rất ít chất hoạt động bề mặt dung được theo đường uống. Những chất được khuyên dùng rộng rãi nhất là các chất hoạt động bề mặt không ion có hệ số cân bằng dầu nước (HLB) tương đối cao. An toàn là yếu tố chính để lựa chọn một chất diện hoạt. Chất nhũ hóa có nguồn gốc tự nhiên được ưa chuộng hơn bởi vì tính an toàn hơn so với chất diện hoạt tổng hợp. Tuy nhiên các chất này còn hạn chế về khả năng tự nhũ. Chất diện hoạt không ion ít độc hơn so với chất diện hoạt ion nhưng chúng có thể gây ra những thay đổi trong tính thấm của lòng ruột.

Các chất hoạt động bề mặt không ion có hệ số cân bằng dầu nước tương đối cao (HLB) được sử dụng nhiều để thiết kế các hệ tự phân tán, trong đó các loại ethoxylated polyglycolyzed glycerides và Tween 80 lỏng hoặc rắn là những tá dược hay được sử dụng nhất. Nồng độ cần thiết chất diện hoạt thông thường trong các công thức tự nhũ hóa để hình thành và duy trì trạng thái nhũ tương trong đường tiêu hóa dao động từ 30 đến 60% kl/kl của công thức. Một lượng lớn được sử dụng sẽ gây kích thích ruột. Do đó khía cạnh an toàn của các chất diện hoạt cần được xem xét cẩn trọng trong mọi công thức. Hệ số HLB cao và tính ưa nước của chất diện hoạt là cần thiết cho sự hình thành ngay lập tức các giọt D/N và/hoặc tốc độ khuếch tan của các thành phần của công thức trong môi trường nước, mang lại hiệu suất phân tán/tự nhũ hóa tốt. Các chất hoạt động bề mặt là những chất lưỡng cực tự nhiên, do đó chúng có thể hòa tan thậm chí là hòa tan một lượng lớn cá dược chất kỵ nước. Mặc khác, chúng có tầm quan trọng hàng đầu trong việc ngăn chặn sự kết tủa trong lòng ruột và kéo dài sự tồn tại của các phân tử thuốc ở dạng hòa tan, điều này rất quan trọng để hấp thụ hiệu quả. Loại thứ hai có tầm quan trọng hàng đầu trong việc ngăn chặn sự kết tủa trong lòng ruột và cho sự tồn tại kéo dài của các phân tử thuốc ở dạng hòa tan, điều này rất quan trọng để hấp thụ hiệu quả.

Có một sự kết nối giữa kích thước giọt và nồng độ chất diện hoạt được sử dụng. Trong nhiều trường hợp, các giọt có kích thước nhỏ hơn bình thường, điều này có thể được giải thích do sự ổn định của các giọt dầu khi có sự định vị các chất diện hoạt trên bề mặt ngăn cách pha dầu - nước. Trong nhiều trường hợp khác kích thước trung bình giọt có thể tăng khi tăng nồng độ chất diện hoạt. Hiện tượng này có thể là do sự thâm nhập của nước vào trong các giọt dầu. Chất diện hoạt được sử dụng trong công thức để làm tăng sinh khả dụng bằng nhiều cơ chế khác nhau: cải thiện khả năng hòa tan dược chất, tăng tính thấm biểu mô ruột, giảm/ngăn chặn các p-glycoprotein đào thải thuốc. [2]

* 1. **Chất đồng diện hoạt:**

Để sản xuất được một SEDDS tối ưu đòi hỏi phải có nồng độ cao các chất diện hoạt để giảm sức căng bề mặt. vì vậy sử dụng các chất đồng diện hoạt để giảm nồng độ chất diện hoạt

Các chất đồng diện hoạt được sử dụng cùng với các chất diện hoạt để làm tăng khả năng hòa tan dược chất, và tăng cường khả năng phân tán của các chất diện hoạt thân nước vào pha dầu. Như vậy nó làm cải thiện tính đồng nhất và ổn định của công thức. Hơn nữa, chất đồng diện hoạt làm tăng tính lưu động trên bề mặt phân cách pha bằng cách thâm nhập vào màng chất diện hoạt, nên tạo ra khoảng trống giữa các phân tử chất diện hoạt. Chất diện hoạt và chất đồng diện hoạt tập trung tốt hơn ở bề mặt phân cách pha nên làm giảm năng lượng bề mặt, làm giảm sự hình thành tủa và cải thiện độ bền nhiệt động.

Trong SEDDS, nhìn chung các chất đồng diện hoạt có giá trị HLB từ 10-14. Các chất đồng diện hoạt thân nước tốt hơn là các alcohols chuỗi dài như hexanol, pentanol, octanol, những chất này có khả năng làm giảm sự phân cách bề mặt dầu nước

Các dung môi hữu cơ như ethanol, propylene glycol, polyethylene glycol, có thể hòa tan được thuốc hoặc các chất diện hoạt thân nước và phù hợp cho dùng đường uống, nên chúng được dùng như chất đồng diện hoạt. [2]

1. **Hệ thống phân loại công thức lipid:** [3]

Các hệ phân phối thuốc là lipid bao gồm dung dịch lipid, nhũ tương lipid, vi nhũ tương, nhũ tương khô. Để có được một cái nhìn rõ ràng về tất cả các hệ này và do số lượng lớn các kết hợp tá dược có thể được sử dụng để thêm vào các công thức lipid này, nên các hệ tự nhũ trong hệ thống phân loại đặc biệt được thiết lập có tên là hệ thống phân loại công thức lipid (LFCS). Chính phân loại này giúp hiểu rõ hơn về số phận của các công thức lipid khác nhau trong invivo. Ngoài ra nó còn giúp chúng ta tiếp cận công thức có hệ thống và hợp lý, tránh lặp đi lặp lại và sai sót, cung cấp khuôn khổ để hướng dẫn cho các cơ quan quản lý.

LFCS được thành lập bởi Pouton vào năm 2000 và được cập nhật gần đây. LFCS phân loại ngắn gọn các công thức dựa trên lipid thành bốn loại theo thành phần của chúng và tác dụng lên khả năng ngăn chặn kết tủa thuốc. Được trình bày ở bảng 1.1

Bảng 1.1. Thành phần của công thức dựa trên lipid:



* Loại I (Type I): Hệ bao gồm các công thức bao gồm thuốc trong dung dịch triglyceride và / hoặc hỗn hợp glyceride hoặc trong nhũ tương D/N được ổn định bằng các chất nhũ hóa nồng độ thấp như 1% (w / v) polysorbate 60 và 1,2% (w / v) lecithin . Nói chung, các hệ thống này thể hiện sự phân tán nước ban đầu kém và yêu cầu sự tiêu hóa bởi lipase / colipase tụy để tạo ra nhiều sản phẩm tiêu hóa lipid và thúc đẩy chuyển thuốc vào pha nước. Do đó, các công thức lipid loại I đại diện cho một lựa chọn công thức tương đối đơn giản đối với các thuốc mạnh hoặc các hợp chất lipophilic cao trong đó độ hòa tan của thuốc trong dầu là đủ để cho phép kết hợp tải trọng cần thiết (liều). Do đó, các công thức lipid loại I đại diện cho một lựa chọn công thức tương đối đơn giản đối với các thuốc mạnh hoặc các hợp chất lipophilic cao trong đó độ hòa tan của thuốc trong dầu là đủ để cho phép kết hợp liều cần thiết.
* Loại II (Type II): Tự nhũ hóa thường thu được ở hàm lượng chất diện hoạt trên 25%. Tuy nhiên, ở hàm lượng chất hoạt động bề mặt cao hơn (lớn hơn 50 - 60% tùy thuộc vào vật liệu), quá trình nhũ hóa có thể bị gián đoạn do sự hình thành các gel tinh thể lỏng nhớt ở bề mặt phân cách pha D/N. Các công thức dựa trên lipid loại II này cung cấp lợi thế vượt qua bước hòa tan chậm thường thấy với các dạng bào chế rắn, từ đó cho phép phân chia thuốc hiệu quả giữa các giọt dầu và pha nước từ nơi xảy ra sự hấp thụ.
* Loại III (Type III): thường được gọi là hệ thống phân phối thuốc tự vi nhũ hóa (SMEDDS), được xác định bằng cách bao gồm các chất hoạt động bề mặt ưa nước (HLB> 12) và các dung môi như ethanol, propylene glycol và polyethylen glycol. Các công thức loại III có thể được phân tách thêm thành các công thức loại IIIA và loại IIIB để xác định các hệ ưa nước hơn (Loại IIIB) mà trong đó các chất hoạt động bề mặt ưa nước và đồng dung môi tăng và hàm lượng lipid giảm. Các công thức loại IIIB thường đạt được tỷ lệ phân tán lớn hơn khi so sánh với Loại IIIA mặc dù nguy cơ kết tủa thuốc khi phân tán công thức cao hơn do hàm lượng lipid thấp hơn.
* Loại IV (Type IV): Để nắm bắt xu hướng gần đây đối với các công thức có chứa chất diện hoạt và các dung môi, loại này gần đây đã được thêm vào. Các công thức loại IV không chứa lipid tự nhiên. Các công thức này thường cung cấp tải trọng thuốc tăng lên khi so sánh với các công thức có chứa lipit glyceride đơn giản và cũng tạo ra sự phân tán rất tốt khi được đưa vào môi trường nước. Tuy nhiên, người ta biết rất ít về khả năng hòa tan của các hệ thống này In vivo và đặc biệt là liệu chúng có khả năng duy trì thuốc hòa tan trong nước kém như nhau trong suốt quá trình đi qua GIT khi so sánh với các công thức bao gồm dầu tự nhiên (Loại II và Loại III). Một ví dụ về công thức loại IV là công thức viên nang hiện tại của chất ức chế protease HIV - amprenavir (Agenerase) có chứa TPGS như một chất hoạt động bề mặt và PEG 400 và propylene glycol làm chất tạo thành.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO:**

[1] Naisarg Pujara, (2012), *Self-Emulsifying Drug Delivery System*:*A Novel Approach*, The University of Queensland.

[2] Vikas Sharma, Jatinder Singh, Bhawandeep Gill\* and S.L. Harikumar, (2012). *SMEDDS: A novel approach for lipophilic drugs*. Rayat and Bahra Institute of Pharmacy, Sahauran, Mohali- 140 103, Panjab, India .

[3] Jill Bhadreshkumar Shukla, Girish K Jani, (2017), *formulation and evaluation of solid self microemulsifying drug delivery system.* Gujarat Technological University, Ahmedabad.

Người viết: Phạm Thị Ly

Người duyệt: Nguyễn Thị Thuỳ Trang