

# Samo(mikro)emulgirajoči sistemi - alternativen pristop za izboljšanje biološke uporabnosti lipofilnih učinkovin

## Self(micro)emulsifying systems - alternative approach for improving bioavailability of lipophilic drugs

Alenka Zvonar, Mirjana Gašperlin, Julijana Kristl

**Povzetek:** Po novejših ocenah je skoraj 40 % potencialnih novih učinkovin izločenih iz nadaljnega razvoja zaradi slabih biofarmaceutskih lastnosti. Pri reševanju tega problema se poslužujemo tudi mikro- in nanotehnologije ter vgradnje teh učinkovin v lipidne nosilne sisteme z namenom izboljšanja njihove vodotopnosti. V zadnjih letih tudi zaradi enostavne proizvodnje veliko pozornosti posvečamo samo(mikro)emulgirajočim sistemom (S(M)ES), ki so po definiciji izotropne zmesi lipidov, površinsko aktivne snovi (PAS), enega ali več hidrofilnih topil ali koemulgatorjev in učinkovine, ki v stiku z vodnim medijem ob rahlem mešanju hitro in spontano tvorijo (mikro)emulzije tipa O/V. Ker je proces samoemulgiranja specifičen za točno določene kombinacije in razmerje med lipidom in PAS ter koncentracijo PAS, je mogoče docela izkoristiti prednosti S(M)ES le ob premišljenem izboru posameznih sestavin sistema ter poznavanju njihovega vpliva na njegove biofarmaceutske lastnosti. V tem članku so predstavljene posamezne sestavine S(M)ES, njegova usoda po peroralnem vnosu ter možni vplivi dostavnega sistema na absorpcijo vgrajenih učinkovin.

**Ključne besede:** Samo(mikro)emulgirajoči sistemi, mikroemulzije, biološka uporabnost, lipofilne učinkovine

**Abstract:** According to recent estimates, nearly 40 % of new active pharmaceutical substances are rejected from research and development due to poor biopharmaceutical properties. A novel approach to encounter this problem are micro- and nanotechnology, together with incorporation of these substances in lipid based drug delivery systems to improve the solubility of those drugs. Due to ease of production there has been an increased interest in self(micro)emulsifying systems (S(M)ES) in recent years. According to the definition they are isotropic mixtures of oil, a surfactant, and possibly one or more hydrophilic solvents or co-surfactants, which form fine oil-in-water (micro)emulsions spontaneously when exposed to aqueous media under gentle agitation. The self-emulsification process is specific to the oil/surfactant pair, the surfactant concentration and oil/surfactant ratio, thus the advantages of S(M)ES could only be taken entirely if its components are selected thoughtfully and their influence on biopharmaceutical properties of the system is taken into concern. The present article reviews the composition of S(M)ES, its behaviour after oral application and the possible influence on the absorption of incorporated drugs.

**Key words:** Self-(micro)emulsifying systems, microemulsions, bioavailability, lipophilic drugs.

## 1 Uvod

Razvoj učinkovitih peroralnih farmacevtskih oblik je ključen za tržen uspeh novih zdravilnih učinkovin, saj je predvsem pri kroničnih obolenjih peroralno zdravljenje še vedno najbolj priljubljeno. Farmaceutska industrija se v zadnjih letih sooča z odkritjem novih slabo vodotopnih zdravilnih učinkovin z dobro permeabilnostjo, ki jih po biofarmaceutskem klasifikacijskem sistemu uvrščamo med učinkovine razreda II [1]. Vnos slednjih v obliki klasičnih trdnih farmacevtskih oblik je pogosto povezan z nizko in/ali visoko variabilno biološko uporabnostjo (BU), ki jo rešujejo na različne načine. Topnost učinkovine v prebavnem traktu lahko povečamo z njeno kemijsko in fizikalno spremembo ali razvojem ustrezne farmacevtske oblike. Če

se osredotočimo na slednjo, je eden izmed pristopov za peroralno uporabo slabo vodotopnih učinkovin priprava učinkovine v raztopljeni obliki ter polnjenje v kapsule. S tem se izognemo fazi raztapljanja učinkovin v prebavnem traktu, ki v veliki meri prispeva k neustrezni BU učinkovin razreda II. Ob tem se moramo zavedati, da lahko pride po dispergiranju v prebavnem traktu predvsem pri uporabi hidrofilnih topil tudi do obarjanja predhodno raztopljenih učinkovin. Iskanje vedno boljših rešitev je vodilo do lipidnih nosilnih sistemov, pri katerih je verjetnost obarjanja manjša, saj učinkovine z ustreznim porazdelitvenim koeficientom večinoma ostanejo raztopljene v lipidnih kapljicah tudi po dispergiranju sistema v vodnem mediju prebavnega trakta [2]. BU nekaterih učinkovin lahko torej izboljšamo z vgradnjo le-

teh v lipidne nosilne sisteme, med katere uvrščamo tudi klasične makro-, mikro- in nanoemulzije. V prednosti so zlasti slednje, saj so termodinamsko stabilne, izkazujejo dobre solubilizacijske sposobnosti in pospešujejo absorpcijo številnih učinkovin [3]. Ker pa vsebujejo vodo, je njihovo polnjenje v želatinske ali druge hidrofilne kapsule težavno oz. nemogoče. Temu problemu se lahko izognemo z brezvodnimi S(M)ES, za katere je značilno, da tvorijo (mikro)emulzijo pri fizioloških pogojih in situ že pod vplivom peristaltičnega gibanja želodca in črevesja [4].

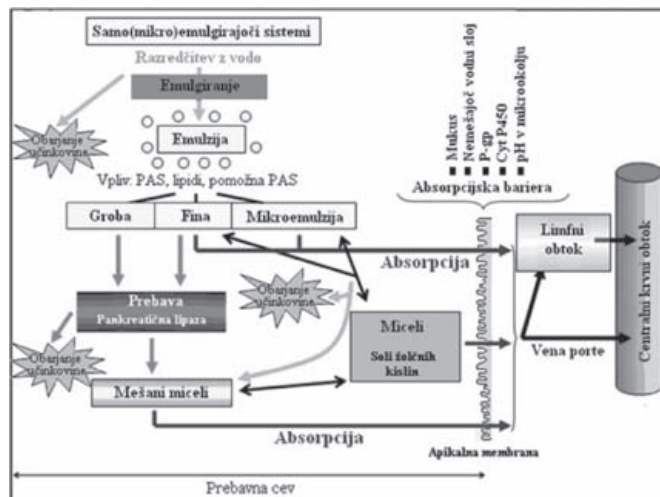
## 2 Samo(mikro)emulgirajoči sistemi

Zanimanje za lipidne dostavne sisteme se je močno povečalo po komercialnem uspehu zdravil Sandimmune Neoral™-a (ciklosporin A), Fortovase®-a (sakvinavir), Norvir®-a (ritonavir) in Agenerase®-a (amprenavir). Veliko pozornosti namenjajo S(M)ES, ki so po definiciji izotropne zmesi lipidov, PAS, enega ali več hidrofilnih topil ali koemulgatorjev in učinkovine, ki v stiku z vodnim medijem ob rahlem mešanju hitro in spontano tvorijo (mikro)emulzije tipa O/V [1]. Medtem ko nastanejo iz samoemulgirajočih sistemov po redčenju emulzije z velikostjo kapljic med 100 in 300 nm, je velikost kapljic mikroemulzij, ki nastanejo iz SMES, manjša od 100 oz 50 nm, porazdelitev njihove velikosti pa ozka [5]. V S(M)ES vgrajena učinkovina po vnosu hitro zapusti želodec in se v obliki drobnih kapljic porazdeli po prebavnem traktu. Učinkovina je v nastali emulziji raztopljena, zato se izognemo procesu raztapljanja, katerega hitrost je omejujoči dejavnik za absorpcijo učinkovin razreda 2 [6]. S(M)ES naj bi imeli kar nekaj prednosti pred lipidnimi raztopinami. Na primeru ciklosporina so ugotovili, da daje sistem s PAS enakomernjšo ter ponovljivejšo BU [7]. Z vgradnjo v S(M)ES so izboljšali BU tudi L-365-260, WIN 54954, Ro 15-0778, ontazolasta, halofantrina, danazola, simvastatina, karvediola, itrakonazola, paklitaksela in silimarina [8-13].

### 2.1. Sestava S(M)ES

Proces samo(mikro)emulgiranja je specifičen za točno določene kombinacije in razmerje med lipidi in PAS ter koncentracijo PAS, zato imajo le sistemi s točno določeno vsebnostjo osnovnih sestavin zadovoljiv samo(mikro)emulgirajoči učinek [5]. Načrtovanje mikroemulzij oz. S(M)ES tako zajema izbor ustrezne kombinacije oljne in vodne faze, ki se morata zadovoljivo mešati z zmesjo PAS in pomožne PAS. Zaradi čim boljše fiziološke sprejemljivosti je zaželeno, da je koncentracija PAS v sistemu čim nižja. Pri izbiri ustrezne PAS je

zato bistvenega pomembna njena sposobnost, da že pri čim nižjih koncentracijah ustrezno zniža medfazno napetost in tako omogoči nastanek mikroemulzije. Za določitev optimalnega razmerje med posameznimi komponentami sistema in sistematični študij nastalih mikroemulzij je potrebno izdelati fazni diagram, iz katerega je razvidno območje njihovega nastanka. Za izbor optimalnega sistema je prav tako pomembno, da že v fazi predformulacijskih raziskav pridobimo širok nabor podatkov o fizikalno-kemijskih in biofarmaceutskih lastnostih učinkovine. Pri načrtovanju ustreznega lipidnega dostavnega sistema za izbrano učinkovino si pomagamo tudi z biofarmaceutskim klasifikacijskim sistemom (preglednica 1) [1, 4].



Slika 1: Shematski prikaz usode S(M)ES po peroralnem vnosu in možni vplivi sistema na absorpcijo vgrajenih učinkovin (povzeto po [17]).

Figure 1: Schematic presentation of S(M)ES behavior after oral application and possible influence of the system on the absorption of incorporated drugs (adapted from [17]).

#### 2.1.1 Lipidi

Lipidi predstavljajo eno izmed najpomembnejših sestavin S(M)ES. Za izdelavo slednjih so primerni različni nasičeni trigliceridi z dolgimi in srednje dolgimi verigami. Zaradi ustreznih sposobnosti raztapljanja in samo(mikro)emulgiranja najpogosteje posegamo po polysintezni lipidi. Zelo primerni so trigliceridi s srednje dolgimi verigami (sdv-

Preglednica 1: Potencialni mikroemulzijski sistemi za peroralen vnos učinkovin z ozirom na topnost in permabilnost.

Table 1: Potential microemulsion systems for oral drug delivery based on aqueous solubility and membrane permeability considerations.

Topnost v vodi	Permeabilnost membrane	Primeren mikroemulzijski sistem	Pričakovane prednosti pri dostavi učinkovin
Visoka	Visoka	V/O	Stabilizacija in zaščita pred kemijsko in encimsko hidrolizo
Visoka	Nizka	V/O	Stabilizacija in zaščita pred kemijsko in encimsko hidrolizo, povečana biološka uporabnost <sup>b</sup>
Nizka	Visoka	S(M)ES, O/V	Izboljšana topnost in raztapljanje, povečana biološka uporabnost <sup>b</sup>
Nizka	Nizka	S(M)ES, O/V	Izboljšana topnost in raztapljanje, povečana biološka uporabnost <sup>b</sup>

<sup>b</sup> povečana hitrost in/ali obseg absorpcije / <sup>b</sup> increased rate and/or extent of absorption

TG), ki jih pridobivajo iz kokosovega olja. Slednji so s strani FDA sprejeti kot varni in so primerni za pripravo mikroemulzij z različno sestavo, zaradi vsebnosti mono-, di- in tri-gliceridov pa izboljšajo tudi absorpcijo vgrajene učinkovine. Po literaturnih podatkih se sdv-TG pogosteje uporabljajo kot trigliceridi z dolgimi verigami (dv-TG), saj imajo v splošnem boljšo sposobnost raztapljanja in samoemulgiranja, njihova kemijska čistost in odsotnost dvojnih vezi pa omogočata tudi boljše kemično stabilnost njih samih in tudi vgrajenih učinkovin [8]. Vendar ne smemo posploševati, saj na izbor lipida pomembno vpliva tudi želena pot absorpcije vgrajene učinkovine (v limfni oz. v portalni krvni obtok), ki je prav tako odvisna od molekulske mase lipida. Kot smo že omenili, se v novejših S(M)ES uporabljajo predvsem novi polysintezni derivati sdv-TG, ki jih lahko opišemo kot amfifilne spojine z lastnostmi PAS. Primer le-teh so poliglikolizirani gliceridi, ki jih pridobivamo z delnim preestanjem (alkoholizo) rastlinskih olj s polietilen glikolom ali zaestrenjem maščobnih kislin s polietilen glikolom in glicerolom. Na tržišču jih najdemo pod zaščitenimi imeni Gelucire®, Labrafil® in drugi. V literaturi pogosto zasledimo tudi dodatek tokoferola, tokotrienolov ter njihovih derivatov [2].

## 2.1.2. Površinsko aktivne snovi

Za uporabo v mikroemulzijskih sistemih mora izbrana PAS močno znižati medfazno napetost, obogočati gibljivost emulgatorskega filma na medfazni površini ter imeti ustrezno HLB vrednost. Za izdelavo S(M)ES priporočajo predvsem neionske PAS z relativno visokimi HLB vrednostmi. Običajno uporabljajo glikolizirane etoksilirane gliceride ter polisorbate (predvsem polioksietilen-(20)-sorbitanmonooleat). Odločujoči dejavnik pri izbiri PAS je varnost, zato imajo prednost naravni emulgatorji, katerih sposobnost samoemulgiranja je sicer omejena, a veljajo za varnejše kot sintezni. Zaradi neodvisnosti od pH vrednosti in ionske moči ter predvsem zaradi manjše toksičnosti so primernejše neionske PAS, čeprav lahko tudi slednje povzročijo zmerne reverzibilne spremembe v permeabilnosti črevesne stene. Za izdelavo učinkovitih S(M)ES je potrebna optimalna zmes emulgatorjev z nizkimi in visokimi HLB vrednostmi v koncentraciji med 30 in 60 %. Zaradi zmanjšanja draženja prebavnega trakta pa je pomembno, da izberemo čim nižje še ustrezne koncentracije. Pri izbiri PAS moramo upoštevati tudi morebitno toksičnost razpadnih produktov.

Vsebnost PAS z relativno visoko HLB vrednostjo vpliva na proces samo(mikro)emulgiranja, saj omogoča hiter nastanek (mikro)emulzije tipa o/v in dobro porazdelitev le-te po prebavnemu traktu. PAS povečajo tudi topnost hidrofobnih učinkovin in tako vplivajo na učinkovitost absorpcije, saj preprečujejo obarjanje učinkovine v lumnu GIT ter podaljšajo čas, ko je učinkovina v raztopljenem stanju [5, 2].

## 2.1.3. Sotopila

Z namenom, da bi povečali topnost učinkovine in hidrofилnega emulgatorja v lipidni podlagi dodajamo v S(M)ES sotopila. Primerna topila za peroralen vnos so npr. etanol, propilen glikol in polietilen glikol. Ker uporaba slednjih poveča zahtevnost proizvodnega procesa in zaradi morebitnih težav povezanih s porazdeljevanjem sotopila iz S(M)ES v ovojino, razvijajo sisteme brez alkoholov in drugih hlapnih topil. V nekaterih mikroemulzijskih sistemih imajo sotopila tudi vlogo koemulgatorja [5, 3].

## 2.1.4. S(M)ES in učinkovina

Učinkovitost vgradnje učinkovin v S(M)ES je običajno specifična za določen sistem in je odvisna od relativne topnosti učinkovine v

posameznih komponentah sistema ter njene fizikalno-kemijske kompatibilnosti s sistemom. Za lažjo predstavbo o tem, v kakšnih količinah lahko vgrajujemo učinkovine v omenjene sisteme, naj navedemo primer, da so v formulacijo s S(M)ES vgradili 10 % celecoxiba, medtem ko je bila največja dosežena topnost v lipidu le 0,7 % [14]. Prisotna učinkovina v večini primerov vpliva na proces samoemulgiranja, saj se spremeni optimalno razmerje med sestavinami S(M)ES. Do spremembe v učinkovitosti S(M)ES lahko pride zaradi tvorbe kompleksov med molekulami učinkovine in nekaterimi komponentami sistema ter penetracije učinkovine in monosloj PAS na medfazi. V razvoju optimalnega S(M)ES je potrebno že v predformulacijskih raziskavah določiti topnost učinkovin v posameznih komponentah, ter izdelati fazne diagrame za posamezne sisteme. Iz slednjih je moč odčitati območje nastanka (mikro)emulzije in morebiten vpliv učinkovine na le-tega [5, 3].

## 2.2. Mehanizem samo(mikro)emulgiranja

Samo(mikro)emulgiranje je spontan proces, med katerim iz S(M)ES v stiku z vodnim medijem nastane (mikro)emulzija tipa o/v. Natančen mehanizem samo(mikro)emulgiranja zaenkrat še ni popolnoma poznan. Predlagana je razlaga, po kateri samo(mikro)emulgiranje poteče, kadar je sprememba entropije zaradi dispergiranja večja od energije, ki je potrebna za povečanje površine ob dispergiranju. Prosta energija je v tem primeru negativna oz. zelo nizko pozitivna, zato (mikro)emulzija nastane spontano oz. že ob rahlem mešanju [2, 5].

V procesu samo(mikro)emulgiranja imata velik pomen zelo nizka medfazna napetost olje/voda in prekinitvev medfaze, ki je posledica penetracije vode v oljno fazo oz. sotopila iz S(M)ES v vodno fazo. Po mnenju Wachery-ja in sodelavcev se po dodatku mešanice olje/neionski emulgator v vodo vzpostavi medfaza med oljem in kontinuirano vodno fazo. V nadaljevanju molekule vode prehajajo skozi medfazo v oljno fazo, kjer jih PAS solubilizirajo znotraj micelov. Ko je v bližini medfaze dosežena maksimalna solubilizacijska kapaciteta, vodi nadaljnje prehajanje vode do nastanka dispergiranih tekočih kristalov. Postopoma celotno medfazo predstavlja plast tekočih kristalov, kar olajša in pospeši nadaljnje prehajanje vode skozi medfazo. V kombinaciji z rahlim mešanjem slednje vodi do porušenja medfaze in tvorbe oljnih kapljic, ki jih obdaja plast tekočih kristalov. Po literaturnih virih naj bi bila zahtevnost emulgiranja povezana ravno z zmoglostjo penetracije vodne faze v različne strukture tekočih kristalov oz. gele, ki se tvorijo na površini kapljic (mikro)emulzije. Le-ti naj bi bili tudi vzrok za veliko fizikalno stabilnost nastale (mikro)emulzije [6, 15, 16].

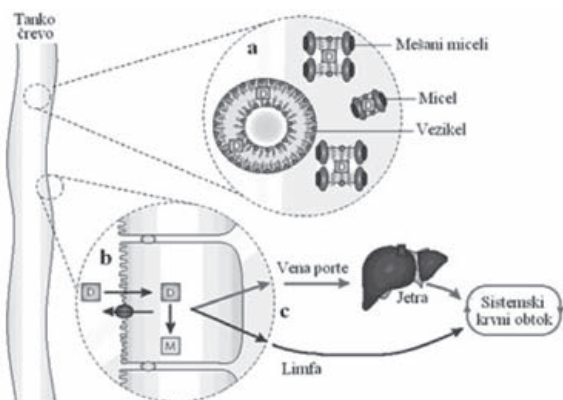
## 3 Vpliv S(M)ES na povečanje peroralne absorpcije

Učinkovina, vgrajena v S(M)ES, je pri prehodu skozi GIT ves čas raztopljena v drobnih oljnih kapljicah ali pa se nahaja v mešanih micelih. Absorpcija je odvisna od več dejavnikov, predvsem od vrste lipidov in razmerja med njimi ter emulgatorjem, koncentracije emulgatorja ter velikosti in naboja kapljic. Usoda S(M)ES po peroralnem vnosu in možni vplivi sistema na absorpcijo vgrajenih učinkovin so shematsko prikazani na sliki 1 [2].

## 3.2. Vpliv lipidov

Vpliv lipidov na BU peroralno vnesenih učinkovin je posledica več zapletenih mehanizmov, ki lahko spremenijo biofarmaceutske

lastnosti učinkovin, kot so hitrost raztapljanja, topnost v prebavnih sokovih, zaščita učinkovin pred kemijsko in encimsko razgradnjo ter tvorba lipoproteinov, ki pospešujejo limfatični transport močno lipofilnih učinkovin (slika 2). Profil absorpcije in porazdeljevanje med limfo in krvjo sta odvisna od dolžine verig maščobnih kislin v trigliceridih, stopnje njihove nasičenosti ter količine vnesenega lipida. Kratko- in srednje dolgo verižne maščobne kisline (z manj kot 12 C atomi) se tako preko portalnega krvnega obtoka transportirajo direktno v centralni krvni obtok ter se le v nizkem obsegu vgradijo v hilomikrone. V procesu absorpcije dolgo verižnih MK in monogliceridov pa v intestinalnih celicah najprej poteče preestrenje do trigliceridov in vgraditev v hilomikrone, ki nato vstopijo v limfni obtok in od tam preko prsne mezoventricule v sistemski krvni obtok. Z izbiro ustreznih lipidnih podlage lahko torej vplivamo na obseg absorpcije vgrajene učinkovine tako v limfni obtok (s stimulacijo nastanka lipoproteinov) kot v portalni krvni obtok; tako sočasno vplivamo tudi na obseg metabolizma prvega prehoda, saj intestinalni limfni obtok obide jetra [18].



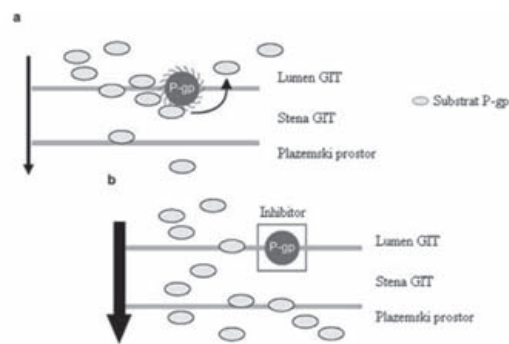
Slika 2: Možni vplivi lipidov in lipidnih podlag na absorpcijo učinkovin. Lipidi lahko vplivajo na absorpcijo učinkovin na tri načine: (a) povečajo solubilizacijo učinkovine v črevesu z vplivom na sestavo in lastnosti npr. veziklov, mešanih micelov in micelov; (b) interagirajo s prenašalnimi in metabolnimi procesi na nivoju enterocitov, kar lahko spremeni privzem učinkovine, efluks ter nastanek in porazdeljevanje metabolitov znotraj enterocita; (c) spremenijo pot transporta učinkovine v sistemski krvni obtok (portalna vena/limfni obtok), (povzeto po [18]).

Figure 2: Potential effect of lipids and lipidic excipients on drug absorption. Lipids can affect drug absorption in three ways: (a) by enhancing drug (D) solubilization in the intestinal milieu through alterations to the composition and character of, vesicles, mixed micelles and micelles; (b) by interacting with enterocyte-based transport and metabolic processes, thereby potentially changing drug uptake, efflux, disposition and the formation of metabolites (M) within the enterocyte; (c) by altering the pathway (portal vein versus intestinal lymphatic system) of drug transport to the systemic circulation (adapted from [18]).

O vplivu vrste lipidne podlage na BU učinkovine odloča narava le-te [8]. Na primeru halofantrina [19] in danazola [20] so ugotovili, da SMES s dv-TG (dv-SMES) izraziteje izboljša BU učinkovine kot SMES s sdv-TG (sdv-SMES). Avtorji so zato sklepali, da je kapaciteta solubilizacije nekaterih lipofilnih učinkovin v sdv-TG nižja kot v dv-TG. Ker pa v omenjenih študijah niso primerjali S(M)ES z enakim razmerjem med lipidom, PAS in pomožno PAS, je direktna primerjava vprašljiva. V novejši raziskavi so M. Grove in sodelavci pri proučevanju vpliva lipidne podlage na BU seokalcitola pri podganah zato primerjali sistema, ki sta se razlikovala le po vrsti lipida, in določili približno enako BU tako pri vgradnji učinkovine v sdv-SMES kot v dv-SMES [8]. Na osnovi omenjenih raziskav lahko sklepamo, da je predvsem od lastnosti učinkovine odvisno ali bo izboljšanje njene BU večje v primeru vgradnje v formulacijo s sdv-TG ali dv-TG. Nekega splošnega zaključka o odvisnosti BU vgrajenih učinkovin od vrste lipidne podlage v formulaciji zato ni mogoče potegniti.

### 3.3. Vpliv površinsko aktivnih snovi

PAS v S(M)ES lahko izboljšajo BU vgrajenih učinkovin po več mehanizmih: (1) povečanje topnosti učinkovin, (2) povečanje permeabilnosti skozi epitelij prebavnega trakta, (3) vpliv na tesne stike ter (4) inhibicija P-gp in/ali CytP450 [21]. PAS povečajo permeabilnost učinkovin z delovanjem na lipidni dvosloj epiteljskih celic, ki skupaj z nemešajočim vodnim slojem predstavlja oviro za difuzijo učinkovin. PAS se porazdelijo v lipidni dvosloj celičnih membran in porušijo njegovo urejenost ter tako povečajo permeabilnost učinkovin. Z amfifilno naravo PAS sta povezani tudi povečana topnost in hitrosti raztapljanja vgrajenih učinkovin. PAS lahko tudi reverzibilno odprejo tesne stike [22, 23].



Slika 3: Vpliv inhibicije P-glikoproteina (P-gp) na absorpcijo učinkovin. (a) P-gp črpa spojine iz celice skozi apikalno membrano v intestinalni lumen in tako zavira absorpcijo substratov P-gp. Pod vplivom P-gp se skozi apikalno membrano eliminirajo tudi njegovi substrati, ki vstopijo v celico skozi bazolateralno membrano (iz plazme). (b) Učinek inhibicije P-gp na obseg absorpcije substratov P-gp.

Figure 3: Influence of P-glycoprotein (P-gp) inhibition on the absorption of drugs. (a) P-gp actively transports its substrates from the cell interior through the apical membrane back into the intestinal lumen and limits their absorption. Also substrates entering the cell through the basolateral membrane (from plasma) undergoes P-gp mediated efflux. (b) Increased absorption of P-gp substrates due to P-gp mediated efflux inhibition.

Preglednica 2: Inhibitorji P-gp: lipidi in polimeri

Table2: P-gp inhibitors: lipids and polymers

A) Lipidi / površinsko aktivne snovi
Estri glicerola in PEG z oktanojsko (C8) in dekanajojsko kislino (C10): Cremophor, Solutol HS-15, Labrasol, Softigen 767, Aconnon E
Estri saharoze: saharoza monolavrat
Polisorbati: Tween 80, Tween 20
Estri s tokoferolom: -tokoferil-PEG-1000-sukcinat (TPGS)
B) Polimeri
Blok kopolimeri Pluronic (poloxamer-i): poli-(etilenoksid)/poli-(propilenoksid) blok kopolimeri
Amfifilni diblok kopolimeri: Metokspolietilen glikol-block-polikaprolakton (MePEG-b-PCL)

Z uporabo S(M)ES tako poskušajo izboljšati zelo slabo BU paklitaksela, enega izmed najmočnejših kemoterapevtikov, ki je zelo lipofilan in netopen v večini farmacevtsko sprejemljivih sestavin, sočasno pa je tudi substrat za P-gp in citokrom P450. Paklitaksel je na tržišču prisoten le v obliki farmacevtskih oblik za i.v. vnos, zato potekajo obsežne raziskave o možnosti peroralnega vnosa. Spodbudne rezultate so dosegli s sočasnim vnosom S(M)ES z inhibitorji P-gp (TPGS in Cremophor® /  $\alpha$ -tokoferol) in ciklosporina, ki je tudi močan inhibitor P-gp. Če je bil pri omenjenih raziskavah ugoden rezultat odvisen od sočasnega vnosa ciklosporina, pa slednje ne velja v naslednjem primeru, kjer so podganam sočasno vnesli Cremophor-etalno raztopino  $^{14}$ C-paklitaksela ter TPGS. Avtorji omenjene raziskave ne vedo, ali je vzrok za izboljšanje BU povečana topnost učinkovine ali kak drug mehanizem, zato so potrebne še nadaljnje raziskave [13, 25, 26].

Z vgradnjo v S(M)ES in posledično povečanjem topnosti so uspešno povečali BU Ciklosporina A, ki je na tržišču prisoten pod zaščitenim imenom Sandimmun Neoral® [5]. Vendar je priporočljivo, da smo pri izbiri in uporabi PAS previdni, saj lahko v literaturi zasledimo tudi primere, ko se je BU vgrajene učinkovine znižala zaradi prevelike koncentracije PAS [5]. Slednje se je potrdilo tudi v primeru danazola, kjer je povišanje koncentracije PAS (Cremophor® EL) in sotopila na račun oljne faze najverjetneje zmanjšalo solubilizacijsko kapaciteto sistema v prebavnem traktu in posledično tudi BU danazola. Možen vzrok za slabo solubilizacijsko kapaciteto Cremophor® EL-a bi lahko bila hidroliza le-tega v prisotnosti pankreatične lipaze; slednje je predmet raziskav, ki še potekajo [24]. Rezultati slednjih bi lahko pomembno doprinesli k poznavanju mehanizma interakcij neionskih PAS s prebavnimi produkti lipidov (mešani miceli) in morebitnega vpliva prebave s pankreatično lipazo na njihovo solubilizacijsko kapaciteto, o katerih je zaenkrat znanega še malo.

### 3.4 Vpliv PAS na inhibicijo P-glikoproteina

Vzroka za nizko BU peroralno vnesenih slabo topnih učinkovin sta predvsem slaba vodotopnost ter s P-glikoproteini (P-gp) posredovan efluks učinkovin [5]. BU učinkovin, ki so substrati za P-gp, je možno izboljšati tako, da v formulacijo vključimo tudi inhibitor P-gp oz. le-tega vnesemo sočasno z zdravilom (slika 3). Zaželeno je, da se kot inhibitorji P-gp uporabljajo farmakološko neaktivne spojine; to so lahko pomožne snovi, ki so splošno priznane kot varne ter drugi

datki (npr. hrana). Nekaj inhibitorjev P-gp je navedenih v preglednici 2 [25].

## 4 Trdne farmacevtske oblike s S(M)ES

Zaradi tekočega agregatnega stanja so S(M)ES največkrat v obliki tekočih farmacevtskih oblik (FO) ali pa jih polnijo v želatinske kapsule. Z vgradnjo S(M)ES v trdno farmacevtsko obliko dobimo sistem, ki združuje prednosti lipidnih dostavnih sistemov in trdnih farmacevtskih oblik, hkrati pa se izognemo nekaterim pomanjkljivostim tekočih. Ker je polnjenje v mehke želatinske kapsule povezano z visokimi stroški proizvodnje, iščejo nove pristope za vnos S(M)ES v obliki trdnih farmacevtskih oblik. S(M)ES so tako že uspešno vgradili v pelete, mikrokapsule s takojšnjim sproščanjem ter tablete in pelete z nadzorovanim sproščanjem [27-30].

## 5 Sklep

Iz literature je razvidno, da S(M)ES omogočajo statistično zanesljivo izboljšanje BU slabo vodotopnih in/ali permeabilnih učinkovin, zato se kar samo postavlja vprašanje, zakaj so kljub očitnim prednostim in velikemu interesu na tržišču le 4 izdelki s S(M)ES? Vzroki za neizkoriščenost potenciala omenjenega tehnološkega pristopa niso popolnoma jasni, verjetno pa je slednje odsev pomanjkanja hitrih analizičnih metod in omejenega poznavanja parametrov, ki vplivajo na obnašanje teh formulacij *in vivo*, ter malo literaturnih podatkov o študijah na ljudeh. Na zapostavljenost S(M)ES pomembno vplivata tudi visoka vsebnost PAS v teh sistemih ter dejstvo, da po redčenju z vodo nastanejo stabilne mikroemulzije le pri določenem deležu vode. Prihodnost S(M)ES je zato verjetno odvisna od pravilne izbire varnih pomožnih snovi, ki bi zagotavljale zadostno solubilizacijo učinkovine že pri nizki vsebnosti PAS in sotopil in bi hkrati inhibirale P-gp. Izbrane sestavine morajo zagotoviti nastanek koloidne disperzije med redčenjem S(M)ES v lumnu prebavnega trakta in preprečiti obarjanje vgrajene učinkovine. In kakšne so posledice, če se učinkovina kljub vsemu obori? Po mnenju nekaterih raziskovalcev, ki so proučevali absorpcijo učinkovin iz mikroemulzij, je slednja tudi po prekomernem redčenju mikroemulzij boljša, kot po vnosu trdnih farmacevtskih oblik, saj se vgrajena učinkovina v teh pogojih obori v obliki zelo drobnih delcev [31]. Ali slednje velja tudi za S(M)ES ostaja zaenkrat še predmet raziskav. Dejstvo pa je, da so se S(M)ES že večkrat izkazali

kot primerni nosilni sistemi za lipofilne učinkovine in predstavljajo obetajočo alternativo za peroralen vnos le-teh.

### 6 Literatura

1. G.L. Amidon, V.P. Lennernas, A. Shah. Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.* 1995; 12: 413-420.
2. C.W. Pouton. Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-microemulsifying' drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11, Suppl. 2: S93-S98.
3. P. Spiclin, M. Homar, A. Zupancic-Valant, M. Gasperlin. Sodium ascorbyl phosphate in topical microemulsions. *Int J. Pharm* 2003; 256: 65-73.
4. P.P. Constantinides. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. *Pharm Res* 1995; 12: 1561-72.
5. G.R. Neslihan, S. Benita. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004; 58: 173-182.
6. C.W. Pouton. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems. *Adv Drug Delivery Rev* 1997; 25: 47-58.
7. E.A. Mueller, J.M. Kovarik, J.B. van Bree et al. Influence of fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulations of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm Res* 1994; 11: 151-155.
8. M. Grove, A. Müllertz, J.L. Nielsen et al. Bioavailability of seocalcitol II: development and characterisation of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral administration containing medium and long chain triglycerides. *Eur J Pharm Sci* 2006; 28: 233-242.
9. L. Wei, P. Sun, S. Nie et al. Preparation and evaluation of SEDDS and SMEDDS containing carvediol. *Drug Dev Ind Pharm* 2005; 31: 785, 794.
10. J.Y. Hong, J.K. Kim, J.S. Park et al. A new self-emulsifying formulation of itraconazole with improved dissolution and oral absorption. *J Controlled Release* 2006; 110: 332-338.
11. B.K. Kang, J.S. Lee, S.K. Chon et al. Development of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin in beagle dogs. *Int J Pharm* 2004; 274: 65-73.
12. J.S. Woo, T.S. Kim, J.H. Park et al. Formulation and biopharmaceutical evaluation of silymarin using SMEDDS. *Arch Pharm Res* 2007; 30 (1): 82-89.
13. S. Yang, R.N. Gursoy, G. Lambert et al. Enhanced oral absorption of paclitaxel in a novel self-microemulsifying drug delivery system with or without concomitant use of P-glycoprotein inhibitors. *Pharm Res* 2004; 21 (2): 261-270.
14. N. Subramanian, S. Ray, S.K. Ghosal et al. Formulation design of self-microemulsifying drug delivery systems for improved oral bioavailability of celecoxib. *Biol Pharm Bull* 2004; 27 (12): 1993-1999.
15. M.J. Rang, C.A. Miller. Spontaneous emulsification of oils containing hydrocarbons, non-ionic surfactant, and oleyl alcohol. *J Colloids Interface Sci* 1999; 209: 179-92.
16. C. Raffournier, P. Saulnier, F. Boury et al. Oil/water "hand-bag like structures": how interfacial rheology can help to understand their formation? *J Drug Del Sci Tech* 2005; 15(1): 3-9.
17. J.S. Garrigue. Les systemes autoemulsionnants pour l'administration orale de principes actifs lipophiles: influence de la formulation sur les aspects biopharmaceutiques. These Faculte de pharmacie de Chatenay-Malabry, de l'Universite de Paris de XI 2002.
18. C.J.H. Porter, N.L. Trevaskis, W.N. Charman. Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs. *Nature reviews/Drug discovery* 2007; 6: 231-248.
19. S.M. Khoo, A.J. Humberstone, C.J. Porter. Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulations of halofantrine. *Int J Pharm* 1998; 167: 155-164.
20. C.J.H. Porter, A.M. Kaukonen, B.J. Boyd et al. Susceptibility to lipase-mediated digestion reduces the oral bioavailability of danazol after administration as a medium-chain lipid-based microemulsion formulation. *Pharm Res* 2004; 21 (8): 1405-1412.
21. T.R. Kommuru, B. Gurley, M.A. Khan et al. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment. *Int J Pharm* 2001; 212: 233-246.
22. W. Wu, Y. Wang, L. Que. Enhanced bioavailability of silimarin by self-microemulsifying drug delivery system. *Eur J Pharm Biopharm* 2006; 63: 288-294.
23. A. Spornath, A. Aserin. Microemulsions as carriers for drugs and nutraceuticals. *Adv Colloid Interface Sci* 2006; 128-130: 47-64.
24. J.F. Cuiñé, W.N. Charman, C.W. Pouton. Increasing the proportional content of surfactant (Cremophor ER) relative to lipid in self-emulsifying lipid-based formulations of danazol reduces oral bioavailability in beagle dogs. *Pharm Res* 2007; 24 (4): 748-757.
25. P.P. Constantinides, K.M. Wasan. Lipid formulation strategies for enhancing intestinal transport and absorption of P-glycoprotein (P-gp) substrate drugs: in vitro/in vivo case studies. *J Pharm Sci* 2007; 96 (2): 235-248.
26. P. Gao, B.D. Rush, W.P. Pfund et al. Development of supersaturable SEDDS (S-SEDDS) formulation of paclitaxel with improved oral bioavailability. *J Pharm Sci* 2003; 92: 2395-407.
27. C. Tuleu, M. Newton, J. Rose et al. Comparative bioavailability study in dogs of a self-emulsifying formulation of progesterone presented in a pellet and liquid form compared with an aqueous suspension of progesterone. *J Pharm Sci* 2004; 93 (6): 1495-1502.
28. M. Homar, D. Šuligoj, M. Gašperlin. Preparation of microcapsules with self-microemulsifying core by a vibrating nozzle method. *J Microencapsulation* 2007; 24 (1): 72 - 81.
29. S. Nazzal, M.A. Khan. Controlled drug release of a self-emulsifying formulation from a tablet dosage form: stability assessment and optimization of some processing parameters. *Int J Pharm* 2006; 315: 110-121.
30. M. Serraton, M. Newton, A. Booth et al. Controlled drug release from pellets containing water-insoluble drugs dissolved in a self-emulsifying system. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 65: 94-98.
31. Rosoff, Specialized Pharmaceutical Emulsions, In: *Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems*, vol. 1, Lieberman et al. eds., Marcel Dekker, Inc., New York, 1988, pp. 245-283, 1988.