

Pregled mikroemulzijskih sistemov za peroralno uporabo

Microemulsion systems for oral drug delivery - an overview

Branka Rozman, Marija Bogataj

Povzetek: Mikroemulzije so bistro, termodinamsko stabilne disperzije vodne in oljne faze, stabilizirane z medfaznim filmom površinsko aktivnih snovi. Predstavljajo potencialni terapevtski sistem za peroralno dostavo učinkovin, saj lahko vanje zaradi njihove specifične zgradbe vgradimo tako vodotopne kot tudi lipofilne in amfifilne učinkovine z namenom povečanja topnosti učinkovine, povečanja hitrosti in obsega absorpcije učinkovine, doseganja prirejenega sproščanja, ščitenja labilne učinkovine, zmanjšanja inter- in intrasubjektne variabilnosti biološke uporabnosti ter zakrivanja neprijetnega okusa ali vonja. Kljub številnim potencialom je dejanska uporaba mikroemulzij, namenjenih peroralni aplikaciji, majhna. Glavni omejitveni dejavnik za uporabo mikroemulzij v terapevtske namene predstavlja velik delež emulgatorjev, ki so potencialno toksične snovi.

Ključne besede: mikroemulzije, peroralna uporaba, slabo vodotopne učinkovine, učinkovine s slabo permeabilnostjo, prirejeno sproščanje, peptidi

Abstract: Microemulsions are clear, thermodynamically stable dispersions of water and oil, stabilized by an interfacial film of surfactant molecules. These systems have due to their specific structure considerable potential to act as drug delivery vehicles for oral application by incorporating lipophilic, water-soluble or amphilic drugs. It was shown that they are able to increase drug solubility, increase rate and extent of absorption, modify drug release, protect labile drug, reduce variability of bioavailability and mask unpleasant taste or odour. Nevertheless, the use of microemulsions in therapy is still limited, the main reason being the high content of emulsifiers, which are potentially toxic substances.

Key words: Microemulsion, Oral Drug Delivery, Poorly watersoluble Drugs, Drugs with low Permeability, Modified Release, Peptides.

1. Uvod

Mikroemulzije so bistro, termodinamsko stabilne disperzije vodne in oljne faze, stabilizirane z medfaznim filmom molekul površinsko aktivnih snovi (emulgatorjev). Bistrost mikroemulzij je posledica majhne velikosti kapljic notranje faze, ki je pod 140 nm. Medfazni film lahko sestavljajo zgolj molekule emulgatorja, vendar pa je pogosto sestavljen iz dveh različnih površinsko aktivnih snovi (PAS) – emulgatorja in koemulgatorja. Zaradi sinergističnega delovanja zmesi emulgatorja in koemulgatorja je medfazna napetost med oljno in vodno fazo izredno nizka. Po zakonih termodinamike mora biti namreč za nastanek termodinamsko stabilne mikroemulzije prosta energija nastanka sistema negativna. Poenostavljeno lahko prosto energijo nastanka mikroemulzije opišemo z enačbo 1:

$$\Delta G_f = \gamma \Delta A - T\Delta S \quad \text{/enačba 1/}$$

ΔG_f prosta energija nastanka

(sprememba proste energije sistema pri nastanku mikroemulzije)

γ medfazna napetost med dvema nemešajočima se tekočinama

ΔA sprememba površine

T temperatura

ΔS sprememba entropije sistema pri nastanku mikroemulzije

Medfazna površina se ob nastanku mikroemulzije močno poveča, saj nastane večje število zelo majhnih kapljic, vendar istočasno iz istega razloga močno poraste tudi entropija sistema. Ker je medfazna napetost zelo nizka, prevlada entropijski člen nad členom površinske energije. Posledično je celokupna prosta energija nastanka mikroemulzije negativna in tako je izpolnjen pogoj za nastanek stabilnega sistema (1, 2).

Večina avtorjev uvršča med mikroemulzije tudi samomikroemulgirajoče dostavne sisteme (SMEDDS), ki so sestavljeni iz zmesi oljne faze in emulgatorjev. SMEDDS se v telesu dispergirajo v vodi in imajo *in vivo* podobne lastnosti kot O/V mikroemulzije (1, 2).

Mikroemulzije so potencialni terapevtski sistemi za peroralno, dermalno, rektalno in intravensko dostavo zdravilnih učinkovin. Bolniki jih kot sisteme za peroralno dostavo učinkovin dobro sprejemajo, saj so tekoče, tako da jih enostavno jemljejo tudi otroci in odrasli, ki imajo težave s požiranjem trdnih farmacevtskih oblik in so istočasno dobro stabilne (1).

Po peroralni aplikaciji mikroemulzije tipa O/V je le-ta najprej podvržena redčenju s prebavnimi sokovi. Nastanejo agregati majhnih kapljic, ki pa so še vedno manjši od kapljic klasične emulzije. Pankreasne in črevesne lipaze lahko deloma razgradijo oljno fazo in sprostijo se mono- in digliceridi, ki skupaj z žolčnimi solmi delujejo kot

emulgatorji in tvorijo mešane micle, v katere se vgradi prosta učinkovina, ki se je ob redčenju mikroemulzije sprostila iz notranje faze. Mešani miceli penetrirajo skupaj s kapljicami mikroemulzije do vodnega sloja na površini črevesne sluznice. Vzpostavi se ravnotežje med prosto učinkovino in tisto, ujeto v majhne kapljice. Nekateri raziskovalci menijo, da se lahko koloidni delci lipofilne narave nepoškodovani absorbirajo po poti za lipide, vendar je zaenkrat potrjen prehod preko intestinalnih celic le za monomerne lipidne molekule (1,3).

Pri mikroemulzijah tipa V/O *in vivo* prihaja zaradi redčenja priprava z vodno fazo do precejšnjega povečanja deleža notranje faze, kapljice začnejo rasti in fazi se verjetno ločita (kar pomeni razpad mikroemulzije) ali pa nastane mikroemulzija tipa O/V (1,3).

2. Sestava mikroemulzij za peroralno uporabo

Vodno fazo mikroemulzij predstavljajo voda, raztopine NaCl, pufri ali zmesi vode s propilenglikoli in polietilenglikoli (1,3).

Kot oljno fazo mikroemulzij uporabljajo rastlinska, sintetična olja, trigliceride in estre maščobnih kislin. V tabeli št.1 so našteje pomožne snovi, ki jih pogosto uporabljamo kot oljno fazo mikroemulzij. V prvem stolpcu so navedena tudi njihova zaščitena imena, ki jih zaradi nepraktičnosti kemijskih imen uporabljamo tako v praksi kot v literaturi (1,3).

Tabela 1. Nekateri oljne faze mikroemulzij za peroralno uporabo (1).

Table 1. Some common lipid excipients used to formulate micro-emulsions for oral drug delivery (1).

Zaščiteno ime	Kemijska sestava
Akomed R	zmes trigliceridov palmitinske, oleinske, linolenske kisline ricinusovega olja
Labrafac CC	zmes trigliceridov koruznega olja
Captex 355	rafinirano olje bombaževčevega semena
Captex 200	C ₈ /C ₁₀ diestri propilenglikola
Captex 355, Miglyol 812	C ₈ /C ₁₀ trigliceridi kokosovega olja
/	izopropilmiristat
Labrafil M 1944 CSD	poliglikolizirani gliceridi (pretežno oleinske kisline) iz olja mareličnih koščic
Labrafil M 2125 CS	poliglikolizirani gliceridi (pretežno linolne kisline) koruznega olja
Myvacet	acetilirani monogliceridi
Miglyol 810	sojino olje - trigliceridi pretežno oleinske (25%) in linolenske (54%) kisline

Mikroemulzije vsebujejo precejšen delež emulgatorjev in koemulgatorjev, kar predstavlja glavni omejitveni dejavnik za njihovo uporabo v terapevtske namene. (Ko)emulgatorji so namreč potencialno toksične snovi, saj rušijo strukturo plazemske membrane in tako povečujejo permeabilnost celic. Omenjene lastnosti emulgatorjev sicer lahko pri nizkih koncentracijah le-teh izkoriščamo za povečanje prehoda polarnih zdravilnih učinkovin skozi membrane enterocitov, pri visokih koncentracijah PAS pa lahko pride do tako velikih poškodb membrane, da skozenjo neovirano prehajajo makromolekule, kar sproži apoptozo celice (4,5).

Vsi emulgatorji so torej zaradi povečanja permeabilnosti celične membrane citotoksični, stopnja toksičnosti posameznega emulgatorja pa je odvisna predvsem od njegove kemijske strukture in *in vivo* koncentracije. Nekateri tako le začasno motijo celični metabolizem, medtem ko drugi povzročijo celično smrt. Toksičnost emulgatorjev mikroemulzij, namenjenih peroralni uporabi, je omejena predvsem na poškodbe sluznice prebavnega trakta. Gastrointestinalni epitelij se po enkratni poškodbi, kot posledici prisotnosti PAS, hitro obnovi. Precej večji problem od akutne toksičnosti predstavlja kronična toksičnost. Podatkov o njej praktično nimamo, dobili bi jih lahko le z *in vivo* študijami toksičnosti izbranega emulgatorja pri kronični peroralni uporabi na ustreznih živalih (4,5).

Med farmacevtsko sprejemljivimi emulgatorji so najpogostejše omenjeni fosfolipidi, zlasti lecitin in lizolecitin, analog lecitina, ki ima z mesta 2 na glicerolu odstranjeno acilno skupino. Lecitin je preveč lipofilen, da bi ga lahko uporabljali brez koemulgatorja, saj sam v vodi tvori lamelarne tekoče kristale (3,4,6,7).

V zadnjem času uporabljajo vse pogostejše neionske emulgatorje. V primerjavi z ionskimi so neobčutljivi na spremembe pH in ionske moči prebavnih sokov, so pa bolj občutljivi na spremembe temperature. Slednja lahko spremeni mikrostrukturo sistema, npr. povečanje temperature lahko povzroči prehod O/V mikroemulzije v V/O mikroemulzijo. Kljub temu, da poznamo kar nekaj farmacevtsko sprejemljivih neionskih emulgatorjev, ostaja odprto vprašanje toksičnosti dolgotrajnega uživanja. Tweeni (polioksietilen sorbitan n-acilni estri) so za peroralno uporabo sprejemljivi emulgatorji. Uporabljamo zlasti Tween 80 in Tween 20. Uveljavljajo se tudi Briji (polioksietilen n-alkil etri, drugo pogosto uporabljeno ime je Cremophor) in polietoksilirano ricinusovo olje (HCO - hardened castor oil), saj nekateri tvorijo mikroemulzije brez dodatka koemulgatorja.

Možna je tudi uporaba srednjedolgih gliceridov, pridobljenih iz kokosovega olja, ki so znani kot varni emulgatorji. V tankem črevesju jih lipaze razgradijo do monogliceridov in prostih maščobnih kislin, ki se absorbirajo (3,4,6).

Tabela 2 podaja pregled pogosto uporabljenih površinsko aktivnih snovi in njihov največji dovoljeni dnevni vnos v telo, če je le-ta omejen. Podobno kot so se pri oljnih fazah uveljavila zaščitena imena, pri emulgatorjih pogosto navajamo namesto celotnega kemijskega imena zgolj okrajšano ime (1).

Tabela 2. Pogosti emulgatorji mikroemulzij in njihov zakonski položaj v ZDA (1).

Table 2. Emulsifiers and their legal status in USA (1).

Kemijsko ime	Okrajšava	Dovoljen dnevni vnos (ADI – accepted daily intake) v mg/kg telesne teže
lecitin	/	Ni omejeno
zmes mono- in digliceridov	MG	Ni omejeno
estri očetne kisline z monodigliceridi	ACETEM	Ni omejeno
estri mlečne kisline z monodigliceridi	LACTEM	Ni omejeno
estri citronske kisline z monodigliceridi	CITREM	Ni omejeno
sol (Na, K) maščobnih kislin	/	Ni omejeno
estri maščobnih kislin s poliglicerolom	PGE	0-25
estri maščobnih kislin s polipropilenglikolom	PGMS	0-25
natrijev stearoillaktat	SSL	0-20
kalcijev stearoillaktat	CSL	0-20
estri maščobnih kislin s sukrozami	/	0-10
sorbitan monostearat	SMS	0-25
sorbitan tristearat	STS	0-15
polisorbat – 60	PS 60	0-25
polisorbat – 65	PS 65	0-25
polisorbat – 80	PS 80	0-25

Kot koemulgatorje praviloma uporabljamo srednje dolge alkohole (molekule vsebujejo 8 – 12 C atomov), čeprav so z vidika toksičnosti problematični. Omenjeni alkoholi so v primerjavi z emulgatorji tudi boljše topni v vodi, zato prihaja ob redčenju mikroemulzije z vodnim medijem do znatnega porazdeljevanja v vodo, posledično se zmanjša koncentracija koemulgatorja na stiku faz in mikroemulzija postane nestabilna. Zaradi slabih strani srednjedolgih alkoholov so kot koemulgatorje poskusili uporabiti kratkoverižne amine in alkanojske kisline, vendar so naleteli na enake ovire (4,6). V nekaterih primerih kot koemulgatorje uporabljajo tudi anionske površinsko aktivne snovi, zlasti natrijev lavrilsulfat (SDS) in dioktil natrijev sulfosukcinat (DOSS) (4). Uveljavljajo se tudi derivati glikola, glicerola, etilen- in propilenglikola (3). Nekatere predstavnike slednjih predstavljamo s kemijskim in zaščitnim imenom v tabeli 3 (7).

3. Pregled možnosti uporabe mikroemulzij za peroralno aplikacijo

Zaradi specifične zgradbe mikroemulzij lahko vanje vgradimo tako vodotopne kot tudi lipofilne in amfifilne zdravilne učinkovine z namenom (1,6):

- povečanja topnosti učinkovine,
- povečanja biološke uporabnosti,

Tabela 3. Nekateri koemulgatorji (7).

Table 3. Some coemulsifiers (7).

Zaščiteno ime	Kemijsko ime
DUB DSG, Kessco GDS	glicerildistearat
Kessco GMO	gliceriloleat
DUB GMS, Kessco GMS 63F	glicerilsteartat
Kessco GMS	zmes glicerilsteartata in polietilenglikol-100-steartata
Kessco EGDS	glikoldistearat
Kessco EGMS	glikolsteartat
Kessco DGDS	polietilenglikol-2-distearat
Kessco DGMS	polietilenglikol-2-steartat
Kessco DGS S.E.	polietilenglikol-40-steartat
DUB SPEG 40	zmes polietilenglikol-2-steartata in steartinske kisline
DUB 1632	zmes polietilenglikol-6-steartata, glikolsteartata in polietilenglikol-32-steartata
DUB SPG	propilenglikolsteartat

- doseganja kontroliranega sproščanja,
- ščitenja labilne učinkovine,
- zmanjšanja inter- in intrasubjektne variabilnosti biološke uporabnosti,
- zakrivanja neprijetnega okusa ali vonja.

Kljub številnim možnostim je dejanska uporaba mikroemulzij, namenjenih peroralni aplikaciji, majhna. Na tržišču je trenutno na voljo le en pripravek, in sicer samomikroemulgirajoči sistem, v katerega je vgrajen imunosupresiv ciklosporin. Izdelane so bile številne predklinične študije z mikroemulzijami zelo različne sestave in z zelo raznolikimi zdravilnimi učinkovinami in z obetajočimi rezultati, vendar je pot od uspešnih predkliničnih študij do prihoda farmacevtske oblike na trg tudi pri mikroemulzijah dolga.

Mikroemulzije kot dostavni sistemi za slabo topne zdravilne učinkovine

Z vgradnjo v vodi zelo slabo topne učinkovine v oljno fazo mikroemulzije lahko močno pospešimo hitrost sproščanja učinkovine v biološkem sistemu. Če namreč majhne kapljice oljne raztopine učinkovine dispergiramo v vodnem mediju, se zaradi velike stične površine med oljno in vodno fazo poveča prehajanje učinkovine v hidrofilno fazo. Ker se učinkovina v telesu iz hidrofilne faze neprestano odstranjuje, je ves čas vzpostavljen koncentracijski gradient med oljno in vodno fazo. *In vivo* se povečana količina lipofilne učinkovine v vodi praviloma odraža kot povečanje biološke uporabnosti zdravilne učinkovine (4,5).

V večini primerov velja, da se struktura O/V mikroemulzij, v katere običajno vgrajujemo slabo topne učinkovine, po zaužitju in redčenju z biološko vodno fazo, ohrani. Pri redčenju se sicer del emulgatorja prerazporedi s stične površine v vodni medij, vendar so kritične micelarne koncentracije emulgatorjev (CMC) tako nizke, da tudi po redčenju praviloma ne pride do razpada mikroemulzije. CMC neionogenih emulgatorjev so običajno nižje od CMC ionogenih emulgatorjev, zato so mikroemulzije, sestavljene iz slednjih *in vivo* praviloma manj stabilne (3,6).

Glede na fizikalno - kemijske lastnosti učinkovine moramo izbrati ustrezno oljno fazo. Večina v vodi slabo topnih učinkovin se dobro raztaplja v zmesih trigliceridov nasičenih maščobnih kislin s srednje dolgo verigo (3,6).

Številni raziskovalci so poskušali izboljšati biološko uporabnost zelo slabo topnih učinkovin z njihovo vgradnjo v mikroemulzije. Tako so npr. dokazali, da se *in vitro* hitrost in obseg sproščanja *indometacina* po vgradnji v različne mikroemulzije močno povečata (8). Skupina raziskovalcev z Japonske je z vgradnjo osmih slabo topnih učinkovin (*ibuprofen*, *ketoprofen*, *tamoxifen*, *testosteron*, *tolbutamid*, *kloramfenikol*, *disopiramid*) v mikroemulzije tipa O/V povečala njihovo topnost od 60 do 20000-krat. Ko so kasneje preverili biološko uporabnost *ibuprofena*, solubiliziranega v mikroemulziji, so ugotovili, da se je njegova uporabnost v primerjavi z vodno suspenzijo pri podganah 9-krat povečala (9). Z vgradnjo *simvastatina* v SMEDDS se je njegova biološka uporabnost pri pseih za 1,5-krat izboljšala v primerjavi z *simvastatinom*, vgrajenim v tableto (10).

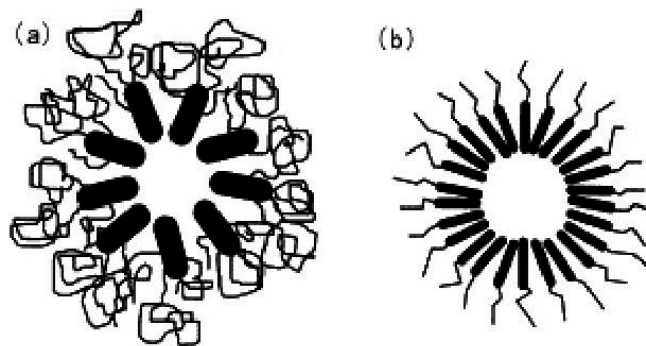
Bifenil dimetil dikarboksilat (BDD) uporabljamo za zdravljenje jetrnih bolezni. V vodi je slabo topen. Ko so ga vgradili v SMEDDS, sestavljen

iz Tweena 60, triacetina in mešanega triglicerida kaprinske in kaprilne kisline, se je količina sproščene učinkovine v primerjavi z v vodi suspendirano učinkovino močno povečala. Z *in vivo* študijo so želeli potrditi domnevo, da povečano sproščanje BDD iz SMEDDS pomeni boljšo absorpcijo iz prebavnega trakta po peroralni aplikaciji. Podganam so aplicirali BDD, enkrat vgrajenega v SMEDDS in drugič suspendiranega v vodnem mediju. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije v 24 urah je bila pri mikroemulgirajočem sistemu 5-krat višja v primerjavi s suspenzijo BDD, torej bi bilo BDD, namenjenega peroralni uporabi, s tega vidika smiselno vgraditi v SMEDDS (11).

Pri vgradnji *nitrendipina* v mikroemulzijske sisteme z različnimi emulgatorji, ki so kot oljno fazo vsebovali zmes glicerilmonokaprilata in propilenglikoldikaprilata, je skupina japonskih znanstvenikov (12) prišla do presenetljive ugotovitve, da se učinkovina iz mikroemulzije z Brijem, ki je imela najmanjše kapljice (in posledično največjo stično površino olje/voda) in pri kateri bi torej pričakovali največjo absorpcijo, sploh ni absorbirala. Učinkovina naj bi se po predvidevanjih avtorjev iz omenjenih sistemov sproščala predvsem ob razgradnji notranje, oljne faze z endogenimi encimi. Avtorji so na osnovi kemijske strukture emulgatorja sklepali, da je emulgatorski film Brij (slika 1b), ki je zgrajen izključno iz nerazvejanih molekul, v primerjavi s filmom Tweena (slika 1a) zelo kompakten, zato je bil onemogočen dostop esteraz do notranje faze in posledično se učinkovina iz mikroemulzije ni sproščala. Pomemben zaključek študije je, da je prevelika *in vivo* stabilnost emulgatorskega filma lahko vzrok za zmanjšano absorpcijo učinkovine.

Slika 1. Verjetna struktura kapljic mikroemulzij, v katerih je emulgatorski film zgrajen iz Tweena (a) in Brij (b) (12).

Figure 1. Supposed structures of (a) Tween and (b) Brij microemulsion droplets (12).



Na osnovi opisanih študij lahko zaključimo, da so mikroemulzije lahko zelo učinkovit dostavni sistem za slabo topne učinkovine. S spreminjanjem njihove sestave lahko vplivamo na njihovo obnašanje *in vitro* in *in vivo*. Za vsako posamezno učinkovino pa je potrebno eksperimentalno ugotoviti optimalno sestavo mikroemulzijskega sistema za doseg željenega učinka.

Mikroemulzije kot dostavni sistemi za dobro topne zdravilne učinkovine s slabo permeabilnostjo

Slaba permeabilnost zdravilnih učinkovin je pogosto posledica hidrofilnega značaja molekule. Zaradi nizkega porazdelitvenega koeficienta olje/voda molekula slabo prehaja lipofilno membrano enterocita, zato je prehod učinkovine skozi sluznico večinoma omejen na prehod skozi paracelularni prostor (4).

Hidrofilne učinkovine vgradimo v mikroemulzije tipa V/O. Prisotnost emulgatorja in pogosto koemulgatorja, ki sta površinsko aktivni snovi, običajno pomeni povečanje permeabilnosti celičnih membran in s tem absorpcije slabo permeabilne učinkovine (6,7).

Permeabilnost *tropsijevega klorida* in *gentamicina* skozi steno izoliranega podganjega črevesa se po vgradnji v mikroemulzijski sistem, sestavljen iz etilnega etra dietilenglikola (oljna faza), fiziološke raztopine (vodna faza) in neionogenega emulgatorja Tweena v primerjavi z vodno raztopino ni povečala. Nasprotno pa se je permeabilnost gentamicina v mikroemulziji z enako oljno in vodno fazo, ki je kot emulgator vsebovala Labrasol (zmes mono-, di-, trigliceridov in mono- in diestrov polietilenglikolov z molekulsko maso med 200 in 400 z oktanojsko in dekanajojsko maščobno kislino) močno povečala in se približala permeabilnosti gentamicina, apliciranega skupaj z verapamilom, ki je znan inhibitor P-glikoproteina. Rezultati *in vivo* študije na podganah so dobro korelirali s podatki o permeabilnosti gentamicina skozi steno izoliranega podganjega črevesja. Gentamicin v mikroemulziji s Tweenom se praktično ni absorbiral, biološka uporabnost gentamicina, vgrajenega v mikroemulzijo z Labrasolom pa je bila celo večja od biološke uporabnosti raztopine gentamicina, aplicirane skupaj z verapamilom. Povečana biološka uporabnost gentamicina je tako po mnenju avtorjev raziskave posledica močno povečane absorpcije učinkovine zaradi inhibicije P-glikoproteina z Labrasolom in povečane permeabilnosti membrane enterocitov zaradi prisotnosti PAS (13,14).

Prehod *manitola*, vgrajenega v SMEDDS, ki je kot emulgator vseboval Labrasol, preko Caco-2 celic, se je v primerjavi z raztopino signifikantno povečal (15).

Biološka uporabnost *kalceina*, vodotopne molekule, ki je pri fiziološkem pH negativno nabita, se je po vgradnji v mikroemulzijo močno povečala, avtorji študije pa so povečano absorpcijo pripisali izključno povečanju permeabilnosti celičnih membran zaradi prisotnosti emulgatorjev (16).

Mikroemulzije s prirejenim sproščanjem

Upočasnjeno sproščanje učinkovine iz mikroemulzije lahko dosežemo na več načinov. Najenostavneje je učinkovino vgraditi v tako notranjo fazo, iz katere učinkovina počasi difundira. Drug pogost pristop k upočasnitvi sproščanja učinkovine predstavlja izdelava mikroemulzijskih gelov, ki jih lahko izdelamo na dva osnovna načina:

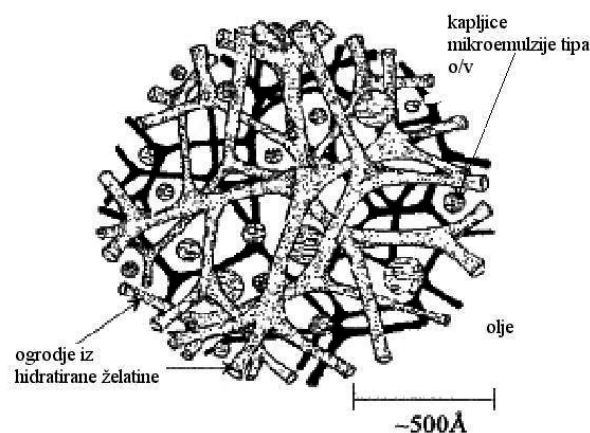
- a) z izbiro ustrezne sestave mikroemulzije, ki sponatno gelira: Podlogar in sodelavci so dokazali, da tvorijo mikroemulzije, sestavljene iz Tweena (15 m/m%), Imwitorja (15 m/m%), izopropilmiristata in vode, ki vsebujejo več kot 46% vodne faze, šibek gel. Hidrofilni deli neionogenih emulgatorjev so namreč

močno omočeni, zato se lahko med kapljicami vzpostavijo vodikove vezi, posledica številnih interakcij med kapljicami pa je nastanek gela (17).

- b) z zgoščevanjem tekoče mikroemulzije z različnimi zgoščevali. Slika 2 prikazuje zgradbo mikroemulzijskega gela z želatino. (1,3,4).

Slika 2. Predlagana zgradba mikroemulzijskega gela, predpostavljena na osnovi ozkokotnega nevtronskega sipanja (4).

Figure 2. Proposed microemulsion-based gel structure based on small angle neutron scattering (4).



Paklitaksel je slabo vodotopna alkaloidna učinkovina z dokazanim protitumornim delovanjem. Skupina korejskih znanstvenikov (18) ga je želela vgraditi v stabilno farmacevtsko obliko, ki bi omogočala peroralno aplikacijo in podaljšano sproščanje. Paklitaksel so vgradili v samomikroemulgirajoč sistem, sestavljen iz tetraglikola, Cremophora in Labrafila, ki so mu v nekaterih primerih dodali še PLGA (poli(D,L-laktid-ko-glikolid)) z različnimi molekulskimi masami. PLGA je biorazgradljiv polimer, ki je v oljni fazi tvoril ogrodje in omogočal kontrolirano sproščanje učinkovine iz mikroemulzije. Z dodatkom PLGA v mikroemulzijo se je sproščanje upočasnilo, z večanjem molekulske mase polimera pa se je hitrost sproščanja učinkovine še zmanjševala. Iz priprava, ki je vseboval PLGA z najvišjo molekulsko maso, se je v 24 urah sprostil najmanjši delež učinkovine.

Heksarelin (modelno lipofilno zdravilno učinkovino) so vgradili v SMEDDS, sestavljen iz monoestrov glicerola s srednje dolgimi maščobnimi kislinami in fosfatidilholina. SMEDDS je ob dodatku vode tvoril gel. Učinkovina se je iz nastalega gela v primerjavi z absorpcijo iz oljne raztopine bolje absorbirala, manjša je bila tudi variabilnost biološke uporabnosti (19).

V literaturi kot možnost nadaljnega razvoja mikroemulzij navajajo tudi sisteme, pri katerih prihaja zaradi spremembe v mikrookolju (npr. temperature, pH, ionske moči) do spremembe mikrostrukture

mikroemulzije. Primer je v kombinaciji izopropilmiristata in lecitina vgrajen *fenoprofen*. Ob stiku z biološko vodno fazo so se tvorili tekoči kristali, iz katerih se je nesteroidni antirevmatik kontrolirano sproščal (1).

Uporaba mikroemulzij za peroralno dostavo peptidov

Z razvojem biotehnologije postajajo peptidne zdravilne učinkovine čedalje pomembnejše v terapiji. Peroralno dostavljanje peptidov je močno omejeno zaradi slabe absorpcije, nestabilnosti in podvrženosti encimski razgradnji v prebavnem traktu. Številni raziskovalci poročajo o *in vitro* izboljšanju permeabilnosti peptidov po vgradnji v mikroemulzije, objavljeni so tudi obetajoči rezultati študij biološke uporabnosti peptidov po peroralni aplikaciji na živalih. V terapiji se zaenkrat uporablja samo ena mikroemulzija za peroralno uporabo s proteinom, in sicer s ciklosporinom (15,16).

Iz literature je razvidno, da strokovnjaki poskušajo peptide pogosto vgraditi v samomikroemulgirajoče sisteme, ki v telesu najprej tvorijo mikroemulzijo V/O. Dokler je le-ta obstojna, nudi učinkovini, vgrajeni v vodno fazo, zaščito pred endogenimi encimi. *In vivo* prihaja ob nadaljnjem redčenju s fiziološko fazo do obrnitve faz, pri čemer se v vodne kapljice vgrajen peptid verjetno sprosti. O točni naravi koloidnega sistema po zaužitju vemo zelo malo, prav tako je v večini primerov nepoznano točno mesto absorpcije (1,9,18,20).

Zaradi zelo nizke vodotopnosti so *ciklosporin*, imunosupresiv peptidne narave, v terapiji prvotno uporabljali raztopljenega v koruznem olju. Z vgradnjo v SMEDDS se je njegova biološka uporabnost pri ljudeh povečala, inter- in intrasubjektna variabilnost pa signifikantno zmanjšala, zato so oljno raztopino praktično prenehali uporabljati (6).

S primerjavo biološke uporabnosti ciklosporina v mikroemulzijah z različnimi oljnimi fazami so ugotovili, da se s krajšanjem verig trigliceridov absorpcija ciklosporina zmanjšuje in da so trigliceridi primernejši vehikel kot mono- ali digliceridi, saj je topnost ciklosporina najmanjša v trigliceridih, zato je v tem primeru porazdeljevanje učinkovine v vodo največje in posledično je tudi biološka uporabnost največja (21,22). Nasprotno pa je Ritschel ugotovil, da oljna faza, ki jo pankreasne lipaze lahko razgradijo, pripomore k lažjemu sproščanju ciklosporina in tako k njegovi večji absorpciji (20).

SK&F 106760, peptid, ki je pri fizioloških pogojih v zwitterionski obliki in je dobro vodotopen, vendar slabo permeabilen, se po intraduodenalni aplikaciji iz vodne raztopine praktično ne absorbira. Verjetno se je njegova biološka uporabnost pri podganah z vgradnjo v mikroemulzije tipa V/O povečala predvsem na račun izboljšane absorpcije zaradi prisotnih PAS, saj je molekula v lumnu prebavne cevi sicer stabilna (23).

V mikroemulzijske sisteme, sestavljene iz Captexa 355, Capmula MCM, Tweena 80 in vode, so vgrajevali tudi peptide s protibakterijskim delovanjem. Vodna raztopina *GMDP*, sinteznega N-acetilglukozaminskega analoga muramil dipeptida ima po peroralnem dajanju zelo nizko biološko uporabnost, ki je posledica njegove razgradnje v lumnu prebavnega trakta in slabe permeabilnosti. Z vgradnjo molekule v V/O mikroemulzijo se je njegova biološka uporabnost pri podganah zvišala za 10-krat (24).

Biološka uporabnost *inzulina* pri psih se je v primerjavi z intraduodenalno aplicirano raztopino po vgradnji v mikroemulzijo za peroralno uporabo povečala za več kot 5-krat (23).

V objavljeni literaturi zadnjih dveh let (25-29) je mogoče zaslediti še številne študije mikroemulzij z vgrajenimi proteini, od fizikalno-kemijskega vrednotenja nastalih sistemov in ugotavljanja njihove stabilnosti do kliničnih študij. Nesporno velja, da so rezultati nekaterih študij zelo obetavni, nenazadnje je eden od pripravkov dejansko že na tržišču. Vendar pa ob enem ugotavljamo, da si nekateri rezultati nasprotujejo, saj že malenkostne spremembe sestave sistema močno vplivajo na obnašanje pripravka *in vivo*. Mehanizme absorpcije peptidov, vgrajene v mikroemulzije, šele začenjamo razumevati in potrebne bodo še številne raziskave preden bomo znali zadovoljivo razložiti rezultate večine študij.

4. Zaključek

Pregled objavljene literature o uporabi mikroemulzij za peroralno dostavo zdravilnih učinkovin je pokazal, da lahko v mikroemulzijski sistem vgradimo učinkovine z namenom povečanja biološke uporabnosti zdravilne učinkovine, doseganja podaljšanega sproščanja, zaščite nestabilne učinkovine, zmanjšanja variabilnosti obsega absorpcije med in pri posameznikih. V prid njihovi uporabi govorita dobra stabilnost in enostavna priprava, glavna slabost pa je uporaba velikih količin človeku potencialno škodljivih površinsko aktivnih snovi. Problem mikroemulzij je tudi težavnost napovedovanja obnašanja sistema *in vivo*, na katerega vplivajo številni dejavniki.

Številne raziskave, zlasti na predkliničnem nivoju, kažejo, da se stroka zaveda tako zahtevnosti izdelave mikroemulzije z željenimi lastnostmi, kot tudi njihove potencialne uporabe kot sistemov za dostavo učinkovin. Kljub temu pa bo potrebno še veliko raziskovalnega dela, od osnovnih raziskav fizikalno-kemijskih lastnosti nastalih sistemov, do preiskovanja njihove usode *in vivo* in spremljanja dolgoročne uporabe, da bodo lahko bolj zaživele v sodobni terapiji.

5. Literatura

1. Bagwe RP, Kanicky JR, Palla et al. Improved drug delivery using microemulsions: Rationale, recent progress, and new horizons. *Crit Rev Ther Drug* 2001; 18(1): 77-140.
2. Podlogar F, Gašperlin M. Izbor metod za določevanje fizikalnih lastnosti koloidnih sistemov. *Farm Vestn* 2003; 54: 47-56.
3. Tenjarla S. Microemulsions: An overview and Pharmaceutical Applications. *Crit Rev Therapeutic Drug Carrier Systems* 1999; 16(5): 461-521.
4. Swenson ES, Curatolo WJ. (C) Means to enhance permeation. (2) Intestinal permeability enhancement for proteins, peptides and other polar drugs: mechanisms and potential toxicity. *Adv Drug Del Rev* 1992; 8:39-92.
5. Swenson ES, Milisen WB, Curatolo W. Intestinal Permeability Enhancement: efficacy, Acute local Toxicity, and Reversibility. *Pharm Res* 1994; 11(8): 1132-1142.
6. Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Del Rev* 2000; 45: 89-121.
7. http://www.ctc.ca/Pharm_Lists.asp
8. Trotta M. Influence of phase transformation on indomethacin release from microemulsions. *J Control Release* 1999; 60: 399-405.
9. Araya H, Tomita M, Hayashi M. The novel formulation design of O/W microemulsion for improving the gastrointestinal absorption of poorly water soluble compounds. *Int J Pharm* 2005; 305: 61-74.

10. Kang KB, Lee JS, Chon SK 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.
11. Kim CK, Cho YJ, Gao ZG. Preparation and evaluation of biphenyl dimethyl dicarboxylate microemulsion for oral delivery. *J Control Release* 2001; 70: 149-155.
12. Kawakami K, Yoshikawa T, Hayashi T et al. Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs II. In vivo study. *J Control Release* 2002; 81: 75-82.
13. Langguth P, Kubis A, Krumbiegel G et al. Intestinal absorption of quaternary trospium chloride: permeability-lowering factors and bioavailabilities for oral dosage forms. *Eur J Pharm Biopharm* 1997; 43: 265-272.
14. Hu Z, Tawa R, Konishi T et al. A novel emulsifier, Labrasol, enhances gastrointestinal absorption of gentamicin. *Life sciences* 2001; 69: 2899-2910.
15. Sha X, Yan G, Wu Y et al. Effect of self-emulsifying drug delivery systems containing Labrasol on tight junctions in Caco-2 cells. *Eur J Pharm Sci* 2005; 24:477-486.
16. Constantinides PP, Scalart JP, Lancaster C et al. Formulation and Intestinal Absorption Enhancement Evaluation of Water-in-Oil Microemulsion Incorporating Medium-Chain Glycerides. *Pharm Res* 1994; 11(10): 1385-1390.
17. Podlogar F, Gašperlin M, Tomšič M et al. Structural characterization of water-Tween 40-Imwitor 308- Isopropyl myristate microemulsions using different experimental methods. *Int J Pharm* 2004; 276:115-128.
18. Kang BK, Chon SK, Kim SH et al. Controlled release of paclitaxel from microemulsion containing PLGA and evaluation of anti-tumor activity in vitro and in vivo. *Int J Pharm* 2004; 286:147-156.
19. Fagerholm U, Sroka Markovic J, Wijk A et al. The effect of a drug delivery system consisting of soybean phosphatidyl choline and medium-chain monoacylglycerol on the intestinal permeability of hexarelin in the rat. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 467-473.
20. Ritschel WA. Microemulsions for Improved Peptide Absorption from the Gastrointestinal Tract. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1991; 13(3): 205-220.
21. Sarciaux JM, Acar L, Sado PA. Using microemulsion formulations for oral drug delivery of therapeutic peptides. *Int J Pharm* 1995; 120: 127-136.
22. Penaud JF, Decroix MO, Arnaud P et al. In vitro study of cyclosporin absorption: vehicles and intestinal immaturity. *Int J Pharm* 1996; 142: 1-8.
23. Constantinides PP. Lipid Microemulsions for Oral Drug Delivery. *Pharm Res* 1995; 12 (11): 1563-1572.
24. Lyons KC, Charman WN, Miller R et al. Factors limiting oral bioavailability of N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide (GMDP) and enhancement of absorption in rats by delivery in a water-in-oil microemulsion. *Int J Pharm* 2000; 199: 17-28.
25. Ke WT, Lin SY, Ho HO et al. Physical characterizations of microemulsion systems using tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) as a surfactant for the oral delivery of protein drugs. *J Control Release* 2005; 102: 489-507.
26. Kim SK, Lee EH, Vaishali B et al. Tricapylin microemulsion for oral delivery of low molecular weight heparin conjugates. *J Control Release* 2005; 105: 32-42.
27. Cilek A, Celebi N, Tirnaksiz F et al. A lecithin-based microemulsion of rh-insulin with aprotinin for oral administration: Investigation of hypoglycemic effect in non-diabetic and STZ-induced diabetic rats. *Int J Pharm* 2005; 298: 176-185.
28. Zheng JY, Fulu M. Decrease of genital organ weights and plasma testosterone levels in rats following oral administration of leuprolide microemulsion. *Int J Pharm* 2006; 307: 209-215.
29. Lilly LB, Grant D. Optimization of Cyclosporine for Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2005; 36: 267S-270S.

RAZPIS ZA PODELITEV DRUŠTVENIH PRIZNANJ V LETU 2007

**Slovensko farmacevtsko društvo objavlja razpis
za podelitev društvenih priznanj v letu 2007.**

**Predloge pripravite skladno s Pravilnikom o podeljevanju društvenih priznanj
in jih pošljite najkasneje do 31. januarja 2007 na naslov:**

**Slovensko farmacevtsko društvo
Odbor za podeljevanje društvenih priznanj
Dunajska 184 A
1000 Ljubljana**