

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA FARMACEUTICKEJ TECHNOLOGIE



DIPLOMOVÁ PRÁCA

**Samoemulgujúce systémy a ich využitie na zvyšovanie
biologickej dostupnosti liečiv**

Self-emulsifying drug delivery systems and their utilization for
bioavailability enhancement

Prehlasujem, že táto práca je mojim pôvodným autorským dielom. Použitá literatúra aj všetky ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové dňa: 13.5.2019

Zuzana Semričová

Pod'akovanie

Na tomto mieste by som chcela poďakovať vedúcej mojej diplomovej práce PharmDr. Barbore Vraníkovej, Ph.D., že mi umožnila vypracovať prácu pod jej vedením. Vďaka jej patrí za odborné vedenie, pomoc pri vypracovaní a hlavne za trpezlivosť, ktorú mala pri vypracovaní tejto práce.

Obsah

Abstrakt.....	6
Abstract.....	7
Cieľ	8
Zoznam použitých skratiek	9
Úvod.....	10
1. Biofarmaceutický klasifikačný systém	11
2. Systém klasifikácie lipidov	12
3. Samoemulgujúce systémy.....	15
3.1. Typy samoemulgujúcich formulácií	16
3.2. Mechanizmus samoemulgácie	21
4. Výhody SEDDS	22
5. Nevýhody SEDDS	23
6. Pomocné látky používané v SEDDS	24
6.1. Oleje	24
6.2. Surfaktanty	28
6.3. Kosolventy	30
6.4. Ostatné pomocné látky.....	31
7. Príprava SEDDS	31
7.1. Tekuté SEDDS	31
7.2. Polotuhé SEDDS.....	31
7.3. Pevné SEDDS	32
7.3.1. Sprejové sušenie	33
7.3.2. Sprejové chladenie.....	35
7.3.3. Rotačné odparovanie.....	35
7.3.4. Lyofilizácia	36
7.3.5. Adsorpcia na pevný nosič	36
7.3.6. Enkapsulácia tekutých SEDDS.....	36
7.3.7. Extrúzia a sferonizácia.....	37
7.3.8. Vlhká granulácia	38
7.3.9. Granulácia tavením	39
7.3.10. Suché emulzie	39
8. Ďalšie aplikačné formy samoemulgujúcich systémov	41

8.1.	Samoemulgujúce čapíky	42
8.2.	Samoemulgujúce transdermálne systémy	43
8.3.	Samoemulgujúce očné systémy	43
8.4.	Samoemulgujúce parenterálne prípravky.....	44
8.4.1.	Samoemulgujúce injekcie	44
8.4.2.	Samoemulgujúce implantáty.....	44
8.5.	Špeciálne typy SEDDS	45
8.5.1.	Samoemulgačné gastroretenčné systémy.....	45
8.5.2.	SEDDS pre rastinné drogy a tradičnú čínsku medicínu	45
8.5.3.	Pozitívne nabité SEDDS	46
8.5.4.	Samoemulgujúce eutektické systémy	46
8.5.5.	SEDDS pre perorálnu génovú terapiu	47
9.	Charakterizácia SEDDS.....	48
9.1.	Rovnovážny fázový diagram.....	48
9.2.	Zeta potenciál	49
9.3.	Veľkosť kvapôčok.....	50
9.4.	Polarita kvapiek.....	51
9.5.	Meranie turbidity a stanovenie času emulgácie	51
9.6.	Termodynamická stabilita	51
9.7.	Skúška dispergovateľnosti	52
9.8.	Stanovenie viskozity	52
	Záver	54
	Literatúra.....	55

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutická technológia
Školiteľ: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.
Poslucháč: Zuzana Semričová
Názov diplomovej práce: Samoemulgujúce systémy a ich využitie na zvyšovanie biologickej dostupnosti liečiv

Až 80 % moderných liečiv sú vo vode zle rozpustné substancie, ktoré spôsobujú rad problémov pri príprave pevných liekových foriem určených pre perorálne podanie. Samoemulgujúce systémy (SEDDS) sú moderné formulácie, v ktorých je liečivo spolu s vhodnými excipientmi začlenené do kvapalnej, polotuhej alebo pevnej liekovej formy, umožňujúcej vznik emulzie/mikroemulze/nanoemulze po jemnom premiešaní, ktoré poskytuje peristaltika v gastrointestinálnom trakte (GIT). Tieto systémy sú schopné zvyšovať biologickú dostupnosť lipofilných liečiv po perorálnom podaní, selektívne miera liečivá do špecifického absorpčného miesta v GIT a vyhýbajú sa prvému metabolizmu v pečeni, ochraňujú citlivé liečivá ako sú napríklad peptidy a redukujú inter a intraindividuálnu variabilitu a efekt jedla na uvoľňovanie liečiva.

Táto diplomová práca sa snaží objasniť špecifické aspekty klasifikácie, prípravy, zloženia a charakterizácie SEEDS.

Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department: Pharmaceutical Technology
Consultant: PharmDr. Barbora Vraníková, Ph.D.
Student: Zuzana Semričová
Title of Thesis: Self-emulsifying drug delivery systems and their utilization for bioavailability enhancement

Up to 80 % of modern drugs are poorly water soluble substances, which causes difficulties in the development of solid dosage forms with sufficient bioavailability. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) are modern formulations containing the drug with suitable excipients (oils and surfactants) that are incorporated to the liquid, semisolid or solid dosage form. After mild agitation (e.g. peristaltic in gastrointestinal tract) they form the emulsion/microemulsion/nanoemulsion. These systems are capable to enhance bioavailability of lipophilic drugs after peroral administration, selectively target the drug to the specific absorption sites in GIT, avoid first pass effect, protect sensitive drugs as peptides and reduce inter- and intraindividual variability and food effect on releasing of the drug.

This diploma thesis tries to clarify specific aspects of classification, preparation, composition and characterization of SEDDS.

Cieľ

Cieľom tejto práce je predstaviť samoemulgujúce systémy ako jednu z možností na ovplyvnenie biodostupnosti liečiv. Táto práca má priniesť prehľad týkajúci sa rozdelenia lipidických formulácií, definíciu a rozdelenie samoemulgujúcich systémov, so zameraním na excipienty, ktoré sú potrebné pre ich tvorbu a ich dôležitosť v týchto formuláciách. Taktiež by mala práca priblížiť rôzne spôsoby ako tieto tekuté a polotuhé formulácie previesť na pevné liekové formy a možnosti ich charakterizácie.

Zoznam použitých skratiek

- AUC – plocha pod krivkou
BCNU - karmustín
BCS – biofarmaceutický klasifikačný systém
CMC – karboxymethylcelulóza
CYP 450 – cytochróm P450
GIT – gastrointestinálny trakt
GRAS – všeobecne uznávaný ako bezpečný (Generally Recognized As Safe)
HEC – hydroxyethylcelulóza
HLB – hydrofilno-lipofilná rovnováha
HPC – hydroxypropylcelulóza
HPMC – hypromelosa, hydroxypropylmethylcelulóza
LFCS – systém klasifikácie lipidov
L-SEDDES – tekuté samoemulgujúce systémy
MC- methylcelulóza
MCC – mikrokryštalická celulóza
NSAID – nesteroidné antiflogistiká
o/v – olej vo vode
pDNA – plazmidová DNA
PEG – makrogol, polyethylénglykol
PG – propylénglykol
PPI – polymérny inhibítor precipitácie
PVP – povidon, polyvinylpyrrolidon
SDEDDES – Samodvojemulgujúce systémy
SE - samoemulgujúci
SEDDES – samoemulgujúce systémy
SMEDDES – samo-mikroemulgujúce systémy
SNEDDES – samo-nanoemulgujúce systémy
S-SEDDES – pevné samoemulgujúce systémy
Super-SEDDES – supersaturovateľné samoemulgujúce systémy
v/o – voda v oleji

Úvod

Takmer polovica nových chemických štruktúr vykazuje zlú rozpustnosť vo vode, čo vedie k nízkej biologickej dostupnosti liečiva. Aby sa dostupnosť zvýšila, využívajú sa rôzne stratégie ako prídanie surfaktantov, lipidické formulácie, permeačné enhancéry (urýchlovače), mikronizácia, tvorba solí, cyklodextrínové komplexy, príprava nanočastíc alebo pevných disperzií [1].

Väčšiu pozornosť si zaslúžia lipidové roztoky, emulzie a emulzné prekoncentráty, ktoré môžu byť pripravené ako fyzikálne stabilné formulácie vhodné pre enkapsuláciu zle rozpustných liečiv. Medzi tieto lipidické formulácie patria aj samoemulgujúce systémy (SEDDS), ktoré sú používané na zvýšenie biodostupnosti hydrofóbných liečiv [6]. Tieto systémy už pri jemnom miešaní, čo je napríklad peristaltika v gastrointestinálnom trakte (GIT), sú schopné vytvoriť emulzie olej vo vode (o/v) a tým pádom umožňujú lepšiu absorpciu a lepšiu biodostupnosť liečiva. SEDDS je teda možné použiť ku zvýšeniu účinnosti niektorých hydrofóbných liečiv ako je napríklad cyklosporín A, koenzým Q10, atorvastatin či amfotericin B [1,2].

Jednou z hlavných úloh pri dizajne každej perorálnej liekovej formy je udržanie rozpustnosti liečiva v gastrointestinálnom trakte a hlavne maximalizácia rozpustnosti liečiva v primárnom absorpčnom mieste čreva. Pre lipofilné zlúčeniny, ktoré vykazujú omedzenú absorpciu, môže SEDDS poskytnúť zlepšenie v rýchlosti a rozsahu absorpcie. Tieto systémy môžu pomôcť v riešení problémov všetkých tried biofarmaceutického klasifikačného systému liečiv (BCS), ako je napríklad, enzymatická degradácia, eflux cez črevnú stenu, zlá solubilizácia a nedostatočná biodostupnosť [1].

1. Biofarmaceutický klasifikačný systém

Biofarmaceutický klasifikačný systém (BCS) je postup určený ku klasifikácii liečiv. Slúži na lepšie pochopenie fyzikálno-chemických a biofarmaceutických vlastností liečiv. Kategorizuje liečivá do štyroch skupín podľa rozpustnosti a črevnej permeability [3]:

- I. trieda: vysoká rozpustnosť, vysoká permeabilita
- II. trieda: nízka rozpustnosť, vysoká permeabilita
- III. trieda: vysoká rozpustnosť, nízka permeabilita
- IV. trieda: nízka rozpustnosť, nízka permeabilita

Liečivo je považované za vysoko permeabilné, pokiaľ rozsah absorpcie v ľudskom tele po podanej dávke je 90 % prípadne viac, zatiaľ čo za vysoko rozpustné je považované liečivo vtedy, ak najvyššia sila dávky je rozpustná maximálne v 250ml vodného média v rozmedzí pH od 1 do 7,5 pri 37 °C [3].

Pre liečiva I. triedy BCS platí, že sú vysoko rozpustné a vysoko permeabilné. Nepredstavujú problém v rýchlosti a rozsahu biodostupnosti a absorpcia liečiva je viac ako 90 %. Do tejto kategórie patrí napríklad metoprolol, propranolol a theofylin [3].

Biodostupnosť zle rozpustných liečiv patriacich do II. triedy BCS závisí na ich rozpustnosti vo vode/rýchlosti disolúcie. Tým, že tieto liečivá vykazujú biodostupnosť, ktorá je obmedzená disolúciou, správanie *in vivo* koreluje s *in vitro* disolúciou. Čo len malé zvýšenie v rýchlosti disolúcie niekedy spôsobí obrovské zvýšenie biodostupnosti a to je kľúčovým faktorom pre zvýšenie biodostupnosti liečiv, ktoré sú zaradené v tejto kategórii [3]. Medzi techniky, ktorými sa dá dosiahnuť lepšia rozpustnosť alebo rýchlosť disolúcie, patrí mikronizácia, použitie kosolventov, micelárna solubilizácia, príprava pevných disperzií alebo vznik komplexov. Zaradujeme sem liečivá ako griseofulvin a itraconazol [4].

Liečivá III. triedy BCS vykazujú vysokú rozpustnosť a nízku permeabilitu. Medzi liečivá, ktoré patria do tejto triedy, patrí napríklad atenolol, cimetidin a metformín. Absorpcia týchto liečiv je limitovaná rýchlosťou ich permeability membránou v GIT [3]. Na zlepšenie absorpcie sa používajú penetračné a permeačné enhancéry [4] ako sú mastné kyseliny, žlčové soli, surfaktanty a polysacharidy. Tie hrajú rolu pri zvýšení permeability paracelulárnou cestou [3].

Liečivá IV. triedy BCS nemajú dostatočnú rozpustnosť ani permeabilitu na to aby bola perorálna absorpcia kompletná. Tieto liečivá, ktoré môžu vykazovať obrovskú inter a intraindividuálnu variabilitu v absorpcii [3], sú považované za problematické, pretože je ťažké zvýšiť ich rozpustnosť a priepustnosť bežnými spôsobmi. Patrí sem napríklad cyklosporín A [4].

2. Systém klasifikácie lipidov

Nakoľko je veľa možných kombinácií excipientov, ktoré môžu byť použité pre prípravu lipidických formulácií, bol založený systém klasifikácie týchto formulácií ako pracovný model v roku 2000 [5] a v roku 2006 [6] bol pridaný ďalší typ formulácie [7]. Jeho hlavným cieľom je umožniť ľahšiu interpretáciu štúdií *in vivo* a uľahčiť indentifikáciu najvhodnejších formulácií pre konkrétne liečivo [1] s odkazom na ich fyzikálno-chemické vlastnosti [7,8]. Systém klasifikácie lipidov (LFCS) poskytuje jednoduchý rámec, ktorý sa môže použiť v kombinácií s vhodnými testami *in vitro*, aby sa predpovedalo, či fomulácia ovplyvní obsah liečiva a tiež optimalizuje výber lipidovej fomulácie pre konkrétne liečivo [9].

LFCS klasifikuje formulácie na báze lipidov do 4 typov, podľa ich zloženia a možného účinku zriedenia a trávenia na ich schopnosť zabrániť precipitácii liečiva [7,9]. V tabuľke č.1 sú uvedené základné rozdiely medzi formuláciami ako aj ich výhody či nevýhody.

Tabuľka 1: Klasifikačný systém lipidických formulácií: charakteristika, výhody a nevýhody štyroch typov lipidových formulácií [1]

Formulácia	Excipienty	Charakterizácia	Výhody	Nevýhody
Typ I	Oleje bez surfaktantov (napr. Tri-, di-, a monoglyceridy)	Nedisperzné, požadujúce digesciu	GRAS status, jednoduché, excelentná kompatibilita s tobolkou	Formulácia má chabú rozpúšťacu kapacitu ak je liečivo vysoko lipofilné
Typ II	Oleje a vo vode nerozpustné surfaktanty	SEDDS formované bez vo vode rozpustných komponentov	Nestratí rozpúšťacu kapacitu pri rozptyle	Turbidita o/v disperzie (častice o veľkosti 0,25-2µm)
Typ III	Oleje, surfaktanty a kosolventy (oboje vo vode nerozpustné a vo vode rozpustné)	SEDDS/SMEDDS sa formujú s vo vode rozpustným komponentom	Čistá alebo takmer čistá disperzia, absorpcia liečiva bez digescie	Možná strata rozpúšťacej kapacity pri dispergácii, menej ľahko tráviteľné
Typ IV	Vo vode rozpustné surfaktanty a kosolventy (nie oleje)	Formulácia sa obvykle disperguje za vzniku micelárneho roztoku	Formulácia má dobrú rozpúšťacu kapacitu pre množstvo liečiv	Pravdepodobná strata rozpúšťacej kapacity pri dispergácii, nemusí byť stráviteľné

(GRAS = Generally Recognized As Safe, všeobecne uznávané ako bezpečné)

Typ I obsahuje formulácie rozpustené v triglyceridoch a zmiešaných glyceridoch alebo sa môže jednať o emulzie o/v stabilizované nízkou koncentráciou emulgátorov. Tieto systémy vyžadujú trávenie pankreatickou lipázou v GIT, aby sa vytvorili produkty štiepenia lipidov, ktoré majú viac amfifilnú povahu, a aby podporili prenos liečiva do koloidnej vodnej fázy. Formulácie zaradené do tohto typu sú dobrou voľbou pre liečivá, ktoré majú vysokú rozpustnosť v olejoch [7].

Formulácie typu II sú uvedené ako SEDDS. Ide teda o izotropné zmesi lipidov, lipofilného surfaktantu, ktorý má HLB menšie ako 12 a liečivá, ktoré tvoria emulzie o/v [7].

Formulácie typu III sú uvedené ako SMEDDS. Tie obsahujú oleje, hydrofilný surfaktant s HLB nad 12 a kosolvent. Najčastejšími kosolventami sú ethanol, propylénglykol a makrogoly. Rozdiel, ktorý je medzi typom II a III je vo veľkosti a optickej čistote vzniknutej disperzie. Táto skupina lipidických formulácií môže byť ďalej rozdelená na podskupiny IIIA a IIIB. Typ IIIB obsahuje vyššie množstvo hydrofilných surfaktantov a kosolventov a menší obsah lipidov pri porovnaní s typom IIIA [10]. Formulácie typu IIIB však majú väčšie riziko precipitácie liečiva v disperzii, kvôli vysokému obsahu hydrofilných surfaktantov a kosolventov [7].

IV. typ bol pridaný neskôr Poutonom v roku 2006 [6]. Formulácie neobsahujú lipidy a reprezentujú najhydrofilnejšie formulácie, ktoré pri styku s vodným médiom tvoria jemné disperzie. Sú vhodné pre liečivá, ktoré sú hydrofóbne ale nie lipofilné [7].

Percentuálne zastúpenie jednotlivých excipientov v daných typoch formulácií je uvedené v tabulke č. 2.

Tabuľka 2: Typická kompozícia lipidových formulácií vyjadrená v percentách [7,9]

	Typ I	Typ II	Typ IIIA	Typ IIIB	Typ IV
Triglyceridy alebo zmes glyceridov	100	40-80	40-80	<20	-
Vo vode nerozpustné surfaktanty (HLB<12)	-	20-60	-	-	0-20
Vo vode rozpustné surfaktanty (HLB>12)	-	-	20-40	20-50	30-80
Hydrofilný kosolvent	-	-	0-40	20-50	0-50

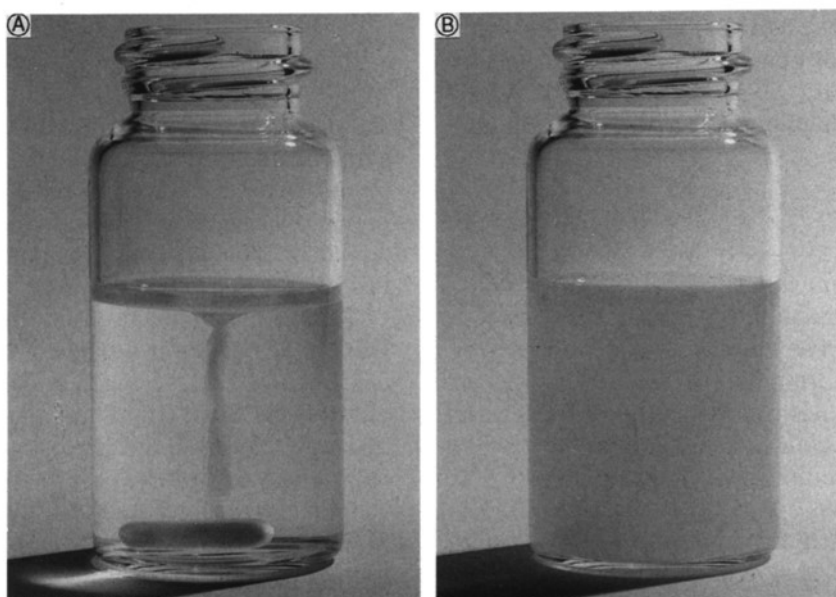
3. Samoemulgujúce systémy

Samoemulgujúce systémy (SEDDS) sú jednou z veľmi sľubných technológií v oblasti liekových systémov [11]. Sú používané pre zvýšenie biologickej dostupnosti liečiv, ktoré sú vo vode slabo rozpustné, čo je často spojené s ich nízkou absorpciou. Ideálne by malo ísť o izotropné zmesi oleja či iného lipidu, surfaktantu, prípadne hydrofilných rozpúšťadiel, kosolventov a kosurfaktantov, ktoré spontánne emulgujú a vytvárajú emulzie o/v [12]. Ku spontánnej emulgácii dochádza už pri jemnom miešaní a nariadení vo vodnom médiu (gastrointestinálnych tekutinách) [12,13,14]. Zvyčajne sú klasifikované ako kvapalné, polotuhé a pevné formulácie, v závislosti na tom, v akom skupenstve se vyskytujú pri izbovej teplote [15].

Samoemulgujúce formulácie sú zvyčajne balené v tvrdých alebo mäkkých želatínových tobolkách ako prekoncentrátové formulácie, ktoré vytvárajú emulzie, keď sú dispergované v žalúdočných a/alebo črevných tekutinách. Disperzie sú číre (priehľadné alebo aspoň priesvitné) a mali by zostať stabilné pri riedení. Základným aspektom pri vývoji formulácie SEDDS je to, že liečivo musí zostať rozdelené do kvapôčok emulzie olej/voda po zriedení s vodným prostredím v gastrointestinálnom trakte. Hydrofóbne liečivo tak zostáva solubilizované až do času, ktorý je relevantný pre jeho absorpciu. V opačnom prípade by mohlo dôjsť k precipitácii liečiva čo by

viedlo k slabému výkonu *in vivo*. Aby sa zabránilo precipitácii liečiva, používa sa vysoká koncentrácia tenzidov [7].

Peristaltika žalúdka a čriev poskytuje miešanie potrebné na samoemulgáciu. Keď sa SEDDS samoemulguje v žalúdku a liečivo je vo forme jemných emulzných kvapôčok, (Obrázok 1) zlepšuje rozpúšťanie liečiva tým, že poskytuje veľkú medzifázovú oblasť pre uvoľňovanie a vstrebávanie liečiva. Navyše špecifické zložky SEDDS môžu podporovať lymfatickú prepravu liekov [16].



Obrázok 1: SEDDS po miernom miešaní vo vode A(t) = 0 min, B(t) = 2 min [17]

3.1. Typy samoemulgujúcich formulácií

Samoemulgujúce formulácie tvoria emulzie s veľkosťou kvapôčok, ktoré sú v rozmedzí od niekoľkých nanometrov po niekoľko mikrometrov. Podľa toho ich klasifikujeme na samoemulgujúce systémy (SEDDS) s veľkosťou vnútorných kvapiek nad 300 nm, samomikroemulgačné systémy (SMEDDS), ktoré tvoria priehľadné mikroemulzie s olejovými kvapôčkami v rozmedzí od 100 do 250 nm, a samonanoemulgačné systémy (SNEDDS) s veľkosťou kvapôčok menšou ako 100 nm (Tabuľka 3) [7,18].

Tabuľka 3: Rozdiely medzi SEDDS, SMEDDS, SNEDDS [19]

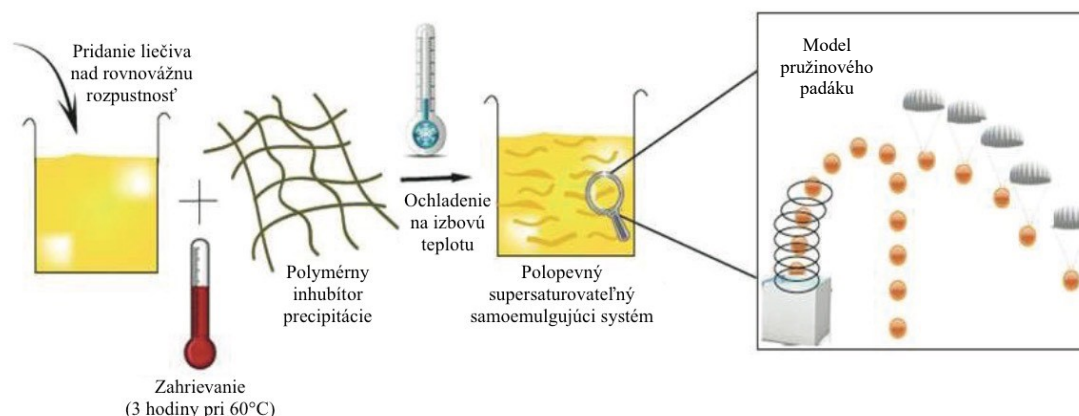
Vlastnosť	SEDDS	SMEDDS	SNEDDS
Veľkosť	> 300 nm	< 250 nm	< 100 nm
Vzhľad	Zakalený	Opticky čistý	Opticky čistý
HLB hodnota surfaktantu	<12	>12	>12
Klasifikácia podľa Klasifikačného systému lipidov	Typ II	Typ IIIB	Typ IIIB
Koncentrácia oleja	40-80 %	> 20 %	> 20 %
Koncentrácia surfaktantu	30-40 %	40-80 %	40-80 %

Rozdiel medzi mikroemulziou a nanoemulziou nie je len vo veľkosti vzniknutých kvapôčok. Mikroemulzie sú izotropné, termodynamicky stabilné systémy tvorené z oleja, vody, surfaktantu a kosurfaktantov alebo kosolventov. Hlavnou hnacou silou pre tvorbu mikroemulzie je ultranízke interfaciálne napätie, ktoré je obvykle dosiahnuté použitím dvoch alebo viacerých emulgátorov. Jeden z nich je predominantne vo vode rozpustný (surfaktant) a druhý je predominantne rozpustný v oleji (kosurfaktant). Kosurfaktanty znižujú medzifázové napätie na veľmi nízku hodnotu, ktorá je vyžadovaná pre tvorbu mikroemulzií. Pri tvorbe nanoemulzií je potrebná dodávka energie [19].

Za modifikáciu konvenčných SEDDS je možné považovať tzv. samodvojemulgačné systémy (SDEDDS), ktoré se vyznačujú zvýšenou emulzifikačnou účinnosťou a vylepšenou biodostupnosťou. Tieto systémy navyše preukázali zlepšenú termodynamickú stabilitu v porovnaní s konvenčnými dvojitými emulziami. Sú vhodné na perorálne podanie liečiv patriacich do 3. triedy BCS, ktoré podliehajú first-pass efektu [20,21].

SDEDDS sú zmesou hydrofóbných surfaktantov a emulzií typu voda v oleji. Môžu spontánne emulgovať do dvojitej emulzie typu voda v oleji vo vode zmiešaním vodného gastrointestinálneho prostredia s formuláciou, kde je liečivo enkapsulované vo vnútornej vodnej fáze dvojemulzie. Takéto formulácie obsahujú roztoky želatíny, ktoré modifikujú viskozitu, a fosfolipidy na zlepšenie stability [20,22].

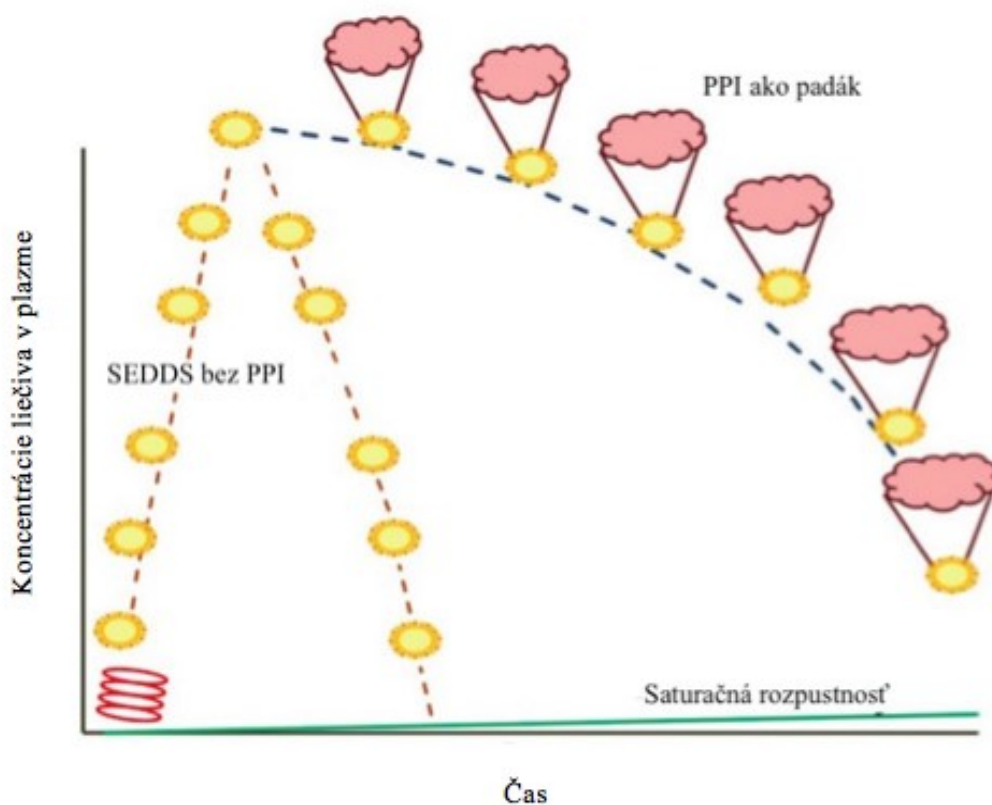
Pokiaľ je vo formulácii prítomná vysoká koncentrácia surfaktantov, často to vedie k podráždeniu žalúdka a k závažným GI vedľajším účinkom. Je to z dôvodu deformácie žalúdočnej mukóznej výstelky. Supersaturateľné samoemulgačné systémy (Super-SEDDS) sú termodynamicky stabilné formulácie [21], ktoré obsahujú vo vode rozpustné polymérne inhibítory precipitácie (PPI), používané na zníženie koncentrácií surfaktantu vo formulácii [20]. Mechanizmus vzniku Super-SEDDS je schématicky znázornený na Obrázku 2.



Obrázok 2: Mechanizmus vzniku supersaturateľného SEDDS [21]

V presýtených formuláciách koncentrácia liečiva presahuje rovnovážnu rozpustnosť. Keď sú takéto formulácie vystavené gastrointestinálnym tekutinám, liečivo môže pred absorpciou precipitovať, čo vedie k spomalenej odpovedi a zníženiu účinnosti [23]. PPI je potrebné práve pre tvorbu a udržanie supersaturateľného stavu *in vivo* tým, že bráni alebo minimalizuje precipitáciu liečiva. Používanými PPI sú polyvinylpyrolidon (PVP, povidon), deriváty celulózy: hydroxypropylcelulóza (HPC), methylcelulóza (MC) a hydroxypropylmethylcelulóza (HPMC) [21,24]. V presýtených formuláciách sa časť surfaktantu nahradí polymérom celulózy alebo iným PPI, ktoré minimalizujú precipitáciu tým, že udržiavajú liečivo v metastabilnom presýtenom stave v GI tekutine. Presýtenie tiež zvyšuje termodynamickú aktivitu liečiva za hranicu jeho rozpustnosti, čo vo výsledku vedie k zvýšeniu hnacej sily pre jeho prechod cez biologickú bariéru [21].

Kvôli celkovému pochopeniu mechanizmu presýtenia a zvýšenia rozpustnosti bol navrhnutý model pružinového padáka, ktorý je znázornený na Obrázku 3. Vysvetľuje, že vzhľadom na vysokú kapacitu rozpúšťadla, formulácia SEDDS pôsobí ako pružina a poskytuje základňu pre solubilizáciu liečiva až do presýteného stavu. Presýtený systém trpí precipitáciou liečiva v *in vivo* podmienkach, pravdepodobne kvôli kolísaniu teploty. PPI pôsobia ako padák, ktorý označí povrch molekuly liečiva v presýtenom stave, čo zníži precipitáciu liečiva, nukleáciu a rast kryštálov [21].



Obrázok 3: Model pružinového padáka [19]

Tieto systémy sú stále viac a viac skúmané kvôli ich účinnosti, vysokej stabilite a zvýšeniu biokompatibility pri dodaní rôznych tried liečiv, fytoconstituentov a nutraceutík. Štúdie, ktoré porovnávali potenciál Super SEDDS a konvenčných SEDDS sú uvedené v tabuľke č.4 [21].

Tabuľka 4: Porovnanie Super-SEDDS s konvenčnými SEDDS [21]

Liečivo	Excipienty	Zvýšenie biologickej dostupnosti	Referenčný produkt	Druh zvierat'a	
Simvastatin	Cremophor® RH 40 Capmul® CMC Captex® 300 PPI: Epikuron 200	10-násobné	Konvenčný SNEDDS	Pes Bígľ	[25]
Silybin	Labrafac® CC Labrasol® Cremophor® RH40 PPI: HPMC E50	3-násobné	Konvenčný SEDDS	Samec potkana Sprague- Dawley	[26]
Karbamazepín	Migloyl® Cremophor® Tween® 80 PEG 400 PPI: PVP	5-násobné	Komerčné tablety	Pes Bígľ	[27]
Albendazol	Cremophor® EL Tween® 80 Capmul® PG-8 PEG 400 PPI: HPMC E4M, E50, E5	63-násobné	Komerčná suspenzia	zajac	[28]

PPI: polymérne inhibítory precipitácie

3.2. Mechanizmus samoemulgácie

Mechanizmus, pomocou ktorého dochádza k samoemulgácii ešte nie je úplne objasnený, ale predpokladá sa, že prebieha vtedy, keď zmena entropie, ktorá vedie k dispergácii je väčšia ako energia potrebná na zväčšenie plochy povrchu disperze [2,4].

Voľná energia obvyklej emulznej formy je priamou funkciou energie potrebnej na vytvorenie nového povrchu medzi jej olejovou a vodnou fázou [2] a môže byť vyjadrená podľa rovnice 1 [1]:

$$\Delta G = \sum N \pi r^2 \sigma \quad 1)$$

kde ΔG je voľná energia spojená s procesom, N je počet kvapôčok polomeru r a σ značí energiu na rozhraní fáz [1].

Postupujúcim časom sa fázy emulzie zvyknú od seba oddeľovať, aby znížili medzifázovú plochu a tým znížili voľnú energiu systému. Bežné emulgačné činidlá stabilizujú emulzie tým, že vytvárajú monovrstvu okolo emulzných kvapiek, čím znižujú medzifázovú energiu a tiež tvoria bariéru pre koalescenciu, čo je dej, pri ktorom sa spájajú dve alebo viac kvapiek kvapaliny do jednej o väčšom objeme [1,2].

U SEDDS prebieha emulzifikácia spontánne, pretože voľná energia, ktorá je potrebná pre tvorbu emulzie je nízka. Predpokladá sa, že ľahkosť emulgácie bude súvisieť s ľahkou penetráciou vody do fázy tekutých kryštálov alebo gelov, ktoré sa vytvoria na povrchu kvapôčky. Rozhranie medzi olejovou a vodnou kontinuálnou fázou je tvorené pridaním binárnej zmesi (olej/neionizovaný surfaktant) do vody. Následne dôjde k rozptýleniu vody v olejovej fáze dôsledkom penetrácie vody cez medzifázové rozhranie. K tomu bude dochádzať až dovtedy, kým sa nedosiahne hranica rozpustnosti blízko medzifázy. Ďalšia penetrácia vody vedie k tvorbe disperznej fázy tekutých kryštálov. Nakoniec, všetko čo je v tesnej blízkosti s rozhraním bude fáza tekutých kryštálov [2].

Následným jemným pretrepaním samoemulgačného systému, voda rýchlo penetruje do hydrofilných jadier, čo vedie k rozrušeniu rozhrania a tvorbe kvapôčok. Dôsledkom tvorby rozhrania okolo olejových kvapôčok sa SEDDS stávajú veľmi stabilnými voči koalescencii [2].

Proces samoemulgácie a s tým súvisjúca veľkosť kvapiek môže byť ovplyvnená tiež charakterom liečiva, ktoré má byť do podoby SEDDS zapracované. Predovšetkým zložitejšie formulácie vedúce k emulziám s menšou veľkosťou kvapiek sú náchylnejšie na zmeny spôsobené pridaním liečiva. Preto návrh optimálneho SEDDS nie je jednoduchý a vyžaduje množstvo preformulačných štúdií [2].

4. Výhody SEDDS

Hlavnou výhodou liekov, ktoré sú formulované ako SEDDS je zvýšenie biodostupnosti lipofilných liečiv po perorálnom podaní, kedy selektívne miera na špecifické absorpčné miesto v GIT [29]. SEDDS môže ponúknuť zlepšenie absorpcie lipofilných liekových zlúčenín, ktoré vykazujú nízku rýchlosť rozpúšťania a obmedzenú absorpciu. Z tohto dôvodu sa formulácie SEDDS použili na prekonanie problémov s nízkou rozpustnosťou a/alebo priepustnosťou liečiv II. až IV. triedy biofarmaceutického klasifikačného systému [4] môže sa ale podľa literatúry rozšíriť na všetky štyri kategórie liekov BCS [1], čo však ďalšími tvrdeniami podporené nebolo. SEDDS tiež môžu vyriešiť problémy liečiv ako je enzymatická degradácia či eflux cez črevnú stenu [1,7]. V tabuľke č.5 sú uvedené problémy týkajúce sa každej triedy liečiv BCS.

Tabuľka 5: BCS triedy a ich problémy [1,7]

BCS trieda	Problémy
Trieda I	Enzymatická degradácia, eflux cez črevnú stenu
Trieda II	Zlá solubilizácia a biodostupnosť
Trieda III	Enzymatická degradácia, eflux cez črevnú stenu a nízka biodostupnosť
Trieda IV	Solubilizácia, enzymatická degradácia, eflux cez črevnú stenu a nedostatočná biodostupnosť

U niektorých vysoko lipofilných liekov podávaných perorálne, kam spadajú aj samoemulgačné formulácie, sa navyše ukázalo, že sa vstrebávajú do lymfatického obehu, čím sa vyhýbajú metabolizmu pri prvom prechode pečene a vedú k vyššej biologickej dostupnosti lieku [1]. V porovnaní s konvenčnými liekovými formami tak umožnia znížiť podávanou dávku liečiva [29,30,31].

Ako už bolo zmienené, jednou z výhod je aj fakt, že liečivá sú chránené pred nepriaznivým prostredím v čreve [29]. Práve preto je možné takto podávať aj peptidy, ktoré sú za normálnych podmienok náchylné na enzymatickú degradáciu v GIT [30]. Navyše je liečivo po podaní v podobe SEDDS prítomné v GIT vo forme kvapôčok, ktoré sú rozptýlené do celého objemu žalúdka a následne čriev. Toto rozptýlenie obsahu v mieste absorpcie zabraňuje iritácii GIT spôsobenej kontaktom liečiva či liekovej formy so stenami žalúdka a čriev [7,18].

Je známe, že potraviny ovplyvňujú účinok liečiv. SEDDS redukujú inter a intraindividuálnu [30] variabilitu a efekt jedla na uvoľňovanie, absorpciu a biologickú dostupnosť liečiva [30,32]. V prípade voľby vhodných pomocných látok, sú SEDDS schopné tiež maskovať chuť horkých liečivých látok [32].

V neposlednom rade výroba SEDDS nie je náročná, a preto je možná ich veľkovýroba [30].

5. Nevýhody SEDDS

Ako všetky systémy či liekové formy, aj SEDDS majú popri svojich výhodách aj rôzne obmedzenia [16]. Uvoľnenie liečiva zo SEDDS je závislé na trávení, preto nie je možné k ich hodnoteniu použiť tradičné disolučné metódy [30]. Ďalšou nevýhodou týchto systémov je chemická nestabilita liečiva, ako aj vysoká koncentrácia surfaktantu (30-60%), ktorá môže spôsobovať iritáciu GIT [29,30]. Kosolventy, ktoré sú prchavé, sa môžu nachytať na škrupinu mäkkej alebo tvrdej želatínovej tobolky, čo vedie k precipitácii lipofilného liečiva [29] a tobolky tým môžu strácať svoje vlastnosti [16]. SEDDS obsahujú veľké množstvo komponentov, čím sa stávajú ťažko validovateľnými a ich náklady na výrobu sú vysoké [16,29].

Práve z dôvodu nevýhod, ktoré SEDDS majú, sa skúmala nová technológia pevných samoemulgačných systémov (S-SEDDS), v ktorej je kvapalnú SEDDS zavedený do pevných liekových foriem. Takto boli zachované výhody SEDDS a niektoré ich nevýhody boli nahradené výhodami pevných liekových foriem, predovšetkým lepšou stabilitou [16].

6. Pomocné látky používané v SEDDS

Pre samoemulgáciu sú špecifické typ páru olej/surfaktant, koncentrácia surfaktantu a pomer olej/surfaktant, ako aj teplota, pri ktorej dochádza k samoemulgácii [2]. Bolo preukázané, že len veľmi špecifické kombinácie pomocných látok môžu viesť k efektívnym samoemulgujúcim systémom [2,17].

6.1. Oleje

Olej je jedna z najdôležitejších pomocných látok pre formuláciu SEDDS. Môže rozpúšťať značné množstvo lipofilného liečiva či uľahčiť samoemulzifikáciu. Oleje ovplyvňujú biologickú dostupnosť lipofilného liečiva po perorálnom užití tým, že zvýšia podiel lipofilného liečiva prepravovaného cez črevný lymfatický systém [29]. Olejová fáza je zvyčajne tvorená z triglyceridov alebo zmesi mono-, di- a triglyceridov, ktoré majú dlhý alebo stredne dlhý reťazec mastnej kyseliny s rôznym stupňom nasýtenia. Používajú sa hlavne kvôli ich bezpečnostnému statusu a nízkej cene [2,12]. Podľa literatúry, sú preferovanejšie triglyceridy so stredne dlhým reťazcom (MCT) pretože majú lepšie solubilizačné vlastnosti, samoemulgačnú schopnosť a lepšiu chemickú stabilitu liečiva v porovnaní s triglyceridmi s dlhým reťazcom (LCT) [33]. Charakteristika a konkrétne príklady triglyceridov sú uvedené v tabuľke č 6.

Tabuľka 6: Klasifikácia glyceridov podľa počtu a dĺžky mastnej kyseliny esterifikovanej na glycerole [33]

Trieda	Príklad	Charakteristika
Triglyceridy s dlhým reťazcom (LCT)	Kukuričný olej Sójový olej Olivový olej Arašidový olej Sezamový olej Slničnicový olej Ricínový olej	GRAS status Ľahko tráviteľný a absorbovateľný Slabé samodisperzné vlastnosti Vysoká solubilizačná kapacita po disperzii a digescii fomulácie
Triglyceridy so strednedlhým reťazcom (MCT)	Frakciovaný kokosový olej Palmový olej Glyceridy kaprylovej kyseliny Miglyol [®] 812* Captex [®] 355*	Vykazujú dobrú solubilizačnú kapacitu pre menej lipofilné liečivá a dobrú samodisperznú schopnosť Semisyntetické MCT s hydrogenovanou dvojitou väzbou sú chránené pred oxidáciou
Zmes mono-, di- a triglyceridov	Imwitor [®] 988* Imwitor [®] 308 Maisine [®] 35-1* Capryol [®] * Myrj [®] *	Majú povrchovo aktívne vlastnosti nakoľko majú amfifilnú povahu , sú efektívne pri náhrade konvenčne používaných olejov lebo majú lepšiu samodisperznú schopnosť a vysokú solubilizačnú kapacitu pre zle rozpustné liečiva vo vode

*Miglyol[®] 812 - triglyceridy z frakciovaných rastlinných mastných kyselín C8-C10)

Captex[®] 355 - Triglyceridy kaprylovej a kaprinovej kyseliny

Imwitor[®] 988 - zmes glyceridov kyseliny kaprylovej

Maisine[®] 35-1 - Glycerol/ glyceryl monolinolát

Capryol[®] - Propylénglykol monokaprilát

Myrj[®] - polyetoxylované mastné kyseliny

Potravinové oleje, ktoré by mohli byť preferovanou lipofilnou zložkou, nie sú tak často používané z dôvodu ich nízkej schopnosti rozpúšťať lipofilné liečivo [29,31]. Široko sa využívajú modifikované alebo hydrolyzované rastlinné oleje, pretože tvoria dobré emulzifikačné systémy s množstvom neiónových surfaktantov, ktoré sú schválené pre orálne podanie a vykazujú tiež lepšiu schopnosť rozpúšťať liečiva. Výhoda ich použitia spočíva tiež v tom, že ich degradačné produkty sú podobné prirodzeným konečným produktom intestinálneho trávenia [2,12,31]. Typy olejov, ktoré boli použité v niektorých obchodovaných SEDDS, sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Typy olejov používané v obchodovaných SEDDS [34]

Typ oleja	Liečivo	Obchodovaný produkt
Kukuričný olej	Valproová kyselina	Depakene [®]
Sezamový olej	Dronabinol	Marinol [®]
Sójový olej	Isotretinoin	Accutane [®]
Arašidový olej	Progesterón	Prometrium [®]

V jednej zo štúdií sa sledoval vplyv zvolených glyceridov so stredne dlhým reťazcom na vlastnosti SEDDS s obsahom danazolu. V rámci štúdie sa pripravil fázový diagram, kde olejová fáza bola tvorená zmesou monoglyceridu (Capmul[®] MCM), diglyceridu (glyceroldikaprylát) a dvoch triglyceridov (Captex[®] 8000 a Captex[®] 355) v kombinácii s bežnými surfaktantami ako je Cremophor[®] EL a vodou ako hydrofilnou fázou. Zistilo sa, že použitie monoglyceridu viedlo k vzniku priesvitných mikroemulzií, zatiaľ čo pri olejovej fáze pozostávajúcej z di- a triglyceridov sa pozorovala tvorba dodatočnej gelovej fázy. Medzi jednotlivými glyceridmi sa pozorovala najväčšia oblasť mikroemulzie typu o/v vo fázovom diagrame pri diglyceride. Pridaním monoglyceridu k di- alebo triglyceridom v pomere 1:1 sa môže oblasť tvorby gelovej fázy prakticky eliminovať [35].

Dôležitým faktorom, ktorý ovplyvňuje compliance pacientov, predovšetkým detí, je chuť prípravku. Mnohé liečivá sú horké, a preto pomocné látky, ktoré obsahujú SEDDS by mali poskytnúť príjemnú chuť, čo by viedlo k spokojnosti pacientov. Medzi oleje, ktoré majú príjemnú chuť a zároveň sú vhodné ako lipidové látky pre

SEDDS, patrí olivový olej či kukuričný olej. Polosyntetické a syntetické zložky sú problémavejšie, pretože do určitej miery vedú k horkému pocitu v ústach [32].

V štúdií ThioMatrix GmbH [32] testovali chuť rôznych excipientov pre prípravu SEDDS na zdravých dobrovoľníkoch. Do úst bolo aplikované 50 µl surfaktantu alebo rozpúšťadla. Výsledky štúdie zhrňuje tabuľka č.9. Niektoré excipienty vykazujú neutrálny pocit po perorálnom podaní, preto je odporúčané maskovanie chuti pridaním príchute, hlavne u liečiv, ktoré majú nepríjemnú chuť [32].

Tabuľka 9: Excipienty, ktoré boli testované na vôňu, pocit v ústach a chuť [32]

Organický solvent/surfaktant	Vôňa	Pocit v ústach	Chuť	Iná informácia
Capmul [®] MCM EP	+	-	-	horký
Capmul [®] PG-8 NF	+	-	-	extrémne horký
Capmul [®] PG-12 EP/NF	+	+	-/+	horký
Cremophor [®] EL	+	+	+	
Kukuričný olej	++	++	++	
Labrafac [®] PG	++	++	++	
Labrafil [®] M 1944 CS	++	++	++	
Labrafil [®] M 2125 CS	++	++	++	
Labrasol [®] ALF	+	+	+	horký
Maisine [®] CC	++	++	++	
Olejová kyselina	++	++	++	
Olivový olej	++	++	++	
PEG 400	+	-/+	-/+	
Propylénglykol	+	++	++	
Span [®] 20	++	+ / ++	+ / ++	
Span [®] 80	+	- / +	- / +	horký
Transcutol [®] HP	+ / ++	+	+ / ++	
Tween [®] 20	+	+	+	horký
Tween [®] 60	+	+	+	horký
Tween [®] 80	+	+	+	horký

(++ : dobre tolerovaný, + : tolerovaný, - : netolerovaný)

6.2. Surfaktanty

Najdôležitejším faktorom ovplyvňujúci vlastnosti finálneho SEDDS je výber vhodného emulgátora. Emulgátor je povrchovo aktívna molekula, ktorá sa rozdelí na rozhraní olej-voda a stabilizuje vnútornú fázu emulzie tým, že zníži medzifázové napätie a chráni kvapôčky pred zhlukovaním [33]. Na jeho výbere závisí stabilita vytvorených disperzií voči pH, iónovej sile a kolísaniu teploty. Väčšina stabilných emulzií sa vytvára v prítomnosti surfaktantov, kde jeden pôsobí ako emulgátor a druhý ako koemulgátor. Podľa ich hodnoty HLB sa delia na lipofilné (HLB<10) alebo hydrofilné (HLB>10) surfaktanty [12]. Rozdelenie surfaktantov podľa ich hodnoty HLB je uvedené v tabuľke č.8

Tabuľka 8: Rozdelenie surfaktantov podľa HLB hodnoty [33]

Hodnota HLB	Typ surfaktantu
Nízka HLB (<10)	<u>Fosfatidylcholín a jeho zmesi</u> Fosfatidylcholín, zmesi v propylénglykole, ethanole
	<u>Nenasýtené polyglykolyzované glyceridy</u> Labrafil® M1944 CS, Labrafil® M2125 CS
	<u>Estery sorbitanu</u> Capmul®, Capmul® S, Span® 20, Span® 40
	<u>Polyetoxylované alkyl étery</u> Brijs® 30,52,72
	<u>Polysorbáty</u> Tween® 20, 40, 60, 80
	<u>Estery polyetoxylovaných mastných kyselín</u> Myrj® 52, Solutol® HS15

Vysoká HLB (>10)	<u>Polyetoxylované alkylétery</u> Brij® 35, 56, 78
	<u>Polyetoxylované glyceridy</u> Labrasol®
	<u>Polyoxyl deriváty ricínového oleja</u> Cremophor® EL, Cremophor® RH40
	<u>Polyoxyetylén polyoxypropylen kopolymér</u> Poloxamer® 188, Poloxamer® 407
	<u>Saturované polyglykolyzované glyceridy</u> Gelucire® 44/14, Gelucire® 50/13

Pre účinnú absorpciu by malo liečivo byť solubilizované v mieste absorpcie dlhšiu dobu a malo by byť zabránené jeho precipitácii v oblasti lumenu GIT [2,17]. Surfaktanty sú prirodzene amfifilné a môžu solubilizovať vysoké množstvo hydrofóbných zlúčenín [2,12]. Surfaktanty navyše zvyšujú permeabilitu tým, že zasahujú do jednej vrstvy epiteliálnej bunkovej membrány lipidovej dvojvrstvy. V bunkovej membráne sa rozložia a rozrušia štruktúru lipidovej dvojvrstvy, čo vedie k zvýšeniu permeácie [36]. Z tohto dôvodu je veľmi dôležité správne určenie koncentrácie surfaktantu, ktorá sa pohybuje medzi 30 a 60%, kedy je SEDDS stabilné, pretože vyššie koncentrácie môžu spôsobiť iritáciu GIT [33,36].

Hlavným určujúcim faktorom výberu surfaktantu je jeho bezpečnosť, a preto je výber surfaktantu na perorálne podanie veľmi obmedzený. Spravidla sa používajú neiónové surfaktanty ako sú polyetoxylované deriváty lipidov a emulgátory prírodného pôvodu, pretože sa považujú za bezpečnejšie ako syntetické [33]. Okrem toho, že neiónové surfaktanty majú v porovnaní s aniónovými a kationovými nižšiu toxicitu, umožňujú tiež dobrú stabilizáciu emulzií v širšom rozsahu iónovej sily a pH. Nevýhodou však je, že ovplyvňujú permeabilitu črevného lumen, vo všeobecnosti je to ale stále menej problematické ako v prípade iónových surfaktantov. Príkladom surfaktantov používaných pre prípravu SEDDS môžu byť

Gelucire® 44/14, Gelucire® 50/13, Labrasol®, Cremophor® EL alebo Cremophor® RH40 [33].

V SEDDS by mali byť použité surfaktanty, ktoré majú relatívne vysokú HLB a hydrofilicitu [2,17]. Tie spontánne vytvárajú po zriedení s tráviacimi tekutinami v GIT disperzie typu olej vo vode (o/v) s veľkosťou kvapôčok pod 100 nm. Olejové zmesi s vyšším pomerom surfaktantu a kosurfaktantu/oleja vedú k tvorbe SMEDDS. Medzi veľkosťou kvapôčok a koncentráciou použitého surfaktantu existuje prepojenie, čo v niektorých prípadoch spôsobí, že zvýšenie koncentrácie surfaktantu môže viesť k menšej veľkosti kvapôčok. To je napríklad v prípade zmesi nasýtených C8-C10 polyglykolyzovaných glyceridov. Vysvetľuje sa to tak, že molekuly surfaktantu sa začnú lokalizovať na rozhraní olej-voda, čím sa olejové kvapôčky stabilizujú. Na druhú stranu je tiež možné, že so zvyšujúcou sa koncentráciou surfaktantu sa zväčšuje aj veľkosť kvapôčok. Za následok to má interfaciálne narušenie, ktoré je vyvolané zvýšeným prenikaním vody do olejových kvapôčok [2].

6.3. Kosolventy

Kosolventy sú pomocné rozpúšťadlá, ktoré sa používajú v prípade, ak je látka v hlavnom rozpúšťadle horšie rozpustná. Organické rozpúšťadlá, ako ethanol propylénglykol a makrogol sú vhodné na orálne podávanie a umožňujú rozpustenie veľkých množstiev hydrofilného surfaktantu alebo rozpustenie liečiva v lipidovej báze. Tieto rozpúšťadlá môžu pôsobiť aj ako kosurfaktanty v mikroemulzných systémoch [2].

Nevýhodou je, že niektoré kosolventy sú prchavé a odparujú sa do skupiny mäkkých alebo tvrdých želatínových toboliiek, čo vedie k precipitácii liečiva. Preto je snaha sa týmto prchavým rozpúšťadlám pri príprave SEDDS vyhýbať [2,12].

6.4. Ostatné pomocné látky

Antioxidanty

Do SEDDS sa tiež pridávajú antioxidanty, ktoré majú lipofilnú povahu, aby stabilizovali olejovú fázu formulácie. Medzi ne patrí tokoferol, askorbopalmitát či propylgalát [29].

Polyméry

Inertné polyméry, ktoré su neionizované pri fyziologickom pH sú schopné tvoriť matrix. Predstavujú 5% až 40% w/w SE formulácie, ktorú chránia pred precipitáciou tým, že tvoria supersaturateľné SEDDS (Super-SEDDS). Používanými polymérmi sú HPMC či ethylcelulóza (EC) [29].

7. Príprava SEDDS

7.1. Tekuté SEDDS

Tekuté samoemulgujúce formulácie zahŕňajú oleje, surfaktanty, kosurfaktanty, a kosolventy a sú to opticky stabilné izotropné zmesi [21].

SEDDS sú pripravované ako tekuté liekové formy, ktoré sú určené len na enkapsuláciu do mäkkej želatínovej tobolky, nakoľko majú nevýhody, hlavne čo sa týka procesu spracovania [14]. Ľahko spôsobujú nestabilitu, presakovanie, precipitáciu liečiva a starnutie tobolky [15].

7.2. Polotuhé SEDDS

Polotuhé SEDDS sú formované *in situ* použitím podobných lipidových zložiek ako tie, ktoré sú použité pri kvapalných SEDDS. Rozdielom je len teplota topenia. Atypicky, polotuhé SEDDS obsahujú lipidy a surfaktanty bez kosurfaktantov. Lauryl-makrogol-glyceridy, ako je Gelucire[®] 44/14, Gelucire[®] 50/13, deriváty polyoxyetylénového hydrogenovaného ricínového oleja, ako je Nikkol[®] HCO50, cetylalkoholový derivát (napr. Emulcire[®] 61WL) a polyoxyetylén-polyoxypropylénový blokový polymér (napr. Lutrol[®] F127, Lutrol[®] F188) sú bežne

používané ako lipidy a povrchovo aktívne látky na prípravu polotuhých SEDDS. Tieto formulácie vykazujú vyššiu viskozitu ako tekuté SEDDS, čo poskytuje lepšiu stabilitu liečiva a lepšiu presnosť počas manipulácie. Nevýhodou je, že *in vivo* podmienkach majú sklon k slabej emulznej účinnosti kvôli prítomnosti lipidov s vysokou teplotou topenia, čo potenciálne vedie k nekonzistentnej absorpcii liečiva [21].

Príprava polotuhých SEDDS je založená na fázových diagramoch a rozpustnosti daného liečiva v excipientoch. Formulácia sa pripraví zmiešaním excipientov, kedy sa vytvorí transparentná zmes a nakoniec sa pridá liečivo, a formulácia sa mieša pokiaľ nie je pripravok úplne homogénny. Roztavená zmes sa následne naplní do tobolky a nechá sa vychladnúť na izbovú teplotu [15].

Vyskytlo sa niekoľko prípadov polotuhých SEDDS, kde vo formulácii boli použité liečivá ako je valsartan [15], karvedilol a atorvastatín na zvýšenie ich biologickej dostupnosti po perorálnom užití. Boli preukázané vynikajúce fyzikálno-chemické vlastnosti polotuhých SE formulácií pripravených s použitím Gelucire® 44/14, dietylenglykolmonoetyléru, propylenglykolmonokaprylát a glycerylmono- či dikaprylátu. Tieto formulácie vykazovali vysoký stupeň odolnosti voči riedeniu a dobrú stabilitu, pravdepodobne kvôli mechanizmu presýtenia, čo inhibovalo precipitáciu liečiva [21].

7.3. Pevné SEDDS

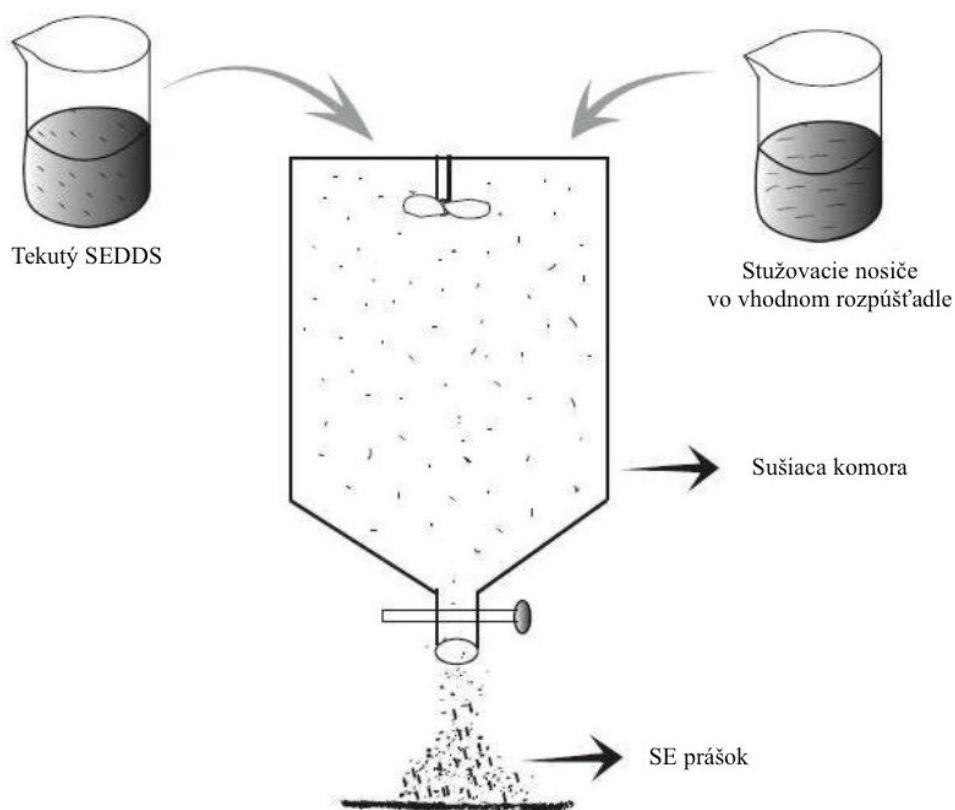
Pevné SEDDS (S-SEDDS) boli vyvinuté pomerne nedávno a sú určené na prekonanie problémov a nevýhod, ktoré majú kvapalné SEDDS [37], kam patrí nižšia stabilita formulácie, pravdepodobná interakcia excipientov s plášťom tobolky, či dráždivý účinok surfaktantu na sliznicu GIT. Navyše vďaka prevedeniu do pevnej podoby získavajú samoemulgujúce formulácie výhody pevných liekových foriem ako sú nízke výrobné náklady, vhodnosť kontroly procesu, vysoká stabilita a reprodukovateľnosť a lepšia compliance pacienta [9,38]. Okrem toho S-SEDDS umožňujú zníženie objemu podávania liečiva a zvyšujú jeho presné dávkovanie [21].

Ide o zabudovanie kvapalných/polotuhých samoemulgujúcich systémov do práškov/nanočastíc rôznymi technikami [7,39]. Na konverziu sa používa sprejové sušenie, adsorpcia na pevný nosič, enkapsulácia tekutého a polotuhého SEDDS, extrúzia sferonizácia a granulácia taveniny [7,9,39].

7.3.1. Sprejové sušenie

Najpoužívanejšou technikou na konverziu kvapalných SEDSS na pevné je sprejové sušenie, ktoré je znázornené na Obrázku 4. Kvapalný SEDDS sa zmieša s pevným nosičom dispergovanom vo vhodnom rozpúšťadle [9]. Medzi bežne používané nosiče pre prípravu SE sprejovým sušením sú pevné hydrofilné polyméry ako je mikrokryštalická celulóza (MCC), HPMC, hydroxypropylcelulóza (HPC) a krospovidon [21].

Vzniknutá kvapalná formulácia sa následne atomizuje na sprej s jemnými kvapkami, z ktorých sa v sušiacей komore odparuje rozpúšťadlo a tvoria sa suché častice. Pre úspešnú solidifikáciu SEDDS pomocou sprejového sušenia je nevyhnutné správne určiť a kontrolovať rad parametrov celého procesu, medzi ktoré patrí vstupná a výstupná teplota, rýchlosť posuvu rozpúšťadla a prietok odsávania a sušiaceho vzduchu. Takto suché častice môžu byť po pridaní vhodných excipientov spracované do podoby toboliek [39] alebo tabliet [9,38].



Obrázok 4: Zjednodušené znázornenie sprejového sušenia [21]

Výhodou tejto metódy je rýchle jednokrokové kontinuálne sušenie, zníženie prevádzkových nákladov, schopnosť enkapsulovať tepelne citlivé materiály (enzýmy, protein), rovnomerné generovanie suchých jemných častíc s nižšou sypnou hustotou a zlepšenou rozpustnosťou [21]. Naopak možnou nevýhodou solidifikácie sprejovým sušením by mohol byť nízky výťažok kvôli tomu, že neenkapsulované voľné liečivo bude odstránené plynom [40].

V štúdiu, ktorá sa zaoberala zvýšením dodávky koenzýmu Q10 [41], kedy bola použitá technika sprejového sušenia, sa zaznamenalo významné zvýšenie v rýchlosti rozpúšťania, fyzikálno-chemických charakteristík a stability. SEDDS bol pripravený použitím laktózy alebo HPMCE5 ako inertných nosičov a boli porovnávané s pevnými SEDDS pripravenými adsorbčnou technikou. Celkové koncentrácie koenzýmu Q10 v plazme boli po perorálnom podaní SE tabliet vyššie v porovnaní s konvenčnými tabletami [41].

7.3.2. Sprejové chladenie

Kvapalné olejové formulácie sa nechajú prechádzať cez atomizér a sprejujú sa do chladiacej komory, v ktorej po zmrazení rekryštalizujú do sférických jemných práškov [31]. Ako pomocné látky pre prípravu S-SEDDS touto technikou sa často používajú špeciálne druhy olejov a emulgátorov s bodom topenia mierne nad izbovou teplotou (napr. Gelucire[®], Solutol[®] a Poloxamer[®]). Vzniknuté sférické častice potom môžu byť priamo plnené do tvrdých želatínových tobliiek alebo lisované do tabliet [21,31].

Takéto systémy boli skúmané pre prazikvantel. V štúdiu od Passerini et al. [42] sa získali SE prášky dvoma rôznymi technikami – granuláciou taveniny, kde bol použitý PEG 4000 alebo Poloxamer[®] 188 ako tavitelné spojivo a monohydrát laktózy ako plnivo, a chladeným rozprašovaním, kde bol použitý Gelucire[®] 50/13. Tie boli porovnávané vzhľadom k ich biofarmaceutickému výkonu. Granule v rozsahu 200 až 500 µm boli získané použitím oboch formulácií, ale len granule z poloxaméru 188 vykazovali výrazné zvýšenie rýchlosti rozpúšťania prazikvantelu pri porovnaní se samotným liečivom. Chladeným rozprašovaním boli pripravené mikročastice s rôznymi pomermi nosiča k liečivu. Všetky mikročastice mali výrazné zvýšenú rýchlosť rozpúšťania v porovnaní s čistým liečivom, ale zvýšenie obsahu liečiva viedlo k zníženiu rýchlosti rozpúšťania [42].

7.3.3. Rotačné odparovanie

Pre prípravu S-SEDDS sa používajú prchavé lipofilné pomocné látky (éterické oleje), ktoré sa z formulácie za zníženého tlaku odparia a vznikne tak tenký film SEDDS. Získaný film sa vysuší na vzduchu a presituje, aby sa získali S-SEDDS v práškovej forme. Aby sa zlepšil výtlačok, sú k formulácii pridávané plnivá ako je napr. laktóza, manitol alebo sorbitol. Tie sa pridávajú počas rotačného odparovania, aby sa zabránilo stratám samoemulgujúcej formulácie. Okrem toho sa tiež pridávajú fosfolipidy (Phospholipon 90H, sójový lecitín, distearoylfosfatidylcholín, hydrogenovaný sójový fosfatidylcholín), ktoré sú používané ako stabilizátory, aby sa zabránilo oxidačnej degradácii lipidov počas skladovania [21].

7.3.4. Lyofilizácia

Lyofilizácia umožňuje sublimovanie zmrazenej vodnej fázy prítomnej v tekutých SE formuláciách pri zníženej teplote a tlaku, čím sa získa prášok, ktorý pri styku s vodnou fázou vytvorí jemnú mikroemulziu či nanoemulziu [21].

7.3.5. Adsorpcia na pevný nosič

Tekuté SEDDS sa môžu transformovať na pevné SEDDS fyzikálnou adsorpciou na povrch pevného nosiča, ktorý je schopný adsorbovať veľké množstvo olejového materiálu, za vzniku voľne tečúcich práškov [21,39]. Tento adsorpčný proces je jednoduchý a zahŕňa prídanie kvapalného prípravku k nosiču počas mixovania vo vysokoobrátkovom mixéri [39] alebo ich jednoduchým zmiešaním pomocou mažiaru a tĺčika [9,38]. Získaný prášok môže byť naplnený priamo do toboliek alebo zmiešaný s vhodnými excipientami a následne lisovaný do podoby tabliet [21,39,43]. Výhodou je, že táto metóda nie je náročná na výrobu, časovú ekonomiku a v prípade využitia vysokootáčkových mixérov má aj dobrú obsahovú rovnomernosť [21]. Ďalšou výhodou je aj fakt, že sa nemusí použiť organické rozpúšťadla, a pre konečnú formuláciu stačí použiť len malé množstvo excipientov [40].

Pri výbere vhodného nosiča je možnosť absorbovať kvapalinu v množstve až 70% hmotnosti samotného nosiča [38,39,43]. Nosiče, ktoré sú používané na solidifikáciu tekutých olejových formulácií zahŕňajú vysoko porózne látky. Aplikujú sa silikáty ako je oxid kremičitý (Aerosil[®]), kremičitan hlinitý a jeho deriváty (Sylysia[®], Neusilin[®]) [40], kremičitan vápenatý (Florite[®], Hubersob[®]), mikronizovaný porózny silikagel (Syloid[®]), vyzrážaný oxid kremičitý (Neosyl[®]) [21], zosieťované polyméry [9] a nanočasticové adsorbenty [39] (napr. uhlíkové nanotrubičky [44]).

7.3.6. Enkapsulácia tekutých SEDDS

Liečivá, ktoré majú zlú rozpustnosť vo vode môžu byť rozpustené v SEDDS a uložené v mäkkej alebo tvrdej želatínovej tobolke. Enkapsulácia je najjednoduchšou metódou na konverziu kvapalných SEDDS na pevnú liekovú formu pre perorálne použitie. Tekuté SEDDS sú jednoducho naplnené do tobolky, ktorá je

potom zapečatená [45]. Po ich podaní sa vytvoria mikroemulzné kvapôčky, ktoré sa dispergujú v gastrointestinálnej tekutine a tak dosiahnu miesto absorpcie [38].

Náplňou tobolky nemusí byť len kvapalina. Ďalšou možnosťou je naplnenie toboliek polotuhou formuláciou, ktorá sa však pred plnením musí roztaviť a po naplnení nechat tuhnúť pri izbovej teplote. Ak pridáme pevné nosiče (adsorbenty, polyméry) ku kvapalnej SE zložke, tobolky môžu byť plnené pevným SEDDS.

Príprava enakapsulovaných polotuhých SEDDS je štvorstupňový proces [38]:

- I. zahriatie polotuhých excipientov na teplotu najmenej 20 °C nad teplotu ich topenia
- II. pridanie účinnej látky do roztavenej zmesi počas miešania
- III. naplnenie roztavenej zmesi do plášťa tobolky
- IV. ochladenie produktu na izbovú teplotu

Je dôležité, aby použité excipienty boli kompatibilné s obalom tobolky, preto by mali byť ich vlastnosti dobre preskúmané [38].

Príkladom samoemulgujúcej formulácie v podobe tobolky môže byť samonanoemulgačná forma orálneho indometacínu. Cremophor® RH40 bol použitý ako surfaktant, Capmul® MCM C8 ako kosurfaktant a ricínový olej ako solvent. Táto SE formulácia bola naplnená do tvrdých želatínových toboliek. Štúdie vykonané na samcoch potkanov ukázali výrazné zvýšenie rýchlosti a rozsahu absorpcie a biodostupnosti liečiva v porovnaní s tobolkami, ktoré boli naplnené olejovým roztokom indometacínu [46].

Špeciálnym typom toboliek sú samoemulgujúce tobolky s riadeným uvoľňovaním, ktoré sú pripravené aplikáciou tenkého semipermeabilného polymérneho plášťa na mäkkú želatínovú tobolku. Práve kvôli svojej semipermeabilnej povahe poskytujú lipidickej SE formulácii požadovaný terapeutický účinok po dlhšiu dobu [21].

7.3.7. Extrúzia a sferonizácia

Touto technikou sa tekuté SE formulácie transformujú do podoby pevných SE peliet [21]. Kvapalný SEDDS sa premieňa na pelety pomocou extrúzie a sferonizácie [9].

Extrúzia je postup, pri ktorom sa premieňa surovina s plastickými vlastnosťami na produkt jedného tvaru a hustoty. To je zabezpečené tým, že sa vytlačá cez matricu pri kontrolovanej teplote, prítoku a tlaku. Podľa toho aká veľkosť matrice sa použije, takú veľkosť budú mať výsledné extrudáty [39].

Ako prvé sa za sucha zmiešajú aktívne zložky a excipienty, kým nie je dosiahnutá forma homogénneho prášku. Ten sa potom zmieša so spojivom a pridáva sa voda, kým nie je masa vhodná na extrúziu. Aby sa uľahčila tvorba peliet je potrebná prítomnosť MCC, ktorá naadsorbuje tekutý SEDDS. Bez prítomnosti adsorbentu môžu pelety vykazovať zlé tokové vlastnosti, môžu sa ľahko aglomerovať a budú mať nízku pevnosť [40]. Extrudovaná hmota sa ďalej sferonizuje, aby sa vytvorili pelety. Následuje sušenie a rozdelenie podľa veľkosti [9].

V jednej zo štúdií, v ktorej bola pri príprave pevných SE použitá táto metóda, sa pripravili SE pelety s fyto komplexom silymarínu. Pozorovalo sa viac ako 100-násobné zvýšenie hladiny liečiva v sére a lymfe potkanov v porovnaní s konvenčnou suspenziou [47].

V ďalšej štúdií boli zaznamenané vyššie AUC a C_{max} po aplikácii SE peletkách aceklofenaku, ktoré boli pripravené extrúziou-sferonizáciou. Cremophor[®] tu bol použitý ako surfaktant, Lutrol[®] 400 a propylénglykol ako kosolvent, olejová kyselina ako olej a PVP-K30 a MCC ako plnivo [48].

7.3.8. Vlhká granulácia

Ide o jednu z najjednoduchších a najlacnejších metód pre prípravu SE granúl zmiešaním zmesi pevných nosičov s kvapalnými SEDDS. Tekuté formulácie sa zmiešajú s pevnými excipientami, ktoré sa používajú na prevedenie tekutých SEDDS do pevnej podoby. Miešanie môže byť buď manuálne alebo mechanické. Tak sa vytvorí vlhká masa, ktorá po preosiatí a vysušení, kedy sa odparia vlhčivá, vytvorí samoemulgujúce granule. Používanými excipientami na prípravu SE granúl sú napr. MCC a laktóza ako plnivá, krospondon a sodná soľ kroskarmelózy ako spojivá [21].

7.3.9. Granulácia tavením

Ďalšou metódou, pri ktorej nie je potrebné rozpúšťadlo, je granulácia tavením. Kvapalné SE formulácie sa transformujú na pevné SE granule začlenením do tavitel'ného spojiva, na ktoré sa adsorbuje kvapalná formulácia. Roztavená hmota, ktorá obsahuje SE formuláciu, sa po ochladiení transformuje do polotuhého stavu, ktorý potom môže prechádzať cez extrudér, čím sú získané výsledné granule. Tavitel'né spojivá zahŕňajú deriváty PEG, polyox-40-ricínový olej, prírodné vosky ako je karnaubský a včelí vosk [21].

Výhodou tejto techniky je, že nie je nutný prídavok roztoku spojiva a následne sušenie ako je to pri klasickej vlhkej granulácii [38,43].

7.3.10. Suché emulzie

Suché emulzie sú prášky, ktoré pri styku s disolučnou kvapalinou vytvoria emulziu. Pripravujú sa procesom rotačnej evaporácie, lyofilizáciou alebo sprejovým sušením, obvykle z emulzií typu o/v. Výhodou je, že riešia problémy spojené so stabilitou klasických emulzií [18]. Novo vyvinutá je enterosolventná forma suchej emulzie, ktorá obsahuje surfaktant, rastlinný olej a pH-dependentný polymér [39].

Tabuľka č.10 zobrazuje liečivá použité v rôznych typoch S-SEDDS ako aj ich kompozíciu a látku použitú k ich prevedeniu do pevnej podoby, ktorá je potrebná pre tvorbu pevnej liekovej formy.

Tabuľka 10: Typy S-SEDDS použité v štúdiách [21]

Typ SEDDS	Liečivo	Použitý olej/surfaktant/ cosolvent	Látky slúžiace k prevedeniu kvapalného SEDDS do pevnej podoby	
Prášok	Lercanidipin	Capmul® MCM 8 Tween® 80 PEG 400	Neusilin®	[49]
	Ketoprofen	Captex® 200 Capmul® MCM Tween® 80	Aerosil® 200	[50]

	Candesartan cilexetil	Miglyol® 812 Labrasol® Tween® 80	Koloidný oxid kremičitý MCC	[51]
Granulát	Ezetimib	Capryol® 90 Lauroglycol® FCC Cremophor® EL Transcutol® P	Aerosil® 200	[52]
	Valsartan	Capmul® MCM8 Tween® 80 PEG® 400	Aerosil® 200 Sylsilia® 350 Neusilin® US2	[53]
Pelety	Puerarin	Tween® 800 Glycerinum ethyloleat	Arabská klovatina Manitol	[54]
	Silymarin	Akoline® MCM Miglyol® Tween® 80 Sojový lecitín	MCC monohydrát laktózy	[47]
	Aceklofenak	Olejová kyselina Cremophor®	Laktóza PVP K30 MCC	[48]
Tablety s riadeným uvoľňovaním	Koenzým Q10	Capmul® MCM-C8 Cremophor® EL	Avicel® PH-112 Maltodextrín Kollidon® VA64	[55]
	Karvedilol	Triglyceridy so strednedlhým reťazcom HCO-40 Transcutol® HP	HPMC MCC Ac-Di-Sol Aeroperl Stearát horečnatý	[56]
Sprejovo sušené SEDDS	Kurkumin	Lauroglycol® FCC Labrasol® Transcutol® HP	Aerosil® 200	[57]
	Lutein	Triglyceridy so strednedlhým reťazcom Fosfatidylcholín	Aerosil® 200	[58]

	Fenofibrát	Labrafil® M 1944CS Labrasol® Kapryol® PGMC	Stearan horečnatý Dextran	[59]
	Celekoxib	Tryiglyceridy so strednedlhým reťazcom, vo voderozpustný surfaktant	Alginát sodný	[60]
	Loratadin	Captex® 200 Capmul® MCM, Cremophor® EL	Polystyrén	[61]

8. Ďalšie aplikačné formy samoemulgujúcich systémov

Väčšina samoemulgujúcich systémov je vo forme pre perorálne užitie. Avšak s ohľadom na rad výhod týchto systémov sa začínajú vyvíjať aj ďalšie typy formulácií ako čapíky, implantáty, transdermálne systémy [21] a pod. V tabuľke č.11 sú zhrnuté liekové formy a liečivá, pri ktorých prebehli štúdie.

Tabuľka 11: SEDDS pre neorálne podanie [21]

Typ SEDDS	Cesta podania	Liečivo	Excipienty	
Čapíky	rektálna	Beta-Artemeter	Suppocire® Gelucire® 44/14 PEG 400 Transcutol® P	[62]
	rektálna	Kyanokobalamín	MCT	[63]
Implantáty	Mozog	Karmustin	Tributyryn, Cremophor® RH40 Labrafil® M1944 PLGA	[64]

Transdermálne systémy	transdermálna	Indometacín	Ethyloléat Tween [®] 80 Span [®] 20	[65]
Očné injekcie	intravitreálna	Indometacín Acyklovir Hydrokortizón	Miglyol [®] 812 Cremophor [®] EL Tween [®] 20 Tween [®] 80 Span [®] 80 Ricínový olej	[66]
Parenterálne injekcie		Paklitaxel	Fosfatidylcholín z vaječného žĺtka, Tween [®] 80 Span [®] 80	[67]

8.1. Samoemulgujúce čapíky

Formulácie SEDDS, ktoré sú vo forme čapíkov môžu zvýšiť absorpciu v mieste podania, tzn. v recte prípadne vo vagíne. Tieto formulácie zvyšujú absorpciu liečiva rektálnymi hemoroidnými žilami a tým podporujú priamy vstup liečiva do systémovej cirkulácie a jeho rýchlejší účinok [21].

Pre prípravu sa používajú klasické čípkové základy ako je napr. kakaové maslo, či estery makrogolu, ktoré sa pri teplote tela topia alebo rozpúšťajú v prítomnosti rektálnej tekutiny. Lipidové excipienty samovoľne emulgujú a tvoria sa jemné nanoemulzie či mikroemulzie typu o/v. Tie môžu byť ľahko absorbované cez hemoroidné žily, čím sa zvýši systémová biologická dostupnosť liečiva a rýchlosť nástupu účinku [21]

Glycyrrhizin, ktorý po perorálnom podaní nedosiahne dostatočných terapeutických hladín, môže dosiahnuť vhodné koncentrácie pri chronických ochoreniach pečene pomocou vaginálneho alebo rektálneho samoemulgujúceho čapíka [16,39]. Predmetom danej štúdie bol čapík zložený zo zmesi glycerolesteru 6 až 8 uhlíkatej mastnej kyseliny, esterov makrogolu 6 až 8 uhlíkatej mastnej kyseliny

a glycyrrhizínu. Formulácia preukázala dobrú absorpciu liečiva, čo bolo potvrdené vysokou hladinou liečiva v plazme [68].

Tiež boli študované indometacínové samoemulgujúce formulácie s 30 % Tweenu 85 a 70 % ethyloleátu. Rektálne tobolky boli vytvorené zo želatíny, glycerolu a destilovanej vody. Po rektálnom podaní týchto želatínových toboliek, ktoré boli naplnené samoemulgujúcim systémom s indometacínom, bolo spozorované výrazné zvýšenie absorpcie liečiva u samcov potkana Sprague Dawley v porovnaní s čapíkmi, ktoré obsahovali samotný prášok indometacínu [69].

8.2. Samoemulgujúce transdermálne systémy

Zistilo sa, že samoemulgačné formulácie môžu umožniť transdermálne podanie hydrolyzovateľných liečiv, ktoré podliehajú rozsiahlemu first-pass efektu. Aby sa vytvoril supersaturateľný systém, podstupujú fázovú inverziu pri kontakte s vodnými sekrétmi kože. Tento fenomén inverzie vytvára hnaciu silu pre transdermálnu dodávku liečiva cez stratum corneum, aby sa zvýšila jej systematická dostupnosť [21].

8.3. Samoemulgujúce očné systémy

SEDSS preukázali svoju užitočnosť aj pri očnom podávaní liekov, ktoré sa používajú na liečbu patologických porúch, ako je neovaskularizácia, makulárna degenerácia, edém, uveitída, diabetická retinopatia a ďalšie. Pri väčšine chorôb oka je treba, aby liečivo bolo podané lokálne pre lepšie terapeutické pôsobenie. SEDSS poskytujú obrovskú výhodu pri podaní liečiv zle rozpustných vo vode intra-konjunktívnou injekciou, čo zvýši ich biologickú dostupnosť v oku oproti konvenčným systémom podávania liekov do oka [21].

Pri očnom podávaní emulgácia prebieha v prítomnosti komorovej vody. Vytvorí sa emulzia typu o/v s veľkosťou kvapôčok zvyčajne v nanometrickom rozmedzí [21]. V literatúre sa uvádzajú samoemulgačné formulácie s obsahom indometacínu, acykloviru a hydrokortizónu [66], ktoré vykazujú vynikajúce fyzikálno-chemické vlastnosti a terapeutické účinky v porovnaní s konvenčným očným rozokom [66].

8.4. Samoemulgujúce parenterálne prípravky

8.4.1. Samoemulgujúce injekcie

Samoemulgujúce injekcie obsahujú primárne bezvodú zmes oleja, surfaktantov a vysoké množstvo (30%) solubilizátorov ako je glycerol či propylénglykol. Sú vhodné pre hydrofóbne liečivá, ktoré musia byť podané parenterálne. Vďaka spontánnej emulgácii produkujú submikrónové častice (kvapky) pod 0,4 μm [21].

Skúmali sa tri viacmocné alkoholy (glycerol, propylénglykol a sorbitol). Pripravili sa emulzie typu o/v, ktoré obsahovali lecitín ako emulgátor, Span[®] 20 ako koemulgátor a modelovým liečivom bol lidokain. Zistilo sa, že pre tvorbu SE systémov musia obsahovať 30 % alebo vyššiu koncentráciu kosolventov. Formulácie, ktoré obsahovali propylénglykol alebo sorbitol netvorili samoemulgačné zmesi, tak isto ani nižšie koncentrácie glycerolu. Značné rozdiely boli aj vo veľkosti vzniknutých častíc, pričom glycerol bol najúčinnější s minimálnou veľkosťou častíc pri 30% koncentrácii [70].

8.4.2. Samoemulgujúce implantáty

Samoemulgačné implantáty sú špeciálne využívané pre podanie liečiva, ktoré je charakterizované krátkym polčasom rozpadu a slabou rozpustnosťou vo vode, do mozgového tkaniva, kde by mali zaistiť dlhodobý efekt. Implantáty sú zložené z liečiva rozpustného v lipidových excipientoch, enkapsulované v rezervoári z biodegradovateľného polyméru ako je napríklad kopolymér kyseliny mliečnej a glykolovej (PLGA). Samoemulgácia prebieha pomaly, aby bola zabezpečená aktivita liečiva pre dlhšiu časovú periódu [21].

Využitím takýchto systémov bola opísaná rozšírená terapeutická aplikácia, napríklad u paklitaxelu na liečbu mozgového gliómu. Rovnako pri samoemulgujúcom implantáte s karmustínom (BCNU), čo je chemoterapeutický liek používaný na liečbu maligných nádorov mozgu [64]. Pôvodne bol BCNU včlenený do PLGA a použitý ako implantát, avšak jeho účinok bol ovplyvnený jeho krátkym polčasom rozpadu. SEDDS formulácia obsahovala tributyrín, Cremophor[®] RH 40, Labrafil[®]

1944 a BCNU. Samoemulgačný systém zvýšil polčas rozpadu BCNU *in vitro* zo 45 minút intaktného BCNU až na 130 minút a uvoľnenie bolo predĺžené až na 7 dní, čím sa zvýšila protinádorová aktivita [64].

8.5. Špeciálne typy SEDDS

8.5.1. Samoemulgačné gastroretenčné systémy

Gastroretenčné SEDDS sú obzvlášť vhodné pre zvýšenie biodostupnosti vo vode slabo rozpustných liečiv s úzkym absorpčným oknom v GIT. Taktiež sú vhodné pre liečivá, ktoré vykazujú rozpustnosť závislú na pH v žalúdočnom prostredí. Tieto systémy predlžujú čas liečiv strávený v žalúdku a uľahčujú ich GI absorpciu v rámci oblasti ich absorpčného okna, pretože dávkové formy zostávajú na povrchu žalúdočného obsahu bez toho, aby ovplyvňovali rýchlosť vyprázdňovania žalúdka [21].

Tieto systémy obsahujú primárne polymérne zmesi polymérov celulózy, deriváty chitosanu, akrylové polyméry spojené s polyetylénom, glycerlybehenát a hydrogenuhličitan sodný. Cieľom je dosiahnuť zvýšenie absorpcie liečiva pre dlhšiu dobu vytvorením flotácie [21].

8.5.2. SEDDS pre rastlinné drogy a tradičnú čínsku medicínu

Aplikácia SEDDS sa rozšírila aj nad rámec použitia syntetických liečiv. Pomocou SEDDS sú dodávané aj rastlinné drogy či iné fytofarmaceutické látky. Tu SEDDS pomáha obísť hlavné výzvy pri perorálnom podaní ako je slabá rozpustnosť, nízka perorálna biodostupnosť a nestabilita liečiva za určitých podmienok prostredia [21].

U mnohých aktívnych fytochemických zložiek z tradičných bylín ako je napríklad *Carduus marianus* (silybin) [47] a *Curcuma zedoaria* (kurkuma) [71] je absorpcia neefektívna. Preto sa uskutočnilo niekoľko štúdií, ktoré boli zamerané práve na formuláciu samoemulgujúcich systémov, ktoré by obsahovali látky z rastlinných drog, čím by sa dosiahlo zvýšenie ich absorpcie [4].

8.5.3. Pozitívne nabité SEDDS

Ukázalo sa, že zvýšené elektrostatické interakcie pozitívne nabitých kvapôčok s povrchom mukózy čreva potkana sú zodpovedné za preferenčné vychytávanie liečiv. Zistilo sa, že väzba kationového SEDDS je vyššia v porovnaní s formuláciami, ktoré majú záporný náboj. Svedčí to o zvýšenej adhézii kvapôčok k povrchu buniek kvôli elektrostatickej príťažlivosti [4].

Oleylamín patrí medzi GRAS excipienty. Je výhodný pre formuláciu SEDDS primárne kvôli svojej podobnosti s dĺžkou uhľovodíkového reťazca kyseliny olejovej. Indukuje náboj v rozsahu od 30 do 35 mV, čo je nevyhnutné pre účinný a stabilný emulzný/mikroemulzný systém. Na indukciu pozitívneho náboja sa v rôznych systémoch na dodanie liečiva na báze lipidov používajú aj iné činidlá. Patrí sem napríklad stearylamín alebo chitosan. Emulzie, ktoré sú potiahnuté stearylamínom produkujú globule so zeta potenciálom v rozpätí od 22 do 26 mV, ale jeho použitie je obmedzené na koncentráciu 0,5% w/w kvôli jeho údajnej cytotoxicite. Emulzie, ktoré sú potiahnuté chitosanom majú zeta potenciál v rozmedzí od 20 do 23 mV. Uvádza sa, že je účinný ako induktor náboja v týchto systémoch až do koncentrácie 0,5% w/w, nakoľko po tejto koncentrácii už nemá prakticky žiadny vplyv na náboj alebo veľkosť [4].

8.5.4. Samoemulgujúce eutektické systémy

Formulácia eutektického SEDDS je založená na mechanizme depresie teploty topenia. Liečivo sa nechá roztaviť pri okolitej teplote pri kontakte s lipidovým vehikulom. Po tom, čo sa roztavená masa disperguje vo vhodnom vodnom médiu, tvorí olejové kvapôčky väčšinou v nanometrovom rozsahu. V týchto formuláciách predstavujú lipidové vehikulum hlavne prchavé oleje ako je mäťový olej, anízový olej a citrónový olej spolu s emulgátormi. Získané polotuhé eutektické SE formulácie môžu byť transformované do pevných dávkových foriem ako sú granule, adsorpciou na stužujúce excipienty ako je MCC, kopolyméry vinylpyrolidonu a vinylacetátu alebo maltodextrín. Takéto majú lepšiu stabilitu, zlepšenú compliance pacienta a zvýšenú biodostupnosť [21].

8.5.5. SEDDS pre perorálnu génovú terapiu

Novým prístupom je perorálne dodávanie génov pomocou SEDDS na liečenie lokálnych GI porúch a orálnu vakcináciu. Máme niekoľko GIT a systémových ochorení, u ktorých by pacienti mohli mať prospech z terapeutík na báze proteínov. Orálna génová terapia je účinnou alternatívou k perorálnemu podaniu proteínov. Poskytuje príležitosť na trvalú a lokalizovanú produkciu terapeutických proteínov v mieste ochorenia a na systémovú absorpciu exprimovaných proteínových terapeutík [72].

Vektorový systém by mal zaistiť bezpečné a efektívne dodanie plazmidovej DNA (pDNA) do cieľového tkaniva. Po ňom nasleduje bunková internalizácia a spracovanie. SEDDS sa považuje za sľubný prístup na orálnu génovú terapiu spomedzi nevírusových vektorov avšak zatiaľ je predmetom len mála štúdií [72].

Začlenenie pDNA do olejovej fázy nanoemulzie, ktorá sa vytvorí po zriedení SEDDS, by mohla poskytnúť ochranu pred enzymatickou degradáciou a zvýšiť ich bunkový príjem. Problémom je inkorporácia pDNA do olejovej fázy SEDDS kvôli svojej hydrofilicite. Negatívne nabité fosfátové skupiny DNA sa použili pre hydrofóbny iónový pár s kationovými lipidmi, aby zvýšili jej lipofilitu a tak uľahčili ich zavedenie do SEDDS [72].

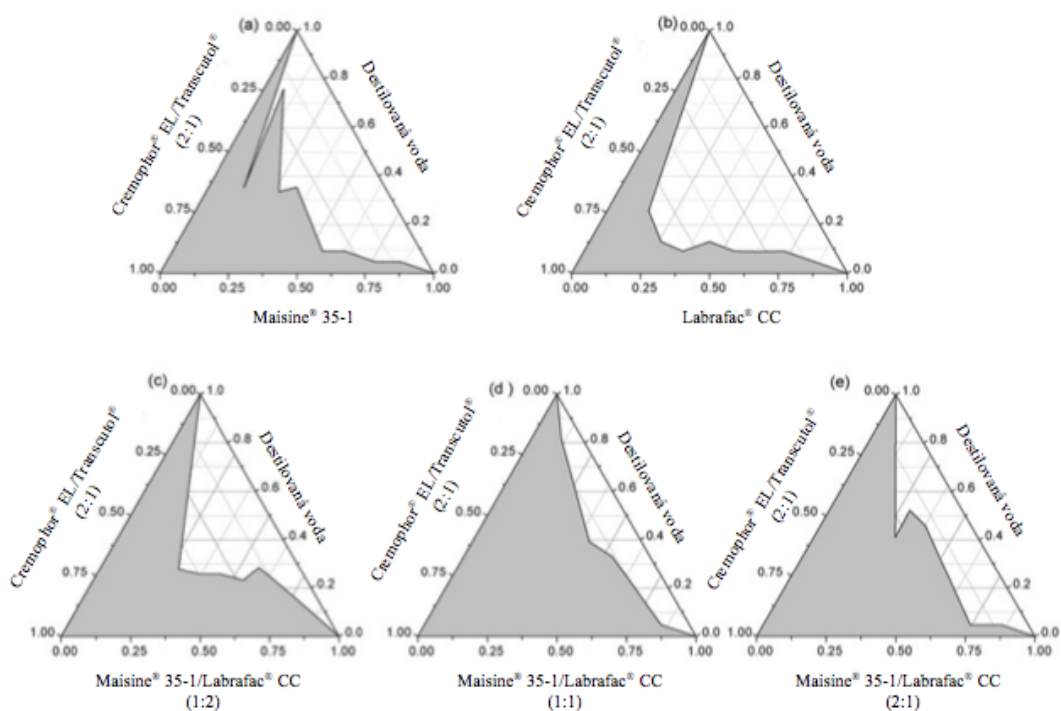
9. Charakterizácia SEDDS

Spôsobov, akými charakterizujeme SEDDS je hneď niekoľko. Primárnym prostriedkom na posúdenie samoemulgácie je vizuálne hodnotenie. Účinnosť samoemulgácie sa môže stanoviť na základe hodnotenia rýchlosti emulgácie a distribúcie veľkosti kvapôčok, ktorá určuje rýchlosť a rozsah uvoľňovania liečiva, ako aj absorpciu [2]. Merania zákalu sa môžu vykonať za účelom určenia rýchlosti dosiahnutej rovnováhy a reprodukovateľnosti tohto procesu [1,2].

9.1. Rovnovážny fázový diagram

Samoemulgácia je dynamický nerovnovážny proces, ktorý zahŕňa medzipovrchové javy. Informácie o vlastnej emulgácii sa dajú zistiť pomocou rovnovážneho fázového správania [18]. Rovnovážny fázový diagram sa konštruje pri vývoji SEDDS, kedy pomáha stanoviť optimálne koncentrácie rôznych excipientov, ktoré sú potrebné na získanie homogénnych prekoncentrátov so samoemulgačnými schopnosťami [31]. Zostrojenie rovnovážneho fázového diagramu umožňuje porovnanie rôznych surfaktantov a ich účinnosť s kosolventom alebo kosurfaktantom [1].

Ako príklad fázového diagramu je uvedený Obrázok 5, kde je znázornený fázový diagram systémov obsahujúcich Maisine[®] 35-1, Labrafac[®] CC ako olejovú fázu, Cremophor[®] EL ako surfaktant a Transcutol[®] P ako kosurfaktant v rôznych pomeroch [73].



Obrázok 5: Fazové diagramy formulácií zložených z rôznych olejov, Cremophor[®] EL a Transcutol[®] P disperzovaných s destilovanou vodou pri 37 °C. a) Maisine[®]35-1, b) Labrafac[®]CC, c) Maisine[®]35-1:Labrafac[®]CC (1:2), d) Maisine[®]35-1:Labrafac[®]CC (1:1), e) Maisine[®]35-1:Labrafac[®]CC (2:1). Šedá plocha je oblasť mikroemulzie [73].

9.2. Zeta potenciál

Ďalšou vlastnosťou je náboj kvapôčok, na ktorého identifikáciu sa používa meranie zeta potenciálu. Jedná sa o elektrokinetický potenciál, ktorý môže byť definovaný ako elektrický potenciál meraný na rozhraní vrstiev [74]. Zeta potenciál je možné vypočítať podľa Helmholtz-Smoluchowskej rovnice 2:

$$U = \frac{\varepsilon \zeta E_x}{\mu} \quad 2)$$

kde U je elektroforetická rýchlosť, ε je permitivita, ζ značí zeta potenciál, E_x je axiálne elektrické pole a μ je viskozita [74].

Zeta potenciál pomáha pri predpovedaní stability a miery flokulácie emulzií. Ak sa zeta potenciál zníži pod určitú hladinu, koloid bude agregovať kvôli príťažlivým silám. Vysoký zeta potenciál naopak znamená, že ide o stabilný systém [30]. Hodnota zeta potenciálu ako aj veľkosť kvapôčok sa môže merať pomocou rôznych techník ako je dynamický rozptyl svetla, statický rozptyl svetla či viacnásobný rozptyl svetla. Najčastejšie sa na jeho stanovenie používa prístroj Zetasizer, ktorý využíva na meranie zeta potenciálu technikou dynamického rozptylu svetla [4].

V bežných SEDDS je zeta potenciál negatívny kvôli prítomnosti voľných mastných kyselín [1,2,4]. Pokiaľ sa však začlení kationový lipid, ako je napríklad oleylamín v určitom koncentračnom rozsahu (1,0 až 3,0%), poskytnú kationové SEDDS [30]. Za účelom vytvoriť SEDDS s kladným zeta potenciálom bol študovaný tiež flip-flop koncept, kedy boli zavedené do jednej zlúčeniny fosfátová a aminoskupina. Prítomnosť oboch skupín by mala ľahko zmeniť hodnoty zeta potenciálu zo záporného na kladný. Molekula, ktorá vznikla kovalentným pripojením fosfotyrozínu k oktadecylamínu bola začlenená do SEDDS. Fosfátová skupina bude pravdepodobne migrovať smerom k povrchu SEDDS a indukovať negatívny zeta potenciál kvôli vysokej hustote náboja na fosfátovej skupine v porovnaní s aminoskupinou pri pH 7,5. Negatívny zeta potenciál systému by mal podporiť prechod nanonosičov cez negatívne nabitú mukózu, následnou enzymatickou elimináciou fosfátovej esterovej skupiny alkínovou fosfatázou a zmenou zeta potenciálu na pozitívny, by malo dochádzať k zachyteniu SEDDS na epitel a tým by mali poskytovať účinnejší bunkový príjem [75].

9.3. Veľkosť kvapôčok

Veľkosť kvapôčok je rozhodujúcim faktorom pri samoemulgácii, pretože určujú rýchlosť a rozsah akým sa bude liečivo uvoľňovať, a tiež aj stabilitu emulzie [1,2,17,18]. Veľkosť kvapiek je meraná dynamickými technikami rozptylu svetla, ktoré využívajú fluktuáciu intenzity rozptýleného svetla na meranie rýchlosti Brownovho pohybu [30]. Najviac využívanou metódou na stanovenie veľkosti kvapôčok emulzie je fotónová korelačná spektroskopia (PCS) [17,30].

9.4. Polarita kvapiek

Jedným z dôležitých faktorov je tiež polarita kvapiek emulzie, ktorá pomáha charakterizovať účinnosť emulgácie. Vplyv na polaritu olejových kvapôčok má HLB, dĺžka reťazca a stupeň nasýtenosti mastnej kyseliny, molekulová hmotnosť hydrofilnej časti a koncentrácia emulgátora [4].

Zvyčajne sa pomery pomocných látok ako olejov, surfaktantov, ko-surfaktantov a ko-solventov, a teda aj polarita celého systému, menia v snahe identifikovať samoemulgujúcu oblasť a/alebo vznik iných typov disperzií [4].

9.5. Meranie turbidity a stanovenie času emulgácie

Čas emulgácie je dôležitý parameter pre stanovenie účinnosti tvorby emulzie. SEDDS by sa mal za jemného miešania rýchlo a kompletne celý dispergovať vo vodnom prostredí [76]. Zákal identifikuje účinnosť samoemulzifikácie tým, že sa stanoví, či disperzia dosiahne rovnováhu rýchlo a v reprodukovateľnom čase [18]. Merania sú vykonávané na meračoch zákalu. Medzi najčastejšie používané patria Hach turbidimeter a Orbeco-Helle turbidimeter. Tie sú pripojené k disolučnému prístroju a každých 15 sekúnd sa kontroluje optická čírosť formulácie. Takto sa určí miera zákalu vytvorenej nano alebo mikroemulzie, a zároveň aj čas emulgácie. Zákal sa dá tiež pozorovať z hľadiska optickej čistoty spektroskopicky [1,18].

9.6. Termodynamická stabilita

Pre účinnosť formulácií založených na lipídoch je rozhodujúca fyzikálna stabilita. Účinnosť však môže byť nepriaznivo ovplyvnená precipitáciou liečiva v matrici excipientu. Pokiaľ nie je fyzikálna stabilita dostačujúca, môže dôjsť k fázovej separácii excipientov, čo môže ovplyvniť tiež vizuálny vzhľad formulácie. Tak isto inkompatibilita medzi formuláciou a želatínovou tobolkou môže viesť ku zvýšeniu krehkosti či deformácii tobolky, ba dokonca k oneskorenému rozpadu či neúplnému uvoľneniu liečiva [12,16,30].

Stabilitu môžeme hodnotiť pomocou skladovacej teploty. Vyhodnocuje sa vizuálnou kontrolou systému v rôznych časových intervaloch. SEDDS sa zriedi s čistenou

vodou a stabilita formulácie sa kontroluje pri troch rôznych teplotných rozsahoch. V chladničke pri 2-8°C, pri izbovej teplote a pri zvýšenej teplote 40 °C[77,78].

Ďalšou metódou môže byť centrifugácia. Formulácie sa odstredujú v cykloch medzi 21°C a 25°C pri 3500 otáčkach za minútu po dobu 30 minút. Následne sú skladované pri každej teplote najmenej 48 hodín. Formulácie, pri ktorých nie je viditeľná fázová separácia podstupujú záťažový test mrazom, kedy sú vystavené najmenej trom cyklom zmrazenia na 2 až 3 dni pri -20 °C [12,16].

9.7. Skúška dispergovateľnosti

Efekt samoemulgácie perorálnych nano či mikroemulzií sa hodnotí pomocou štandardného disolučného zariadenia USP2 [16].

Mililiter z každej formulácie je pridaný k 500 ml vody, ktorá má teplotu $37,0 \pm 0,5$ °C. Štandardná disolučná lopatka, ktorá je z nerezovej ocele sa otáča pri 50 otáčkach za minútu, čím je dosiahnuté jemné miešanie. Dispergovateľnosť formulácie *in vitro* sa hodnotí vizuálne následovne [16]:

- Stupeň A: Rýchlo sa formulujúca nanoemulzia (do 1 minúty) s čistým alebo modravým vzhľadom
- Stupeň B: Rýchlo sa formulujúca, menej čistá emulzia s modrobielým vzhľadom
- Stupeň C: Jemná mliečna emulzia tvoriaca sa do 2 minút
- Stupeň D: kalná, šedobiela emulzia s olejovitým vzhľadom, pomaly sa tvoriaca (dlhšie ako 2 minúty)
- Stupeň E: Formulácia vykazuje slabú až minimálnu emulgáciu s veľkými olejovými guľôčkami prítomnými na povrchu.

9.8. Stanovenie viskozity

Ako už bolo spomínané, SEDDS sa vo všeobecnosti plnia do mäkkých či tvrdých želatínových tobliiek, a preto by nemali byť príliš viskózne. Reologické vlastnosti sa

hodnotia pomocou rôznych viskozimetrov, príkladom často používaného môže byť Brookfieldov viskozimeter. Stanovenie viskozity mimo iné potvrdzuje, či ide o systém o/v alebo v/o. Ak vykazuje formulácia nízku viskozitu ide o systém o/v, naopak pri vysokej viskozite ide o systém v/o [30].

Záver

Samoemulgujúce systémy sú izotropné zmesi oleja či iného lipidu, surfaktantu, prípadne hydrofilných rozpúšťadiel, kosolventov a kosurfaktantov, ktoré spontánne emulgujú a vytvarajú emulzie o/v. Ku spontánnej emulgácii dochádza už pri jemnom miešaní a nariedení vo vodnom médiu (gastrointestinálnych tekutinách). Zvyčajne sú klasifikované ako kvapalné, polotuhé a pevné formulácie, v závislosti na tom, v akom skupenstve se vyskytujú pri izbovej teplote.

Hlavnou výhodou SEDDS je zvýšenie biodostupnosti lipofilných liečiv po perorálnom podaní, kedy selektívne miera na špecifické absorpčné miesto v GIT. SEDDS môže ponúknuť zlepšenie absorpcie lipofilných liekových zlúčenín, ktoré vykazujú nízku rýchlosť rozpúšťania a obmedzenú absorpciu. S ohľadom na stále sa zvyšujúci počet lipofilných liečiv s nedostačujúcou rozpustnosťou vo vode je možné očakávať, že lipidické formulácie a predovšetkým SEDDS budú hrať stále významnejšiu úlohu pri formulácii týchto problematických liečiv.

Literatúra

1. KOHLI, K., CHOPRA, S., DHAR, D., ARORA, S., ROOP, K. Self – emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability. *Drug Discovery today*, Vol 15(21/22),2010. ISSN: 1359-6446. s. 958-965. doi:10.1016/j.drudis.2010.08.007
2. GURSOY, R.N., BENITA,S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine&Pharmacotherapy*, Vol 58, 2004. s. 173-182. doi:10.1016/j.biopha.2004.02.001
3. KAWABATA, Y., WADA, K., NAKATANI, M., YAMADA, S., ONOUE, S. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 420, 2011. ISSN: 0378-5173. s. 1-10. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.08.032
4. SINGH, B., BANDOPADHYAY, S., KAPIL, R., SINGH, R., KATARE, O.P. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): formulation development, characterization, and applications. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, Vol 26(5), 2009. ISSN: 0743-4863/09. s. 427-521
5. POUTON, C.W. Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and ‘self-microemulsifying’ drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 11 (Suppl. 2), 2000. ISSN: 0928-0987. s. 93–S98
6. POUTON, C.W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 29, 2006. ISSN: 0928-0987. s. 278–287. doi:10.1016/j.ejps.2006.04.016
7. SARPAL, K., PAWAR, Y.B., BANSAL, A.K. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: A Strategy to Impove Oral Bioavailability. *Current Research & Information on Pharmaceuticals Sciences*, Vol 11(3), 2010. s. 42-49

8. POUTON, C.W., PORTER, C.J. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol 60(6), 2008. ISSN: 1872-8294. s. 625–637
9. ARSLAN, Ş.A., TIRNAKSIZ, F. Self-emulsifying Drug Delivery Systems. *Fabad Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 38(1), 2013. s. 55-64
10. KALEPU, S., MANTHINA, M., PADAVALA, V. Oral lipid-based drug delivery systems – an overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, Vol 3(6), 2013. ISSN: 2211-3835. s. 361-372
11. VASCONCELOS, T., MARQUES, S., SARMENTO, B. Measuring the emulsification dynamics and stability of self-emulsifying drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol 123, 2018. ISSN: 0939-6411. s. 1-8
12. PAL, V.K. Self emulsifying drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical Research and Opinion*, Vol 1(3), 2011, ISSN: 2249-1953. s.80-84
13. GRIESSER, J., HETÉNYI, G., KADAS, H., DEMARNE, F., JANNIN, V., BERNKOP-SCHNÜRCH, A.: Self-emulsifying peptide drug delivery systems: How to make them highly mucous permeating. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 538, 2018. ISSN: 0378-5173. s. 159-166
14. TANG, J.L., SUN, J., HE, Z.G. Self emulsifying drug delivery systems: strategy for improving oral delivery of poorly soluble drugs. *Current Drug Therapy*, Vol 2, 2007. ISSN: 1574-8855/07. s. 85–93
15. ZHAO, K., YUAN, Y., WANG, H., LI, P., BAO, Z., LI, Y. Preparation and evaluation of valsartan by a novel semisolid self-microemulsifying delivery system using Gelucire® 44/14. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol 42(10), 2016. s. 1545-1552. doi:10.3109/03639045.2016.1151034
16. DEY, S., JHA, S.K., MALAKAR, J., GANGOPADHYAY, A. Improvement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs through Self Emulsifying Drug Delivery System. *Journal of PharmaSciTech*, Vol 1(2), 2012. s. 6-11
17. SHAH, N.H., CARVAJAL, M.T., PATEL, C.I., INFELD, M.H., MALICK, A.W. Self emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized

- glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 106, 1994. ISSN: 0378-5173. s. 15–23
18. MAHAPATRA, A.K., MURTHY, P.N., SWADEEP, B., SWAIN, R.P. Self-Emulsifying Drug Delivery System (SEDDS): An Update from Formulation Development to Therapeutic Strategies. *International Journal of PharmTech Research*, Vol6(2), 2014. s. 546-568
 19. DOKANIA, S., JOSHI, A.K. Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) – challenges and road ahead. *Drug Delivery*, Vol 2(6),2015, ISSN: 1071-7544. s. 675-690. doi:10.3109/10717544.2014.896059
 20. ZANCHETTA, B., CHAUD, M.V., SANTANA, M.H.A. Self –Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) in Pharmaceutical Development. *Journal of Advanced Chemical Engineering*, Vol 5(3), 2015. ISSN: 2090-4568. s. 1-7. doi:10.4172/2090-4568.1000130
 21. SINGH, B., BEG, S., KHURANA, R.K., SANDHU, P.S., KAUR, R., KATARE, O.P. Recent Advances in Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS). *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, Vol 31(2), 2014. ISSN: 0743-4863. s. 121-185.
 22. QI, X., WANG, L., ZHU, J., HU, Z., ZHANG, J. Self-double-emulsifying drug delivery system (SDEDDS): A new way for oral delivery of drugs with high solubility and low permeability. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 409(1-2), May 16, 2011. ISSN: 0378-5173. s. 245-251. doi:10.1016/j.ijpharm.2011.02.047
 23. XU, S., DAI, W.G. Drug precipitation inhibitors in supersaturable formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 453(1), Aug 30, 2013. ISSN: 0378-5173. s. 36-43. doi:10.1016/J.ijpharm.2013.05.013.
 24. WARREN, D.B., BENAMEUR, H., PORTER, C.J.H., POUTON, C.W. Using polymeric precipitation inhibitor to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: A mechanistic basis for utility. *Journal of Drug Targeting*, Vol 18(10), 2010. ISSN: 1029-2330. s. 704-731. doi:10.3109/1061186X.2010.525652
 25. THOMAS, N., HOLM, R., GARMER, M., KARLSSON, J.J., MÜLLERTZ,

- A., RADES, T. Supersaturated self-nanoemulsifying drug delivery systems (super-SNEDDS) enhance the bioavailability of the poorly water-soluble drug simvastatin in dogs. *The AAPS Journal*, Vol 15(1), 2013. ISSN: 1550-7416. s. 219–227
26. WEI, Y., YE, X., SHANG, X., PENG, X., BAO Q., LIU, M., GUO, M., LI, F. Enhanced oral bioavailability of silybin by a supersaturatable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS). *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Vol 396,2012. ISSN: 0927-7757. s. 22–28. doi:10.1016/j.colsurfa.2011.12.025
27. NAN, Z., LIJUN, G., TAO, W., DONGQIN, Q.. Evaluation of carbamazepine (CBZ) supersaturatable self-microemulsifying (S-SMEDDS) formulation *In-vitro* and *In-vivo*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, Vol 11(1), 2012. ISSN: 1735-0328. s. 257– 264
28. MUKHERJEE, T., PLAKOGIANNIS, F.M. Development and oral bioavailability assessment of a supersaturated self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of albendazole. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Vol 62(9), 2010. s. 1112–1120
29. SHUKLA, R., FAITH, CH. CH., SRIVASTAVA, R. Review on Self Emulsifying Drug Delivery System for Delivery of Drugs. *Modern Applications in Pharmacy & Pharmacology*. Vol 1(5), 2018. ISSN: 2637-7756. s. 1-6. doi:10.31031/MAPP.2018.01.000524
30. SINGH, A., SINGH, V., JUYAL, D., RAWAT, G. Self emulsifying system. *Asia Journal of Pharmaceutics*, January-March 2015, s. 13-18. doi:10.4103/0973-8398.150031
31. THAKARE, P., MOGAL, V., BORASE, P., DUSANE, J., KSHIRSAGAR, S. A review on self-emulsified drug delivery system. *Pharmaceutical and Biological Evaluations*, Vol 3(2), 2016. ISSN: 2394-0859. s. 140-153
32. NARDIN, I., KÖLLNER, S. Successful development of oral SEDDS: screening of excipients from the industrial point of view. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol 136-137, November/December 2018, ISSN:1872-8294. s. 1-13 <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.10.014>
33. ČREPŃJAK, K., ZVONAR, A., GAŠPERLIN, M., VREČER, F. Lipid-

- based systems as a promising approach for enhancing bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Acta Pharm*, Vol 63, 2013. s. 427-445. DOI: 10.2478/acph-2013-0040
34. RAJESHWAR, V., SHRIVASTAVA, B. Self emulsifying drug delivery system (SEDDS): A conventional and alternative approach to improve oral bioavailability. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, Vol. 9(8), 2018. s. 3114-3127. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.9(8).3114-27
 35. PRAJAPATI, H.N., DALRYMPLE, D., SERAJUDDIN, A.T. A comparative evaluation of mono-, di- and triglyceride of medium chain fatty acids by lipid/surfactant/water phase diagram, solubility determination and dispersion testing for application in pharmaceutical dosage form development. *Pharmaceutical Research*, Vol 29, 2012. s. 285–305. doi: 10.1007/s11095-011-0541-3
 36. KIM, H.J., YOON, K.A., HAHN, M., PARK, E.S., CHI, S.C. Preparation and in vitro evaluation of self-microemulsifying drug delivery systems containing idebenone. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol 26(6), 2000. ISSN: 1520-5762. s. 523–529
 37. MIDHA, K., NAGPAL, M., AGGARWAL, G., SINGH, T.G. Development of Dispersible Self-microemulsifying Tablet of Atorvastatin. *Pharmaceutical Methods*, Vol 6(1), jan-jun 2015. s. 9-25. doi:10.5530/phm.2015.6.2
 38. TALELE, A.G., GUDSOORKAR, V.R. Novel approaches for solidification of SMEDDS. *Journal of Pharmaceutical and BioSciences*, Vol 4, 2016. ISSN: 2321-0125. s. 22-33
 39. TANG, B., CHENG, G., GU, J., XU, C. Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. *Drug Discovery Today*, Vol 13(13/14), July 2008, ISSN: 1359-6446. s. 606-612
 40. MANDIĆ, J., ZVONAR POBIRK, A., VREČER, F., GAŠPERLIN, M. Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective. *International Journal of*

- Pharmaceutics*, Vol 533, 2017. ISSN: 0378-5173. s. 335-345
41. SCHWARZ, J., WEISSPAPIR, M., inventor. Solid pharmaceutical composition for enhanced delivery of Co-enzyme Q10 and ubiquinones. *United States patent* US 2009/0060993. 2009 Mar 5.
 42. PASSERINI, N., ALBERTINI, B., PERISSUTI, B., RODRIGUEZ, L. Evaluation of melt granulation and ultrasonic spray congealing as techniques to enhance the dissolution of praziquantel. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 318(1-2), August 2006. ISSN: 0378-5173. s. 92–102
 43. GONCALVES, A., NIKMARAM, N., ROOHINEJAD, S., ESTEVINHO, B., ROCHA, F., GREINER, R., MCCLEMENTS, D. Production, properties, and applications of solid self-emulsifying delivery systems (S-SEDS) in the food and pharmaceutical industries. *Colloids and Surfaces A*, Vol 538, 2018. ISSN: 0927-7757. s. 108-126
 44. VEKATESAN, N., YOSHIMITSU, J., ITO, Y., SHIBATA, N., TAKADA, K. Liquid filled nanoparticles as a drug delivery tool for protein therapeutics. *Biomaterials*, Vol 26, 2005. ISSN: 0142-9612. s. 7154–7163
 45. JANNIN, V., MUSAKHANIAN, J., MARCHAUD, D. Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol 60(6), 2008. ISSN:1872-8294. s. 734–746
 46. TAHA, E.I., AL-SUWAYEH, S.A., EL-BADRY, M. Bioavailability study of indomethacin self-nanoemulsifying oral formulation in rats. *Australian Journal of Basic Applied Sciences*, Vol 3(3), 2009. ISSN: 1991-8178. s. 2944- 2948
 47. IOSIO, T., VOINOVICH, D., PERISSUTTI, B., SERDOZ, F., HASA, D., GRABNAR, I., DALL'ACQUA, S., ZARA, G.P., MUNTONI, E., PINTO, J.F. Oral bioavailability of silymarin phytocomplex formulated as self-emulsifying pellets. *Phytomedicine*, Vol 18, 2011. ISSN: 0944-7113. s. 505-512
 48. UPPUGALLA, S.R., RATHNANAND, M., SRINIVAS, P., DEEPAK, K., KUMAR, A., PRIYA, S. Self-emulsifying systems of aceclofenac by extrusion/spheronization: formulation and evaluation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, Vol 3(2), 2011. ISSN: 0975-7384. s. 280-

49. KALLAKUNTA, V.R., BANDARI, S., JUKANTI, R., VEERAREDDY, P.R. Oral self emulsifying powder of lercanidipine hydrochloride: formulation and evaluation. *Powder Technology*, Vol 221, 2012. ISSN: 0032-5910. s. 375–82
50. PATIL, P.R., PRAVEEN, S., SHOBHA RANI, R.H., PARADKAR, A.R. Bioavailability assessment of ketoprofen incorporated in gelled self-emulsifying formulation: a technical note. *AAPS PharmSciTech*, Vol 6(1), 2005. s.E9–E13, doi: 10.1208/pt060104
51. NEKKANTI, V., KARATGI, P., PRABHU, R., PILLAI, R. Solid self-microemulsifying formulation for candesartan cilexetil. *AAPS PharmSciTech*, Vol 11(1), 2010. s. 9–17, doi: 10.1208/s12249-009-9347-6
52. DIXIT, R.P., NAGARSENKER, M.S. Self-nanoemulsifying granules of ezetimibe: design, optimization and evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 35(3), 2008. ISSN: 0928-0987. s. 183-192
53. BEG, S., SWAIN, S., SINGH, H.P., PATRA, CH.N., RAO, M.E. Development, optimization, and characterization of solid self-nanoemulsifying drug delivery systems of valsartan using porous carriers. *AAPS PharmSciTech*, Vol 13(4), 2012. s. 1416–1427, doi: 10.1208/s12249-012-9865-5
54. YU, A.H., ZHAI, G.X., CUI, J., LIU, H. Preparation of puerarin solid self-microemulsion. *Zhong Yao Cai*, Vol 29(8), 2006. s. 834-838
55. NAZZAL, S., KHAN, M.A. Controlled release of a self-emulsifying formulation from a tablet dosage form: stability assessment and optimization of some processing parameters. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 315(1-2), 2006. ISSN: 0378-5173. s.110-121
56. MAHMOUD, E.A., BENDAS, E.R., MOHAMED, M.I. Preparation and evaluation of self-nanoemulsifying tablets of carvedilol. *AAPS PharmSciTech*, Vol 10(1), 2009. s. 183–92, doi: 10,1208/s12249-009-9192-7

57. YAN, Y.D., KIM, J.A., KWAK, M.K., YOO, B.K., YONG, C.S., CHOI, H.G. Enhanced oral bioavailability of curcumin via a solid lipid-based self-emulsifying drug delivery system using a spray-drying technique. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, Vol 34(8), 2011. ISSN: 1347-5215. s.1179–86
58. SHANMUGAM, S., BASKARAN, R., MALAKRISHNAN, P., THAPA, P., YONG, C.S., YOO, B.K. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) containing phosphatidylcholine for enhanced bioavailability of highly lipophilic bioactive carotenoid lutein. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol 79(2), 2011. ISSN: 0939-6411. s. 250–257
59. KIM, G.G., POUDEL, B.K., MARASINI, N., LEE, D.W., HIEP, T.T., YANG, K.Y., KIM, J.O., YONG, C.S., CHOI, H.G. Enhancement of oral bioavailability of fenofibrate by solid self-microemulsifying drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol 39(9), 2013. ISSN: 1520-5762. s. 1431–1438
60. HOMAR, M., DREU, R., KERK, J., GAŠPERLIN, M. Preparation and evaluation of celecoxib-loaded microcapsules with self-microemulsifying core. *Journal of Microencapsulation*, Vol 26(6), 2009. ISSN:1464-5246. s. 479–484
61. PATIL, P., PARADKAR, A. Porous polystyrene beads as carriers for self-emulsifying system containing loratadine. *AAPS PharmSciTech*, Vol 7(1), 2006. s. E199-E205, doi: 10.1208/pt070128
62. AAGARWAL, V., NAZZAL, S. inventor; Cima Labs Inc., assignee. Dosage forms for weakly ionizable compounds. *World patent* WO 2010/030667. 2010 Mar 18
63. HERSLOF, B., HANSSON, H., TINGVALL, P., inventor; Galenica Technology, assignee. Pharmaceutical dosage forms comprising a lipid phase. *World patent* WO 2006/115463. 2006 Apr 27.
64. CHAE, G.S., LEE, J.S., KIM, S.H., SEO, K.S., KIM, M.S., LEE, H.B., KHANG, G. Enhancement of the stability of BCNU using self-emulsifying drug delivery systems (SEDSS) and *in vitro* antitumor

- activity of self-emulsified BCNU-loaded PLGA wafer. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 301(1-2), 2005. ISSN: 0378-5173. s. 6–14
65. EL MAGHRABY, G.M. Self-microemulsifying and microemulsion systems for transdermal delivery of indomethacin: Effect of phase transition. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, Vol 75(2), 2010. ISSN:0927-7765. s. 595-600
66. CZAJKOSKA-KOSNIK, A., SZNITOWSKA, M. Solubility of ocular therapeutic agents in self-emulsifying oils. I. Self-emulsifying oils for ocular drug delivery: solubility of indomethacin, aciclovir and hydrocortisone. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, Vol 66(6) 2009. ISSN: 0001-6837. s. 709-713
67. LO, J.T., CHEN, B.H., LEE, T.M., HAN, J., LI, J.L. Self-emulsifying O/W formulations of paclitaxel prepared from mixed nonionic surfactants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol 99(5), 2010. ISSN: 0022-3549. s. 2320–2332
68. TAKADA, K., MURAKAMI, M., inventor; Amato Pharmaceutical Products Ltd., assignee. Glycyrrhizin pre- parations for transmucosal absorption. *United States patent* US 6890547. 2000 Jul 13.
69. KIM, J.Y., KU, Y.S. Enhanced absorption of indomethacin after oral or rectal administration of a self-emulsifying system containing indomethacin to rats. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 194(1), 2000. ISSN: 0378-5173. s. 81-89
70. KRISHNA, G., SHETH, B.B. A novel self emulsifying parenteral drug delivery system. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Vol 53(4), 1999. ISSN: 1948-2124. s. 168–76
71. CUI, J., YU, B., ZHAO, Y., ZHU, W., LI, H., LOU, H., ZHAI, G. Enhancement of oral absorption of curcumin by self-microemulsifying drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 371(1-2), 2009. ISSN: 0378-5173. s. 148–155
72. ABOULFOTOUH, K., ALLAM, A., EL-BADRY, M., EL-SAYED, A. Role of self-emulsifying drug delivery systems in optimizing in the oral delivery of hydrophilic macromolecules and reducing interindividual

- variability. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol 167, 2018. ISSN:0927-7765. s. 82-92
73. ZHANG, P., LIU, Y., FENG, N., XU, J. Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system of oridonin. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 355, 2008. ISSN: 0378-5173. s. 269-276
74. UJHELYI, Z., VECSENYÉS, M., FEHÉR, P., KÓSA, D., ARANY, P., NEMES, D., SINKA, D., VASVÁRI, G., FENYVESI, F., VÁRADI, J., BÁCSKAY, I. Physico-chemical characterization of self-emulsifying drug delivery systems. *Drug Discovery Today: Technologies. Physicochemical characterization in drug discovery*, Vol 27, 2018. ISSN: 1740-6749. s. 81-86
75. SALIMI, E., LE-VINH, B., ZAHIR-JOUZDANI, F., MATUSZCZAK, B., GHAEI, A., BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Self-emulsifying drug delivery systems changing their zeta potential via a flip-flop mechanism. *International Journal of Pharmaceutics*, Vol 550, 2018. ISSN: 0378-5173. s. 200-206
76. KHAN, F., ISLAM, M.S., RONI, M.A., JALIL, R. Systematic Development of Self-Emulsifying Drug Delivery Systems of Atorvastatin with Improved Bioavailability Potential. *Scientia Pharmaceutica*, Vol 80, 2012. s. 1027-1043. doi: 10.3797/scipharm.1201-06
77. SHARMA, V.K., KOKA, A., YADAV, J., SHRMA, A.K., KESERVANI, R.K. Self-micro Emulsifying Drug Delivery Systems: A strategy to Improve Oral Bioavailability. *Ars Pharmaceutica*, Vol 57(3), 2016. ISSN: s. 97-109
78. PRAJAPATI, B.G., PATEL, H., RAO, S. Solid self-emulsifying drug delivery system of Furosemide. *E-Journal of Science & Technology*. Dostupné z: http://e-jst.teiath.gr/issues/issue_50/Prajapati_50.pdf