

САМОЕМУЛГИРАЩИ СЕ ЛЕКАРСТВОДОСТАВЯЩИ СИСТЕМИ КАТО ПОДХОД ЗА ПОДОБРЯВАНЕ НА ОРАЛНАТА БИОНАЛИЧНОСТ НА ЛЕКАРСТВАТА

Ивайло Пехливанов¹, Йоана Сотирова¹, Мария Дангова², Величка Андонова¹

¹Катедра по фармацевтични технологии, Факултет по фармация,
Медицински университет – Варна

²Учебен сектор „Помощник-фармацевт“, Медицински колеж,
Медицински университет – Варна

SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEMS AS AN APPROACH TO IMPROVED ORAL BIOAVAILABILITY OF DRUGS

Ivaylo Pehlivanov¹, Yoana Sotirova¹, Mariya Dangova², Velichka Andonova¹

¹Department of Pharmaceutical Technologies, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna

²TS Assistant Pharmacist, Medical College, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Пероралният път на въвеждане на лекарствата е най-приложим и ефективен, като за него са характерни висока терапевтична ефективност, нисък производствен разход и много добър прием от страна на пациента. Лекарствата трябва да преминат през етапи на разтваряне и преодоляване на биологични мембрани, преди да постъпят в кръвообращението. Въпреки това за повечето от тях са характерни ниска разтворимост и/или проникваемост в условията на стомашно-чревния тракт. Тези недостатъци могат да бъдат преодоляни чрез различни технологични подходи като микронизация, образуване на соли и комплекси, твърди дисперсии, използване на мукоадхезивни полимери, както и липидни лекарстводоставящи системи, към които спадат и самоемулгиращите системи (СЕЛДС).

През последните години СЕЛДС са един от най-популярните подходи за повишаване на оралната бионаличност, тъй като имат потенциал за редуциране на приложената доза и предпазване на нестабилните лекарства от агресивните условия в стомашно-чревния тракт.

В зависимост от начина на приготвяне и състава си СЕЛДС могат да подобрят недостатъците на лекарства, спадащи към II, III и IV клас на биофармацевтичната класификационна система. В зависимост от вида на образу-

ABSTRACT

The oral route of drug administration is the most effective and the most widely applicable, as it is characterized by high therapeutic efficiency, a low production cost, and very good patient acceptance. Before a drug enters the bloodstream, it must go through stages of dissolution and overcome biological membranes. However, most drugs are characterized by low solubility and/or permeability in the gastrointestinal tract environment. These disadvantages can be overcome by various technological approaches, such as micronization, the formation of salts and complexes, solid dispersions, the use of mucoadhesive polymers, as well as lipid-based drug delivery systems such as the self-emulsifying systems (SEDDS). In recent years, SEDDS have been one of the most popular approaches to increasing oral bioavailability, as they have the potential to reduce the administered dose and protect unstable drugs from the aggressive conditions in the gastrointestinal tract.

Depending on their preparation and composition, SEDDS can improve the deficiencies of drugs belonging to biopharmaceutical classes II to IV. Furthermore, depending on the type of dispersion formed, they can be classified into micro-SEDDS, nano-SEDDS, o/w-SEDDS, and w/o/w-SEDDS.

Keywords: SEDDS, lipids, absorption, microemulsion, nanoemulsion

ваната дисперсия могат да се класифицират на микро-СЕЛДС, нано-СЕЛДС, м/в-СЕЛДС и в/м/в-СЕЛДС.

Целта на настоящия обзор е да обобщи технологичните особености, характеристики и механизми, чрез които СЕЛДС подобряват оралната бионаличност.

Ключови думи: СЕЛДС, липиди, ПАВ, абсорбция, микроемулсия, наноемулсия

ВЪВЕДЕНИЕ

Двата най-използвани пътя за въвеждане на лекарствата са оралният и интравенозният. Интравенозният път на въвеждане е най-ефективен, тъй като осигурява 100% бионаличност на ЛВ в кръвообращението. Интравенозният път обаче има редица недостатъци: често е необходима хоспитализация, обучен персонал за правилно и безопасно приложение, използване на стерилни медицински изделия, предизвиква неудобство и болка за пациентите. По тези причини оралният път на въвеждане на лекарствата е предпочитан. Той предлага и други предимства като безопасност (19), удобство (43), минимално усилие (13), както и е по-предпочитан от страна на пациентите (17). Въпреки това много ЛВ трудно се разработват в перорални лекарствени форми поради тяхната ниска разтворимост, нисък пермеабилитет на клетъчните мембрани към тях (29), лоша бионаличност, забавено начало на действие, висока интра/интер индивидуална вариабилност (33) и липса на дозова линейност (29). Параметри като разтворимост във вода и скорост на разтваряне влияят върху оралната бионаличност на ЛВ. Чувствителността към механизми на ефлукс, метаболизъм при първо преминаване и системен метаболизъм са аспекти, които също трябва да се вземат предвид (15).

Въпреки значителните усилия за „проектиране“ на приемливи физикохимични свойства (включително разтворимост във вода) по време на началната оптимизация на лекарствените молекули приблизително 40% от наложените на пазара в момента лекарства и най-актуалните кандидати за разработване остават слабо разтворими във вода (14). От друга страна, характерната за други лекарства висока разтворимост във вода често е причина за затрудненото преодоляване на биологичните мембрани, което е и лимитиращ етап за тяхната абсорбция (37).

Някои от използваните конвенционални техники за преодоляване на проблеми, свързани с разтворимостта, включват: соли форми, твърди дисперсии, използване на съразтворители, микронизация, промяна на диелектричната константа на разтворителя, аморфни форми, химическа модификация на лекарството, използване на повърхностно активни вещества (ПАВ), промяна на рН на разтворителя, използване на хидрати или солвати, използване на разтворими пролекарства, циклодекстринови комплекси, използване на инхибитори на утаяване (17). Традиционните подходи имат много ограничения като например образуването на соли на неразтворими лекарства, често използван подход, но не винаги е постижимо и практично. Пригответе соли могат да се конвертират в основното вещество в условията на стомашно-чревния тракт, т.е. да се формират отново слаби киселини и основи и така да преципитират (3). Вследствие се разработват нови техники за преодоляване на проблемите, свързани с конвенционалните подходи. Те включват системи за формулиране на основата на липиди, мицеларни системи, технологии с порести микрочастици и наночастици, разработени чрез използване на различни полимери (3). През последните 10 години липидите привличат вниманието като подходящи носители за модифициране на характеристиките на разтворимост и пропускливост на лекарствата и все повече расте тяхното приложение (21).

Настоящият преглед се фокусира върху механизма на абсорбция на лекарства от липидно базирани системи, *in vitro* оценка на самоемулгирането, преглед на микро- и нано-СЕЛДС, тяхното формулиране, както и биофармацевтичното им значение.

Биофармацевтична класификационна система

През 1995г. Amidon и съавтори (3) въвеждат биофармацевтичната класификационна система (BCS), с цел да се редуцира необходимостта от *in*

in vivo изследвания за биоеквивалентност, като се използват по-широко *in vitro* тестове за разтваряне като заместител на *in vivo* изследванията. Принципите на BCS могат да се прилагат за одобрение на нови лекарствени молекули, както и за промени в производствените мащаби след одобрение за производство на лекарства.

BCS представлява научна рамка за категоризиране на лекарствените вещества, основавайки се на тяхната разтворимост и способността им да преодоляват клетъчните мембрани в комбинация с *in vitro* характеристики като скорост на разтваряне например. За категоризирането се вземат под внимание три основни фактора: разтворимост, интестинален пермеабилитет (способност да бъдат абсорбирани от интестиналния епител) и скорост на разтваряне (25). Според BCS лекарствените вещества могат да бъдат категоризирани в четири основни групи или класове, показани в табл. 1.

Табл. 1. Очаквания за *in vitro-in vivo* корелация на основата на BCS (10,20)

Клас	Разтворимост/ Пермеабилитет	Скорост определящ етап на абсорбцията	<i>In vitro-in vivo</i> корелация
Клас I	Голяма/Висок	Стомашен транзит	Корелация се очаква, ако скоростта на разтваряне е по-бавна от скоростта на изпразване на стомаха. В противен случай корелацията е ограничена или никаква
Клас II	Малка/Висок	Разтваряне	Корелация се очаква, ако скоростта на разтваряне <i>in vitro</i> е подобна на скоростта на разтваряне <i>in vivo</i> , освен ако дозата не е много висока
Клас III	Голяма/Нисък	Преодоляване на биологичните мембрани	Абсорбцията е определяща. Ограничена или никаква корелация с разтварянето на лекарството
Клас IV	Малка/Нисък	Различно за всяко вещество	Очаква се ограничена или никаква корелация

Класификационна система на липидните състави

Routon (30) през 2000 г. предлага класификация на липидно базираните лекарстводоставящи системи (ЛБЛДС) в четири категории, която той актуализира през 2006 г. (31). В съответствие със свойствата на дадено ЛВ то ще бъде класифицирано според BCS. Когато е необходимо подобряване на бионаличността на дадено ЛВ и се избере да бъде включено в ЛБЛДС, в съответствие с избора на вида и количествата на помощни вещества (ПВ), един от типове описани от Routon я охарактеризира най-добре (табл. 2). Класификацията е направена на базата на вида и количествата на ПВ, поведението на системата при разреждане във водна среда, смилане в стомаш-

но-чревния тракт (СЧТ), възможност да се предотврати преципитацията на ЛВ.

За успешното формулиране на СЕЛДС състави би следвало да се вземат предвид свойствата на ЛВ при избор на ПВ.

Механизми на абсорбция на лекарствата, включени в липидни лекарстводоставящи системи

В последните години липидите представляват обект на засилен интерес като носители на слабо разтворими във вода лекарства. Разработването на нови липиди с приемлив профил по отношение на регулации и безопасност доведе до разработването на нови ЛБЛДС. Те увеличават солубилизацията и бионаличността, но за успешното им реализиране трябва да се вземат предвид различни фактори, от които зависи лекарствената резорбция (като размери на капките, степен на емулгиране, скорост на диспергиране и преципитиране на ЛВ след диспергиране).

Тези системи увеличават резорбцията на ЛВ (BCS клас II) от СЧТ чрез ускоряване на процесите на солубилизация, улесняват формирането на солубилизираната фаза чрез редукция на размерите до молекулно ниво, допринасят за получаването на разтвор в твърдо състояние вътре в носителя. Променят лекарствената абсорбция, ефлукс и разположение посредством промяна на ентероцитно базирания транспорт и увеличават лекарствения транспорт до системното кръвообращение посредством лимфатичната система (23). По отношение на силно хидрофилните лекарства (BCS клас III) СЕЛДС, самоемулгиращи се до емулсии в/м/в, имат потенциала да увеличат проникваемостта им поради образуването на обвивка от липид и емулгатор (38).

Табл. 2. Класификационна система на липидните състави (30)

ЛВ в състав	Съдържание в състава (% г/г)				
	ТИП I	ТИП II	ТИП III A	ТИП III B	ТИП IV
Масла: триглицериди или смесени моно- и диглицериди	100	40-80	40-80	<20	-
ПАВ (ХЛР < 12)	-	20-60	-	-	0-20
ПАВ (ХЛР > 12)	-	-	20-40	20-50	30-80
Хидрофилен ко-солвент (PEG, PG, Transcutol)	-	-	0-40	20-50	0-50
Размер на частиците при диспергиране (nm)	Груба емулсия	100-250	100-250	50-100	<50
Значение при диспергиране във водна среда	Ограничено	Разтворителната способност е непроменена	Известна загуба на разтворителна способност	Значителна фазова промяна и потенциална загуба на разтворителна способност	Значителна фазова промяна и потенциална загуба на разтворителна способност
Значение на смилането в ГИТ	Необходимо е смилане	Ще бъде подложен на смилане	Смилането може да не е необходимо	Смилането може да не е необходимо	Смилането е ограничено
Кратка характеристика	Отлична биосъвместимост; Смилане чрез липаза/колипаза за липиди в колоидно състояние	ПАВ с ХЛР ~ 11; Спонтанно до груби емулсии м/в	МСЕЛДС* и НСЕЛДС*; Подгрупи в зависимост от количество на ПАВ и ко-ПАВ; Прозрачни или леко опалесциращи дисперсии	МСЕЛДС* и НСЕЛДС*; Подгрупи в зависимост от количество на ПАВ и ко-ПАВ; Прозрачни или леко опалесциращи дисперсии	Най-хидрофилният вид ЛБ/ЛДС; Повече ЛВ в сравнение с ТИП I; Много фини дисперсии, бързо освобождаване, повишена абсорбция

(*МСЕЛДС – микро-СЕЛДС, НСЕЛДС – нано-СЕЛДС)

Абсорбцията на ЛВ се осъществява по пътя на пасивен и активен транспорт, като най-застъпена е простата дифузия. Наред с тях лимфната система има важна роля в лекарствения транспорт, имайки предвид голямата дренажна мрежа, която представлява. Тя предоставя възможност за насочено действие на ЛВ при някои лимфоми и HIV, както и за избягване на first-pass метаболизма. Други обещаващи механизми за повишаване на абсорбцията са: 1) увеличаване на трансцелуларния транспорт чрез повишаване на флуидността на мембраната; 2) парацелуларен транспорт чрез отваряне на tight junctions; 3) повишена втреклетъчна концентрация и време на престой вследствие на инхибиране на P-гр и/или СУР450, стимулиране на продукцията на липопротеини/хиломикрони.

След орален прием на ЛБЛДС протичат процесите на смилане на екзогенните триглицериди. При тях участват панкреатичната липаза и жлъчните соли, които разграждат триглицеридите до ди- и моноглицериди и спомагат формирането на първичната груба емулсия. Тези процеси се подпомагат от механичното действие на СЧ перисталтика. Така получените продукти на първичното смилане биват включени в колоидни структури като мицели, уни- и мултиламеларни везикули. От тук и обяснението защо храни с високо липидно съдържание имат положителен ефект върху резорбцията на хидрофобни ЛВ освен характерния за тях удължен престой в СЧТ (27). По-нататък триглицеридите спомагат контакта на ЛВ с липопротеините. Често при въвеждане на такива ЛВ на гладно не се достигат терапевтични концентрации, което може да компрометира терапията.

ЛБЛДС имат потенциал значително да намалят разликите в плазмените концентрации, съответно на гладно или след хранене. Друго потенциално предимство е редуцирането на въведената доза вследствие на повишената бионаличност.

Механизъм на самоемулгиране

Основната задача при приготвянето на устойчиви емулсии се свежда до установяване на най-ефективния емулгатор за дадена комбинация от елементи. Емулгирането е процес, който винаги се съпровожда от поглъщането на механична енергия. Образоването на нова, по-голяма повърхност се явява носител на свободна енергия, зависеща от повърхността и междуфазовото напрежение:

$$\epsilon = \sigma \cdot S \quad \epsilon = \sigma \cdot S, \quad (1)$$

където, ϵ е свободната повърхностна енергия ($N \cdot m^2$); S е сумарната междуфазова повърхност (m^2); σ е повърхностното напрежение (N/m).

От уравнение (1) следва, че за да може емулсията да запази агрегатната си устойчивост, е необходимо да се запази степента на дисперсност на системата. Понижаването на стойността на σ води до достигане минималните стойности на ϵ . Практически това е възможно с помощта на вещества, способни да се адсорбират на междуфазовата повърхност и да понижат стойностите на повърхностната енергия. Такива вещества са ПАВ (45).

Може да бъде смятано, че свободната енергия за образуване на самоемулсия зависи от степента, с която ПАВ понижава междуфазовото напрежение вода-масло и променя ентропията на системата (46).

Образоването на нови контактни повърхности между маслената и водната фаза и увеличаването им е процес, който изисква определено количество енергия. Според Reiss (34) самоемулгирането се наблюдава, когато промяната в ентропията (ΔS) е по-голяма от енергията, необходима за увеличаване на повърхностната площ на дисперсията. Повишаването на свободната енергия при обикновеното емулгиране е пропорционално на работата за образуването на нова контактна повърхност между двете фази. Ако се игнорира свободната енергия на смесването, би могло да се изведе следното уравнение:

$$\Delta G = \sum_i N_i \pi r_i^2 \sigma \quad (2)$$

Където, ΔG е свободната енергия, свързана с процеса; N_i е броят на капките; r_i е радиусът на капките; σ е междуфазовото (повърхностното) напрежение.

При самоемулгирането свободната енергия за образуване на емулсията е или много ниска по стойност и с положителен знак, или негативна в случаите на спонтанно протичане на процеса. В повечето случаи е необходимо минимално количество енергия, за да стартира процесът, т.е. да се дестабилизира някои междуфазови региони чрез тяхното свиване (8).

Подобряване на абсорбцията

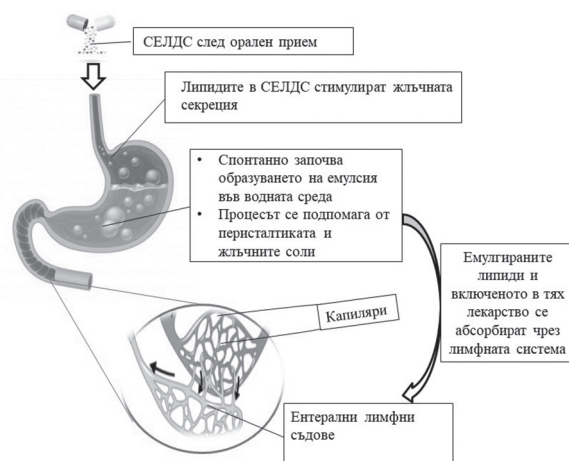
Самоемулгиращите се лекарстводоставящи системи са смес от масла и повърхностно активни вещества. В идеалния случай те са изотропни, понякога съдържащи съразтворители, емулгиращи се спонтанно, за да произведат фина ему-

лсия масло във вода при леко разбъркване. Различават се в зависимост от размерите на капките на дисперсната фаза: НСЕЛДС - наноемулсия, МСЕЛДС - микроемулсия и СЕЛДС - груба емулсия, а според вида на получената дисперсия, т.е. м/в или в/м/в, съответно СЕЛДС или ДСЕЛДС (двойно самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи).

Тези системи имат свойството да се самоемулгират бързо в стомашно-чревните течности. При леко разбъркване, осигурено от движението на стомашно-чревния тракт, образуват фини емулсии. Тези процеси водят до получаване на малки капчици масло или вода/масло, диспергирани в стомашно-чревните течности. Така се осигурява голяма контактна повърхност, водеща до повишаване способността на панкреасната липаза за хидролизиране на триглицеридите. Тези процеси насърчават по-бързото освобождаване на лекарството от СЕЛДС или до образуването на смесени мицели от жлъчните соли, съдържащи ЛВ. ПАВ, включени в СЕЛДС, повишават бионаличността на лекарството чрез активиране на различни механизми, поддържайки лекарството в солубилизирано състояние, етапа на разтваряне от кристално състояние и повишавайки в същото време пропускливостта на чревния епител (38). Така маслените капчици водят до по-бързо и по-равномерно разпределение на ЛВ в стомашно-чревния тракт, намалявайки дразненето, дължащо се на контакт между лекарството и стената на червата. В допълнение липидите влияят върху оралната бионаличност на лекарствата, като упражняват своя ефект чрез няколко механизма, включително защита на лекарството от ензимно или химическо разграждане в маслените везикули и активиране на липопротеини, насърчаващи лимфния транспорт на липофилни лекарства.

По отношение на хидрофилните лекарства транспортът през чревния епител е ограничен главно до парацелуларния път. Въпреки това недостатъчната повърхностна площ и тесните връзки между съседните клетки ограничават транспорта и са отговорни за ниската бионаличност на хидрофилни ЛВ през парацелуларния път. Хидрофилните ЛВ, включени в малки в/м капчици, могат да се абсорбират и през лимфната система (фиг. 1), като по този начин заобикалят порталната циркулация и ефекта на първо преминаване през черния дроб. Лекарствата, които са подложени на ефект на първо преминаване през черния дроб, имат ниска бионалич-

ност, която може да бъде подобрена чрез абсорбция и транспорт през лимфната система (23).



Фиг. 1. Механизъм на абсорбция през лимфния ток

Технологични аспекти при приготвянето на СЕЛДС

В научната литература са описани няколко известни и приложени метода за приготвяне на СЕЛДС, които се различават по това дали са предназначени за включване на хидрофобни, или хидрофилни ЛВ. Приготвянето на СЕЛДС с липорастворими ЛВ следва етапите:

1. Приготвяне на хомогенна смес от маслото/ата със съответните емулгатори при температура с около 10-20°C над температурата на стапяне на ПВ, обикновено около 50-60°C;
2. ЛВ се включва в получената хомогенна смес липид-ПАВ при постоянно разбъркване при същата температура до получаването на разтвор. Така полученият състав е стабилен при съхранение на стайна температура.

ДСЕЛДС (самоемулгиращи се до в/м/в) с хидрофилни ЛВ се приготвят чрез класически техники за получаване на множествени емулсии:

- Методите за *двустадийно емулгиране* включват приготвяне в първия стадий на първична емулсия в/м или м/м, използвайки подходяща емулгаторна система. Вторият стадий се състои в реемулгирането на приготвената емулсия с излишък на съответно хидрофилна или липофилна фаза. По този начин крайният резултат е двойна емулсия от тип в/м/в или м/в/м.
- Емулгиране чрез *инверсия на фазите* или едностадийно емулгиране. Увеличаването на обемната концентрация на дисперсната фаза би могло да доведе до увеличаване на съотношението в обемите на фазите и до образуване на множествени емулсии. При-

бавя се водната фаза, съдържаща подходящо количество хидрофилен ПАВ, към липофилна фаза с включен липофилен ПАВ. Водният разтвор на хидрофилен ПАВ се включва към маслената фаза при постоянно разбъркване с ниска скорост при стационарна температура. В момента, в който обемната фракция на водния разтвор, съдържащ хидрофилен ПАВ, превиши 0,7 пъти липидната фракция, дисперсната маслена фаза бива заместена от водна, съдържаща различен брой глобуларни везикули сред маслени капки. Това състояние води до инверсия на фазите и образуване на многожествена емулсия в/м/в (27).

- **Мембранно емулгиране.** Чрез тази техника в/м емулсия, представляваща дисперсната фаза, бива екструдирана във външната водна фаза посредством постоянно налягане през стъклена порьозна мембрана. Порите на мембраната са хомогенни с определени и контролирани размери. Размерът на везикулите на дисперсната фаза може да бъде контролиран именно посредством правилен избор на мембрана.

От практическа гледна точка успешно разработените СЕЛДС състави се нуждаят от развитие, за да бъдат внедрени в производството. Съществуват някои добре познати техники, приложими и към други липидно базирани ЛДС. Чрез тях течните и полутвърдите СЕЛДС могат да бъдат включени в твърди дозирани форми като капсули или таблетки. Подборът на съответната техника зависи от наличната апаратура, елементите на състава, термопластичните и реологичните свойства на състава, оперативните параметри на съответната техника както съвместимостта с допълнителни помощни вещества, необходими за изпълнението на задачата (28,16).

Лекарствени вещества

Когато ЛВ не е добре разтворимо във вода и това е основната причина за ниската абсорбция, предпочитана стратегия е включването в ЛБЛДС. Високата липофилност ($\log P > 5$) е необходима, за да може да се включи цялата доза ЛВ в една дозова единица. ЛВ, за които е характерен труден пермеабилитет ($\log P < 2$), са по-подходящи за включване в двойно емулгиращи СЕЛДС, тъй като фокусът при формулиране трябва да бъде цялостната солубилизираща/диспергираща сила на системата. ЛВ, които не са добре разтворими нито във водна, нито в липидна среда ($\log P \sim 2$), не са подходящи кандидати за СЕЛДС, тъй като освобождаването и абсорбцията са за-

висими от разтворимостта в масла и вода (5,41). Влияние имат също и свойства като рКа, молекулна структура и тегло, съществуване на йонизиращи се групи и количество.

Помощни вещества

Трябва да се проведат експерименти за предварително формулиране (напр. разтворимост, ефективност на емулгиране) с цел избор на най-добрия състав.

Променливите фактори, влияещи върху явлението *самоемулгиране*, са:

- Физикохимичната природа и конвергенцията на маслената фаза, ПАВ и емулгатора (41);
- Съотношението на сместа, особено масло към ПАВ;
- Температурата и рН на водната фаза (18);
- Физикохимични свойства на ЛВ, например хидрофилност/липофилност и рКа;
- Физикохимични свойства на избраното масло, ПАВ и емулгатор и тяхната концентрация;
- Постигнатият размер на капката и нейната полярна природа могат да регулират кохерентното освобождаване на ядрото от системата. Начините на приложение също играят основна роля при избора на съставките на формулата и техните съотношения (7).

Помощните вещества, използвани във формулирането на СЕЛДС, са разработени благодарение на напредъка във фармацевтичната наука с оглед на разтворимост, безопасност и токсичност. При избора на подходящи помощни вещества трябва да се вземе под внимание възможността за дразнене, безопасността за приложение в тялото. Перфектното съотношение на масло, ПАВ и съемулгатор допринася за стабилен и ефективен СЕЛДС. Дължината на въглеродната верига на мастните киселини и степента на ненаситеност на избраното масло и ПАВ ще определят до голяма степен стабилността на образуваната емулсия.

Липиди

Липидите са основни ПВ при изготвянето на СЕЛДС, защото могат да солубилизират големи количества хидрофобни ЛВ. Те подпомагат в значителна степен транспорта на ЛВ през интестиналната лимфна система и увеличават абсорбцията в съответствие на триглицеридния си състав. Най-използвани са маслата от растителен произход поради тяхната биосъвместимост, биоразградимост, добра абсорбция и липса на токсичност.

Маслата, съдържащи дълги въглеводородни вериги, са неподходящи за приложение в състави на наноемулсии. За разлика от средновеижните, три-, ди- и моноглицериди (глицерол монокаприлокапрат, естерите на оцетна, лимонена и винена киселина) дълговерижните триглицериди са показали по-голям капацитет за подобряване на чревния лимфен транспорт на лекарства. Съобщава се, че предотвратяват метаболизма при първо преминаване на лекарствата. Средновеижните моно- и диглицериди са показали по-голям потенциал за разтваряне на хидрофобни лекарства със свойства за подобряване на проникването (9). Когато единичен маслен компонент няма оптимални свойства едновременно за емулгиране и за лекарствено доставяне, то е препоръчително да се използва комбинация от различни липиди.

Емулгатори

Емулгаторите са амфифилни вещества (ПАВ), в чиято молекула се различават хидрофилна и липофилна част и представляват важен елемент от състава на СЕЛДС. Благодарение на структурните си особености те са повече или по-малко съвместими с другите ПВ, използвани за тези лекарстводоставящи системи. Те определят скорост на самоемулгиране, размер на капките, стабилност и др. Съществува голямо разнообразие на емулгатори от естествен или полусинтетичен произход.

Съществуват няколко основни групи емулгатори, използвани за стабилизиране на микроемулсиите и получаване на СЕЛДС: 1) катионни; 2) анионни; 3) цвтерийонни; 4) нейонни. Сред тях най-широко приложение намират нейонните ПАВ поради ниската си токсичност. За стабилизиране на емулсията заради синергичния ефект се използват комбинации от йонни и нейонни ПАВ. Например Schmidts et al. (39) са установили, че 0,2% лецитин има синергичен ефект при стабилизирането на бинерна емулсия в/м/в с емулгатори sorbitan monooleate/polyethylene glycol sorbitan monooleate. Синергичният ефект обикновено се проявява при достигане на критичната мицелна концентрация. Химичната прилика между хидрофилния и хидрофобния емулгатор също е важен фактор. Двойката sorbitan monooleate и polyethylene glycol sorbitan monooleate е широко използвана поради подобната химична структура (олеатни деривати) на двете ПВ. Тази емулгаторна двойка, сравнена с комбинацията sorbitan monooleate и polyoxyethylene sorbitan monolaurate (олеат и лаурат), води до получаване на по-стабилни двойни емулсии.

Поради дразнещия ефект на някои емулгатори тяхната концентрация в съставите се свежда до минимум, но в случая на СЕЛДС обикновено съставляват между 30% и 60% от формулата (28).

Съразтворители

Тези помощни вещества са широко използвани в СЕЛДС съставите. Те се включват по време на формулирането с цел увеличаване на натоварването с лекарство, контролиране на времето за самоемулгиране, регулиране на размера на капчиците на емулсия и увеличаване на размера на зоната на самоемулгиране при конструирането на фазови диаграми (9,22). Типични представители са етанол, пропилен гликол, полиетилен гликол и гликолови етери, които се използват, за да подпомогнат функцията на огромните количества хидрофилни ПАВ, използвани в съставите.

Други помощни вещества

В състава на СЕЛДС често се включват помощни вещества за повишаване на стабилността на лекарстводоставящата система. Към тях се отнасят вискозитет-повишаващите и желиращите агенти, антиоксиданти, вещества, регулиращи рН, вкус и мирис.

Вискозитет-повишаващите и желиращите агенти имат отношение към физичната стабилност и могат да бъдат включени както към водната фаза, така и към липофилната. Желатин, метил целулоза, трагакант са типични хидрофилни вискозитет-повишаващи ПВ; цетилов алкохол, стеаринова киселина, алуминиев моностеарат, восък са хидрофобни вискозитет-повишаващи и желиращи ПВ.

Липидните пероксиди, образувани вследствие на автоокисление, влияят върху стабилността на лекарствената форма. Обикновено рискът от образуването на пероксиди се увеличава с броя на ненаситените връзки в липидната молекула. По тази причина често е необходимо включването на подходящ антиоксидант като α -токоферол, β -каротен, пропилен галат, аскорбил палмитат, бутил хидроксианизол, бутил хидрокситолуол (6).

Водна среда

СЕЛДС се самоемулгират, когато попаднат във водната среда и различни йони, намиращи се в СЧТ, влияят върху размера на частиците и стабилността на получените емулсии (18).

Правилният подбор на ПВ, както и техните съотношения в състава на лекарстводоставящата система са от съществено значение. Един основен инструмент за определяне на тези параме-

три в помощ на технолозите е построяването на трифазови диаграми.

Трифазови диаграми

За формулирането на СЕЛДС от значение е построяването на трифазови и псевдотрифазови диаграми на базата на експериментални данни с използваните помощни вещества (40). Проведените експерименти предоставят информация относно фазовото поведение на различните компоненти на изследвания СЕЛДС състав.

Трифазовите диаграми представляват равностранни триъгълници, във върховете на които се разполагат 100% от масло, ПАВ и вода. При псевдотрифазовите диаграми един от върховете на триъгълника представлява комбинация в определени съотношения на различни ПВ: ПАВ/ко-ПАВ, ПАВ/косолвент, първична емулсия в/м или м/в.

За построяването на диаграмите най-често се използва методът на водното титруване. Данните от тези изследвания са необходими за определяне на подходящо съотношение между масло, ПАВ и ко-ПАВ/косолвент и вода за съществуване на микро- и наноемулсии.

За технологичното охарактеризиране на избраните моделни състави се използват различни техники, които дават информация за размерите на дисперсната фаза, тип емулсия, стабилност и поведение.

Визуално охарактеризиране

Макроскопски е възможно оценяването на СЕЛДС чрез визуална инспекция. Образуването на опалесцираща или млекоподобна дисперсия при разреждане на СЕЛДС във водна среда показва наличието на макроемулсия, а получаването на изотропна прозрачна дисперсия свидетелства за формирането на микро- или наноемулсия. При визуална оценка може да се установи и преципитация на ЛВ от СЕЛДС състава. Този нежелан процес може да бъде избегнат чрез увеличаване на концентрацията на ПАВ в състава (42).

Кондуктометрия

Този метод се използва за определяне на вида на образувалата се емулсия. Положителните стойности на проводимостта показват формиране на емулсии от тип м/в или в/м/в, където водната среда е външната непрекъсната среда (1).

Анализ на размера на капките на дисперсната фаза

Размерът на капките на дисперсната фаза зависи от вида и концентрацията на ПАВ. За макроемулсиите е характерна дисперсна фаза с размери на капките, разпределени в тесни граници. Това води до по-добро освобождаване

на ЛВ, подобрява *in vivo* абсорбцията и стабилността на образувалата се емулсия. За определяне на размерите на дисперсната фаза се използва методът на динамично разсейване на светлината (Photon Correlation Spectroscopy, Dynamic Light Scattering) (6). Чрез тях се определят стойностите на индекса на полидисперсност.

Дзета потенциал

Дзета потенциалът е физично свойство, което се проявява от всяка частица в суспензия и представлява електростатичния потенциал в равнината на приплъзване на частицата, представляваща външната граница, в рамките на която всички йони дифундират с частицата. Изчислява се от мобилността на частиците, измерена по време на експеримент с електрофоретично разсейване на светлината (ELS). Стойността на дзета потенциала се използва за оптимизиране на моделните състави на суспензии и емулсии. В конвенционалните СЕЛДС състави зарядът на дисперсната фаза е отрицателен поради наличието на множество свободни мастни киселини (6). В зависимост от измерените стойности може относително да се прогнозира стабилността на дисперсията в СЧТ.

Вискозитет

СЕЛДС могат да бъдат напълнени в желатинови капсули и затова трябва да притежават подходящи реологични свойства. Реологичните свойства на СЕЛДС като вискозитет, течене, тиксотропия се определят посредством различни апарати например вискозиметри и реометри. Резултатите от тези анализи могат да помогнат за определянето на вида емулсионна система. Емулсиите м/в показват ниски стойности на вискозитет, докато в/м имат високи стойности (9).

Турбидиметрия

Показатели, които дават полезна информация за ефективността на СЕЛДС, са скоростта и степента на емулгиране. Определено количество от изследваната проба се прибавя към подходяща среда например воден разтвор 0,1N HCl, при постоянно разбъркване със скорост 50 rpm и стайна температура 20-25°C. Поради бързото протичане на процеса на самоемулгиране може да се проследи промяната на мътноста на получаващата се дисперсия. Измерванията се извършват нефелометрично или спектрофотометрично, избирайки дължина на вълната във видимия спектър, около която компонентите на състава не абсорбират. Тази техника е приложима и за оценка на стабилността на емулсиите (44,35).

Съдържание на ЛВ

Капсула от изследваната формула се поставя в 100 ml разтворител в екстрактивна колба. Разклаща се за 1 час с помощта на клатачна машина, след което се оставя да престои 24 часа. Разтворът се филтрува през хартиен филтър (0,45 µm). Количеството на ЛВ се определя във филтрат чрез подходяща аналитична методика (41).

Термодинамична стабилност

Изследванията се извършват с цел установяване на несъвместимости между компонентите на липидно базираните лекарстводоставящи системи и/или между състава и капсулната обвивка (най-често използваната лекарствена форма). Оценява се вероятността от преципитация на ЛВ, фазово разделение, загуба на еластичност на капсулата. Най-често пробите се подлагат на „екстремни“ условия: цикли от високи, ниски температури, както и центрофугиране. Избират се съставите, които не показват признаци на разделяне на фазите (36).

Изследвания за клетъчен транспорт

Сасо-2 клетъчните култури стандартно се използват при проучванията за оценка на транспорта на ЛВ през стомашно чревния епител. Този вид клетки се диференцират в клетки, чиято морфология е подобна на ентероцитите, а някои изследвания показват че Сасо-2 са способни да синтезират муцин (28).

In vitro освобождаване

Стандартната процедура предвижда употребата на апарат II по Фармакопея в буферен разтвор рН 6,8 (или симулирана стомашна течност рН 1,2). Друга стандартна процедура е методът на диализата, използвайки дифузионна клетка на Franz като отново средата е буферен разтвор с рН 6,8. При този метод се използва свойството на диализната мембрана да задържа маслените капки и да пропуска само разтвореното ЛВ (12).

In vivo изследвания

За фармакокинетичните изследвания на СЕЛДС се използват лабораторни породи плъхове. Животните се отглеждат при нормални лабораторни условия съобразно с етичните изисквания за този вид изследвания. Обикновено се разделят на групи, като една от тях е контролна. Върху нея се прилага стандартна лекарствена форма на моделното ЛВ, а на останалите - СЕЛДС с включено ЛВ. Кръвните проби се взимат през установени времеви интервали, след което се обработват. Така полученият серум се подлага на подходящ валидиран аналитичен метод (напр. HPLC) за определяне на C_{max}, T_{max}, AUC_{24h} (32).

Сравнителна характеристика

Като всяка лекарствена форма, така и СЕЛДС притежават предимства и недостатъци, които трябва да се вземат предвид по време на разработването им. Различните СЕЛДС притежават някои типични характеристики, на основата на които може да бъдат класифицирани. Всич-

Табл. 3. Сравнителна характеристика на основните класове СЕЛДС (22,32)

СЕЛДС	Микро-СЕЛДС	Нано-СЕЛДС
Прости бинарни системи от ЛВ и ПВ, способни на самоемулгиране в контакт със СТЧ флуиди, или Система от ЛВ, ПАВ и масло/а	Системи от ЛВ, ПАВ/ ко-ПАВ, масло	Системи от ЛВ, ПАВ/ ко-ПАВ и/или косолвент, масло
Маслените капки на дисперсията достигат размери в рамките от 200 nm - 5µm. Макроскопски дисперсията е мътна	Маслените капки на дисперсията достигат размери в рамките до 200 nm. Макроскопски дисперсията е чиста или опалесцираща	Маслените капки на дисперсията достигат размери в рамките до 100 nm. Макроскопски дисперсията е чиста
Тези системи не са термодинамично стабилни в контакт с вода или СТЧ флуиди. Формулирането и оптимизирането може да изисква изграждането на трифазови диаграми	Тези системи са термодинамично стабилни в контакт с вода или СТЧ флуиди. Формулирането и оптимизирането изисква изграждането на псевдотрифазови диаграми	Тези системи са термодинамично стабилни в контакт с вода или СТЧ флуиди. Не се наблюдава фазово разделение. Формулирането и оптимизирането изисква изграждането на псевдотрифазови диаграми

(Съкр. ЛВ - лекарствено вещество/а; ПВ - помощни вещества; СТЧ- стомашно-чревен тракт; ПАВ - повърхностно активно вещество/а)

Табл. 4. Предимства и недостатъци на СЕЛДС (11, 26)

ПРЕДИМСТВА	НЕДОСТАТЪЦИ
<p>Бързо действие; Намаляване на дозата на ЛВ; Подобряване на бионаличността; Лесно производство; Потенциал за включване на ЛВ с пептидна структура, нестабилни в СЧТ; В много случаи не се влияят от смилателните процеси в СЧТ; Повишен капацитет за натоварване с ЛВ</p>	<p>Често се прибегва до нетрадиционни методи за разтваряне на ЛВ; Необходима е валидация на СЕЛДС системата, преди да се предприеме производство в по-широка скала; Необходимо е установяване на точна и възпроизводима IVIV корелация; Висок риск от химична нестабилност, високите концентрации на ПАВ могат да предизвикат нежелани реакции от страна на СЧТ</p>

(Съкр.: ЛВ - лекарствено вещество/а; СЧТ - стомашно-чревен тракт; ПАВ - повърхностно активно вещество/а; IVIV- in vitro-in vivo)

Табл. 5. Примери за налични в търговската мрежа самоемулгиращи се състави (24,26)

ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ	МОЛЕКУЛА	ТЕРАПЕВТИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ	ПРОИЗВОДИТЕЛ	РЕГИСТРАЦИЯ В Р БЪЛГАРИЯ
Agenerase	Amprenavir	HIV-antiviral	GlaxoSmithKline	НЕ
Rocaltrol	Calcitriol	Calciumregulator	Roche	ДА
Roche	Ciprofloxacin	Antibiotic	Bayer	НЕ
Neoral	CyclosporinA/I	Immuno-suppressant	Novartis	НЕ
Gengraf	CyclosporinA/III	Immuno-suppressant	Abott	НЕ
Accutane	Isotretinoin	Anti-comedogenic	Roche	НЕ
Kaletra	Lopinavir and Ritonavir	HIV-antiviral	Abott	НЕ
Norvir	Ritonavir	HIV-antiviral	Abott	НЕ
Lamprene	Clofazamine	Treatment of Leprosy	Alliancelaboratories	НЕ
Sustiva	Efavirenz	HIV-antiviral	Bristol-Meyers	НЕ
Fenogal	Finofibrate	Antihyperliproteinomic	Genus	НЕ
Restandol	Testosterone undecanoate	Hormone replacement therapy	Organon laboratories	НЕ
Convulex	Valproic acid	Antiepileptic	Pharmacia	ДА
Juvela	Tocopherolnicotinate	Hypertension, hyperlipidemic	Eisai Co.	НЕ
Sandimmune	Cyclosporin A	Immuno-suppressant	Novartis	ДА

ко това може да бъде обобщено в следните табл. 3 и 4.

Лекарствени продукти от групата на липидните системи в България

Към момента само три от петнадесетте най-употребявани лекарствени препарати, принадлежащи към групата на липидните системи

за перорално приложение, са разрешени за употреба у нас (табл. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индустриалната приложимост определя успеха на всяка лекарстводоставяща система. Простото производство и мащабирането са съществени фактори за успеха при преминаване-

то към индустриална скала на изготвяне. СЕЛДС изискват основни и рентабилни производствени съоръжения като стандартен хомогенизатор и в мнозинството от случаите обемно оборудване за пълнене на течности. Така те могат да се произвеждат масово, лесно и достъпно.

СЕЛДС може да образуват стабилни емулсии при леко разбъркване и разреждане в средата на стомашно-чревния тракт. Този вид лекарство-доставящи системи преодолява началния ограничаващ скоростта етап на разтваряне на лекарствените частици, тъй като те са предварително диспергирани в подходящ разтворител от състава. Системата може да предостави лекарството за абсорбция в дозирана форма с повишена разтворимост, като същевременно запазва еднородността на дозата.

ЛИТЕРАТУРА

- Ahmad J, Amin S, Kohli K, Mir SR. Construction of pseudoternary phase diagram and its evaluation: development of self-dispersible oral formulation. *Int J Drug Dev & Res.* 2013; 5(2): 84-90.
- Akula S, Gurram AK, Devireddy SR. Self-microemulsifying drug delivery systems: an attractive strategy for enhanced therapeutic profile. *Int Sch Res Notices.* 2014; 11 pp, doi.org/10.1155/2014/964051.
- Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* 1995; 12: 413-20.
- Bernkop-Schnürch A, Jalil A. Do drug release studies from SEDDS make any sense?. *J Control Release.* 2018; 271: 55-59.
- Buya AB, Beloqui A, Memvanga PB, Preat V. Self-nanoemulsifying drug-delivery systems: from the development to the current applications and challenges in oral drug delivery. *Pharmaceutics.* 2020; 12(12):11-65. Doi: 10.3390/pharmaceutics12121194, PMID 33317067.
- Chavda H, Patel J, Chavada G, Dave S, Patel A, Patel C. Selfnanoemulsifying powder of isotretinoin: preparation and characterization. *Journal of Powder Technology.* 2013; 1-9. Doi: 10.1155/2013/108569.
- Cherniakov I, Domb AJ, Hoffman A. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: an update of the biopharmaceutical aspects. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015; 12(7):1121-33. doi:10.1517/17425247.2015.999038, PMID 25556987
- Connors KA. *Thermodynamics of pharmaceutical systems.* 2002. John Wiley & Sons, Inc
- Date AA, Desai N, Dixit R, Nagarsenker M. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances. *Nanomedicine (Lond).* 2010; 5(10): 1595-616. Doi: 10.2217/nnm.10.126, PMID 21143036.
- Devane J, Butler J. The impact of in vitro-in vivo relationships on product development. *Pharm Tech.* 1997; 21(9):146-159.
- Gupta S, Kesarla R, Omri A. Formulation strategies to improve the bioavailability of poorly absorbed drugs with special emphasis on self-emulsifying systems. *ISRN Pharmaceutics.* 2013; 16 pp. http://dx.doi.org/10.1155/2013/848043.
- Han H-K, Shin H-J, Ha DH. Improved oral bioavailability of alendronate via the mucoadhesive liposomal delivery system. *Eur J Pharm Sci.* 2012; 46(5): 500-7.
- Hauss DJ. Oral lipid-based formulations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007; 59(7): 667-76, Doi: 10.1016/j.addr.2007.05.006, PMID 17618704.
- Hywel DW, Trevaskis NL, Charman SA, Shanker RM, Charman WN, Pouton CW, Porter CJH. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev.* 2013; 65: 315-499, dx.doi.org/10.1124/pr.111.005660.
- Ijaz H, Qureshi J, Tulain UR, Iqbal F, Danish Z, Fayyaz A, Sethi A. Lipid particulate drug delivery systems: a review. *Bioinspired Biomimetic Nanobiomater.* 2018; 7(2):109-21. Doi: 10.1680/jbibn.16.00039.
- Jannin V, Musakhanian J, Marchaud D. Approaches for the development of solid and semisolid lipid-based formulations. *ADDR.* 2007; 60:734-46;
- Karami Z, Saghatchi MRZ, Nasihatsheno N, Hamidi M. Improved oral bioavailability of repaglinide, a typical BCS class II drug, with a chitosan-coated nanoemulsion. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2020; 108(3):717-28. Doi: 10.1002/jbm.b.34426, PMID 31187938.
- Kazi M, Shahba AA, Alrashoud S, Alwadei M, Sherif AY, Alanazi FK. Bioactive self-nanoemulsifying drug delivery systems (bio-SNEDDS) for combined oral delivery of curcumin and piperine. *Molecules.* 2020; 25(7):1-24. Doi: 10.3390/molecules25071703, PMID 32276393.
- Kuentz M. Oral self-emulsifying drug delivery systems, from biopharmaceutical to technical formulation aspects. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2011; 21(1):17-26. Doi: 10.1016/S1773-2247(11)50002-4.
- Kumar M, Bishnoi RS, Shukla AK, Jain CP. Techniques for formulation of nanoemulsion drug delivery system: a review. *Prev Nutr Food Sci.* 2019; 24(3):225-34. Doi: 10.3746/pnf.2019.24.3.225, PMID 31608247.
- Mohd Y, Mohd A, Ashwani K, Aggarwal A. *Biopharmaceutical Classification System: An*

- Account. *Int J Pharm Tech Res.* 2010; 2(3): 1681-90.
22. Morakul B. Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS): an advancement technology for oral drug delivery. *Pharm Sci Asia.* 2020; 47(3):205-20. Doi: 10.29090/psa.2020.03.019.0121.
 23. Nabi B, Rehman S, Baboota S, Ali J. Insights on oral drug delivery of lipid nanocarriers: a win-win solution for augmenting bioavailability of antiretroviral drugs. *AAPS PharmSciTech.* 2019; 20(2):60. Doi: 10.1208/s12249-018-1284-9, PMID 30623263.
 24. Nada AH, Heba AE, Ahmed MA, Mohamed AE, Edafiogho I, Mohamed IN. Nutraceuticals' novel formulations: the good, the bad, the unknown and patents involved. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation.* 2019; 13: 105-156.
 25. Nattee S, Natalie D. In vitro-in vivo correlations. *Int J Generic Drugs.* 2005; 250-258.
 26. Nigade PM, Patil SL, Tiwari SS. Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS): A Review. *IJPBS.* 2012; 2(2):42-52.
 27. Padole A, Bodhankar M. Self-double emulsifying drug delivery system (sdedds): a review. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics.* 2012; 2(6): 124-127.
 28. Pal VK. Self-emulsifying drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical Research And Opinion.* 2011; 1(3): 80 – 84.
 29. Porter CJ, Pouton CW, Cuine JF, Charman WN. Enhancing intestinal drug solubilization using lipid-based delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60(6):673-91. Doi: 10.1016/j.addr.2007.10.014, PMID 18155801.
 30. Pouton CW. Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and self-microemulsifying drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci.* 2000; 11, Suppl. 2: S93–S98.
 31. Pouton CW. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *Eur J Pharm Sci.* 2006; 29 (3-4): 278-87. Doi.org/10.1016/j.ejps.2006.04.016
 32. 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. *Int J Pharm.* 2011; 409(1-2): 245–251.
 33. Rao SV, Yajurvedi K, Shao J. Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for oral delivery of protein drugs: In vivo oral absorption study. *Int J Pharm.* 2008; 362(1-2):16-9. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.05.015, PMID 18650037.
 34. Reiss H. Entropy-induced dispersion of bulk liquids. *Journal of Colloid and Interface Science.* 1975; 53(1): 61-70.
 35. Roland I, Piel G, Delattre L, Evrard B. Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design. *Int J Pharm.* 2003; 263(1–2):85-94.
 36. Rukmini A, Raharjo S, Hastuti P, Supriyadi S. Formulation and stability of water-in-virgin coconut oil microemulsion using ternary food grade nonionic surfactants. *Int Food Res J.* 2012; 19(1): 259-264.
 37. Sachin MK, Arun TP, Pradeep PB, Jineetkumar BG. Development and evaluation of solid self-double emulsifying drug delivery system (SDEDDS): A novel approach to enhance bioavailability of BCS Class III drugs. *Journal of Pharmacy Research.* 2016; 10(6):403-409.
 38. Sandeep K, Mohanvarma M, Veerabhadhraswamy P. Oral lipid-based drug delivery systems-an overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B.* 2013; 3(6):361-372.
 39. Schmidts T, Dobler D, Nissing C, Runkel F. Influence of hydrophilic surfactants on the properties of multiple W/O/W emulsions. *JCIS,* June, 2009; 338:184–192.
 40. Seema P, Sanjay K, Vishal P, Swapnil S. Self-microemulsifying drug delivery system: a lipid based drug delivery system. *Int J Pharm Sci and Res.* 2016; 7 (2): 443-52.
 41. Shobhit K, Gupta SK, Sharma PK. Self-emulsifying drug delivery systems (sedds) for oral delivery of lipid based formulations - a review. *AJBAS.* 2012; 4 (1): 07-11;
 42. Small DM. A classification of biologic lipids based upon their interaction in aqueous systems. *J Am Oil Chem Soc.* 1968; 45: 108–119.
 43. Thomas N, Rades T, Müllertz A. Recent developments in oral lipid-based drug delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2013; 23(4):375-82. Doi: 10.1016/S1773-2247(13)50054-2.
 44. Tirnaksiz F, Kalsin O. A topical w/o/w multiple emulsions prepared with Tetronic 908 as a hydrophilic surfactant: Formulation, characterization and release study. *J Pharm Sci.* 2005; 8 (2): 299-315.
 45. Wagner D, Spahn-Langguth H, Hanafy A, Koggel A, Langguth P. Intestinal drug efflux: formulation and food effects. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2001; 50 (1): S13 –S31.

Адрес за кореспонденция:

Ивайло Пехливанов
Факултет по фармация
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна, 9000
e-mail: Ivaylo.Pehlivanov@mu-varna.bg