

VYUŽITÍ SAMOEMULGUJÍCÍCH SYSTÉMŮ PRO ZLEPŠENÍ ROZPUSTNOSTI A BIODOSTUPNOSTI LÉČIV

LENKA SEILEROVÁ^a, VERONIKA
SIEBEROVÁ^a, BOHUMIL KRATOCHVÍL^a
a DAVID VETCHÝ^b

^a Ústav chemie pevných látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6,

^b Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1 – 3, 612 42 Brno
lenka.seilerova@vscht.cz

Došlo 21.1.14, přijato 14.2.14.

Klíčová slova: SEDDS, samoemulgující systémy, zlepšení rozpustnosti

Obsah

1. Úvod
2. Samoemulgující systémy
3. Příprava samoemulgujících systémů
4. Pomocné látky pro přípravu samoemulgujících systémů
 - 4.1. Oleje
 - 4.2. Surfactanty – tenzidy
 - 4.3. Kosolventy
5. Mechanismus emulgace
6. Lékové formy SEDDS
7. Závěr

1. Úvod

Mnoho nově vyvíjených účinných látek patří mezi špatně rozpustné a hydrofóbní. Z toho důvodu se intenzivně rozvíjejí metodiky pro zlepšení rozpustnosti. Mezi ně patří komplexace s cyklodextriny, mikronizace a příprava nanočástic nebo příprava pevných roztoků a disperzí. Jednou z cest může být také rozpuštění účinné látky v lipofilních formulacích. Účinná látka je rozpuštěna v tucích a obalena lipofilní vrstvou, která se v těle lépe vstřebává¹. Podle stupně rozpustnosti a permeability lze účinné látky rozdělit do čtyř skupin biofarmaceutického klasifikačního systému (BCS, tab. I)^{2,3}. Lipofilní formulace se nejčastěji používají pro II. skupinu BCS, což jsou látky ve vodě špatně rozpustné a lipofilní. Tyto vlastnosti má 40–60 % nově vyvíjených aktivních substancí⁴.

Formulace léčiv do lipofilních systémů lze obecně rozdělit podle taxonomie disperzních systémů na roztoky, disperzní systémy (neemulgující systémy, samoemulgující systémy), lipozomy a nanočástice².

Tabulka I

Klasifikace účinných látek podle biofarmaceutického klasifikačního systému (dle FDA)

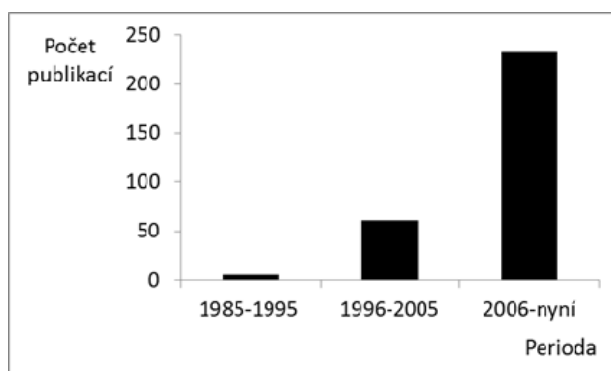
Třída	Permeabilita	Rozpustnost
I.	vysoká	vysoká
II.	vysoká	nízká
III.	nízká	vysoká
IV.	nízká	nízká

Užším tříděním lipofilních formulací se zabývá tzv. klasifikační systém lipidických systémů⁵ a to na čtyři typy. Typ I tvoří oleje bez přidání tenzidu. Tento typ neemulguje samovolně, ale až po natrávení trávicími enzymy. Je vhodný pro silně lipofilní léčiva mísitelná s oleji (triglyceridy nebo směsi mono- a di-glyceridů). Typ II je složen z olejů a tenzidů rozpustných v tucích, k samovolné emulgaci stačí pouze promíchání systému. Pod tento typ řadíme některé formulace SEDDS (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems). Typ III lipidických systémů je tvořen oleji a hydrofilními tenzidy (typ IIIA) s přidavkem kosolventů (typ IIIB). Do této skupiny se kromě SEDDS řadí i tzv. SNEDDS a SMEDDS (self-nanoemulsifying drug delivery systems a self-microemulsifying drug delivery systems), které jsou typické tvorbou emulze typu „olej ve vodě“. Typ IV není složen z olejů, ale je tvořen jen tenzidy/surfaktanty a hydrofilními kosolventy.

Rozdíl mezi SMEDDS a SNEDDS není jen ve velikosti částic emulze, ale i ve stabilitě a postupu přípravy. Nano-emulze jsou kineticky stabilní, na rozdíl od mikro-emulzí, které jsou jen termodynamicky stabilní⁶. Nano-emulze se připravují smícháním dvou kapalin za pokojové teploty, přičemž první kapalina je homogenní směsí lipofilní fáze, surfaktantu a rozpuštěného léčiva, která je poté smíchána s vodnou fází. Následně dojde okamžitě ke vzniku stálé emulze, zatímco mikro-emulze vznikají až po ustanovení rovnováhy mezi jednotlivými složkami směsi^{6,7}. V literatuře lze však nalézt řadu příkladů, které toto rozdělení nerespektují a nano-emulze označují jako SMEDDS.

2. Samoemulgující systémy

SEDDS neboli samo-emulgující systémy (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems), se používají při formulaci vysoce lipofilní účinné látky, aby se zvýšila její absorpce při perorálním podání. Jsou to nejčastěji izotropní směsi olejů a neiontových emulgátorů.



Obr. 1. Počet publikací a jejich vzestup podle Web of Science pro heslo „Self emulsifying drug delivery systems“

Takto tvořená lipofilní léčivá forma se při perorálním podání v gastrointestinálním traktu samovolně emulguje díky střední štěavě, čemuž napomáhají i pohyby v trávicím traktu. Samovolně vytvoří dobře rozpustnou emulzi „olej ve vodě“, která obsahuje částice o velikostech 20 až 300 nm. Touto metodou lze tedy zvýšit rozpustnost aktivní substance pomocí vlastní emulgace, zároveň i snížením velikosti částic, neboli zvětšením povrchu aktivní látky⁸. Dalším přínosem pro nové formulace může být zlepšení uvolňování účinné látky a její absorpce nebo teplotní stabilita. SEDDS totiž vytváří termodynamicky stabilní emulze na rozdíl od běžných emulzí⁹.

SEDDS formulace (popř. SMEDDS) byly použity již pro mnoho aktivních substancí s různými účinky, ve většině případů výsledky *in vitro* či *in vivo* pozorování prokázaly, že vlivem těchto formulací opravdu dochází ke zvýšení biodostupnosti léčiva¹⁰. Tabulka II přehledně shrnuje mnohé publikované léčivé formulace a jejich efekt.

3. Příprava samoemulgujících systémů

Vlastní příprava samoemulgujících systémů začíná výběrem vhodných pomocných látek, kde jsou možnosti pestré, avšak záleží především na rozpustnosti zkoumaného léčiva v dané látce a na vhodnosti excipientu pro lidský organismus. Lze vybírat z rozmanité řady přírodních olejů, fosfolipidů a tuků, semi-syntetických excipientů nebo mastných kyselin. Pro navržení vhodného systému je však potřeba otestovat mísitelnost jednotlivých složek. Z toho důvodu jsou konstruovány tzv. pseudo-třífázové diagramy určující správný poměr složek pro přípravu homogenního systému¹¹. Při vytváření fázového diagramu se drží konstantní poměr dvou nebo více složek, zatímco se mění poměry tří jiných látek. Charakterizaci systému lze provést vizuálním hodnocením^{12,13}, určením distribuce velikosti kapek tvořených emulzí nebo měřením tvorby zákalu¹³. Tyto analýzy dokáží úspěšně předpovědět efektivitu zvoleného systému, rychlost emulgace a uvolňování zkoumané účinné látky^{11,12,14–16}.

4. Pomocné látky pro přípravu samoemulgujících systémů

4.1. Oleje

Nejpodstatnějším excipientem pro formulaci SEDDS jsou oleje, které ulehčují samotnou emulgaci a zvyšují následně i absorpci v těle. Vyskytují se v téměř všech typech klasifikačního systému lipidických systémů (Typ I 100 %, Typ II 40–80 %, Typ IIIA 40–80 %, Typ IIIB < 20 %). Nejčastěji se pro formulaci využívají mono-, di-, triglyceridy (s dlouhým nebo středně dlouhým řetězcem) nebo polyglyceridy. Přírodní jedlé oleje, které jsou většinou tvořeny triglyceridy se středně dlouhým řetězcem, se používají zřídka, protože mají pouze malou schopnost rozpouštět velká množství lipofilní účinné látky¹⁷.

4.2. Surfactanty – tenzidy

Surfactanty se používají ke snížení povrchového napětí směsi. Mohou rozpustit nebo zlepšit rozpustnost vysokého množství hydrofobní sloučeniny. U třetího a čtvrtého typu klasifikačního systému lipidických formulací se používají tenzidy ve vodě rozpustné, u typu II jsou potřebné surfaktanty nerozpustné ve vodě¹⁸.

Díky jejich použití je účinná látka chráněna při průchodu trávicím traktem. Pro úspěšnou formulaci SEDDS je zapotřebí velká koncentrace surfaktantu – až 50 hm.%. Přesto při přípravě micel za použití stejného surfaktantu se rozpustí menší množství účinné látky, než při formulaci mikroemulze¹⁹. Přírodní tenzidy jsou mnohem méně toxické než syntetické, ale mají naopak mnohem horší vlastnosti pro samo-emulgaci. Jako surfaktanty mohou být použity například Cremophor EL^{11,20}, Labrasol^{21–23}, Tagat či Tween 85 (cit.^{24,25}).

4.3. Kosolventy

Kosolventy neboli kosurfaktanty dále prohlubují účinnost surfaktantů a napomáhají vytvoření mikroemulze²⁶, tím že umožňují další snížení mezifázového napětí. Lze je využít u třetího a čtvrtého typu lipidických formulací. Řadí se mezi ně například Capryol 90 (cit.^{22,20}) Lauroglycol 90, Transcutol^{21,11,25} a Polyethylenglykol 400–600 (cit.^{22,24}) a další.

5. Mechanismus emulgace

K samovolné emulgaci dochází tehdy, když změna entropie, která vede k dispergaci, je větší než energie potřebná ke zvětšení aktivního povrchu pro dispergaci. Energie běžné emulze je přímo funkcí Gibbsovy energie potřebné k vytvoření nového povrchu mezi fází oleje a vody a může být popsána rovnici:

$$\Delta G = \sum N_i \pi_i^2 \sigma$$

kde ΔG je Gibbsova energie spojená s probíhajícím proce-

Tabulka II
Přehled účinných látek formulovaných pomocí SEDDS

Sloučenina	BCS	Systém a použité excipienty	Výsledky <i>in vitro</i> a <i>in vivo</i> pozorování	Lit.
Albendazol	II	SEDDS (Labrafac Lipophile WL1394, Tween 80, PEG)	zvýšení biodostupnosti u kryš	29
Amisulprid	II	SEDDS (Capryol 90, Cremophor EL/Labrasol, Transcutol HP)	zvýšení biodostupnosti u králíků téměř 1,5x	30
Atorvastatin	II	SMEDDS (Cremophor RH40, propylenglykol, Labrafil estol, Labrafac) tablety SEDDS (Transcutol, Pluronic L64, tokoferol acetát)	zvýšení biodostupnosti u psů, především u všech SMEDDS	31
Candesartan cilexetil	II	SEDDS (Labrafac Lipophile WL1389, Labrasol, Cremophor RH40)	zvýšení biodostupnosti	21
Celecoxib	II	SEDDS (Capryol 90, Tween 20, Tetraglycol)	zvýšení biodostupnosti	32
Cyklosporin	IV	SEDDS - Sandimmune® (Labrafil M 1944 CS, olivový olej, ethanol) SMEDDS - Neoral® (Cremophor RH40, glyceridy kukuřičného oleje, propylenglykol, ethanol)	zvýšena biodostupnost u lidí, Neoral® lepší než Sandimmune®, redukován vliv potravy nebo nižší variabilita ve vstřebávání	33
Dexibuprofen	II	SEDDS (Labrasol, Capryol 90, Labrafil M)	zvýšení biodostupnosti u kryš	34
Efavirenz	II	SMEDDS (Labrafac PG, Labrasol, Tween 80)	zvýšená biodostupnost u kryš	35
Etodolak	II	SEDDS (Labrafac WL, Labrasol, Lauroglykol 90/ Capryol 90)	zvýšená biodostupnost u králíků	36
Fenofibrát	II	SEDDS (Labrafac Lipophile WL 1349, Labrasol, Transcutol HP)	zvýšení biodostupnosti	37
Fenytoin	II	SEDDS (Labrasol, Transcutol, Labrafac CC)	zvýšení biodostupnosti u kryš	38
Ibuprofen	II	SEDDS (Tween 80, ricinový olej, methanol)	zvýšena biodostupnost	39
Itrakonazol	II	SEDDS (Transcutol, Pluronic L64, Tokoferol acetát)	zvýšena biodostupnost u kryš a redukován vliv jídla	40
Ketokonazol	II	SEDDS (Capmul MCM/Capryol 90, Tween 80, Carbitol)	zvýšena biodostupnost a snížena hepatotoxicita	41
Nevirapin	II	SEDDS (oktanová kyselina, Soluphor P, Transcutol P)	zvýšena biodostupnost	42
Nimodipin	II	SEDDS (Gelucire 44/14, Labrasol, Transcutol P)	zvýšena biodostupnost u králíků	43
Ontazolast	II	SEDDS (Gelucire 44/14, Peceol)	zvýšena absolutní biodostupnost u kryš pro všechny lipidové formulace	44
Progesteron	II	SEDDS (mono-di-glyceridy: Polysorbát 80)	až devítinásobné zvýšení biodostupnosti	45
Silymarin	IV	SMEDDS (Tween 80, ethanol, ethyllinoát) nebo roztok PEG 400 a suspenze PEG 400	SMEDDS 2-50x vyšší biodostupnost u králíků než u suspenze a roztoku PEG 400	23
Simvastatin	II	SMEDDS (Capryol, Cremophor EL, Carbitol)	až 1,5krát vyšší biodostupnost u psů	46
Spironolakton	II	SEDDS (ricinový olej, Tween 80, PEG 600)	zvýšení biodostupnosti	47
Valsartan	II	SEDDS (ricinový olej, Tween 80, PEG 600)	zvýšení biodostupnosti	48

sem, N je počet kapek na radius r a σ značí povrchovou energii¹⁰.

Obě fáze v emulzi se postupně snaží od sebe oddělit, aby se snížil jejich společný povrch.

6. Lékové formy SEDDS

Připravený samoemulgující systém s účinnou látkou lze absorbovat na pevný porézní nosič (mikrokrytalická celulóza, mastek, silikáty, povidon). Sorpce lze provést několika způsoby, nejčastěji sprejovým sušením, přípravou systémů kapalina v pevné fázi nebo absorpcí přímo na porézním loži²⁷. Z výsledné sypké, volně tekoucí hmoty je možné vylisováním získat tabletu nebo tabletovací směsí naplnit tvrdou želatinovou tobolku. Např. u candesartanu cilexetilu je ale ověřeno, že při porovnání jeho uvolňování ze stejné směsi zformulované do tablety nebo naplněné do tvrdé želatinové tobolky je uvolňování z tablety rychlejší²⁸. Další možností je plnění emulze do měkkých želatinových tobolek. Avšak v tomto případě může nastat problém s rozpouštěním tobolky a prosakováním emulze.

7. Závěr

Samoemulgující systémy jsou velice účinným nástrojem pro zlepšení rozpustnosti léčiv z II. skupiny BCS. Efektivita SEDDS byla ověřena již na mnoha účinných látkách ve výzkumu a některé úspěšné formulace se vyskytují i mezi léčivými přípravky dostupnými na trhu (Neoral[®], Norvir[®]). S vzrůstajícím počtem špatně rozpustných vyvíjených účinných látek se dá očekávat, že využití samoemulgujících systémů v praxi se bude dále rozvíjet. Avšak pro každou aktivní substanci je potřeba vyvinout specifický systém a pečlivě ověřit jeho účinnost a bezpečnost.

Financováno z prostředků projektu GA ČR I4-03636S.

LITERATURA

1. Franc A., Vetchý D., Smilková L., Rabišková M., Kratochvíl B.: Chem. Listy 106, 3 (2012).
2. Amidon G. L., Lennernaes H., Shah V. P., Crison J. R.: Pharm. Res. 12, 413 (1995).
3. Lobenberg R., Amidon G. L.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 50, 3 (2000).
4. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J.: Adv. Drug Delivery Rev. 46, 3 (2001).
5. Pouton C. W.: Eur. J. Pharm. Sci. 11, S93 (2000).
6. Anton N., Vandamme T. F.: Pharm. Res. 28, 978 (2011).
7. Kahlweit M., Strey R., Busse G.: J. Phys. Chem. 94, 3881 (1990).
8. Rajesh B. V., Reddy T. K., Srikanth G., Mallikarjun V., Nivethithai P.: J. Global Pharma Technol. 2, 47 (2010).
9. Shah N. H., Carvajal M. T., Patel C. I., Infeld M. H., Malick A. W.: Int. J. Pharm. 106, 15 (1994).
10. Douroumis D., Fahr A. (ed.): *Drug Delivery Strategies for Poorly Water-Soluble Drugs*, J. Wiley, London 2013.
11. Wei Y., Ye X., Shang X., Peng X., Bao Q., Liu M., Guo M., Li F.: Colloids Surf., A 396, 22 (2012).
12. Gershanik T., Benita S.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 50, 179 (2000).
13. Craig D. Q. M., Barker S. A., Banning D., Booth S. W.: Int. J. Pharm. 114, 103 (1995).
14. Shah N. H., Carvajal M. T., Patel C. I., Infeld M. H., Malick A. W.: Bull. Tech. 85, 45 (1993).
15. Constantinides P. P.: Pharm. Res. 12, 1561 (1995).
16. Buyukozturk F., Benneyan J. C., Carrier R. L.: J. Controlled Release 142, 22 (2010).
17. Kumar A., Sharma S., Kamble R.: Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2, 7 (2010).
18. Pouton C. W.: Eur. J. Pharm. Sci. 29, 278 (2006).
19. Komárek P., Rabišková M. (ed.): *Technologie léků*, Galén, Praha 2006.
20. Kang B. K., Lee J. S., Chon S. K., Jeong S. Y., Yuk S. H., Khang G., Lee H. B., Cho S. H.: Int. J. Pharm. 274, 65 (2004).
21. Sunitha R. M., Srinivas G. P., Apte S. S.: Int. J. Pharm. Sci. Res. 3, 2098 (2012).
22. Shukla J. B., Patel S. J.: Int. J. Pharm. 2 (2010).
23. Wu W., Wang Y., Li Q.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 63, 288 (2006).
24. Rao M. R. P., Munjapara G. S., Khole I. A.: Lat. Am. J. Pharm. 30, 837 (2011).
25. Wei L., Sun P., Nie S., Pan W.: Drug Dev. Ind. Pharm. 31, 785 (2005).
26. Khinchi M. P., Gupta A., Gupta M. K., Agrawal D., Sharma N., Malav A., Singh A.: Asian J. Biochem. Pharm. Res. 1, 359 (2011).
27. Patel S., Jani G., Patel M.: Inventi Impact: NDDS, 10 (2013).
28. Sieberová V.: *Bakalářská práce*, VŠCHT Praha, 2013.
29. Meena A. K., Sharma K., Kandaswamy M., Rajagopal S., Mullangi R.: Acta Pharm. 62, 563 (2012).
30. Aboelwafa A. A., Makhlof A. I. A.: Am. J. Drug Discovery Dev. 2, 1 (2012).
31. Shen H., Zhong M.: J. Pharm. Pharmacol. 58, 1183 (2006).
32. Song W. H., Park J. H., Yeom D. W., Ahn B. K., Lee K. M., Lee S. G., Woo H. S., Choi Y. W.: Arch. Pharmacol. Res. 36, 69 (2013).
33. Mueller E. A., Kovarik J. M., van B. J. B., Tetzloff W., Grevel J., Kutz K.: Pharm. Res. 11, 301 (1994).
34. Balakrishnan P., Lee B.-J., Oh D. H., Kim J. O., Hong M. J., Jee J.-P., Kim J. A., Yoo B. K., Woo J. S., Yong C. S., Choi H.-G.: Eur. J. Pharm. Biopharm. 72, 539 (2009).
35. Kiran K. V., Aruna D. M., Bhikshapathi D. V. R. N.: Int. J. Pharma Bio Sci. 4, 869 (2013).

36. Barakat N. S.: Drug Dev. Res. 71, 149 (2010).
37. Reddy M. S., Fazal u. H. S. M., Apte S. S.: Int. Res. J. Pharm. 2, 173 (2011).
38. Atef E., Belmonte A. A.: Eur. J. Pharm. Sci. 35, 257 (2008).
39. Sharma S., Sharma A. D., Naseer M. A., Singh R.: Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 3, 299 (2011).
40. Hong J.-Y., Kim J.-K., Song Y.-K., Park J.-S., Kim C.-K.: J. Controlled Release 110, 332 (2006).
41. Bhattacharyya A., Bajpai M.: Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol. 5, 1858 (2013).
42. Chudasama A., Patel V., Nivsarkar M., Vasu K., Shishoo C.: Int. J. PharmTech Res. 3, 1159 (2011).
43. Kale A. A., Patravale V. B.: AAPS Pharm. Sci. Tech. 9, 191 (2008).
44. Hauss D. J., Fogal S. E., Ficorilli J. V., Price C. A., Roy T., Jayaraj A. A., Keirns J. J.: J. Pharm. Sci. 87, 164 (1998).
45. Tuleu C., Newton M., Rose J., Euler D., Saklatvala R., Clarke A., Booth S.: J. Pharm. Sci. 93, 1495 (2004).
46. Kang B. K., Lee J. S., Chon S. K., Jeong S. Y., Yuk S. H., Khang G., Lee H. B., Cho S. H.: Int. J. Pharm. 274, 65 (2004).
47. Dewan I., Gaji M., Shahriar M., Islam S. M. A.: Int. J. Pharm. Sci. Res. 3, 890 (2012).
48. Gupta A. K., Mishra D. K., Mahajan S. C.: Int. J. Pharm. Life Sci. 2, 633 (2011).

L. Seilerová^a, V. Sieberová^a, B. Kratochvíl^a, and D. Vetchý^b (^a Department of Solid State Chemistry, Institute of Chemical Technology, Prague, ^b Department of Pharmaceutics, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno): **Utilizing Self-Emulsifying Drug Delivery Systems in Drug Solubility and Bioavailability Improvement**

Lipophilic formulations of pharmaceuticals are very promising methods of drug solubility improvement. Four types of the formulations are available: Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) consist of oils, surfactants and cosolvents where the pharmaceutical ingredient are dissolved. These systems form o/w emulsions which can be administered in tablets, soft or hard gelatin capsules. The effectivity of SEDDS depends on many parameters, such as excipients or emulsion droplet size.



67. Zjazd Chemikov 2015

7. 9. až 11. 9. 2015

Grand Hotel Bellevue, Starý Smokovec

<http://www.schems.sk/67zjazd/>

e-mail: zjazd.chemikov@gmail.com

Organizačný výbor:

Predseda: Dušan Velič

Vedecký tajomník: Viktor Milata

Vedecký tajomník: Jan John

Výkonný tajomník: Monika Jerigová

Hospodár: Zuzana Hloušková

Sekcie:

1. Analytická a fyzikálna chémia

2. Anorganická a materiálová chémia

3. Organická chémia a polyméry

4. Vyučovanie a história chémie

5. Životné prostredie, potravinárstvo a biotechnológie

6. Chemprogress

7. Súťaž mladých – posterová sekcia

Termíny:

Registrácia do 1. júna 2015

Platba a abstrakt do 1. júna 2015