

Lipid Temelli Taşıyıcı Sistemler-II: Katı Kendiliğinden Emülsifiye İlaç Taşıyıcı Sistem Formülasyonlarına Bakış: Geleneksel Derleme

Lipid-Based Delivery Systems-II: Overview of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery System Formulations: Traditional Review

 Duygu YILMAZ USTA^a,  Zeynep Şafak TEKSİN^a

^aGazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik BD, Ankara, Türkiye

ÖZET Kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistemler [self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)], lipid temelli sistemler olup çözünürlük problemi olan etkin maddelerin oral yoldan verilmesinde son yıllarda başarı ile uygulanmaktadır. Bu lipid temelli ilaç taşıyıcı sistemler birey içi ve bireyler arası değişkenliği azaltması, gıda etkisini azaltması ve hepatik ilk geçiş etkisine uğramadan lenfatik yol boyunca emilmesi açısından büyük avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte, formülasyonu meydana getiren bileşenlerden sürfaktan miktarının yüksek olması nedeniyle mide bağırsak kanalında irritasyona neden olması, stabilite, dozlama için en uygun seçenek olan yumuşak jelatin teknolojisinin pahalı olması, yağlı bileşenlerin kapsül duvarına taşınması, kapsül duvarından sızması ve zayıf taşınabilirlik gibi problemlere de sahiptir. Bahsedilen problemlerin aşılabilmesi için SEDDS'nin katı SEDDS şekline getirilmesi uygun bir formülasyon stratejisidir. Bu amaçla uygulanan sıvı ve yarı katı formülasyonların kapsüllere dolumu, püskürterek dondurma/kurutma, liyofilizasyon ve katı taşıyıcılara adsorpsiyon gibi teknikler bulunmaktadır. Bu derleme makalesinde, kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistem formülasyonlarında karşılaşılan problemlerin üstesinden gelebilmek için SEDDS'nin katı kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistem dozaj şekillerine dönüştürülmesine, bu amaçla kullanılan yardımcı maddelere ve özelliklerine, katılaştırma işlemi için kullanılan tekniklere, katı kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistemin avantajlarına ve dezavantajlarına, kalite denetimlerine, farklı teknikler ile hazırlanan katı kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistem çalışmalarına, literatür ve patent örneklerine yer verilmiştir.

ABSTRACT Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) are lipid-based systems and have been successfully applied in recent years for the oral administration of active substances with solubility problems. These lipid-based drug carrier systems provide significant advantages in reducing intra- and inter-individual variability, reducing the effect of food, and being absorbed through the lymphatic pathway without undergoing hepatic first-pass effects. However, it also has problems such as irritating the gastrointestinal tract due to the high amount of surfactant, one of the components that make up the formulation, their stability, the expensiveness of soft gelatin technology, which is the most suitable option for dosing, transportation of oily components to the capsule wall, leakage from the capsule wall, and poor portability. In order to overcome the mentioned problems, turning SEDDS into solid SEDDS is a suitable formulation strategy. Techniques applied include filling liquid and semi-solid formulations into capsules, spray freezing/drying, lyophilization, and adsorption to solid carriers. In this review article, in order to overcome the problems encountered in SEDDS formulations, the conversion of SEDDS into solid SEDDS dosage forms, the excipients used for this purpose and their properties, the techniques used for the solidification process, the solid SEDDS. For these systems also are included advantages and disadvantages, quality controls, solid SEDDS studies prepared with different techniques, literature, and patent examples.

Anahtar Kelimeler: Lipid temelli sistemler;
katı kendiliğinden emülsifiye sistemler;
katılaştırma teknikleri; çözünürlük artırma

Keywords: Lipid-based systems;
solid self-emulsifying systems;
solidification techniques; enhance solubility

Correspondence: Zeynep Şafak TEKSİN
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik BD, Ankara, Türkiye
E-mail: zsteksins@gazi.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 24 Jul 2024 **Accepted:** 24 Sep 2024 **Available online:** 07 Oct 2024

2630-5569 / Copyright © 2024 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Lipid temelli formülasyonların kullanılması, suda az çözünen bileşiklerin sınırlı ve öngörülemez oral biyoyararlanımının üstesinden gelmek için ticari olarak uygulanabilir en yaygın yöntemlerden biridir.¹ Günümüzde, etkin maddeleri çeşitli dozaj şekillerinde lipid taşıyıcılar ile kullanan çeşitli yaklaşımlar arasından kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistemlerin [self-emulsifying drug delivery systems (SED DS)] biyoyararlanımı artırmada en başarılı yaklaşımlardan biri olduğu kanıtlanmıştır. Bu formülasyon sistemlerinin temel başarısı, suda çözünmeyen ilaçların emülsiyonlar ve/veya miseller sistemler (kolloidal çözeltiler) oluşturulmasıyla çözünürlüğünü artırmasına dayanmaktadır.²

SED DS'ler susuz emülsiyon formlarıdır. Bu sistemler, sulu faz ile hafif bir çalkalama altında 100 nm'den küçük kendiliğinden yağ/su emülsiyonu meydana getiren izotropik karışımlardır.³ Küçük damlacık büyüklüğünün bir sonucu olarak, mikro/nano emülsifiye olan ilaç, hepatik ilk geçiş etkisine uğramadan, lenfatik yol boyunca etkili bir şekilde uygulanabilir.⁴ Kendiliğinden emülsiyon işlemi yağ, sürfaktan ve kosürfaktanın yapısı, yağ sürfaktan oranı veya yağ sürfaktan ve kosürfaktan oranı, kendiliğinden emülsifikasyon sıcaklığı, emülsiyonun polaritesi ve damlacık boyutu gibi pek çok faktöre bağlıdır. Yapılan çok sayıda araştırmada, belirli ilaç ve yardımcı madde kombinasyonunun etkili kendiliğinden emülsiyon sistemini meydana getirdiği bilinmektedir.⁵

SED DS'nin popüleritesine rağmen formülasyonları, stabilite ve ambalajlamaları sırasında pek çok zorlukla karşılaşmaktadır. SED DS'nin formülasyonu ile ilgili sınırlamalar, yüksek miktarda sürfaktan (%30-60) nedeniyle lipid bileşenlerinde yetersiz çözünürlük, daha düşük ilaç yüklemesi ve gastrointestinal irritasyon gibi durumları içerir. Bunun yanında, SED DS'lerin kapsülden sızması, formülasyon bileşenlerinin kapsül kabuğuna göç etme riski ve zayıf taşınabilirlik sorunları gibi stabilite sorunları da bulunmaktadır.⁶ Ayrıca, sıvı SED DS'nin yumuşak jelatin kapsüller içine doldurulması için kullanılacak olan cihazlar maliyetli sistemlerdir.

Mevcut dezavantajların üstesinden gelebilmek için sıvı SED DS formülasyonlarının katı bir dozaj

şekline dönüştürülmesi uygun bir stratejidir. Bu nedenlerden dolayı bu derleme makalesinde, sıvı SED DS formülasyonlarının katı dozaj formlarına dönüştürülmesine, bu amaçla kullanılan teknikler ve yardımcı maddelere, hazırlanan bu dozaj şekillerinde yapılan kontrollere, literatür ve patent örneklerine değinilecektir.

SED DS'YE YENİ YAKLAŞIMLAR-KATI KENDİLİĞİNDEN EMÜLSİFİYE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER

Katı SED DS [solid SED DS (S-SED DS)] kavramı, sıvı SED DS ile ilişkili sıvı ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-yardımcı madde etkileşimleri, sıvı SED DS ve kapsül kabuğu arasındaki reaksiyonlar, düşük sıcaklıkta çökme, yüksek maliyet, tat, üretim, sürfaktanın gastrointestinal kanal mukozası üzerindeki tahriş edici etkisi, kullanım ve düşük formülasyon stabilitesi gibi dezavantajların üstesinden gelmek için geliştirilmesi amaçlanan formülasyon yaklaşımlarıdır.^{3,6,7}

S-SED DS'ler, sıvı SED DS'leri farklı dozaj şekillerine dönüştürmek için lipidik ve katılaştırıcı yardımcı maddelerin karşılıklı etkileşimini içerir.⁸ Sıvı SED DS'nin katılaştırılması ile hem SED DS'nin hem de geleneksel katı dozaj şekillerinin avantajları birleştirilerek var olan sınırlamalar aşılmaktadır. S-SED DS artmış çözünürlük, doz bölünmesinde esneklik, tekrarlanabilirlik, daha iyi taşınabilirlik, üretim süreci üzerinde kontrol, daha düşük üretim maliyetleri, yüksek stabilite, sağlamlık, ölçeklenebilirlik, güvenilirlik, gastrik geçişin bağımsızlığı, artan biyoyararlanım, birey içi ve bireyler arası değişkenlikte azalma ve gelişmiş hasta uyuncu gibi önemli avantajlara sahiptir.⁷ Ayrıca, S-SED DS formülasyonları uygulama hacminde olası azalmaya, hassas dozlamaya, ilaç yükleme kapasitesi ve biyoyararlanımdan kayıp yaşanmadan kullanıma olanak tanır.

Mevcut olan çeşitli katılaştırma teknikleri, ilaç yükleme kapasitesi ve katı formülasyonun sıvıdan katı hâle dönüştürüldükten sonra geri kazanılması bakımından birbirinden farklı özelliklere sahiptir. Dolayısıyla, karakteristik bir katılaştırma tekniğinin seçimi sıvı formülasyonun doğasına, ilacın özelliklerine ve seri boyutuna bağlı olarak değerlendirilir.⁶

SIVI SEDDS'Yİ S-SEDDS'YE DÖNÜŞTÜRMEK İÇİN KULLANILAN KATILAŞTIRMA TEKNİKLERİ

SIVI SEDDS'lerin S-SEDDS'lere dönüştürülmesi için:

■ SIVI ve yarı S-SEDDS formülasyonlarının kapsüllere dolumu

- Püskürterek kurutma
- Püskürterek dondurma
- Liyofilizasyon
- Süperkritik akışkan yatak metodu
- Eriyik granülasyonu
- Katı taşıyıcılara adsorpsiyon
- Eriyik ekstrüzyon/sferonizasyon
- Kuru emülsiyon

■ Katı lipid nanopartikül ve nanoyapılı lipid taşıyıcılar

- Kendiliğinden emülsifiye dozaj formları
- Kendiliğinden emülsifiye kapsüller
- Kendiliğinden emülsifiye uzatılmış ve kontrollü salım tabletler
- Kendiliğinden emülsifiye supozituarlar
- Kendiliğinden emülsifiye uzatılmış ve kontrollü salım pelletler
- Kendiliğinden emülsifiye nanopartiküller
- Kendiliğinden emülsifiye boncuklar
- Kendiliğinden emülsifiye katı dispersiyonlar
- Kendiliğinden emülsifiye uzatılmış salımlı mikroküreler
- Kendiliğinden emülsifiye implantlar

olmak üzere pek çok yöntem geliştirilmiştir.^{9,10}

Bu yöntemlerle elde edilen dozaj şekillerine ait örnekler [Tablo 1](#)'de verilmiştir.

Bu tekniklerden katı taşıyıcılar üzerine adsorpsiyon, katılaştırma için kullanılan en umut verici tekniktir. Sıvı kendiliğinden emülsifiye formülasyonları katı taşıyıcılara adsorbe edildiğinde, serbest akışlı bir toz elde edilir. Adsorpsiyon işlemi kolaydır ve karıştırma ile taşıyıcılara sıvı bir formülasyon ilave edilmesi söz konusudur. Elde edilen toz daha sonra

doğrudan kapsüllere doldurulabilir veya alternatif olarak tabletlere sıkıştırılmadan önce uygun eksipiyenlerle karıştırılabilir. Adsorpsiyon tekniğinin en önemli avantajı içerik tek düzeligidir. Uygun bir taşıyıcı üzerine, SEDDS yüksek seviyelerde (~ % 70 ağırlık/ağırlık) adsorbe edilebilir.³²

SIVI SEDDS'Yİ S-SEDDS'YE DÖNÜŞTÜRMEK İÇİN KULLANILAN TAŞIYICI MATERYALLER

S-SEDDS tekniğinde taşıyıcı maddeler ilacın sıvı hâlden kuru toz formunun elde edilmesinde ana rol oynar. Her taşıyıcının kendine özgü özellikleri vardır, ancak her biri sıvılar için yeterli adsorplama kapasitesine sahip gözenekli bir yapıda olmalıdır. Taşıyıcının spesifik yüzey alanının, sistemlerin formülasyonunda önemli bir faktör olduğu gözlenmiştir ([Tablo 2](#)).³³ Taşıyıcı seçimi sıvı yükleme kapasitesine, tozların akışkanlığına ve sıkıştırılabilirliğine bağlıdır. Kimyasal yapılarına bağlı olarak taşıyıcılar 4 kategoriye ayrılabilir ([Tablo 2](#)).³⁴⁻³⁷

SEDDS'lerin adsorpsiyonu için uygun bir taşıyıcı seçiminde silika, silikatlar, magnezyum trisilikat, magnezyum hidroksit, talk, krospovidon, çapraz bağlı sodyum karboksi metil selüloz ve çapraz bağlı metil metakrilat gibi mikro gözenekli inorganik maddeler, yüksek yüzey alanlı koloidal inorganik adsorban maddeler, çapraz bağlı polimerler veya nanopartikül adsorbanlar kullanılabilir.

Mikrokristalin selüloz (MCC, Avicel®, Ceolus®, Vivapur®, Emcocel®), ilaç endüstrisindeki uzun süreli uygulamasına, stabilitesine ve bulunabilirliğine bağlı olarak yarı katı formülasyonlarda en yaygın kullanılan taşıyıcıdır. Önceki çalışmalarda, sıvı preparatların kuru, yapışkan olmayan, serbest akışlı toz formuna dönüştürülmesi için MCC dışındaki taşıyıcıların (laktoz, nişasta veya sorbitol gibi) daha büyük miktarlarda gerekli olduğu gözlenmiştir. Bu durumun MCC'nin daha geniş spesifik yüzey alanına sahip olmasıyla ilişkilendirilmiştir.³³

Susuz dibazik kalsiyum fosfatlardan (Fujicalin®, Emcompress®) Fujicalin® doğrudan sıkıştırma için serbest akışlı, küresel yapılı susuz dibazik kalsiyum fosfattır. Fujicalin®'in doğrudan sıkıştırılabilir dikalsiyum fosfat dihidrat ile karşılaştırıldığında daha yüksek sıvı adsorpsiyon kapasitesine sahip olduğu gözlenmiştir.

TABLO 1: Farklı katılaştırma teknikleri ile elde edilen çeşitli S-SEDDS formülasyonları.

SEDDS tipi	Etkin madde	Kullanılan yağ/sürüfaktan/yardımcı çözücü	Katılaştırıcı yardımcı maddeler	Referans
Tozlar	Lerkandipin	Capmul® MCM8, Tween® 80, PEG 400	Neusilin®	11
	Ubikinon	Cremophor® EL, Capmul® MCM	MCC	12
Granüller	Ondansetron	Capmul® MCM, Labrasol®, Tween® 20	Aerosil® 200, Sylsias® 350, Neusilin® US2	13
	Ezetimib	Capryol® 90, Lauroglycol® FCC, Cremophor® EL, Transcutol® P	Aerosil® 200	14
Pelletler (Eriyik ekstrüzyon)	Karvedilol	Kaprilik triglisitler, Pluro®, Transcutol® HP	Aerosil® 200, MCC pH 101, HPMCAS/HPC, taik	15
	Nitrendipin	Miglyol® 812, Cremophor® RH 40, Tween® 80, Transcutol® P		16
Pelletler (Yaş granülasyon)	İsradipin	Oleik asit, Brj® 98, triasetin	Silikon dioksit, laktoz, krospovidon, MCC	17
	Puerarin	Tween® 80, gliserin, etil oleat	Poloksame® 407, HPMC	18
Pelletler (Ekstrüzyon/sferizasyon)	Loratadin	Sıvı parafin, Span® 20, Transcutol®	Akasya zamkı, Mannitol	19
	Siklosporin A	Labrafil® M1944 CS, Cremophor® EL, Transcutol® P	Laktoz, MCC, silikondioksit	20
Kontrolü salım tabletler	Koenzim Q 10	Capmul® MCM-C8, Cremophor® EL	Avicel® PH-112, Maltodekstrin, Kollidon® VA64	21
	Karvedilol	Orta zincirli triglisitler, HCO-40, Transcutol® HP	HPMC, MCC, Ac-Di-Sol®, AeroPerl®, Magnezyum stearat	22
Midede tutulan SEDDS	Takrolimus	Cremophor® RH 40, monokaprin gliserat	Poliolenoksit, kitozan, polivinilpirolidon	23
	Halofantrin	Fistik yağı, Maisine® 35-1, Span® 20, oleik asit	HPMC, sitrik asit, Sodyum bikarbonat	24
Püskürtürek kurutulmuş SEDDS	Kurkumin	D, L- Sülfüratan, Cremophor® EL, kaprik gliseritler	Soluplus® veya Neusilin® US2	25
	Resveratrol	Soya fosfatidilglikolün, Eumulgin® HRE-40, Tween® 80	Aerosil® R 200	26
Öteklik SEDDS	Ubikinon	Capmul® MCM, Cremophor®, limon yağı	HPMC	27
Osmotik SEDDS	Karvedilol	Gelucire® 44/14, Lutrol® F68, Transcutol® P	Silikon dioksit, mannitol, sitrik asit, sodyum bikarbonat	28
	Siklosporin A	Labrafil® M 1944CS, Cremophor® EL, Transcutol® P	Sükroz, laktoz, polietilen oksit, prejelatinize nişasta	29
Mikroküreler	Furosemid	Miglyol® 812, Labrasol®, Pluro® oleik	Kolloidal silika, kalsiyum klorür	30
	Loratadin	Capex® 200, Capmul® MCM, Cremophor® EL	Polistiren	31

S-SEDDS: Katı-hendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistemler.

TABLO 2: Kimyasal yapı ve spesifik yüzey alanlarına göre taşıyıcı materyallerin sınıflandırılması.³⁴⁻³⁷

Taşıyıcı grubu	Taşıyıcı	Spesifik yüzey alanı (m ² /g)
Selüloz ve selüloz türevleri	Mikrokristalin selüloz	~ 1,18
	Hidroksipropil metilselüloz	-
Şekerler	Laktöz	~ 0,35
	Sorbitol	~ 0,37
Silikatlar	Magnezyum alüminometasilikat	110-300
	Kaolin	~ 24
	Yapılandırılmış mezoporöz silikatlar	1.500'e kadar
Diğerleri	Anhidrat dibazik kalsiyum fosfat	30
	Polimetakrilat	-
	Nişasta	~ 0,60
	Magnezyum karbonat	~ 10

Yüksek spesifik yüzey alanlarına dayanarak, kaolin (Lion[®], Sim[®] 90), diosmektit ve magnezyum karbonat gibi yarı katı bir formülasyonda potansiyel taşıyıcılar olarak kullanılabilir.

Yapılandırılmış mezoporöz silikatlar (OMS) (SBA-15, MCM-41, TUD-1) de bu alanda yüksek bir potansiyele sahiptir. Başlangıçta kontrollü ilaç salım formülasyonları için geliştirilmişler ve daha az çözünen ilaçların salımını artırma kapasiteleri keşfedilmiştir.³⁸⁻⁴¹ Son çalışmalarda, mezoporöz silikatların yüzeyinde biriktiklerinde ilaçların kristal-liklerini kaybettikleri ve bu da çözünme hızlarını artırdığını göstermiştir. Gözeneksiz malzemelerle karşılaştırıldığında, biriken moleküller sadece mezoporöz silika yüzeyine emilmez, aynı zamanda gözeneklere de yerleşirler. Yüksek spesifik yüzey alanlarından dolayı (1.500 m² g⁻¹'e kadar), yapılandırılmış mezoporöz silikatlar yarı katı sistemlerde taşıyıcı malzeme olarak kullanılabilir.

Magnezyum alüminometasilikatlar (Neusilin[®], Pharmsorb[®], Veegum[®]), çok çeşitli uygulamalar için çeşitli grup ve iki farklı pH seçeneğinde (alkalin pH 8,5-10,0 ve nötr pH 6,5-8,0) mevcuttur.⁴² En önemli magnezyum alüminometasilikat olan Neusilin[®] doğrudan basım ve ayrıca ıslak granülasyonda kullanılabilir. Neusilin[®] US2 püskürtük kurutma ile hazırlanır ve bu nedenle son derece geniş bir spesifik yüzey alanı, yüksek gözeneklilik, iyi akış ve tabletleme özellikleri sağlar. Neusilin[®]'in farklı taşıyıcılar ile karşılaştırıldığında yüksek gözenekliliği ve yük-

sek spesifik yüzey alanı ile yüksek yağ ve su adsorpsiyon kapasitesi sağlamaktadır (Şekil 1).³³

KATI KENDİLİĞİNDEN EMÜLSİFİYE SİSTEMLERDE YAPILAN KONTROLLER

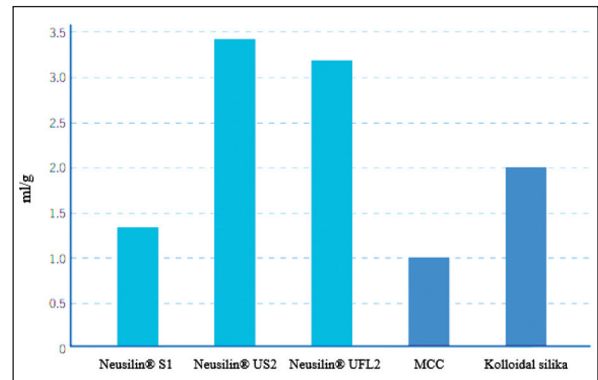
Sıvı SEDDS için kullanılan tüm fizikokimyasal karakterizasyon teknikleri (emülsifikasyon etkinliğinin değerlendirilmesi, damlacık büyüklüğü ve damlacık büyüklüğü dağılımı, türbidite gibi) S-SEDDS rekonstitüye edilip SEDDS yeniden oluşturulduktan sonraki değerlendirme için de geçerlidir. Katı dozaj şeklinin karakterizasyonu için ise aşağıda sunulan kontroller gerçekleştirilir.

MİKROMERİTİK ÇALIŞMALAR

Toz akışı (akış özelliği), bir tabletin veya kapsüllerin tekrarlanabilir bir şekilde doldurulmasının yanı sıra homojen bir doz elde etmek için katı dozaj formlarının formülasyonunda ve endüstriyel üretiminde önemlidir. Elde edilen S-SEDDS formülasyonlarında bu amaçla ilgili farmakopelerde yer alan ve toz özelliklerinin karakterizasyonunda ana parametreler olan küme dansitesi, sıkıştırılmış dansite, yığın açısı, Carr's basılabilirlik indeksi ve Hausner's oranı gibi kritik parametreler belirlenmelidir.

KATI HÂL KARAKTERİZASYONU

S-SEDDS elde edilmesiyle sistemin içerdiği etkin maddenin katılaştırma ve formülasyonda kullanılan diğer yardımcı maddeler ile etkileşimlerinin incelenmesi ve değerlendirilmesi amacı ile gerçekleştirilen karakterizasyon çalışmalarıdır.



ŞEKİL 1: Farklı adsorbanlara ait yağ adsorpsiyon kapasiteleri.³³

TABLO 3: S-SEDDS formülasyonları için literatür örnekleri.

Etkin madde	Yağ, sürfaktan, kosürfaktan, adsorban	Sonuç çıktı	Referans
Fenofibrat	Etili oleat, Cremophor® RH 40, Transcutol® HP, SBA15 mezoözeneikli silika, Soluplus®	Biyoyararlanım artışı, çökmenin engellenmesi	43
Tizanidin hidroklorür	Capmul® G, Tween® 20, propilen glikol, Neusilin®	Artan biyoyararlanım	44
Oshol	Hint yağı, Cremophor® RH 40 ve 1,2-propilen glikol, etil seltöz ve Eudragit® S100	in vitro sonucun sürekli salım etkisi göstermesi	45
Aripirazol	Labrafil® M 1944 CS, Cremophor® EL, PEG 400	Çözünme ve absorpsiyon artışı	46
Bambuterol hidroklorür	Triasetin, Tween® 80, propilen glikol, MCC, Aerosil®	ex-vivo permeabilite artışı	47
Atorvastatin kalsiyum	Oleik asit, Tween® 20, Span® 80, N-Methyl-2- piroolidon, CSD ve MCC	Artan permeabilite, azalan toksisite	48
Bosentan	Maisine®, Cremophor® RH 40, Labrasol®, Neusilin® US2	Artan biyoyararlanım, bireyler arası değişkenlikte azalma	49

TABLO 4: Çeşitli S-SEDDS formülasyonlarına ilişkin patentler.

Etkin madde	Yardımcı maddeler	Patent no	Ref
Siklosporin	Eikosapentaenik asit, dokosaheksaenik asit, α-linolenik asit gibi omega-3 yağ asitleri	EP2405903	50
Topiramet	Solutol®, Cremophor® EL, PEG 400, HPMC, hidroksipropil seltöz	US20050129765	51
Koenzim Q10	Orta ve uzun zincirli triglisitler, Fujicalin®	US2010/0247632	52
Kandesartan sileksetil	Miglyol® 812, polisorbitat 80, Inwitor® 308, kolloidal silikon dioksit	EP1961412	53
Etkin madde/nutrasötik	Polisorbat, sorbitan yağ esteri, PEG, polioksil 35 hint yağı	CA3098662C	54
Asaron	Oleik asit, isopropil miristat, Labrafil® M 1944CS, Emulsifier®	CN109223718A	55
Ezetimib	EL-60, polioksietilen sorbitan monooleat, 15-hidroksi polietilen glikol stearate, etil alkol, PEG, isopropanol, PEG 400	US20050129765	56
Bosentan	Capryol®, Cremophor® EL, Tween® 80, dioksisilikon	TR201915787	57
Kannabinoidler	Maisine®, Cremophor® RH 40, Labrasol®, Neusilin® US2	WO2021076081	58
CEPT inhibitör	Bitkisel yağ, orta zincirli triglisitler, polioksil hint yağı, Aeroperl® 300, Syloid® 244 FP, Syloid® XDP	WO/2020/024009A1	59
Selekoksikib	TPGS, MCC, kopovidon	US8030359	60
Valsartan Koenzim Q	PEG, Captex® 355, Labrasol®, HPMC, Eudragit® E100	WO/2010/150144	61
NSAIDs	Maisine® 35, 1, 2-propandiol, PEG 400, dietilen glikol monoetil eter, Neusilin® US2, Neusilin® UFL2, silika	CN118217238A	62
	Pluronic® F127, Pluronic® L121, Tetronic® 908, Polyglycol® BM45	US7736666B2	63

Diferansiyel tarama kalorimetrisi, ilacın termal davranışlarını (erime noktası, camsı geçiş sıcaklığı), formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin yapısını, ilaç ve yardımcı maddeler arasındaki olası etkileşimleri ve hazırlanan sistemin yapısının değerlendirilmesini sağlar. Numuneler kullanılan etkin maddeye göre tarama sıcaklığı aralığında sabit bir ısıtma hızında değerlendirilir. Sonraki çalışmalarının başarısını sağlamak için herhangi olası bir gecimsizliğin varlığının belirlenmesi çok önemlidir.

Etkin maddenin S-SEDDS içinde kristal yapısını kontrol etmek için X-ışını kırınımı çalışmaları, etkin maddeye ait karakteristik moleküler bağların durumunun belirlenmesi için Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi analizi hem etkin maddenin hem de S-SEDDS'nin morfolojilerinin incelenmesi için tarama elektron mikroskopisi de önerilmektedir. İlacın karakteristik piklerinin veya kristallerinin kaybolması genellikle ilacın amorf forma dönüştürüldüğünü veya sıvı formülasyonda çözündürüldüğünü veya başarılı bir şekilde S-SEDDS'ye yüklendiğini gösterir.

S-SEDDS'LERE AİT LİTERATÜR VE PATENT DEĞERLENDİRMESİ

S-SEDDS hazırlanması için en çok tercih edilen yöntem, taşıyıcı bir adsorban üzerine adsorpsiyon yöntemidir. Kullanılan taşıyıcılar geniş yüzey alanına sahip, gözenekli yapılar olmakla birlikte kolay ulaşılan ve formülasyonlarda kullanımının güvenli olduğu bilinen yardımcı maddelerdir. S-SEDDS'nin oral yoldan verilmek üzere geliştirilmiş ticari ürünü bulunmamakla birlikte literatürde yapılan çok sayıda çalışma örneği bulunduğu ve bu çalışmalardan elde edilen bulgularında patentlendiği görülmektedir (Tablo 3, Tablo 4).

SONUÇ

Son yıllarda, katı dozaj formlarının avantajları göz önüne alındığında S-SEDDS geleneksel sıvı SEDDS'ye göre sağladığı avantajlardan dolayı sıklıkla kullanılmaktadır. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda S-SEDDS'nin suda az çözünen ilaçların çözünürlüğünü/çözünmesini, absorpsiyonunu ve biyoyararlanımını önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. S-SEDDS'ler üretim maliyetini düşürmesi, endüstriyel üretimi kolaylaştırması, stabilite ve hasta uyuncunu iyileştirmesi açısından avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte, piyasada S-SEDDS dozaj formlarının ruhsatlanabilmesi için formülasyon ve üretim tekniklerinin geliştirilmesi ile katı dozaj şekillerinden adsorpsiyon mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması gereklidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. 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. PMID: 16815001.
2. Timur B, Yılmaz Usta D, Teksin ZS. Investigation of the effect of colloidal structures formed during lipolysis of lipid-based formulation on exemestane permeability using the in vitro lipolysis-permeation model. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022;77:103797. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224722007080>
3. Usta DY, Timur B, Teksin ZS. Formulation development, optimization by Box-Behnken design, characterization, in vitro, ex-vivo, and in vivo evaluation of bosentan-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system: a novel alternative dosage form for pulmonary arterial hypertension treatment. *Eur J Pharm Sci.* 2022;174:106159. PMID: 35263632.
4. Kovvasu SP, Kunamaneni P, Joshi R, Betageri GV. Self-emulsifying drug delivery systems and their marketed products: a review. *Asian J Pharm.* 2019;13(2):73-84. doi: 10.22377/ajp.v13i02.3102
5. Gursoy RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(3):173-82. PMID: 15082340.
6. Singh B, Beg S, Khurana RK, Sandhu PS, Kaur R, Katara OP. Recent advances in self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS). *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2014;31(2):121-85. PMID: 24940626.
7. Rehman FU, Shah KU, Shah SU, Khan IU, Khan GM, Khan A. From nanoemulsions to self-nanoemulsions, with recent advances in self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS). *Expert Opin Drug Deliv.* 2017;14(11):1325-40. PMID: 27485144.
8. Feeney OM, Crum MF, McEvoy CL, Trevaskis NL, Williams HD, Pouton CW, et al. 50years of oral lipid-based formulations: Provenance, progress and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;101:167-94. PMID: 27089810.
9. Patel R, Kamble M, Katedeshmukh R, Zarikar N, Kulkarni A. A review on solid self emulsifying drug delivery system. *J Biomed Pharm Res.* 2013;2(4):52-6. https://www.academia.edu/89326524/A_Review_on_Solid_Self_Emulsifying_Drug_Delivery_System
10. Karwal R, Garg T, Rath G, Markandeywar TS. Current trends in self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) to enhance the bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2016;33(1):1-39. PMID: 27279337.
11. Kallakunta VR, Bandari S, Jukanti R, Veerareddy PR. Oral self emulsifying powder of lercanidipine hydrochloride: formulation and evaluation. *Powder Technol.* 2012;221:375-82. doi:10.1016/j.powtec.2012.01.032
12. Nazzal S, Zaghloul AA, Khan MA. Effect of extragranular microcrystalline cellulose on compaction, surface roughness, and in vitro dissolution of a self-nanoemulsified solid dosage form of ubiquinone. *Pharm Technol.* 2002;26:86-98. https://www.researchgate.net/publication/280628529_Effect_of_Extra-Granular_Microcrystalline_Cellulose_on_Compaction_Surface_Roughness_and_In_Vitro_Dissolution_of_a_Self-Nanoemulsified_solid_dosage_form_Of_Ubiquinone
13. Beg S, Swain S, Singh HP, Patra ChN, Rao ME. Development, optimization, and characterization of solid self-nanoemulsifying drug delivery systems of valsartan using porous carriers. *AAPS PharmSciTech.* 2012;13(4):1416-27. PMID: 23070560; PMCID: PMC3513451.
14. Dixit RP, Nagarsenker MS. Self-nanoemulsifying granules of ezetimibe: design, optimization and evaluation. *Eur J Pharm Sci.* 2008;35(3):183-92. PMID: 18652892.
15. Silva LAD, Almeida SL, Alonso ECP, Rocha PBR, Martins FT, Freitas LAP, et al. Preparation of a solid self-microemulsifying drug delivery system by hot-melt extrusion. *Int J Pharm.* 2018;541(1-2):1-10. PMID: 29458210.
16. Wang Z, Sun J, Wang Y, Liu X, Liu Y, Fu Q, et al. Solid self-emulsifying nintendipine pellets: preparation and in vitro/in vivo evaluation. *Int J Pharm.* 2010;383(1-2):1-6. PMID: 19698771.
17. Tran PH, Tran TT, Piao ZZ, Vo TV, Park JB, Lim J, et al. Physical properties and in vivo bioavailability in human volunteers of isradipine using controlled release matrix tablet containing self-emulsifying solid dispersion. *Int J Pharm.* 2013;450(1-2):79-86. PMID: 23612354.
18. Yu AH, Zhai GX, Cui J, Liu H. [Preparation of puerarin solid self-microemulsion]. *Zhong Yao Cai.* 2006;29(8):834-8. Chinese. PMID: 17076244.
19. Abbaspour M, Jalayer N, Sharif Makhmalzadeh B. Development and evaluation of a solid self-nanoemulsifying drug delivery system for loratadin by extrusion-spheronization. *Adv Pharm Bull.* 2014;4(2):113-9. PMID: 24511474; PMCID: PMC3915810.
20. Lei Y, Lu Y, Qi J, Nie S, Hu F, Pan W, et al. Solid self-nanoemulsifying cyclosporin A pellets prepared by fluid-bed coating: preparation, characterization and in vitro redispersibility. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:795-805. PMID: 21589647; PMCID: PMC3090276.
21. Nazzal S, Khan MA. Controlled release of a self-emulsifying formulation from a tablet dosage form: stability assessment and optimization of some processing parameters. *Int J Pharm.* 2006;315(1-2):110-21. PMID: 16563673.
22. Mahmoud EA, Bendas ER, Mohamed MI. Preparation and evaluation of self-nanoemulsifying tablets of carvedilol. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10(1):183-92. PMID: 19238556; PMCID: PMC2663682.
23. Wang YP, Gan Y, Zhang XX. Novel gastroretentive sustained-release tablet of tacrolimus based on self-microemulsifying mixture: in vitro evaluation and in vivo bioavailability test. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(10):1294-302. PMID: 21927013; PMCID: PMC4010087.
24. Khoo SM, Humberstone AJ, Porter CJH, Edwards GA, Charman WN. Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulations of halofantrine. *Int J Pharm.* 1999;167(1-2):155-64. <https://research.monash.edu/en/publications/formulation-design-and-bioavailability-assessment-of-lipidic-self>
25. Kamal MM, Salawi A, Lam M, Nokhodchi A, Abu-Fayyad A, El Sayed KA, et al. Development and characterization of curcumin-loaded solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) by spray drying using Soluplus® as solid carrier. *Powder Technol.* 2020;369:137-45. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0032591020303867>
26. Aloisio C, Bueno MS, Ponte MP, Paredes A, Palma SD, Longhi M. Development of solid self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) to improve the solubility of resveratrol. *Ther Deliv.* 2019;10(10):626-41. PMID: 31674289.
27. Nazzal S, Smalyukh II, Lavrentovich OD, Khan MA. Preparation and in vitro characterization of a eutectic based semisolid self-nanoemulsified drug delivery system (SNEDDS) of ubiquinone: mechanism and progress of emulsion formation. *Int J Pharm.* 2002;235(1-2):247-65. PMID: 11879759.
28. Wei L, Li J, Guo L, Nie S, Pan W, Sun P, et al. Investigations of a novel self-emulsifying osmotic pump tablet containing carvedilol. *Drug Dev Ind Pharm.* 2007;33(9):990-8. PMID: 17891586.
29. Zhang X, Yi Y, Qi J, Lu Y, Tian Z, Xie Y, et al. Controlled release of cyclosporine A self-nanoemulsifying systems from osmotic pump tablets: near zero-order release and pharmacokinetics in dogs. *Int J Pharm.* 2013;452(1-2):233-40. PMID: 23688622.
30. Zvonar A, Berginc K, Kristl A, Gasperlin M. Microencapsulation of self-microemulsifying system: improving solubility and permeability of furosemide. *Int J Pharm.* 2010;388(1-2):151-8. PMID: 20060454.
31. Patil P, Paradkar A. Porous polystyrene beads as carriers for self-emulsifying system containing loratadine. *AAPS PharmSciTech.* 2006;7(1):E199-E205. PMID: 28290043.

32. Katteboina S, Chandrasekhar VSR, Balaji S. Approaches for the development of solid self-emulsifying drug delivery systems and dosage forms. *Asian J Pharm Sci.* 2009;4(4):240-53. (Kaynağa direkt ulaşılacak link eklenmemiştir.)
33. Vraniková B, Gajdziok J. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development. *Acta Pharm.* 2013;63(4):447-65. PMID: 24451071.
34. Hentzschel CM, Sakmann A, Leopold CS. Suitability of various excipients as carrier and coating materials for liquisolid compacts. *Drug Dev Ind Pharm.* 2011;37(10):1200-7. PMID: 21449826.
35. Agarwal V, Siddiqui A, Ali H, Nazzal S. Dissolution and powder flow characterization of solid self-emulsified drug delivery system (SEDDS). *Int J Pharm.* 2009;366(1-2):44-52. PMID: 18832019.
36. Kahr G, Madsen FT. Determination of the cation exchange capacity and the surface area of bentonite, illite and kaolinite by methylene blue absorption. *Appl. Clay Sci.* 1995;9:327-36. [https://doi.org/10.1016/0169-1317\(94\)00028-0](https://doi.org/10.1016/0169-1317(94)00028-0)
37. Van Speybroeck M, Mellaerts R, Mols R, Thi TD, Martens JA, Van Humbeeck J, et al. Enhanced absorption of the poorly soluble drug fenofibrate by tuning its release rate from ordered mesoporous silica. *Eur J Pharm Sci.* 2010;41(5):623-30. PMID: 20850527.
38. Van Eerdenbrugh B, Froyen L, Van Humbeeck J, Martens JA, Augustijns P, Van Den Mooter G. Alternative matrix formers for nanosuspension solidification: dissolution performance and X-ray microanalysis as an evaluation tool for powder dispersion. *Eur J Pharm Sci.* 2008;35(4):344-53. PMID: 18765282.
39. Kang MJ, Jung SY, Song WH, Park JS, Choi SU, Oh KT, et al. Immediate release of ibuprofen from Fujicalin®-based fast-dissolving self-emulsifying tablets. *Drug Dev Ind Pharm.* 2011;37(11):1298-305. PMID: 21476949.
40. Schlack H, Bauer-Brandl A, Schubert R, Becker D. Properties of fujicalin, a new modified anhydrous dibasic calcium phosphate for direct compression: comparison with dicalcium phosphate dihydrate. *Drug Dev Ind Pharm.* 2001;27(8):789-801. PMID: 11699830.
41. Wu Z, Jiang Y, Kim T, Lee K. Effects of surface coating on the controlled release of vitamin B1 from mesoporous silica tablets. *J Control Release.* 2007;119(2):215-21. PMID: 17434225.
42. The Specilaty Excipient Neusilin®. Cited: November 17, 2020. Available from: http://www.fujichemical.co.jp/english/medical/medicine/neusilin/neusilin_broc_hure.pdf
43. Quan G, Niu B, Singh V, Zhou Y, Wu CY, Pan X, et al. Supersaturable solid self-microemulsifying drug delivery system: precipitation inhibition and bioavailability enhancement. *Int J Nanomedicine.* 2017;12:8801-11. PMID: 29263669; PMCID: PMC5732552.
44. Pramanik S, Thakkar H. Development of solid self-microemulsifying system of tizanidine hydrochloride for oral bioavailability enhancement: in vitro and in vivo evaluation. *AAPS PharmSciTech.* 2020;21(5):182. PMID: 32613377.
45. Sun C, Gui Y, Hu R, Chen J, Wang B, Guo Y, et al. Preparation and pharmacokinetics evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery system (S-SMEDDS) of osthole. *AAPS PharmSciTech.* 2018;19(5):2301-10. PMID: 29845504.
46. Mahajan S, Singh D, Sharma R, Singh G, Bedi N. pH-independent dissolution and enhanced oral bioavailability of aripiprazole-loaded solid self-microemulsifying drug delivery system. *AAPS PharmSciTech.* 2021;22(1):24. PMID: 33400035.
47. Sagar S, Upadaya A, Goswami M. Formulation and evaluation of solid self-emulsifying drug delivery system of bambuterol hydrochloride. *Indian J Pharm Sci.* 2019;81(4):661-72. <https://www.ijpsonline.com/articles/formulation-and-evaluation-of-solid-self-emulsifying-drug-delivery-system-of-bambuterol-hydrochloride.pdf>
48. Diril M, Karasulu Y, Toskas M, Nikolakakis I. Development and permeability testing of self-emulsifying atorvastatin calcium pellets and tablets of compressed pellets. *Processes* 2019;7(6):365. <https://doi.org/10.3390/pr7060365>
49. Yılmaz Usta D, Olgac S, Timur B, Teksin ZS. Development and pharmacokinetic evaluation of Neusilin® US2-based S-SNEDDS tablets for bosentan: fasted and fed states bioavailability, IVIS® real-time biodistribution, and ex-vivo imaging. *Int J Pharm.* 2023;643:123219. PMID: 37433349.
50. Hustvedt SO, Olesen PH, Berge G, Mullertz A, inventor; Pronova, Biopharma Norge AS., assignee. Compositions comprising a fatty acid oil mixture and a free fatty acid, and methods and uses thereof. European patent EP 2405903. 2010 Mar 9. <https://patents.google.com/patent/EP2405903B1/en>
51. Li S, Lam A, Dong L, inventor. Controlled release of topiramate in liquid dosage forms. United States patent US 2005/0129765. 2005 Jun 16. <https://patents.google.com/patent/US20050129765A1/en>
52. Dong LC, Andrea K, Li S, Pollok-Dove C, inventor. Stabilized solubility-enhanced formulations for oral delivery. United States patent US 2010/0247632. 2010 Mar 24. (Kaynağa direkt ulaşılacak link eklenmemiştir.)
53. Legen I, Kerc J, Jurkovic P, inventor; Lek Pharmaceuticals, assignee. Self-microemulsifying drug delivery systems. European patent EP 1961412. 2006 Dec 27. <https://patents.google.com/patent/EP1961412A1/en>
54. Wang LS, Yang CC, Lin YH, Fu PC, inventor; Huana Global Biotech Co Ltd., assignee. Pharmaceutical or nutraceutical self-emulsifying solid dispersion composition. Canada patent CA 3098662. 2019 Dec 16. (Kaynağa direkt ulaşılacak link eklenmemiştir.)
55. Jiang S, Xu X, Li S, inventor; Guilin Pharmaceutical Co Ltd., assignee. Asarone solid self-emulsifying preparation and preparation method thereof. China Patent CN 109223718, 2018 Oct 18. (Kaynağa direkt ulaşılacak link eklenmemiştir.)
56. Choi HG, Rashid R, Kim DW, Yong CS, Kim JO, inventor. Composition of solid pharmaceutical preparation containing ezetimibe using selfnanoemulsifying drug delivery system. Korea Patent 101623928B1, 2015 Feb 24. <https://patents.google.com/patent/KR101623928B1/en>
57. Yılmaz Usta D, Teksin ZS. Bosentan monohidrat yüklenmiş sıvı kendiliğinden nanoemülsifiye ilaç taşıyıcı sistem ve tablet formülasyonu. Türkiye patent TR201915787A2. 2021 May 21. <https://avesis.gazi.edu.tr/fikrimulkiyet/4771f788-52e6-45de-9c3c-5193ef946703/bosentan-monohidrat-yuklenmis-sivi-kendiliginden-nanoemulsifiye-ilac-tasiyici-sistem-ve-tablet-formulasyonu>
58. Yılmaz Usta D, Teksin ZS. Bosentan Monohydrate Loaded Liquid Self Nanoemulsifying Drug Carrier System and Tablet Formulation. World patent WO 2021/076081, European patent EP 20876798.8. 2020 Oct 13. <https://patents.google.com/patent/WO2021076081A3/en>
59. Macleman PDR, Mavlianov M. inventor; Solid self-emulsifying pharmaceutical compositions. WIPO patent WO 2020024009A1, 2019 Jul 30. <https://patents.google.com/patent/WO2020024009A1/en>
60. Geers S, Lowinger M, Mckelvey CA, Meyer RF, Zhang D, inventor; Merck Sharp & Dohme Corp., assignee. Polymer formulations of CETP inhibitors. United States patent US 8030359. 2011 Oct 4. <https://patents.google.com/patent/US8030359B2/en>
61. Mate S, Kapoor R, Talwar M, Jain GK, inventor; Wockhardt Research Centre, assignee. Low dose pharmaceutical compositions of celecoxib. World patent WO 2010/150144. 2010 Jun 17. <https://patents.google.com/patent/WO2010150144A2/en>
62. Lan Y, Lu X, Liu H, Zhang X, inventor; Shanghai Mei You Pharmaceutical Co Ltd., assignee. Solid self-microemulsifying drug delivery system and preparation method and application thereof. China patent CN 118217238A. 2024 Mar 20. (Kaynağa direkt ulaşılacak link eklenmemiştir.)
63. Holmberg C, Siekmann B, inventor; Nicox S.A., assignee. Self-emulsifying drug delivery system. United States patent US 7736666B2. 2010 Jun 15. <https://patents.google.com/patent/US7736666B2/en>