

# Lipid Temelli Taşıyıcı Sistemler-I: Kendiliğinden Emülsifiye İlaç Taşıyıcı Sistem Formülasyonlarına Bakış: Geleneksel Derleme

## Lipid Based Delivery Systems-I: Overview of Self-Emulsifying Drug Delivery System Formulations: Traditional Review

<sup>ORCID</sup> Duygu YILMAZ USTA<sup>a</sup>, <sup>ORCID</sup> Zeynep Şafak TEKSİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik BD, Ankara, Türkiye

**ÖZET** Oral yol en çok tercih edilen veriliş yolu olmasına rağmen geliştirilen ilaç adaylarının yüksek lipofilitesi nedeniyle yaklaşık yarısının oral yoldan verilmesi güçtür. Etkin maddelerin büyük bir kısmının suda çözünürlüklerinin çok düşük olması biyoyararlanımlarının da düşük olmasına neden olmaktadır. Çözünürlüğün artırılmasına yönelik kullanılan yaklaşımlardan biri olan lipid temelli sistemler en çok dikkat çeken formülasyon stratejisidir. Lipid temelli sistemler içinde de kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistemler özellikle düşük çözünürlük ve yüksek permeabilite özelliği gösteren biyofarmasötik sınıflandırma sistemi (BCS) Sınıf II ilaçların çözünürlük ve biyoyararlanım problemlerinin üstesinden gelmek için sıklıkla tercih edilen ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistemler yağ, sürfaktan ve kosürfaktan oluşmuş *in vitro* veya *in vivo* koşullarda sulu bir ortam ile temas ve hafif bir çalkalama ile kendiliğinden yağ/su emülsiyonu oluşturabilen izotropik ve termodinamik açıdan dayanıklı sistemlerdir. Kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistemlerin karaciğerden ilk geçiş etkisini elimine etmesi, P-glikoprotein akışını inhibe etmesi, oral yoldan uygulama kolaylığı, üretim ve ölçek büyütme uygunluğu, birey içi-bireyler arası değişkenliği azaltması gibi pek çok avantajı nedeniyle tercih edilmektedir. Bu derleme makalesinde, lipid temelli sistemler ve lipid temelli sistemlerden olan kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistemlerin bileşen özellikleri, avantajları, dezavantajları, formülasyonunu etkileyen faktörler, oluşum mekanizması, hazırlanmaları, kalite kontrolleri, ticari örnekleri ve literatür çalışmaları sunulmaktadır.

**ABSTRACT** The oral route is the preferred route of administration; however, the oral administration of approximately half of the drug compounds is complex due to the high lipophilicity of the drug candidates developed. The very low water solubility of most of the active substances causes their bioavailability to be low. Lipid-based systems, one of the approaches used to increase solubility, are the formulation strategy that attracts the most attention. Among lipid-based systems, self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) are frequently preferred drug carrier systems to overcome the solubility and bioavailability problems of biopharmaceutics classification system (BCS) Class II drugs, especially with low solubility and high permeability. SEDDS are isotropic and thermodynamically stable systems that can spontaneously form an oil/water emulsion consisting of oil, surfactant, and cosurfactant by contact with an aqueous medium *in vitro* or *in vivo* conditions and with slight agitation. SEDDS are preferred because of their many advantages, such as eliminating the first-pass effect through the liver, inhibiting P-glycoprotein efflux, ease of oral administration, suitability for production and scale-up, and reducing intra- and inter-individual variability. This review article presents component properties, advantages, disadvantages, factors affecting formulation, formation mechanism, preparation, quality controls, commercial examples, and literature examples of lipid-based systems and SEDDS, which are lipid-based systems.

**Anahtar Kelimeler:** Lipid temelli sistemler;  
lipid formülasyon sınıflandırma sistemi;  
kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistemler;  
düşük çözünürlüklü etkin maddeler

**Keywords:** Lipid-based systems;  
lipid formulation classification system;  
self-emulsifying drug delivery systems;  
poorly soluble drugs

### KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Yılmaz Usta D, Teksin ZŞ. Lipid temelli taşıyıcı sistemler-I: Kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistem formülasyonlarına bakış: Geleneksel derleme. J Lit Pharm Sci. 2024;13(3):165-76.

**Correspondence:** Duygu YILMAZ USTA

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji AD, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik BD, Ankara, Türkiye

**E-mail:** yilmazduyguusta@gazi.edu.tr

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 24 Jul 2024

**Accepted:** 08 Nov 2024

**Available online:** 15 Nov 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/>).



Oral yoldan ilaç verilmesi en çok tercih edilen veriliş yoludur.<sup>1,2</sup> Oral bir dozaj şekli verildiği zaman, sistemik dolaşıma ulaşması için önce mide ve/veya bağırsak sıvılarında çözünmesi sonra gastrointestinal kanal membranlarından emilmesi gerekir. Etkin maddelerin zayıf çözünürlüğü nedeniyle sınırlı ilaç emilimi ve düşük biyoyararlanımı potansiyel problemler arasında en önemlisidir. Bir ilacın terapötik etkinliği ise biyoyararlanımına bağlıdır ve düşük çözünürlük düşük biyoyararlanıma neden olmaktadır.<sup>3</sup>

Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi [biopharmaceutics classification system (BCS)], bir etkin maddenin sudaki çözünürlüğüne ve bağırsak geçirgenliğine dayalı bir sınıflandırma sistemidir.<sup>4</sup> Bir ilaç adayının membran geçirgenliği yani permeabilitesi yüksek ise genellikle emilim oranını sınırlayan basamak ilacın çözünme aşamasıdır. BCS Sınıf II olarak kategorize edilen düşük çözünürlüğe ve yüksek permeabiliteye sahip ilaçlarda hız sınırlayıcı adım dozaj şeklinden etkin maddenin salımı ve mide sıvısındaki çözünürlüğüdür.<sup>5,6</sup> Dolayısıyla, etkin maddelerin oral biyoyararlanımını geliştirmeye odaklanan farmasötik çalışmalar suda çözünür olmayan ilaçların çözünürlüğünün ve çözünme hızının artırılmasını veya uygun bir dozaj şekli geliştirilerek çözünme problemini aşmaya odaklanır.<sup>7,8</sup>

Oral dozaj şekillerinden etkin maddelerin çözünürlük özelliklerinin iyileştirilmesi için farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Çözünürlük probleminin üstesinden gelenebilmesi için mikronizasyon veya nanonizasyon yoluyla partikül boyutunun küçültülmesi, ön ilaç yaklaşımı, tuz oluşumu, permeasyon artırıcıların kullanımı, pH ayarlaması, katı dispersiyonlar, siklodekstrin kompleksleri, katı çözeltilerin veya amorf katıların oluşumu, kristal özelliklerinin modifikasyonu, sürfaktan-kosürfaktan kullanımı gibi çeşitli konvansiyonel teknikler kullanılmaktadır.<sup>9-11</sup>

Son 20 yılda, lipid temelli ilaç taşıyıcı sistemler [lipid-based drug delivery systems (LBDDS)], suda az çözünen bileşiklerin çözünürlüğünü, emilimini, değişken gıda etkisini en aza indirmek ve sonuç olarak biyoyararlanımını artırmak için iyi bilinen ve yaygın kullanılan bir strateji olarak büyük bir önem kazanmıştır.<sup>12,13</sup> Bu derleme çalışmasında, LBDDS'lere genel bir bakış ve lipid temelli sistem-

lerden kendiliğinden emülsifiye sistemlerin ayrıntılı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

## LBDDS

LBDDS, lipofilik ilaçların oral yoldan etkili bir şekilde verilmesini amaçlayan yağ içeren sistemlerdir. Oral uygulama için lipid bazlı formülasyonlar basit yağ çözeltileri, yağ karışımları, sürfaktan, kosürfaktan veya yardımcı çözücü içeren sistemlerde dâhil olmak üzere çeşitlilik göstermektedir. "Lipid formülasyonu" terimi bazı ortak özellikleri paylaşan çok sayıda formülasyondan biri anlamına gelmektedir.

Oral lipid bazlı formülasyonlar, farmasötik pazara 1980'lerde basit lipid çözeltileri formunda girmiş ve zamanla bu sistemler, BCS Sınıf II ilaçlar için iyileştirilmiş terapötik potansiyel sağlayan mikro ve nano boyutta formülasyonların geliştirilmesini sağlamıştır.<sup>14</sup> Günümüzde farmasötik nanotaşıyıcı olarak tasarlanan çeşitli ilaç taşıyıcı sistemler arasında, lipid temelli nanotaşıyıcılar *in vivo* için en az toksisiteye sahip olan sistemlerdir.

Lipid sistemleri trigliseritler, mono ve digliseritler, lipofilik sürfaktanlar, hidrofilik sürfaktanlar ve yardımcı çözücüler gibi çok çeşitli fizikokimyasal özelliklere sahip yardımcı maddeleri içermektedir. LBDDS, bileşenlerinin yanı sıra bu yardımcı maddelerin konsantrasyonu da değiştirilerek büyük ölçüde modifiye edilebilir, bu da onları hem hidrofilik hem de hidrofobik ilaçlar için uygulanabilir hâle getirilmesini sağlar.<sup>12</sup> LBDDS'ye yüklenen ilaçların biyoyararlanım artırma stratejileri çözünürlüğün artırılması, fiziksel ve biyokimyasal bariyerdeki değişiklikler ve bağırsakta lenfatik taşınımın uyarılması şeklindedir.<sup>15</sup>

Benzer bileşenlere sahip formülasyonların sınıflandırılmasını sağlamak amacıyla Pouton tarafından 2000 yılında lipid formülasyon sınıflandırma sistemi [lipid formulation classification system (LFCS)] oluşturulmuş, 2006 yılında bu sınıflandırma sistemi güncellenmiştir.<sup>10</sup> LFCS bileşimlerine, seyreltme ve sindirimin ilaç çökmesini önleme yetenekleri üzerindeki olası etkisine bağlı olarak 4 gruba ayrılmaktadır (Tablo 1).<sup>15-17</sup> LFCS'nin temel amacı, *in vivo* çalışmaların daha kolay yorumlanmasını sağlamak ve daha sonra spesifik ilaçlar için en uygun formülasyonların oluşturulmasını kolaylaştırmaktır.<sup>18</sup>

**TABLO 1:** Önerilen lipid formülasyon sınıflandırma sistemi için Tip I, II, IIIA, IIIB ve IV lipid formülasyonlarının tipik özellikleri.<sup>15-17</sup>

Kompozisyon (%)	Formülasyon içeriği (% a/a)				
	Tip I	Tip II	Tip IIIA	Tip IIIB	Tip IV
Trigliserit veya karışık gliseritler	100	40-80	40-80	<20	-
Sümfaktanlar	-	20-60 (HLB<12)	20-40 (HLB>11)	20-50 (HLB>11)	Suda çözünmeyen 0-20 Suda çözünebilir 30-80
Hidrofilik yardımcı çözücüler	-	-	0-40	20-50	0-50
Dispersiyonun damlacık büyüklüğü (nm)	Kaba	100-250	100-250	50-100	<50
Su ile seyrelmenin önemi	Sınırlı	Çözücü kapasitesi etkilemez	Çözücü kapasitesinde bir miktar kayıp	Önemli faz değişiklikleri ve potansiyel çözücü kapasitesinde kayıp	Dispersiyon hâlinde çözücü kapasitesi kaybı
Sindirim önemi	Önemli bir gereklilik	Önemli değil ama gerçekleşmesi muhtemel	Önemli değil ancak inhibe edilebilir	Gerekli değil ama gerçekleşmesi muhtemel	Gerekli değil, sindiremeyebilir

HLB: Hidrofilik-lipofilik denge.

### TIP I FORMÜLASYONLAR-DAĞILMAYAN SİSTEMLER

Tip I sistemler, sadece mono-, di- ve/veya trigliseritler içeren sümfaktan içermeyen basit yağ çözeltilerinden oluşur. Uygulamayı takiben, şilomikron ve miseller gibi daha amfifilik sindirim ürünlerinin koloidal sulu faza ilaç transferini teşvik etmek için gastrointestinal kanalda pankreatik lipaz/ko-lipaz ile sindirimi gerektirir.<sup>19</sup> Tip I lipid formülasyonları, gerekli ilaç dozunun dâhil edilmesine izin vermek için yağda ilaç çözünürlüğünün yeterli olduğu potent ilaçlar veya yüksek oranda lipofilik bileşikler için nispeten basit bir formülasyon seçeneğini temsil eder.<sup>20</sup>

### TIP II KENDİLİĞİNDEN EMÜLSİFİYE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM FORMÜLASYONLARI-SUDA ÇÖZÜNÜR OLMAYAN BİLEŞEN SİSTEMLERİ

Kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistemler [self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS)] olarak tanımlanan Tip II formülasyonları, sulu ortama ilave edildiğinde su içinde kaba yağ emülsiyonları oluşturmak için kendiliğinden emülsifiye olan orta zincirli trigliseritler gibi lipidlerin ve diğliseril monooleat gibi suda çözünmeyen lipofilik sümfaktanların [hidrofilik-lipofilik denge (hydrophilic-lipophilic balance "HLB")<12] izotropik karışımlarıdır.<sup>19,21</sup> Kendiliğinden emülsifikasyon genel olarak %25'in (a/a) üzerindeki sümfaktan içeriklerinde elde edilir. Bununla birlikte, daha yüksek sümfaktan içeriklerinde [bileşenlere bağlı olarak %50-60'tan (a/a) daha büyük], emülsifikasyonun ilerlemesi, yağ/su arayüzeyinde viskoz sıvı kristal jellerin oluşumu ile bozu-

labilir.<sup>20</sup> Suda çözünür olmayan ilaçlar SEDDS içinde çözülebilir ve uygun tek ünite dozaj formları üretmek için sert veya yumuşak jelatin kapsüller kullanılabilir.

### TIP III SEDDS FORMÜLASYONLARI-SUDA ÇÖZÜNÜR BİLEŞEN SİSTEMLERİ

Genellikle kendiliğinden mikroemülsifiye ilaç verme sistemleri [self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS)] olarak anılan Tip III lipid bazlı formülasyonlar, etanol, propilen glikol ve polietilen glikol (PEG) gibi yardımcı çözücülerin yanı sıra ek hidrofilik sümfaktanları (HLB>12) içerirler.<sup>21</sup> Tip III formülasyonları için A ve B alt tipleri mevcuttur, burada ayırt edici faktör suda çözünür kısımların ve yardımcı çözücülerin toplam formülasyonun ne kadarını oluşturduğudur.<sup>22</sup> Tip III formülasyonlar, çeşitli hidrofobik/lipofilik ilaçların emilimini artırmak için formülasyon zorluklarının üstesinden gelmek için umut vadeden sistemlerdir.

### TIP IV FORMÜLASYONLAR-DİSPERSİYON SİSTEMLER (YAĞSIZ MİSEL SİSTEMLERİ)

Tip IV formülasyonlar, doğal lipidler içermez ve en hidrofilik formülasyonları temsil eder. Bu formülasyonlar sadece sümfaktanların ve yardımcı çözücülerin bir kombinasyonunu içermektedir.<sup>9</sup> Basit gliserit lipidleri içeren formülasyonlara kıyasla, yaygın olarak artan ilaç yüklemesi (sümfaktanlar ve yardımcı çözücülerde daha yüksek ilaç çözünürlüğü nedeniyle) sunar ve ayrıca su ile temas ettiğinde küçük damlacık boyutuna sahip dispersiyonlar meydana getirir. Bunun da hızlı ilaç salımına ve artan ilaç emilimine

yol açtığı ileri sürülmektedir.<sup>20</sup> Bununla birlikte, kullanılan yüksek konsantrasyondaki sürfaktanların kronik kullanımda mide mukozasında irritasyona yol açabileceği de unutulmamalıdır.

LFCS göz önüne alındığında, en popüler ve ticari olarak uygulanabilir formülasyon yaklaşımlarından biri özellikle suda çözünür olmayan ilaçların oral biyoyararlanımını artırmak için büyük ilgi gören SEDDS'dir.<sup>23</sup> 1990'dan sonra lipid ve sürfaktan bazlı kendiliğinden emülsifiye formülasyonların ticarileştirilmesi ve patentlenmesi bu sistemlerin önemini daha çok ortaya çıkarmıştır.<sup>14</sup> Bugün piyasada pazarlanan ürünlerin çoğu LFCS'ye göre Tip III SEDDS formülasyonlarıdır.

## SEDDS

SEDDS veya kendiliğinden emülsifiye yağ formülasyonları, doğal veya sentetik yağların, katı veya sıvı sürfaktanların veya alternatif olarak bir veya daha fazla hidrofilik çözücü ve yardımcı çözücü/sürfaktan izotropik karışımları olarak tanımlanır.<sup>17</sup> Üretimleri kolaydır ve ölçek büyütme uygundur.

SEDDS formülasyonlar gastrointestinal sistem lümenine salındığında, buradaki sıvılarda seyrelerek sistemin düşük serbest enerjisine bağlı olarak hızla kendiliğinden emülsifiye bir yağ/su emülsiyonu oluşturur, böylece lipofilik ilaç, gastrointestinal kanal içindeki çözeltide kalır, hidrofobik ilaçların emilimindeki hız sınırlayıcı adım olan çözünme aşamasını atlar.<sup>24</sup> Damlacık büyüklüğüne bağlı olarak SEDDS, 150-200 nm arasında değişen damlacık büyüklüğüne sahip SMEDDS veya 100 nm'den küçük damlacık büyüklüğüne sahip kendiliğinden nanoemülsifiye ilaç taşıyıcı sistemler [self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS)] olarak sınıflandırılabilir. Yağlar ve sürfaktanlar, genellikle kosürfaktanlarla birlikte, SEDDS'nin bütüncü bileşenleridir.

### SEDDS FORMÜLASYONLARININ AVANTAJLARI

- Ağızdan alınan birçok ilaç için kolaylıkla uygulanabilir olması
- Yüksek ilaç yükleme kapasitesine sahip olması
- İlaçların yağ ve su arasında partiyonu için diğer yağlı formülasyonlara kıyasla daha geniş bir arayüzey alanına sahip olması

- İlacın mide bağırsak ortamından korunması
- Gastrointestinal kanalda spesifik absorpsiyon bölgesine ilaçların seçici olarak hedeflenmesi
- Termodinamik olarak kararlı sistemler olması
- Hem sıvı ve hem de katı dozaj formu olarak kullanılabilmesi
- Sterilize edilebilir olması
- Üretim ve ölçek büyütme kolaylığı
- Hepatik ilk geçiş etkisinin aşılması
- P-glikoprotein (P-gp) akışının, birey içi-bireyler arası değişkenliğin ve gıda etkisinin azalması
- Çözünme hızı sınırlı emilim gösteren lipofilik ilaç bileşikleri için bu sistemler emilim oranında ve derecesinde, oral biyoyararlanımda bir iyileşme sağlayabilir. Böylece daha tutarlı kan profilleri elde edilebilir. Doz sıklığını azaltabilir ve bu durum ilaç maliyetinin düşmesine olanak sağlayabilir.<sup>24,25</sup>

### SEDDS FORMÜLASYONLARININ DEZAVANTAJLARI

- Düşük stabilite göstermesi
- Formülasyonlardaki büyük miktarda sürfaktan mide bağırsak kanalında irritasyon yapabilir.<sup>26</sup>

### SEDDS FORMÜLASYONUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- Yağ/sürfaktan çiftinin özellikleri
- Sürfaktan konsantrasyonu, yağ/sürfaktan oranı, sürfaktan/kosürfaktan oranı
- Kendiliğinden emülsifikasyonun meydana geldiği sıcaklık
- İlacın dozu, çok yüksek dozda uygulanan ilaçlar SEDDS için uygun değildir.
- İlacın yağ fazındaki çözünürlüğü ve log p değeri, log p değerinin  $2 < \log p > 4$  olması istenir.
- Emülsiyonun polaritesi, damlacık boyutu ve yükü olarak sıralanabilir.<sup>25,26</sup>

Formülasyonu etkileyen faktörler göz önüne alındığında başarılı bir formülasyon geliştirilebilmesi için var olan çok sayıda yardımcı maddeden uygun bileşenlerin seçiminin önemi ortaya çıkmaktadır. Bu yardımcı maddelerin karıştırılabilirlik, çözücü kapasitesi, kendiliğinden disperse olabilme, sindirilebi-

lirliği, iritlanlığı, toksisitesi, saflığı, kimyasal stabilitesi, erime noktası ve maliyeti gibi faktörler formülasyon için seçilmesinde önem taşımaktadır. Aynı zamanda formülasyonda kullanılacak olan yardımcı maddelerin stabilize, biyoyararlanım ve üretilebilirlik gibi proses açısından kritik olması ve klinik olarak ilaç performans sonuçlarını etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## SEDDS FORMÜLASYONLARINDA KULLANILAN BİLEŞENLER

### YAĞLAR

Yağlar, lipofilik ilacın gerekli dozunu çözebilen veya kendiliğinden emülsifikasyonu kolaylaştırabilen en temel bileşendir. Biyoyararlanım için genellikle ilaç çözünürlüğünü artırmak ve lenfatik taşınım üzerinde etkisi olmak üzere iki büyük olumlu etkisi vardır. Trigliseridin moleküler doğasına bağlı olarak gastrointestinal yoldan emilimi artırabilir ve gastrointestinal kanalda ilaç çökmesini etkileyebilir.<sup>25</sup>

Kendiliğinden emülsifiye formülasyonların tasarımı için farklı doyumluk derecelerine sahip uzun zincirli trigliserit ve orta zincirli trigliserit yağları kullanılır.<sup>27</sup> SEDDS'lerin formülasyonunda çeşitli bitkisel yağlar ve bitkisel yağ türevleri de kullanılabilir.<sup>24</sup> Ancak yenilebilir yağlar büyük miktarların kullanımında dahi lipofilik ilaçları çözme yeteneklerinin zayıf olması nedeniyle SEDDS'nin geliştirilmesi için pek tercih edilmezler.<sup>26</sup> Ticari olarak temin edilebilen yağ bileşenleri arasında yağ asitleri (örneğin oleik asit ve kaprilik asit), doğal bitkisel yağlar (örneğin soya fasulyesi yağı, ayçiçeği yağı, Hint yağı ve zeytinyağı), yarı sentetik mono-di-tri gliseritler [örneğin Miglyol® 810 (Sigma, ABD), Labrafac® (Gattefossé, Fransa), Captex® 300 (Abitec, ABD), Capmul® MCM (Abitec, ABD), Imwitor® 742 (Olechemicals, Almanya), Maisine® ve Peceol® (Gattefossé, Fransa)], PEG türevleri veya makrogolgliseritler [örneğin Labrasol®, Labrafil® ve Gelucire® (Gattefossé, Fransa)], propilen glikol yağ asidi esterleri [örneğin Capryol® 90 (Gattefossé, Fransa) ve Capmul® PG-8 (Abitec, ABD)] bulunur.<sup>26</sup>

### SÜRFAKTANLAR

Sümfaktanlar, yüzey gerilimini azaltma ve yağ ile sulu faz arasında tek tabaka oluşturma yeteneklerinden

ötürü SEDDS formülasyonuna ilave edilen ikinci grup bileşenlerdir. Sümfaktanların özellikleri bir ilacın termodinamik aktivitesini, çözünürlüğünü, difüzyonunu, parçalanmasını ve çözünme hızını değiştirebilecek şekildedir ve bu parametrelerin her biri ilaç emiliminin oranını ve derecesini etkiler.<sup>27</sup> Aynı zamanda formülasyona ilave edilen bu sümfaktanlar SEDDS'nin daha kararlı hâle gelmesini ve ilacın emilmesi için yararlı olan çözünür formda daha uzun süre gastrointestinal kanalda kalmasını sağlar.

Sümfaktanlar yapılarındaki hidrofilik grubun doğasına göre anyonik, katyonik, amfilik ve iyonik olmayan (noniyonik) olarak sınıflandırılırken, HLB değerlerine göre de lipofilik ( $HLB \leq 10$ ) veya hidrofilik ( $HLB > 10$ ) olarak kategorize edilebilirler.<sup>25</sup> Noniyonik sümfaktanlar anyonik ve katyonik olanlara kıyasla daha düşük toksisitesinin yanı sıra daha geniş bir iyonik kuvvet ve pH aralığında emülsiyonların stabilizasyonunu da sağlarlar.<sup>15</sup>

Sık kullanılan ve önerilen sümfaktanlar HLB değeri yüksek olan noniyonik sümfaktanlardır. Genellikle sümfaktan konsantrasyonu, kararlı SEDDS oluşturmak için %30-60 a/a arasında değişmektedir ve damlacık boyutu kullanılan sümfaktan konsantrasyonu arttıkça küçülmektedir.<sup>27</sup> Ancak, yüksek miktarlarda sümfaktan varlığı gastrointestinal kanalda tahrişe neden olacağından sümfaktan konsantrasyonunun doğru bir şekilde belirlenmesi çok önemlidir. Aynı zamanda bazı noniyonik sümfaktanların, yaygın olarak bilinen taşıyıcılarından biri olan P-gp'yi inhibe ettiği bilinmektedir. P-gp taşıyıcısının sümfaktanlar tarafından inhibisyonu, bileşimin bağırsak lümenine geri akış şansını en aza indirerek biyoyararlanımı artırmaya katkıda bulunan bir faktör olarak kabul edilir. Çeşitli tipte kullanılan sümfaktanlara, Cremophor® RH 40 (Sigma, ABD) (HLB: 14-16), Cremophor® EL (Sigma, ABD) (HLB: 12-14), Tween® 80 (Merck, Fransa) (HLB: 15), Tween® 60 (Merck, Fransa) (HLB: 14,9), Tween® 20 (Merck, Fransa) (HLB: 16,7) örnek olarak verilebilir.<sup>27</sup>

### KOSÜRFAKTANLAR

Kosümfaktanlar esas olarak ilaç yükleme kapasitesinin artırılmasına yardımcı olur ve formülasyona eklendiğinde sümfaktan konsantrasyonunun azalmasını sağlar. Kosümfaktanlar sümfaktanların akışkanlığını ar-

tırır, dispersiyon işlemini kolaylaştırır ve lokal tahriş olasılığını azaltırlar. Böylece formülasyon homojenliğinin ve stabilitesinin artırılmasına yardımcı olur. Yaygın olarak kullanılan kosürfaktanlar HLB değeri 10-14 arasında olan etanol, propilen glikol, PEG, Transcutol® P (Gattefossé, Fransa), lauroglükoldür.<sup>25,26</sup>

## KENDİLİĞİNDEN EMÜLSİFİYE SİSTEM OLUŞUM MEKANİZMASI

Kendiliğinden emülsifikasyonun arkasındaki mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan çalışmalar incelendiğinde emülsiyon oluşumu için çeşitli yaklaşımlar olduğu görülmektedir. Reiss'e göre sistemde dispersiyonu destekleyen entropi, dispersiyonun yüzey alanını artırmak için gereken enerjiden daha büyük olduğunda kendiliğinden emülsifikasyon meydana gelir. Kendiliğinden emülsifiye sistemlerde, arayüzey gerilimi, arayüzey enerjisinin benzer hâle gelmesi, dağılım entropisini azaltması ve oluşumun serbest enerjisinin sıfır veya negatif bir değer olması için yeterince düşük olması ile sağlanır. Geleneksel bir emülsiyon oluşumunun serbest enerjisi, iki faz arasında yeni bir yüzey oluşturmak için gereken enerjinin doğrudan bir fonksiyonudur ve Eşitlik 1 ile açıklanabilir.<sup>24,26</sup>

$$\Delta G = \Sigma N \pi r^2 \sigma \quad \text{Eşitlik (1)}$$

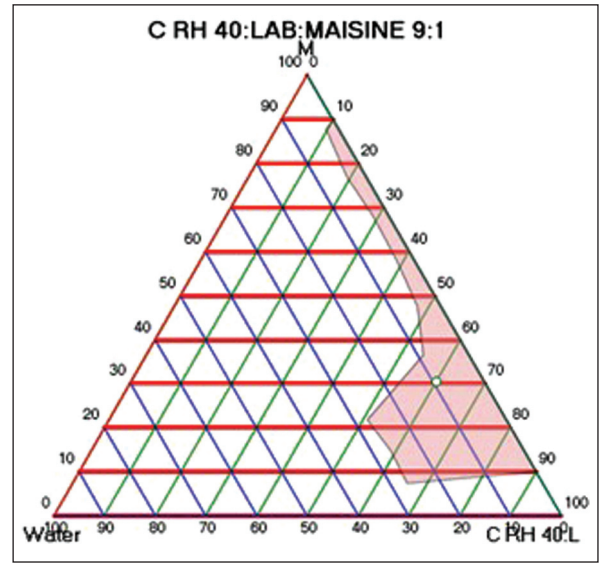
G: serbest enerji, N: yarıçap r'nin damlacıklarının sayısı ve  $\sigma$ : arayüzey enerjisini gösterir.

Su ile seyreltme sonrası ortaya çıkan emülsiyon, sürfaktanlar tarafından emülsiyon damlacıklarını çevreleyen tek bir tabaka oluşturmak suretiyle stabilize edilir. Bu durum arayüz enerjisinin azalmasına neden olur ve koalesansa karşı bir bariyer sağlar.<sup>25</sup>

## SEDDS'LERİN HAZIRLANMALARI

### FAZ DİYAGRAMLARI

Üçgen faz diyagramları esas olarak emülsiyon alanlarını (kompozisyon aralıkları) haritalamak için kullanılır. Faz diyagramları fazların sayısını ve tiplerini, her fazın ağırlıkça %'sini ve her bir fazın bileşimini belirli bir sıcaklıkta ve sistemin bileşiminde belirlemek için yararlı araçlardır. Bu diyagramlar üç boyut-



ŞEKİL 1: Üçgen faz diyagramı örneği.<sup>31</sup>

ludur, ancak çizim ve yorum kolaylığı için iki boyutta gösterilmiştir.<sup>28</sup>

Sürfaktan-kosürfaktan karışımı yağ fazı ile farklı oranlarda titre edilip faz diyagramları oluşturularak yağ fazını en fazla alan bölge belirlenir. Yağ fazını en fazla alan bölgeden hareketle  $K_m$  (sürfaktan:kosürfaktan) oranı seçilir.<sup>29,30</sup>  $K_m$  oranına göre belirlenen sürfaktan:kosürfaktan ve yağ fazı su ile titre edilir. Oluşturulan üçgen faz diyagramlarından hareketle emülsiyon oluşturma alanları belirlenir. Buna örnek olarak Şekil 1'de görülen üçgen faz diyagramı örnek olarak verilebilir.<sup>31</sup>

## SEDDS'DE YAPILAN KONTROLLER

Geliştirilen formülasyonların optimum özellikleri sağladığının gösterilmesi için yapılması gerekli olan kalite kontrolleri gerçekleştirilmelidir. Bu kontroller aşağıda ayrıntılı olarak sunulmaktadır.

### DİSPERSE OLABİLME ÇALIŞMALARI

Oral nanoemülsiyonun kendiliğinden emülsifikasyonunun etkinliği, USP II (palet) çözünme aparatı kullanılarak değerlendirilir. Her bir formülasyondan 1 mL alınarak  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$  500 mL suya ilave edilerek 50 rpm'de karışması sağlandıktan sonra formülasyonların *in vitro* performansı, aşağıdaki derecelendirme sistemi kullanılarak görsel olarak değerlendirilir.<sup>26</sup>

**Derece A:** Şeffaf veya mavimsi bir görünüme sahip, hızlı bir şekilde (1 dk içinde) nanoemülsiyon oluşturur.

**Derece B:** Hızlıca oluşan, biraz daha az şeffaf emülsiyon, mavimsi beyaz bir görünüme sahip olabilir.

**Derece C:** 2 dk içinde oluşan homojen sütsü görünümündeki emülsiyonlardır.

**Derece D:** Emülsiyon yavaş yavaş (2 dk'dan uzun) oluşur ve hafif yağlı görünüme sahip donuk, grimsi beyaz olabilir.

**Derece E:** Yüzeyde büyük yağ damlacıkları ile zayıf veya minimal emülsifikasyon gösteren formülasyonlardır.

#### KENDİLİĞİNDEN EMÜLSİFİKASYON ZAMANI

Kendiliğinden emülsifikasyonun etkinliği, çözünme aparatı kullanılarak değerlendirilir. Formülasyonların kendiliğinden emülsifikasyon zamanını belirlemek için (seyreltme ile şeffaf homojen bir sistem ve emülsiyon oluşumu için gerekli olan süre) 1 mL formülasyon  $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ 'de 250 mL su içinde 50 rpm'de karışım süresinin ve emülsiyonun sonuç görünümüne bakılarak değerlendirilir.

#### SEYRELTMEYE DAYANIKLILIK

Formülasyon, enzim içermeyen pH 1,2, pH 6,8 ve distile su ortamlarında 1:50, 1:100, 1:250 oranlarında seyreltilir. Seyreltilen emülsiyon damlacıkların birleşmesi, çökme veya faz ayrışması gibi fiziksel değişiklikler gözlemlenir.

#### DAMLACIK BÜYÜKLÜĞÜ VE POLİDİSPERSİTE İNDEKSİNİN ÖLÇÜMÜ

Süfaktanın doğası ve konsantrasyonu damlacık boyutunu ve homojenliğini belirler.<sup>32</sup> Dinamik ışık saçılımı teknikleri damlacık büyüklüğü ve tekdüzeliğinin (partiküllerin Brown hareketine bağlı olarak ışık saçılımındaki dalgalanmaları analiz eder) analizi için kullanılır.<sup>33</sup>

#### % TRANSMİTTANS

% transmittans, formülasyonun seyreltilmesini takiben suyun kör olarak transmittansının UV'de spektrofotometrik olarak kaydedilmesi ile belirlenir.

%100'e yakın bir yüzde geçirgenlik değeri açık ve şeffaf bir emülsiyon oluşumuna işaret eder.<sup>34</sup>

#### KIRILMA İNDİSİ ÖLÇÜMÜ

Sistemin kırılma indisi, lam üzerine formülasyondan damlatılarak refraktometre ile ölçülür ve su ile karşılaştırılır. Sistemin kırılma indeksi, suyun kırılma indeksine (1,333) benziyorsa, formülasyon şeffaf bir yapıya sahiptir.<sup>27</sup>

#### BULUTLANMA NOKTASI BELİRLEME

Bulutlanma noktası, homojen çözeltinin şeffaflığını yitirdiği sıcaklıktır. Süfaktan genellikle bulutlanma noktasının üstünde misel oluşturma kapasitesini kaybeder. Formülasyonun sıcaklığının kademeli olarak artırılması ve bulanıklığın spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenir. % transmittansın azaldığı sıcaklık süfaktanın bulutlanma noktası olarak kabul edilir. Formülasyonların kendiliğinden emülsifiye olma özelliğini korumak için  $37,5^{\circ}\text{C}$ 'den büyük bir bulutlanma noktasına sahip olmalıdır.

#### VİSKOZİTE ÖLÇÜMÜ

Optimize edilmiş sıvı formülasyonun viskozitesi,  $25\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  sıcaklıkta bir Brookfield viskozimetre içerisine yerleştirilerek belirlenir. Her bir ölçüm % dönme momenti (% torque) değeri 2-100 arasında, 0,5 mL örnek kullanılarak 70 rpm'de 15 dk sonunda viskozite cP (centipoise) olacak şekilde gerçekleştirilir.<sup>35</sup>

#### MORFOLOJİK ANALİZ

Transmisyon elektron mikroskobu [transmission electron microscope (TEM)]/kriyomikroskobu, esas olarak hazırlanan formülasyonların seyreltilmesiyle oluşturulan emülsiyonların yapı ve morfolojisini araştırmak için kullanılır. Optimize edilmiş sıvı formülasyon, distile su ile 1:250 seyreltilir ve hafifçe çalkalanarak karıştırılır. Numunenin bir damlası bakır ızgara üzerine yerleştirilir ve 30 sn boyunca %1 h/a fosfotungustik asit çözeltisi ile boyanır ve TEM altında görsel olarak değerlendirilir.<sup>36</sup>

#### TERMODİNAMİK STABİLİTE ÇALIŞMALARI

Sıvı formülasyonlar,  $4^{\circ}\text{C}$  ila  $45^{\circ}\text{C}$  arasındaki sıcaklıklarda üç döngüye tabi tutulur, bir döngü 48 saatten az olmamalıdır. Bu sıcaklıklarda stabil formülasyon-

lar santrifüj kullanılarak 3.500 rpm'de 30 dk boyunca santrifüjlenir. Santrifüjlemede herhangi bir faz ayrımı göstermeyen formülasyonlar, donma çözülme stres testi için -21°C ile 25°C arasındaki sıcaklıklarda 48 saat boyunca üç döngüye tabi tutulur. Termodinamik kararlılık çalışmalarına dayanarak stabil olan formülasyonlar seçilir.<sup>37</sup>

## İN VİTRO ÇÖZÜNME HIZI ÇALIŞMALARI

Kendiliğinden emülsifiye olan lipid temelli formülasyonlarda yapılan salım/çözünme hızı çalışmalarında genellikle palet ya da sepet yöntemi kullanılmaktadır.<sup>38-42</sup> Ayrıca formülasyon ortama verirken, diyaliz membran ya da kapsül de kullanılabilir.<sup>43-45</sup>

**TABLO 2:** Kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistem formülasyonları için literatür örnekleri.

Etkin madde/BCS sınıfı	Yağ, sürfaktan, kosürfaktan	Sonuç çıktı	Referans
Bosentan/II	Maisine®, Cremophor® RH 40, Labrasol®	Biyoyarlanım artışı	31
Exendin-4/III	Etil oleat, Cremophor EL®, Labrasol®, propilen glikol, etanol	Artan intestinal permeabilite	46
Aseklofenak/II	Oleik asit, Tween® 80 Kolliphor® EL, PEG 400, PG	Artan çözünme hızı ve permeabilite	47
Rosuvastatin kalsiyum/II	Oleik asit, Labrafil® M, Labrasol®, Transcutol® HP	Artan permeabilite, biyoyarlanım artışı	48
Repaglinid/II	Neem yağı, Cremophor® RH 40, Transcutol® P	in vitro çözünme hızında artış	49
Domperidon/II	Labrafac® CC, Tween® 80, Transcutol®	Artan biyoyarlanım ve çözünme hızı	50
Nilotinib/II	Capryol® 90, Transcutol® HP, Tween® 80	Artan ilaç çözünürlüğü	51
İloperidon/II	Labrafac® WL 1349, Lauroglycol® 90, PEG 600	Göreceli biyoyarlanımda 3,80 kat artış	52
Dutasterid/II	Capryol® TM 90, Cremophor EL, Transcutol HP	Optimize SMEDDS formülasyonu oral absorpsiyonu anlamlı derecede artırmıştır	53
Fenofibrat/II	Labrafil M 1944 CS, Labrasol®, Capryol® PGMC	Artan çözünme hızı ve oral biyoyarlanım	54
Valsartan/II	İzopropil miristat, Capryol® 90, Tween® 20, Transcutol® HP	Artan çözünme hızı ve oral biyoyarlanım	55
Valsartan/II	Capmul® MCM, Tween® 20, Transcutol® P	Artan oral biyoyarlanım	56
Takrolimus/II	Lauroglycol® FCC, Cremophor® RH, PEG 400	Optimize sıvı ve katı SMEDDS ticari kapsül ve etkin maddeden daha yüksek ilaç salımı	57
Rosuvastatin kalsiyum/II	Tarçın yağı, Labrasol®, Capmul® MCM C8	Çözünme ve biyoyarlanımda anlamlı artış	58
Domperidon maleat/II	Oleik asit, Labrasol®, PEG 400, Tween® 80, Transcutol® HP	Artan çözünme hızı, permeabilite ve biyoyarlanım	59
Eksemestan/II	Imwitor® 988, Kolliphor® RH 40, Labrasol®	Artan çözünme ve artan ilaç permeabilitesi	60

BCS: Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi; PEG: Polietilen glikol; SMEDDS: Kendiliğinden mikroemülsifiye ilaç taşıyıcı sistem.

**TABLO 3:** Piyasada yer alan kendiliğinden emülsifiye sistem içeren ticari ürünler.

Ürün ismi/Etkin madde	Kullanım şekli	BCS sınıfı	Doz	Dozaj formu	Bileşenler	Üretici
Sandimmune® (Siklosporin A/I)	Organların nakli sonrasında red profilaksisinde	IV	25 100	Yumuşak jelatin kapsül	Mısır yağı, linoleoilmakragol gliserit, sorbitol	Novartis (İsviçre)
Neoral® (Siklosporin)	Sistemik immünsupresan	IV	10 25 50 100	Yumuşak jelatin kapsül	Mısır yağı mono-di trigliseritleri, polioksil 40 hidrojene hint yağı NF, DL- $\alpha$ -tokoferol	Novartis (İsviçre)
Gengraf® (Siklosporin A/III)	Sistemik immünsupresan	IV	25 100	Sert jelatin kapsül	PEG, polioksil 35 hint yağı, polisorbitat 80, PG, sorbitan monooleat, titanyum dioksit	AbbVie (ABD)
Norvir® (Ritonavir)	Diğer antiretroviral ajanlarla kombine HIV-1 tedavisinde	II	100	Yumuşak jelatin kapsül	BHT, etanol, oleik asit, polioksil 35, hint yağı	AbbVie (ABD)
Fortovase® (Sakunavir)	HIV protez inhibitörü	IV	200	Yumuşak jelatin kapsül	Orta zincirli mono ve digliseritler, povidon, dl- $\alpha$ -tokoferol	Roche (İsviçre)
Agenerase® (Amprenavir)	HIV protez inhibitörü	II	50	Yumuşak jelatin kapsül	TPGS, PEG 400, PG	GlaxoSmithKline (İngiltere)

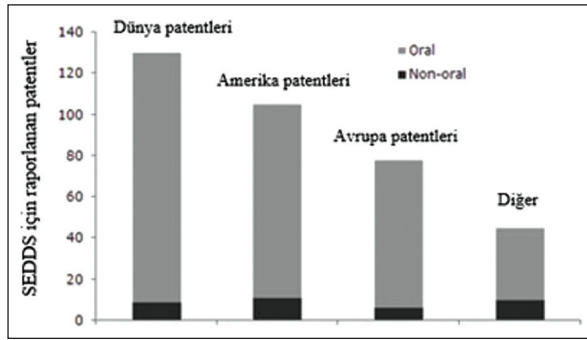
PG: Propilen glikol; BHT: Butil hidroksitoluen; TPGS: D-alfa-tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat; PEG: Polietilen glikol.



## SEDDS'YE AİT LİTERATÜR, PİYASA VE PATENT DEĞERLENDİRMESİ

Son yıllarda suda çözünürlüğü zayıf olan ilaçların çözünürlük ve buna bağlı biyoyararlanımlarını artırmak için lipid ve sürfaktan temelli kendiliğinden emülsifiye sistem formülasyonlarının kullanılması çok tercih edilen bir yaklaşım olarak kabul edilmiş ve bu durum formülasyon geliştirme çalışmalarına da yansımıştır. **Tablo 2'**de son 10 yılda yapılmış olan BCS Sınıf II etkin madde içeren SEDDS çalışmalarının ait literatür örnekleri verilmiştir.

Lipid temelli sistemler üzerine yapılan yoğun çalışmalar sonucunda sınırlı sayıda da olsa bazı ilaç



**ŞEKİL 2:** Oral ve oral olmayan SEDDS formülasyonu konusunda dünya çapında sağlık otoritelerine sunulan çeşitli patent dosyalarının karşılaştırması.<sup>2</sup>  
SEDDS: Kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistemler.

molekülleri ticarileşme şansı bulmuştur. SEDDS olarak formüle edilen ve ticari olarak temin edilebilen farmasötik ürünlerin bazıları **Tablo 3'**te sunulmuştur.

Aynı zamanda bu sistemlerin gelecek vadetmesi geliştirilen formülasyonların patentlenmesi ile sonuçlanmıştır (**Şekil 2**). **Tablo 4'**te son 20 yılda patent almış SEDDS'ye ait örnekler sunulmuştur.

## SONUÇ

Kendiliğinden emülsifiye sistemler düşük çözünürlüklü ilaçların çözünürlüğünü ve dolayısı ile biyoyararlanımını artırması, hazırlanmasında kullanılan bileşenlerin çok çeşitli ve kolay elde edilebilir olması, bir cihaz gereksizinin hazırlanabilmesi ve ölçek büyütme uygunluğu nedeni son yıllarda oldukça ilgi çeken sistemlerdir. Buna karşın, yüksek sürfaktan miktarının kronik kullanımda mide bağırsak kanalında irritasyona neden olması, stabiliteyi, dozlama için en uygun seçenek olan yumuşak jelatin teknolojisinin pahalı olması ve yağlı bileşenlerin kapsül duvarına taşınması buradan sızması, zayıf taşınabilirlik gibi problemler nedeni ile bu sistemlerin dezavantajları göz ardı edilmemektedir ve bu problemlerin çözülmesi amacı ile katı SEDDS formülasyonları alternatif bir strateji olarak düşünülmektedir.

**TABLO 4:** Kendiliğinden emülsifiye ilaç taşıyıcı sistem formülasyonlarına ilişkin patent örnekleri.

Etkin madde	Yardımcı madde(ler)	Patent numarası	Referans
Eksemestan	Imwitor® 988, Kolliphor® RH 40, Labrasol®	TR/2021/019639	61
Mitotan	Gliserin, sorbitol, polisorbitat 80, PG monokaprilat	WO/2012/071043	62
Tamoksifen	Deoksikolik asit, fraksiyonlu yulaf yağı, Cremophor® EL, TPGS, PEG 400	EP2322146	63
	Capmul® MCM, Tween® 80, Cremophor® EL	WO/2013/008083A1	64
Pikoplatin	Labrasol®, Cremophor® EL, Gelucire® 44/14	US20100310661	65
Siklosporin	Hint yağı, polioksietilen 40 stearat, polisorbitat 80	US7501393	66
Rutin	Bitkisel yağ, setostearil alkol, hidrofobik ve hidrofilik sürfaktanlar	CN108814995A	67
Darunavir	Capryo® 90, Cremophor® RH 40, Vitamin E TPGS, Transcutol®, PVP® K30	US2007/0104740A1	68
Bufotenin	Trigliserit, Kolliphor® HS15, Tween® 80	US20240226005A1	69
Tipranavir	Capmul® MCM, Cremophor® RH 40, PEG 600	WO/2008/142090	70
Progesteron	Oleik asit, etil oleat, benzil alkol, sodyum sülfat, disodyum etilen diamin tetraasetat	CN111529488A	71
Galenikler	Maisine®-35, Plurrolleique®, soya fasulyesi yağı, Cremophor® EL, Gelucire® 44/14	US2011/0104268 A1	72
Bosentan	Maisine®, Cremophor® RH 40, Labrasol®	TR202018841A2	73
		WO2022108572A1/EP121895278.6	74
Anacardium Occidentale L. Taninins	Tween® 80, bitkisel yağ	BR102024000877A2	75

## 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

- Kazi M. Lipid-based nano-delivery for oral administration of poorly water soluble drugs (PWSDs): design, optimization and in vitro assessment. In: Maiti S, Sen KK, eds. Advanced Technology for Delivering Therapeutics. 1<sup>st</sup> ed. Intech; 2017. p.32-51. [Crossref]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Kansara H, Panola R, Mishra A. Techniques used to enhance bioavailability of BCS Class II drugs: a review. Int J Drug Dev Res. 2015;7(1):82-93. [Link]
- Vraniková B, Gajdziok J. Liquisolid systems and aspects influencing their research and development. Acta Pharm. 2013;63(4):447-65. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Kumar S, Singh P. Various techniques for solubility enhancement: an overview. The Pharma Innovation Journal. 2016;5(1):23-8. [Link]
- Patel R, Kamble M, Katedeshmukh R, Zarikar N, Kulkarni A. A review on solid self emulsifying drug delivery system. Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research. 2013;2(4):52-6. [Link]
- Fricker G, Kromp T, Wendel A, Blume A, Zirkel J, Rebmann H, et al. Phospholipids and lipid-based formulations in oral drug delivery. Pharm Res. 2010;27(8):1469-86. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Chatterjee B, Hamed Almurisi S, Ahmed Mahdi Dukhan A, Mandal UK, Sengupta P. Controversies with self-emulsifying drug delivery system from pharmacokinetic point of view. Drug Deliv. 2016;23(9):3639-52. [Crossref] [PubMed]
- Pathak K, Raghuvanshi S. Oral bioavailability: issues and solutions via nanoformulations. Clin Pharmacokinet. 2015;54(4):325-57. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref] [PubMed]
- Yilmaz 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. [Crossref] [PubMed]
- Tan A, Rao S, Prestidge CA. Transforming lipid-based oral drug delivery systems into solid dosage forms: an overview of solid carriers, physicochemical properties, and biopharmaceutical performance. Pharm Res. 2013;30(12):2993-3017. [Crossref] [PubMed]
- Cerpnjak K, Zvonar A, Gašperlin M, Vrečer F. Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. Acta Pharm. 2013;63(4):427-45. [Crossref] [PubMed]
- 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:S93-8. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Link]
- Pouton CW, Porter CJ. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies. Adv Drug Deliv Rev. 2008;60(6):625-37. [Crossref] [PubMed]
- 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. [Crossref]
- Porter CJ, Pouton CW, Cuine JF, Charman WN. Enhancing intestinal drug solubilisation using lipid-based delivery systems. Adv Drug Deliv Rev. 2008;60(6):673-91. [Crossref] [PubMed]
- Müllertz A, Ogbonna A, Ren S, Rades T. New perspectives on lipid and surfactant based drug delivery systems for oral delivery of poorly soluble drugs. J Pharm Pharmacol. 2010;62(11):1622-36. [Crossref] [PubMed]
- Khan J, Rades T, Boyd B. The precipitation behavior of poorly water-soluble drugs with an emphasis on the digestion of lipid based formulations. Pharm Res. 2016;33(3):548-62. [Crossref] [PubMed]
- Kelan D, Khutle N. A review on: solid self- microemulsifying drug delivery system. World J Pharma Res. 2015;4(5):573-87. [Link]
- Karwal R, Garg T, Rath G, Markandeywar TS. Current trends in self-emulsifying drug delivery systems (SEDDSs) to enhance the bioavailability of poorly water-soluble drugs. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2016;33(1):1-39. [Crossref] [PubMed]
- Sri BU, Muzib YI. A review on SEDDS and Solid SEDDS: an emerging dosage forms for poorly soluble drugs. Am J PharmTech Res. 2015;5(2):31-47. [Link]
- Shukla SN, Modi DC, Shah DP. A review on solid self-nanoemulsifying drug delivery system: an approach for bioavailability enhancement. World J Pharm Pharm Sci. 2016;5(5):302-16. [Link]
- Bagadi S. Excipients used in self nanoemulsifying drug delivery systems. World J Pharm Res. 2015;4(7):1343-59. [Link]
- Bhavna S, Aggarwal G, HariKumar SL. Solid self microemulsifying drug delivery system: a review. J Drug Deliv Ther. 2013;3(3):168-74. [Crossref]

29. Beg S, Jena SS, Patra ChN, Rizwan M, Swain S, Sruti J, et al. Development of solid self-nanoemulsifying granules (SSNEGs) of ondansetron hydrochloride with enhanced bioavailability potential. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013;101:414-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Weerapol Y, Limmatvapirat S, Kumpugdee-Vollrath M, Sriamornsak P. Spontaneous emulsification of nifedipine-loaded self-nanoemulsifying drug delivery system. *AAPS PharmSciTech*. 2015;16(2):435-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Constantinides PP. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects. *Pharm Res*. 1995;12(11):1561-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Sharma G, Wilson K, van der Walle CF, Sattar N, Petrie JR, Ravi Kumar MN. Microemulsions for oral delivery of insulin: design, development and evaluation in streptozotocin induced diabetic rats. *Eur J Pharm Biopharm*. 2010;76(2):159-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Khedekar K, Mittal S. Self emulsifying drug delivery system: a review. *Int J Pharm Sci Res*. 2013;4(12):4494-507. [[Link](#)]
35. 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. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
36. Parmar K, Patel J, Sheth N. Self nano-emulsifying drug delivery system for Embelin: design, characterization and in-vitro studies. *Asian J Pharm Sci*. 2015;10(5):396-404. [[Crossref](#)]
37. Shafiq-un-Nabi S, Shakeel F, Talegaonkar S, Ali J, Baboota S, Ahuja A, et al. Formulation development and optimization using nanoemulsion technique: a technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2007;8:E7-E12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Kazi M, Al-Qarni H, Alanazi FK. Development of oral solid self-emulsifying lipid formulations of risperidone with improved in vitro dissolution and digestion. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017;114:239-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Snela A, Jadaç B, Froelich A, Skotnicki M, Milczewska K, Rojewska M, et al. Self-emulsifying drug delivery systems with atorvastatin adsorbed on solid carriers: formulation and in vitro drug release studies. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2019;577:281-90. [[Crossref](#)]
40. Wang Z, Sun J, Wang Y, Liu X, Liu Y, Fu Q, et al. Solid self-emulsifying nitrendipine pellets: preparation and in vitro/in vivo evaluation. *Int J Pharm*. 2010;383(1-2):1-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Syukri Y, Martien R, Lukitaningsih E, Nugroho AE. Novel self-nano emulsifying drug delivery system (SNEDDS) of andrographolide isolated from *Andrographis paniculata* Nees: characterization, in-vitro and in-vivo assessment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2018;47:514-20. [[Crossref](#)]
42. Yadav P, Rastogi V, Verma A. Application of Box-Behnken design and desirability function in the development and optimization of self-nanoemulsifying drug delivery system for enhanced dissolution of ezetimibe. *Future J Pharm Sci*. 2020;6(1):1-20. [[Crossref](#)]
43. Leichner C, Menzel C, Laffleur F, Bernkop-Schnürch A. Development and in vitro characterization of a papain loaded mucolytic self-emulsifying drug delivery system (SEDDS). *Int J Pharm*. 2017;530(1-2):346-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Četković Z, Cvijić S, Vasiljević D. In vitro/in silico approach in the development of simvastatin-loaded self-microemulsifying drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm*. 2018;44(5):849-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Rajesh SY, Singh SK, Pandey NK, Sharma P, Bawa P, Kumar B, et al. Impact of various solid carriers and spray drying on pre/post compression properties of solid SNEDDS loaded with glimepiride: in vitro-ex vivo evaluation and cytotoxicity assessment. *Drug Dev Ind Pharm*. 2018;44(7):1056-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Tekeli MC, Aktas Y, Celebi N. Oral self-nanoemulsifying formulation of GLP-1 agonist peptide exendin-4: development, characterization and permeability assesment on Caco-2 cell monolayer. *Amino Acids*. 2021;53(1):73-88. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Jianxian C, Saleem K, Ijaz M, Ur-Rehman M, Murtaga Z, Asim MH. Development and in vitro evaluation of gastro-protective aceclofenac-loaded self-emulsifying drug delivery system. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:5217-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Karasulu HY, Gundogdu E, Turk UO, Turgay T, Apaydin S, Simsir IY, et al. Enhancing solubility and bioavailability of rosuvastatin into self nanoemulsifying drug delivery system. *Curr Drug Deliv*. 2018;15(7):1072-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Raghuvver P, Rani PA. Self-nanoemulsifying drug delivery system to enhance solubility and dissolution of lipophilic drug repaglinide. *Asian J Pharm*. 2020;14(2):290-6. [[Link](#)]
50. Jakkı R, Afzal Syed M, Kandadi P, Veerabrahma K. Development of a self-microemulsifying drug delivery system of domperidone: In vitro and in vivo characterization. *Acta Pharm*. 2013;63(2):241-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Zakkula A, Gabani BB, Jairam RK, Kiran V, Todmal U, Mullangi R. Preparation and optimization of nilotinib self-micro-emulsifying drug delivery systems to enhance oral bioavailability. *Drug Dev Ind Pharm*. 2020;46(3):498-504. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
52. Suram D, Narala A, Veerabrahma K. Development, characterization, comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of iloperidone solid SMEDDS and liquisolid compact. *Drug Dev Ind Pharm*. 2020;46(4):587-96. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Choo GH, Park SJ, Hwang SJ, Kim MS. Formulation and in vivo evaluation of a self-microemulsifying drug delivery system of dutasteride. *Drug Res (Stuttg)*. 2013;63(4):203-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Kim GG, Poudel BK, Marasini N, Lee DW, Hiep TT, Yang KY, et al. Enhancement of oral bioavailability of fenofibrate by solid self-microemulsifying drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013;39(9):1431-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Gülmezoğlu E, Yıldız Türkyılmaz G, Karasulu HY. Preparation and evaluation of a lipid-based drug delivery system to improve valsartan oral bioavailability: pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Drug Dev Ind Pharm*. 2022;48(12):727-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Goo YT, Song SH, Yeom DW, Chae BR, Yoon HY, Kim CH, et al. Enhanced oral bioavailability of valsartan in rats using a supersaturable self-microemulsifying drug delivery system with P-glycoprotein inhibitors. *Pharm Dev Technol*. 2020;25(2):178-86. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Patel PV, Patel HK, Panchal SS, Mehta TA. Self micro-emulsifying drug delivery system of tacrolimus: formulation, in vitro evaluation and stability studies. *Int J Pharm Investig*. 2013;3(2):95-104. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Balakumar K, Raghavan CV, selvan NT, prasad RH, Abdu S. Self nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) of rosuvastatin calcium: design, formulation, bioavailability and pharmacokinetic evaluation. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013;112:337-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Okur NÜ, Çağlar EŞ, Kaynak MS, Diril M, Özcan S, Karasulu HY. Enhancing oral bioavailability of domperidone maleate: formulation, in vitro permeability evaluation in-caco-2 cell monolayers and in situ rat intestinal permeability studies. *Curr Drug Deliv*. 2024;21(7):1010-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. 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. [[Crossref](#)]

61. Timur B, Teksin ZS, Yılmaz Usta D, inventor; Gazi University, assignee. Meme Kanseri Tedavisinde Kullanılabilecek Orta Zincirli Mono ve Digliserit Karışımları ile Hazırlanan Eksemestan Yüklü Kendiliğinden Nanoemülsifiye İlaç Taşıyıcı Sistem (SNEDDS) Formülasyonu. Türkiye patent TR/2021/019639. 2023 Apr 24. [\[Link\]](#)
62. Hassan E, inventor; Pharmaceutics International, Inc., assignee. Self micro-emulsifying drug delivery system with increased bioavailability. World patent WO/2012/071043. 2012 May 31. [\[Link\]](#)
63. Moodley J, Coulter I, inventor; Sigmoid Pharma Limited, assignee. Microcapsule formulations comprising two pharmaceutically active ingredients. European patent EP 2322146. 2011 Jun 15. [\[Link\]](#)
64. Jain S, Bhushinge OM, Jain AK, Swarankar NK, Harde HP, inventor; National Institute Of Pharmaceutical Education And Research, assignee. Pharmaceutical composition for enhancing anticancer efficacy of tamoxifen. World patent WO 2013/008083 A1. 2012 Jan 17. [\[Link\]](#)
65. Chen AX, Kwok C, Procyshyn CA, inventor; Poniard Pharmaceuticals, Inc., assignee. Oral formulations for picoplatin. United States patent US 2010/0310661. 2010 Dec 9. [\[Link\]](#)
66. Tien WL, Graham R, Chang JN, inventor; Allergan, Inc., assignee. Pharmaceutical compositions comprising cyclosporins. United States patent US 7501393. 2009 May 10. [\[Link\]](#)
67. Xia Q, Wang Q, inventor; Southeast University, assignee. A kind of non-aqueous multiple self-emulsifying systems of rutin and its preparation method and application. China patent CN 108814995. 2018 Jun 28. [\[Link\]](#)
68. Voorspoels JFM, inventor. Self-microemulsifying drug delivery systems of a HIV protease inhibitor. United States patent US 20070104740. 2007 May 10. [\[Link\]](#)
69. John T, Abhinandan B, Kasra R, Behzad B, William CH, Mary E, inventor; Huxley Health Inc., assignee. Nano- and micro-formulations. United States patent US 2024/0226005. 2024 Jan 5. [\[Link\]](#)
70. Abelaria S, Becher MP, Gel JF, Villagra MF, Vidal MNC, inventor; Boehringer Ingelheim International GmbH, assignee. Self-emulsifying formulation of tipranavir for oral administration. World patent WO 2008/142090. 2008 Nov 27. [\[Link\]](#)
71. Shen Z, Dong Y, Shen J, Fu E. inventor; Zhejiang Subkom Pharmaceutical Co Ltd., Hangzhou Tonghui Pharmaceutical Technology Co Ltd., assignee. Progesterone self-emulsifying composition and application thereof. China patent CN 111529488A. 2020 Jun 16. [\[Link\]](#)
72. Pachot J, Segot Chicq S, inventor; Aventis Pharma, assignee. Galenic applications of self-emulsifying mixtures of lipidic excipients. United States patent US 2011/0104268. 2011 May 5. [\[Link\]](#)
73. Yılmaz Usta D, Teksin ZS, inventor. Uzun zincirli mono ve digliserit karışımları ile hazırlanan bosentan monohidrat yüklü kendiliğinden nanoemülsifiye ilaç taşıyıcı sistemlerin (SNEDDS) formülasyonu. Türkiye patent TR 2020/18841. 2020 Nov 23. [\[Link\]](#)
74. Yılmaz Usta D, Teksin ZS, inventor. Formulations of Bosentan Monohydrate Loaded Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) Prepared with Long-chain Mono and Diglyceride Mixture. World patent WO 2022/108572, European patent EP 21895278.6. 2021 Nov 22. [\[Link\]](#)
75. Maria Viana Nunes A, Dias Rufino Arcanjo D, Fernanda De Oliveira Borba E, Alexandre De Oliveira Rocha H, Flávio Batista Martins I, Rocha Lima L, Bruno Aragão De Araujo L, Aparecida Medeiros Maciel M, Gonçalves Da Silva T, De Souza Paiva W, inventor; Colloidal SNEDDS Formulation Containing Anacardium Occidentale L. Taninins and Pharmacological Potential Against COVID-19. Brazil patent BR102024/000877. 2024 Jan16. [\[Link\]](#)