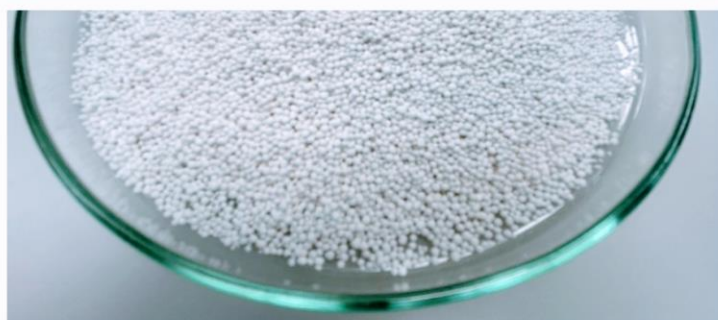




POKROČILÉ LIEKOVÉ FORMY

MIKROČASTICOVÉ SYSTÉMY
EMULZNÉ NOSIČE LIEČIV



MIROSLAVA ŠPAGLOVÁ

Miroslava Špaglová

POKROČILÉ LIEKOVÉ FORMY

Mikročasticové systémy

Emulzné nosiče liečiv

VYSOKOŠKOLSKÁ UČEBNICA

2026

Univerzita Komenského v Bratislave

© PharmDr. Miroslava Špaglová, PhD., 2026

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie

Recenzenti

PharmDr. Lenka Starýchová, PhD.

Mgr. Martina Papadacos, PhD.

Ilustrácia na obálke

PharmDr. Miroslava Špaglová, PhD.

Ilustrácie

Ing. arch. Marián Špagla

Niektoré obrázky boli upravené pomocou AI nástroja (ChatGPT Plus 5.2)



Publikácia je šírená pod licenciou Creative Commons CC BY-ND 4.0 (vyžaduje sa: povinnosť uvádzať pôvodného autora, nezasahovať do diela). Viac informácií o licencií a použití diela: <https://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0/>



https://stella.uniba.sk/texty/FAF_kol_pokrocile_liekove_formy_mikrocastice_emulzie.pdf

Vydavateľ

Univerzita Komenského v Bratislave

ISBN 978-80-223-6249-8 (online)

Obsah

PREDHOVOR.....	5
1 MIKROČASTICOVÉ SYSTÉMY.....	6
1.1 PELETY.....	7
1.1.1 Výroba peliet	9
1.1.2 Pomocné látky využívané pri formulácii peliet.....	11
1.1.3 Hodnotenie kvality peliet	15
1.1.4 MUPS tablety.....	20
1.1.5 Zhrnutie	20
Kontrolné otázky	20
1.2 MIKROKAPSULY.....	21
1.2.1 Mechanizmus uvoľňovania liečiva.....	21
1.2.2 Spôsoby mikroenkapsulácie	24
1.2.3 Hodnotenie kvality mikrokapsúl.....	28
1.2.4 Kozmetický priemysel.....	29
1.2.5 Zhrnutie	29
Kontrolné otázky	29
1.3 MINITABLETY	30
1.3.1 Výroba minitabliet.....	30
1.3.2 Aplikačné cesty minitabliet	32
1.3.3 Obalené minitablety	32
1.3.4 Hodnotenie kvality minitabliet.....	33
1.3.5 Zhrnutie	33
Kontrolné otázky	34
2 NOSIČOVÉ SYSTÉMY EMULZNÉHO TYPU	35
2.1 MIKROEMULZIE.....	36
2.1.1 Zloženie mikroemulzií.....	40
2.1.2 Štúdium fázového správania mikroemulzií	42
2.1.3 Charakterizácia mikroemulzií	43

2.2 NANOEMULZIE	45
2.2.1 Mikroemulzie a nanoemulzie v úlohe chemických penetračných promótorov	47
2.2.2 Chemické promótory penetrácie	49
2.2.3 Zhrnutie	54
Kontrolné otázky	55
Zoznam obrázkov	59
Zoznam tabuliek	59
Zoznam použitej literatúry	61

PREDHOVOR

Farmaceutická technológia sa neustále vyvíja a prináša nové prístupy k formulácii liekových foriem. Napriek tomu, že inovácie v oblasti mikročasticových systémov a nosičových systémov emulzného typu sú vo svete intenzívne skúmané, v slovenskej odbornej literatúre tieto témy absentujú alebo sú spracované len okrajovo. Študenti farmácie tak často nemajú k dispozícii ucelené zdroje, ktoré by im umožnili pochopiť moderné trendy, technologické postupy a výhody týchto systémov.

Cieľom tejto práce je preto vyplniť túto medzeru a ponúknuť prehľad inovatívnych liekových foriem, ktoré sa stávajú súčasťou súčasnej farmaceutickej praxe. Text je koncipovaný tak, aby poskytol nielen teoretické základy, ale aj praktické aspekty výroby, charakterizácie a hodnotenia kvality. Veríme, že tento materiál bude prínosom pre študentov, pedagógov aj odborníkov, ktorí sa zaujímajú o výskum, vývoj a výrobu moderných liekových foriem.

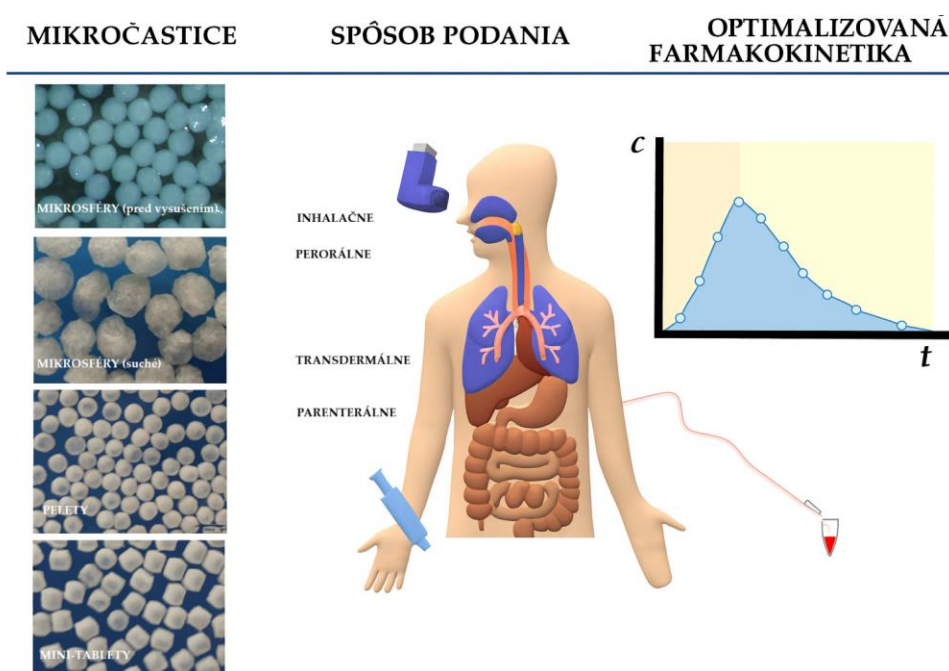
Moje poďakovanie patrí Farmaceutickej fakulte Univerzity Komenského v Bratislave za pomoc pri vydaní tejto monografie. Rada by som sa tiež poďakovala odborným recenzentom Mgr. Martine Papadacos, PhD., a PharmDr. Lenke Starýchovej, PhD., za ich podnety a pripomienky. Špeciálne poďakovanie patrí PharmDr. Márii Čuchorovej, PhD. za prvú revíziu textu a môjmu manželovi Ing.arch. Mariánovi Špaglovi za grafickú úpravu obrázkov.

Bratislava, november 2025

PharmDr. Miroslava Špaglová, PhD.

1 MIKROČASTICOVÉ SYSTÉMY

Mikročasticové systémy zabezpečujú kontrolované a predĺžené uvoľňovanie liečiva počas dlhšieho časového obdobia. Ide o častice s priemerom v rozsahu 1 až 1 000 μm , najčastejšie určené pre perorálnu aplikáciu. Môžu sa však aplikovať aj inými cestami, napr. parenterálne, pulmonálne, transdermálne, okulárne a pod. (obr. 1). Tieto systémy sú efektívne pri dodávaní vakcín, proteínov a nukleových kyselín. Mikročastice môžu chrániť liečivo pred vplyvmi vonkajšieho prostredia.



Obrázok 1 Aplikačné cesty mikročasticových systémov¹

V posledných rokoch nastal dopyt po biologicky odbúrateľných polymérnych mikročasticách potiahnutých hydrofilnými polymérmi (napr. polyetylén glykolom), ktoré majú schopnosť dlhodobého obehu v tele, pretože sú „skryté“ pred imunitným systémom.

Mikročasticové systémy majú oveľa väčší pomer povrchu k objemu, a preto sa ich vlastnosti od tradičných perorálnych liekových foriem, napr. granulátov značne líšia. Medzi mikročasticové systémy, ktoré našli uplatnenie pri formulácii liekov, teda vo farmaceutickej

technológii, patria pelety, mikrokapsuly, mikrosféry, mikrodražé a minitabľety. Pojem mikročastica sa okrem medicíny a farmaceutického priemyslu skloňuje aj v ďalších priemyselných odvetviach, napríklad v sklárskom, chemickom, potravinárskom, kozmetickom a dokonca aj v poľnohospodárstve.

1.1 PELETY

Vo farmácii sa termín pelety skloňuje od 50-tych rokov minulého storočia, kedy došlo k zvýšenému záujmu a štúdiu nových typov perorálnych liekových foriem a to v dôsledku prepojenia skúmania farmakokinetiky liečiva a technológie liekov. Pelety predstavujú malé voľne tečúce častice, sférického (guľovitého) tvaru s dobrými tokovými vlastnosťami. Sú určené najmä na perorálne podanie. Na farmaceutické účely sa obvykle vyrábajú vo veľkosti približne 0,5 až 1,5 mm. Od granulátov a bežných aglomerátov sa líšia tvarom, povrchovou plochou a malým rozptylom veľkosti častíc. V porovnaní s granulátmi majú pelety pravidelný tvar. Môžu byť homogénne alebo heterogénne. V heterogénnych rozlišujeme jadro a obal rôzneho zloženia.

Metód, ktorými je možné pripraviť pelety je viacero. Medzi zhutňovacie procesy patrí kompresia alebo extrúzia s následnou sferonizáciou. Ďalšími technikami je vrstvenie a globulácia, príkladom, ktorej je sušenie rozprašovaním. Medzi novšie techniky patrí kryopeletizácia alebo sferonizácia taveniny.

Pelety sa vyvinuli ako alternatíva k tradičným granulátom, aby sa tak minimalizovali ich štrukturálne nedostatky a zabezpečila vyššia mechanická odolnosť nielen pri manipulácii a balení v prípade peliet ako konečného produktu, ale aj pri ich ďalšom spracovaní, ako je potaľovanie, resp. obaľovanie, či lisovanie do tabliet, kedy sa pelety používajú ako poloprodukt pre ďalšie spracovanie. Pelety majú ideálne vlastnosti, ak majú sférický (guľovitý) tvar¹ a zároveň dokonalý pravidelný povrch. Hladký povrch uľahčuje ďalšie úpravy pri spracovaní, napr. obaľovanie. Pelety sú násobným liekovým systémom, ktorý zabezpečuje lepšiu absorpciu liečiva po perorálnom podaní. Dôvodom je ich malá veľkosť, ktorá enterosolventným prípravkom umožní dostať sa aj do

¹ Sféricitu je možné kvantifikovať. Najideálnejší stav je, ak sa podarí pripraviť pelety so sféricitou 1.

klkov čreva a v prípade peliet rozpúšťajúcich sa v žalúdku sú schopné vďaka svojej malej veľkosti pokryť väčšiu plochu sliznice.

Tabuľka 1 Prehľad výhod a nevýhod peliet

VÝHODY	NEVÝHODY
Zlepšený vzhľad produktu	Ak sú príliš pevné, môžu nastať problémy pri lisovaní, jednoduchšie je plniť ich do kapsúl
Zlepšené tokové vlastnosti zabezpečujúce dobré výsledky hmotnostnej rovnorodosti finálnych produktov – tablet, kapsúl	Výroba peliet je nákladná; vyžaduje špecializované vybavenie a školený personál
Zlepšená biologická dostupnosť liečiva	Kontrola výrobného procesu je zložitá; rozhodujúce je množstvo použitého vlhčiva, ľahko môže dochádzať k prevlhčeniu
Zníženie rizika poškodenia pri manipulácii a transporte	
Riadenie uvoľňovania liečiva prostredníctvom obalovania polymérmi	
Väčšia povrchová plocha zabezpečujúca lepšiu distribúciu a absorpciu liečiva	

Pelety sú schopné efektívne vylepšiť vzhľad produktu. Vďaka svojmu hladkému povrchu majú ideálne tokové vlastnosti, ktoré uľahčujú plnenie do kapsúl, prípadne dokonalé plnenie matrice počas lisovania do tzv. MUPS tablet (z anglického pojmu *Multi-Unit Pellet System*). Pelety môžu zabezpečiť stabilitu dvoch vzájomne inkompatibilných liečiv v jednom liekovom systéme, tým že sa jedno liečivo spracuje do jadra pelety a druhé do obalu alebo sa pripraví dva druhy peliet, pričom každý druh bude obsahovať iné liečivo. Môžu tiež nestabilnému liečivu poskytovať ochranu, čím je možné zvýšiť účinnosť liečiva. Formuláciou peliet a ich následným balením do kapsúl sa môže zabezpečiť zníženie rizika poškodenia pri transporte. Jednou z

najdôležitejších výhod je riadenie uvoľňovania liečiva. Prostredníctvom obalovania, najmä prostredníctvom výberu vhodného polyméru, je možné zaistiť postupné alebo predĺžené uvoľňovanie liečiva z peliet, čo môže ovplyvniť frekvenciu dávkovania. V neposlednom rade malá veľkosť peliet spolu s veľkým povrchom umožňuje lepšiu distribúciu, rozpúšťanie a napokon samotnú absorpciu liečiva, čo vo všeobecnosti znamená lepšiu biologickú dostupnosť liečiva.

Medzi nedostatky patrí viacstupňový proces prípravy vyžadujúci si špeciálne prístrojové vybavenie a tiež školený personál. Okrem toho, ak sa majú pelety lisovať do tabliet, musia sa dosiahnuť také vlastnosti, aby pri lisovaní nedochádzalo k ich poškodeniu. Náročná je aj kontrola výrobného procesu. Pre kvalitu peliet je rozhodujúce množstvo vlhčiva. Veľmi ľahko môže dôjsť k prevlhčeniu materiálu, ktoré ovplyvní sféricitu finálnych peliet.

1.1.1 Výroba peliet

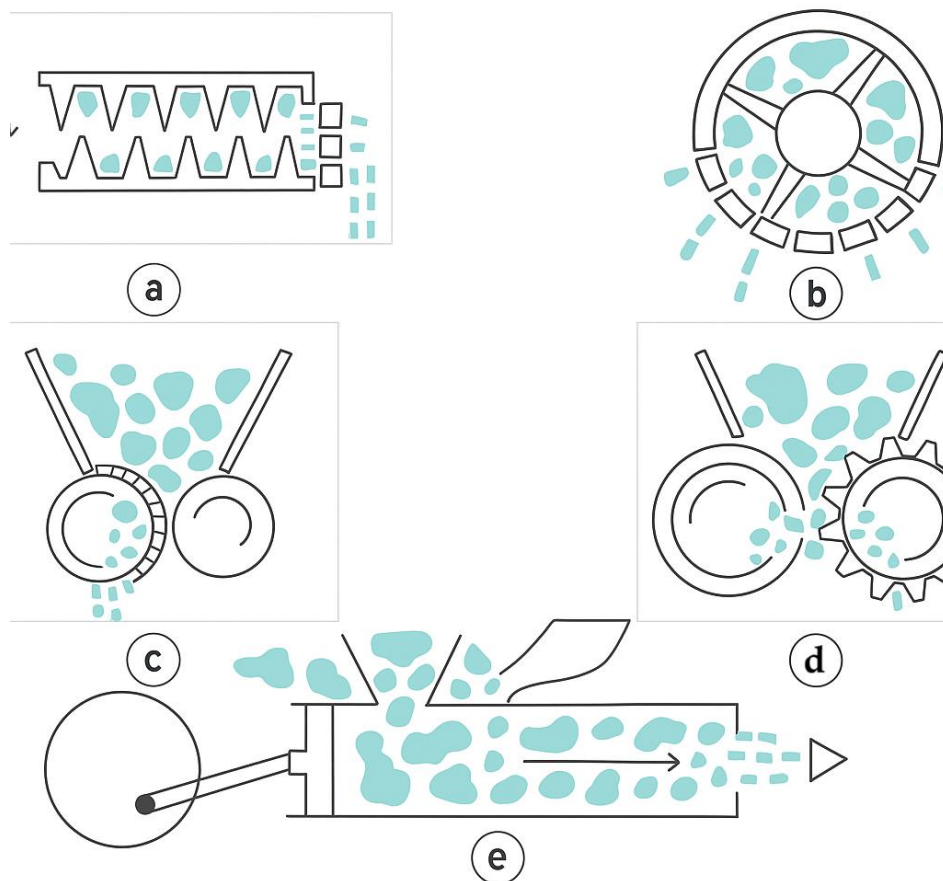
Spravidla sa pri výrobe peliet uplatňuje jeden z dvoch konceptov. Buď sú liečivo a pomocné látky priamo peletizované v procese takzvanej výroby matricových peliet alebo je neutrálne jadro potiahnuté vrstvou disperzie s obsahom liečiva. Výroba peliet je založená buď na aglomerácii práškovitých častíc liečiva a pomocných látok, vrátane spojív (napríklad vo fluidnom zariadení) alebo na aglomerácii spôsobenej tlakom, prípadne kombináciou týchto dvoch. Príkladom tlakovej aglomerácie je proces extrúzie s následnou sferonizáciou, ktorý pozostáva z niekoľkých krokov:

- homogenizácia liečiv(a) a pomocných látok (plnivá používané pri výrobe granulátov)
- vlhčenie za vzniku plastickej hmoty
- extrúzia, teda pretláčania cez perforovaný disk s priemerom 0,5 až 2,0 mm
- sferonizácia
- sušenie

Výsledným produktom extrúzie je extrudát, ktorý sa vplyvom gravitácie láme na menšie časti tyčinkovitého tvaru.

V procese extrúzie sa pri výrobe peliet používa jeden z nasledujúcich typov extrudérov: piestový, vrtuľový (skrutkový) alebo gravitačný. Rozdiely medzi nimi sú zobrazované na obr. 2. Piestový extrudér sa skladá z piestu, motora, trubice, násypky a sita. Piest spôsobuje stlačenie

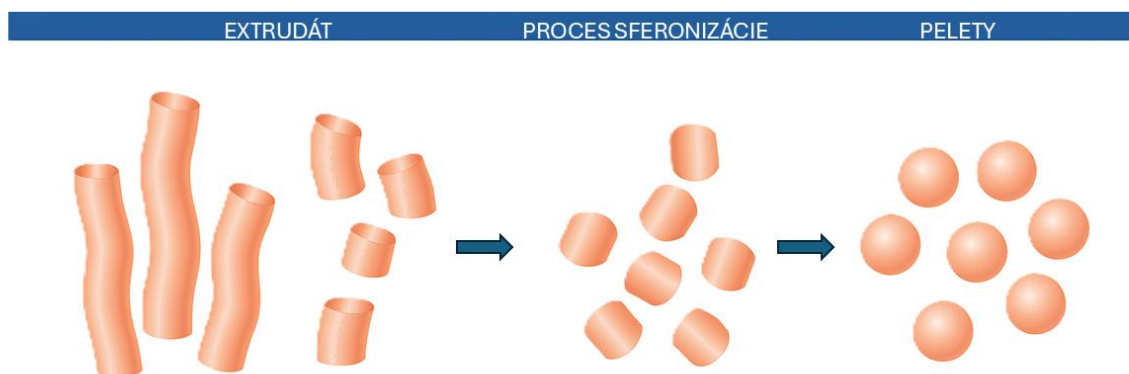
prevlhčenej hmoty vo vnútri trubice, táto následne prechádza sitom a vytvára extrudát (dlhé rezance). Vrtuľové (skrutkové) extrudéry majú rotujúcu vrtuľu, ktorá sa otáča okolo osi a jej pohybom sa prevlhčená hmota posúva k situ až napokon sa cez sito pretlačí a vytvorí extrudát. Gravitačné extrudéry sú podobné lievikom, do ktorých sa vloží materiál (prevlhčená hmota), pomocou dvoch valcov zlisuje a pod vplyvom vlastnej tiaže sa láme na menšie extrudáty. Valce môžu byť po obvode rovné alebo ozubené. Valce môžu byť po obvode rovné alebo ozubené.



Obrázok 2 Typy extrudérov: a) skrutkový – axiálny typ, b) skrutkový – radiálny typ, c) gravitačný – hladký valec, d) gravitačný – ozubený valec, e) piestový

Extrudát sa vloží do sféronizéra, aby sa pomocou odstredivej sily v procese sféronizácie rozbil na menšie časti a zaoblil do sférického tvaru. Tomuto procesu výrazne napomáha špeciálne tvarované dno sféronizéra. Fyzikálne vlastnosti pripravených peliet ovplyvňujú ďalšie technologické procesy, ako je obalovanie, resp. potahovanie filmom, lisovanie do tabliet alebo

plnenie do kapsúl. Na obr. 3 je znázornený proces peletizácie s jeho hlavnými fázami, extrúziou a sferonizáciou.



Obrázok 3 Schematické znázornenie procesu peletizácie

Sferonizácia nie je posledným krokom v procese peletizácie. Pelety je nutné dostatočne vysušiť, aby sa dosiahol požadovaný obsah vlhkosti. Na tento účel je možné použiť zariadenia, ktoré sa používajú aj na sušenie granulátov, napr. teplovzdušná sušiareň alebo fluidné zariadenie. Následne sa pelety podrobia skúškam kvality.

Ďalšiu možnosť prípravy peliet predstavuje aglomerácia vo fluidnom zariadení alebo tiež v rotačnom granulátore. Fluidné zariadenie využíva fluidnú vrstvu, t.j. vrstvu častíc nadnášajúcu sa vplyvom prúdiaceho vzduchu. Ich pohyb pripomína premiešavanú kvapalinu. Jednotlivé častice obteká médium, častice sa vzájomne krátko dotýkajú a sú v neustálom pohybe. Pohyb usmerňuje vnútorný valec a perforované dno, ktorým do nádoby prúdi vzduch. Na častice sa pomocou trysky nanáša roztok spojiva, častice sa zhlukujú (proces aglomerácie) a zároveň sušia.

1.1.2 Pomocné látky využívané pri formulácii peliet

Okrem samotného liečiva zohrávajú v procese peletizácie dôležitú úlohu vhodné pomocné látky, ktoré podporujú tvorbu peliet a zabezpečujú požadované vlastnosti, ako sú tvar a veľkosť. Príklady sú uvedené v tab. 2.

Plnivá sa používajú pre vytvorenie požadovaného objemu liekovej formy, resp. na doplnenie do predpísanej hmotnosti. V peletách sú často zastúpené vysokým percentuálnym podielom (70 až 80 %). Medzi najčastejšie používané patria sacharóza, laktóza, škrob, manitol, mikrokryštalická celulóza, fosforečnan vápenatý. Plnivá musia byť indiferentné voči liečivu aj ostatným pomocným látkam, musia mať výhodné vlastnosti pre ďalšie spracovanie.

Spojivá slúžia na zvýšenie „súdržnosti“ materiálu pri príprave peliet. Musia byť kompatibilné s ostatnými zložkami. Najčastejšie sa používajú v podobe roztoku alebo slizu. V prípade aplikácie spojiva vo forme roztoku sú rozpustené vo vodnom alebo organickom rozpúšťadle. Takisto je možné použiť suché spojivá. Tieto je však potrebné aktivovať rozpúšťadlom v procese peletizácie. Mechanizmus účinku spojiva je založený na vytváraní mostíkov, ktoré držia častice spolu. Keďže sa kvapalina odparuje, dochádza k vyzrážaniu, stvrdnutiu a kryštalizácii rozpustných zložiek a teda hlavný spojovací účinok je týmto javom posilnený. Schopnosť zapracovania, fyzikálno-chemické vlastnosti a kompatibilita sú hlavné parametre pri výbere vhodného spojiva. Obsah spojiva sa pohybuje v rozmedzí 2 až 10 %, pričom jeho koncentrácia môže ovplyvňovať rýchlosť uvoľňovania liečiva. Najčastejšie používané spojivá sú želatína, metylcelulóza, hydroxylpropylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, škrob a sacharóza^{2,3}.

Pomocné látky podporujúce sferonizáciu podporujú tvorbu sférického tvaru peliet počas sferonizácie. Dodávajú peletám nielen plasticitu pri formulácii, ale aj spojivové vlastnosti, ktoré sú nevyhnutné pre pevnosť a celistvosť peliet. V tejto úlohe je najčastejšie používaná laktóza, mikrokryštalická celulóza alebo zmes mikrokryštalickej celulózy s karboxymetylcelulózou^{4,5}.

Klzné látky zlepšujú tokové vlastnosti materiálu, čo je veľmi dôležité najmä v procese lisovania, tým že znižujú trenie medzi tečúcimi časticami. Príkladmi klzných látok sú mastenec, koloidný oxid kremičitý (Aerosil®) a makrogoly.

Antiadhezívne látky zabráňujú prílepovaniu materiálu na steny matrice a násypky pri lisovaní⁶. Úlohu antiadhezívnych látok čiastočne nahradili vysokootáčkové rotačné tabletovacie lisy. Avšak pri kompresii, extrúzii a sferonizácii majú kľúčovú úlohu. Ich použitie znižuje trenie medzi časticami a stenami zariadenia alebo medzi časticami navzájom. Tiež sú rovnako dôležité pre jednoduché oddelenie peliet počas konečnej fázy sferonizácie. Do tejto skupiny pomocných látok patrí kyselina stearová, stearany (horečnatý, vápenatý), mastenec, niektoré oleje, propylénglykol, glycerol a polyetylénglykol^{4,5}.

Separáčne činidlá podporujú separáciu peliet do samostatných jednotiek počas peletizácie. Pri formulácii peliet sa tvorí povrchové napätie, ktoré priťahuje častice k sebe a následne sa tieto častice zhľukujú. Pridávaním separačných činidiel, ako je napríklad mastenec alebo kaolín, priamo do pripravenej hmoty alebo extragranulárne počas ďalšieho spracovania, sa zabráni vzniku agregátov, podporí sa tvorba sférického tvaru a zabezpečí sa prevencia pred adhézou hmoty na steny sferonizátora^{4,5}.

Modifikátory uvoľňovania: Počas procesu peletizácie sa pripravujú sférické jadrá, ktoré sa následne obaľujú alebo potahujú vhodným filmom. Nanášanie obalu prebieha ako samostatná operácia a ako ďalší krok formulácie peliet. Ak sa modifikátor uvoľňovania pridá do hmoty pred peletizáciou, pelety so špecifickým uvoľňovaním sú pripravené v jednom kroku. Vzhľadom k tomu, že chemické zloženie a fyzikálne vlastnosti modifikátorov uvoľňovania sú rozmanité, je možné pripraviť pelety s rôznym profilom uvoľňovania. Pomocné látky s nízkou molekulovou hmotnosťou, ľahko rozpustné vo vode, povrchovo aktívne látky a rozvoľňovadlá, čiže látky podporujúce rozpad, zlepšujú ykinetiku uvoľňovania liečiva. Naopak, ak je potrebné uvoľňovanie liečiva spomaliť, pridávajú sa do peletizačnej hmoty hydrofóbne látky, polyméry nerozpustné vo vode, anorganické soli a hydrofilné polyméry, ktoré napučievajú a/ alebo tvoria gély. Etylcelulóza, Eudragity a karnaubský vosk sa často používajú pri formulácii peliet práve ako modifikátory uvoľňovania^{4,5}.

Povrchovo aktívne látky: Vo väčšine peletizačných procesov počiatočná formulácia peliet a následný rast do plnohodnotných sférických častíc s hladkým povrchom závisí do určitej miery od kvapalných mostíkov, ktoré držia pohromade základné častice a teda aj od zvlhčenia spojivom. Povrchovo aktívne látky sa pridávajú na zlepšenie zmáčavosti liečiva kvapalinou znížením medzipovrchového napätia. Výsledkom použitia tenzidov je oslabenie kvapalných mostíkov a teda vznik drobivejších peliet⁵.

Pomocné látky upravujúce pH ovplyvňujú mikroprostredie molekuly liečiva a sú súčasťou peliet. Na dosiahnutie maximálnej stability tuhej liekovej formy sa modifikátory pH ukazujú ako účinný nástroj. Regulujú profil disolúcie liečiv, pri ktorých je rozpustnosť závislá od pH prostredia. Modifikujú rozpustnosť, rýchlosť rozpúšťania a stabilitu liečiva citlivého na zmeny pH. Ide napr. o sodné soli uhličitanu, hydrogenuhličitanu, citrátu a fosfátu^{4,5,7}.

Filmotvorné látky: Pelety môžu byť potiahnuté vhodnými prírodnými alebo syntetickými polymérmi. Najčastejšie sa používa kyselina polyakrylová a deriváty celulózy (karboxymetylcelulózy), ale aj rôzne vosky, alginát a želatína. Dnes sa polyméry, ktoré slúžia na poťahovanie, prednostne nanášajú vo forme vodných roztokov (v minulosti pomocou organických rozpúšťadiel), často s prídavkom plastifikátorov. Účelom je ochrana liečiva, ovplyvnenie miesta a dĺžky jeho uvoľňovania, čím sa ovplyvňuje jeho účinok, maskovanie nepríjemnej chuti, podpora identifikácie liečiva. Efektivita obalu peliet závisí od jeho typu, zloženia, hrúbky vrstvy, ale aj od vlastností liečiv(a) a pomocných látok (napr. ich rozpustnosti, citlivosti voči pH) a vlastností samotných peliet (pórovitosť, pevnosť, celistvosť)⁸.

Plastifikátory (zmäkčovadlá): Polyméry, ktoré sa nanášajú na pelety ako obalový materiál, sú vo väčšine prípadov krehké a manipulácia s nimi je ťažká, preto sa pridávajú tzv. plastifikátory, ktoré zabezpečujú flexibilitu a ľahšie spracovanie, pružnosť a pevnosť v ťahu. Samozrejme ako pri ostatných pomocných látkach, aj pri zmäkčovadlách treba dbať na kompatibilitu medzi polymérom a plastifikátorom. V prípade inkompatibility sú ovplyvnené mechanické vlastnosti, ale najmä uvoľňovanie liečiva. Zmäkčovadlá používané v bežnej praxi sú glycerol, propylénglykol, ricínový olej, deriváty citrátu.

Sladidlá a farbivá sú používané pri formulácii peliet na zlepšenie chuti, vzhľadu a vône, čo v neposlednom rade pozitívne prispieva k lepšej kompliancii pacienta. Sladidlá sa používajú na maskovanie nepríjemnej chuti najmä u detskej populácie. Netreba ale zabúdať na výber kompatibilných pomocných látok s liečivom⁵.

Tabuľka 2 Príklady pomocných látok používaných pri výrobe peliet

POMOCNÁ LÁTKA (PL)	PRÍKLADY
Plnivá	Sacharóza, laktóza, škrob, manitol, mikrokryštalická celulóza, síran vápenatý, hydrogénfosforečnan vápenatý
Spojivá	Želatína, metylcelulóza, hydroxylpropylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, škrob, sacharóza
PL podporujúce sferonizáciu	Laktóza, mikrokryštalická celulóza, zmes mikrokryštalickej celulózy s karboxymetylcelulózu

Klzné a antiadhezívne látky	Stearany (horečnatý, vápenatý), oleje (hydrogenovaný, minerálny, rastlinný), propylénglykol, glycerol, polyetylénglykol
Separčné činidlá	Mastenec, kaolín
Povrchovo aktívne látky	Polysorbáty, laurylsíran sodný
Aromatizačné činidlá	sladidlá, farbivá
pH modifikátory	Sodné soli uhličitanu, hydrogénuhličitanu, citrátu, fosfátu
Filmotvorné látky/ Modifikátory uvoľňovania	Kyselina polyakrylová, deriváty celulózy, karboxymetylcelulózy, vosky, alginát, želatína/celacefát, etylcelulóza, Eudragit, karnaubský vosk
Plastifikátory (zmäkčovadlá)	Glycerol, propylénglykol, ricínový olej, deriváty citrátu

1.1.3 Hodnotenie kvality peliet

Na charakterizáciu peliet, teda na hodnotenie kvality peliet, sa zvyčajne využívajú nasledovné skúšky: veľkosť a distribúcia peliet (sítová analýza), hodnotenie tvaru pomocou skenovacej elektrónovej mikroskopie (SEM), mechanická odolnosť, tokové vlastnosti charakterizované prostredníctvom indexu lisovateľnosti, rýchlosti toku, teda sypnosti. Ďalej sa vyhodnocuje obsah liečiva v peletách, ich rozpad a uvoľňovanie liečiva z nich pomocou *in vitro* disolučnej skúšky.

Tabuľka 3 Skúšky kvality peliet

SKÚŠKA KVALITY	POPIS
Veľkosť a distribúcia častíc	Stanovuje sa laserovou difrakciou, sítovou analýzou alebo obrazovou analýzou
Tvar a morfológia	Hodnotí sa mikroskopiou (optická, elektrónová), stanovenie sféricity
Mechanická odolnosť	Testuje sa silou potrebnou na rozdrvenie
Obsah liečiva	Stanovuje sa chemickou analýzou – HPLC alebo spektrofotometriou

SKÚŠKA KVALITY	POPIS
Disolúcia (uvoľňovanie liečiva)	Stanovuje sa profil uvoľňovania liečiva vo vhodnom médiu
Vlhkosť	Hodnotí sa gravimetricky alebo Karl Fischer titráciou
Stabilita	Dlhodobé skladovanie v stabilitných boxoch, analýza fyzikálnych aj chemických zmien
Rýchlosť toku	Stanovuje sa kuželovými testami alebo dynamickými analyzátormi

Veľkosť a tvar

Pri výrobe a hodnotení zohráva veľkosť peľiet dôležitú úlohu, pretože môže ovplyvniť tokové vlastnosti (sypnosť) a tiež aj biologickú dostupnosť v organizme. Častice, ktoré sú menšie ako 40 µm sa hodnotia optickým mikroskopom, čím zistíme ich tvar, povrch a stupeň zhlukovania. Tvar peľety charakterizuje jeho sféricita. Ide o číselnú hodnotu, ktorá predstavuje, do akej miery sa tvar objektu podobá guli. Bežne sa počíta ako pomer povrchu gule s rovnakým objemom ako objekt k skutočnému povrchu objektu:

$$\Psi = S_n / S$$

kde S_n je plocha povrchu gule s rovnakým objemom ako má skúmaný objekt,

S je skutočná plocha povrchu objektu.

V prípade nepravidelných tvarov sa môže vyjadriť aj pomocou dĺžok troch osí objektu (najdlhšia a , stredná b a najkratšia c):

$$\Psi = \sqrt[3]{bc/a^2}$$

Sféricita sa uvádza buď ako percentuálna hodnota (ideálny stav 100 %) alebo bezrozmerná hodnota, ktorá sa pohybuje v rozmedzí od 0 až 1. Hodnotu 1 dosiahnu častice, ktoré sú dokonale sférické. Peľety s hodnotou 0,6 sa opisujú ako mikročastice s dobrou sféricitou^{9,10}. Najvhodnejšou metódou na hodnotenie sféricity je laserová profilometria schopná snímať povrch 3D objektu, následne vytvoriť jeho 2D vizualizáciu a vyhodnotiť jeho tvar a kvalitu v porovnaní so vzorovým modelom.

Sitová analýza

Túto metódu možno použiť pri peletách a granulátoch, ktoré majú veľkosť nad 40 μm , pretože pri menších časticiach sa tvorí silný elektrostatický náboj, ktorý bráni prestupu cez oká sít. Veľkosť častíc zistíme použitím sady sít, ktoré sú umiestnené nad sebou od najmenšieho po sito s najväčšími otvormi. Na dne sa nachádza zberná nádoba, ktorou sú sítá uzatvorené. Vibračná podložka spôsobuje vibrácie, vďaka ktorému sa častice rozdelia podľa ich veľkosti do jednotlivých sít s rôznou veľkosťou oka. Takto sa zistí distribúcia veľkosti častíc a ich stredný priemer.

Mechanické vlastnosti

Hodnotí sa oder a pevnosť peliet. Mechanickým namáhaním za definovaných podmienok dochádza k treniu, odieraniu, vzájomnému narážaniu peliet, čím sa narúša ich povrch. Oder (drobivosť) sa hodnotí ako úbytok z počiatočnej hmotnosti peliet. Drobivosť mikročastíc je dôležitým ukazovateľom, vďaka ktorému je možné predvídať ich odolnosť počas ďalšieho spracovania, prepravy alebo skladovania. Drobivosť do 1 % je všeobecne akceptovateľná pre tablety, zatiaľ čo u peliet a granulátov býva drobivosť vyššia vzhľadom na väčší povrch a následné zvýšenie trecej sily.

Pevnosť peliet je vyjadrená ako sila potrebná na rozdrvenie pelety^{9,10}. Je dôležité definovať, či sa hodnotila pevnosť v ťahu alebo tlaku. Pevnosť v ťahu sa stanovuje pomocou ťažnej aparatury s istou záťažou (napr. 5 kg). Mikročastice sú zaťažené nepretržite, kým nedôjde k ich porušeniu. Pred testom sa zaznamenáva polomer mikročastíc. Pevnosť v tlaku sa stanovuje pomocou špeciálneho prístroja (napr. analyzátor textúry). Zisťuje sa zaťaženie potrebné na pretrhnutie mikročastíc. Podobným spôsobom je možné vyjadriť pružnosť peliet⁹.

Charakterizácia tokových vlastností

Zdanlivý objem predstavuje objem sypkého materiálu (prášok, granulát, pelety a pod.) pred a po strasení za predpísaných podmienok. Hodnoty ovplyvňuje najmä veľkosť a tvar častíc. Slúžia k výpočtom zdanlivej hustoty, pórovitosti a k zisteniu sypnosti pomocou **Hausnerovho pomeru**. Hausnerov pomer je podiel strasenej a sypnej hustoty, považuje sa za rýchlu a jednoduchú metódu, ktorá charakterizuje predpokladaný tok práškov, granulátov, prípadne iných mikročasticových systémov^{9–11}. **Index lisovateľnosti** (Carr's index) je ukazovateľ stlačiteľnosti materiálu, ktorý sa používa na charakterizáciu jeho tokových vlastností. Vypočíta sa z objemovej hustoty (voľne

nasypanej) a stlačenej (sklepanej) hustoty materiálu. Nízka hodnota indexu (pod 15) znamená dobré tokové vlastnosti, zatiaľ čo vysoká hodnota (nad 25) naznačuje opak. Pórovitosť sa určuje ako pomer objemu pórov k celkovému objemu pevnej látky. Sú dva druhy pórovitosti. Interpartikulárna (ide o póry medzi jednotlivými časticami a otvorené póry na ich povrchu) a intrapartikulárna porozita (uzatvorené póry vo vnútri častíc)^{9,10}.

Stanovenie hustoty

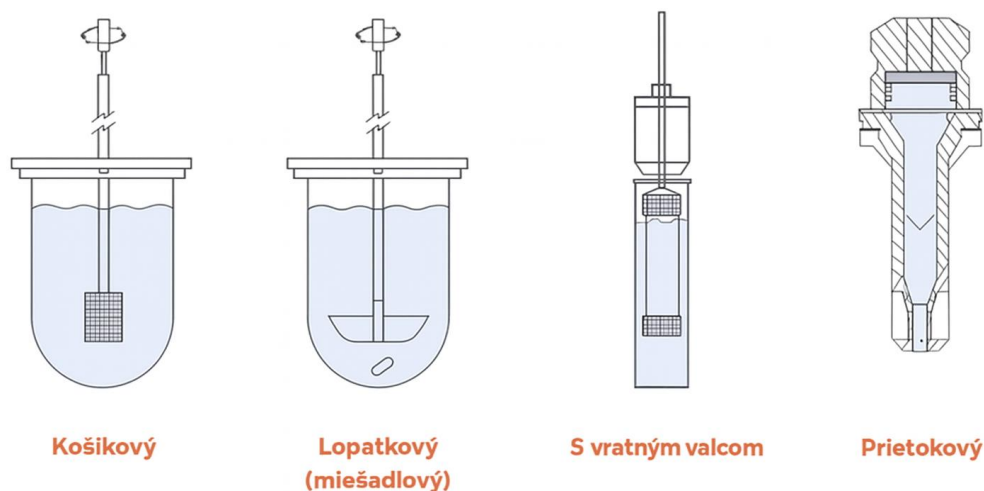
Toto hodnotenie sa realizuje pomocou plynového pyknometra a je založené na meraní objemu, ktorý zaujíma látka so známou hmotnosťou. Pyknometer automaticky vyhodnotí priemernú pyknometrickú hustotu aj so smerodajnou odchýlkou. Ako merací plyn sa využíva hélium, vďaka jeho schopnosti penetrovat' aj cez malé póry^{9,10}.

Vlhkosť

Stanovuje sa pomocou halogénového analyzátoru za použitia termogravimetrickej metódy. Hodnotí sa percentuálne množstvo vlhkosti vo vzorke. Rozdiel medzi pôvodnou hmotnosťou vzorky a hmotnosťou po vysušení je obsah vlhkosti^{9,10}.

Skúška disolúcie

Skúška disolúcie slúži na overenie možnosti opakovanej produkcie jednotlivých šarží a zároveň umožňuje zistiť, či zmeny v zložení alebo procese výroby peliet ovplyvňujú uvoľňovanie liečiva. Pri sledovaní rýchlosti uvoľňovania liečiva z tuhej liekovej formy je rozhodujúci nielen typ zvolenej disolučnej aparatury, ale aj zloženie, objem a teplota disolučného média, rýchlosť miešania alebo rotácie košíka, rýchlosť prietoku rozpúšťacieho média, čas, spôsob a množstvo odberu vzoriek, podmienky nepretržitého monitorovania a samotné metódy analýzy. Existujú štyri základné typy disolučných aparátúr: košíkový, miešadlový (lopatkový), s vratným valcom a s prietokovou celou (obr. 4).



Obrázok 4 Typy disolučných aparátúr

Rozpad

Cieľom skúšky rozpadu je zistiť, či sa pelety rozpadnú do menších častíc alebo úplne rozpustia v definovanom čase podľa špecifikácie formulácie. Test sa vykonáva v štandardizovanom prístroji. Pelety sa umiestnia do košíka, ktorý sa pohybuje hore a dole v teplotne regulovanom vodnom kúpeli (zvyčajne pri teplote 37 °C), čím sa napodobňujú podmienky v žalúdku. Meria sa čas, za ktorý sa pelety úplne rozpadnú, a porovnáva sa s požadovanou špecifikáciou.

Obsah liečiva

Obsah liečiva v peletách sa najčastejšie stanovuje analytickými metódami, pričom najbežnejšie sú spektrofotometrické alebo chromatografické techniky.

1.1.4 MUPS tablety

Špeciálnym typom tabliet sú MUPS tablety, násobný liekový systém formulovaný tak, aby sa docielilo modifikované uvoľňovanie liečiva (najmä spomalenie) alebo gastrozistentné vlastnosti tablety. Vyrábajú sa buď z matricových peliet alebo z obalených peliet. Matrica je tvorená polymérmi alebo voskami, ktoré si po dlhšiu dobu zachovávajú vlastnosti riadeného uvoľňovania. Fúzii matricových peliet v dôsledku zhutnenia sa dá zabrániť nanosením filmu alebo zmiešaním s hydrofóbnymi látkami. Obalené pelety pozostávajú z jadra, ktoré musí byť dostatočne odolné, elastické a rovnomernej veľkosti, a z polymérneho obalu. Lisovať pelety bez poškodenia je možné vďaka termoplastickej vrstve pod polymérnym obalom alebo naopak nad ním. Rovnakú funkciu plnia tlmiace pomocné látky, ktoré sú užitočné počas lisovania, pretože absorbujú napätie spôsobené tlakom (napr. laktóza).

1.1.5 Zhrnutie

Pelety poskytujú mnoho výhod v porovnaní s granulátmi alebo bežnými perorálnymi liekovými formami. Spôsobujú zníženie variability plazmatických profilov liečiv, môžu znížiť dráždivý účinok na žalúdočnú sliznicu minimalizovaním rizika vysokej lokálnej koncentrácie liečiva. Ďalej umožňujú inkorporovať viac liečiv súčasne, dokonca aj inkompatibilných alebo liečiv s rôznymi profilmi uvoľňovania do jedného násobného liekového systému. V neposlednom rade umožňujú jednoducho pripraviť liek s nižším obsahom liečiva a to jednoduchým nastavením hmotnosti peliet použitých ako náplň do kapsúl v prípade individuálnych terapeutických potrieb. A napokon, prostredníctvom obalovania je možné riadiť uvoľňovanie liečiva.

Kontrolné otázky

1. Akými postupmi je možné vyrobiť pelety?
2. Čo predchádza samotnej extrúzii a sferonizácii v procese peletizácie?
3. Aké sú hlavné výhody formulácie peliet v porovnaní s tradičnými granulátmi?
4. Čo znamená pojem MUPS tableta a ako súvisí s peletami?
5. Ktoré charakteristiky peliet sú dôležité pre ich ďalšie spracovanie?
6. Akými skúškami sa hodnotí kvalita peliet?

1.2 MIKROKAPSULY

Mikrokapsuly predstavujú špecifický typ mikročastíc, ktoré sa prvýkrát objavili v roku 1961 a odvtedy sa stali významným nástrojom vo farmaceutickej, potravinárskej a kozmetickej technológii. Ide o malé jednotky s veľkosťou od 50 nm až po 2 mm, ktoré sa spravidla skladajú z jadra a ochranného obalu. Jadro obsahuje liečivo, resp. aktívnu farmaceutickú látku (API), prípadne inú funkčnú zložku, zatiaľ čo obal plní ochrannú a regulačnú funkciu. Uvoľňovanie liečiva nastáva vtedy, keď sa obal rozpustí alebo rozpadne.

Mikroenkapsulácia je technologický proces, pri ktorom sú malé pevné častice alebo kvapôčky kvapaliny obklopené kontinuálnym filmom polymérneho materiálu, čím vznikajú kapsuly v rozmedzí od mikrometrov po milimetre. Výsledný produkt sa nazýva mikrokapsula. Tento proces sa využíva na zapuzdrenie liečiv, vitamínov, enzýmov, proteínov, potravinových zložiek, buniek či dokonca aromatických látok.

Hlavné dôvody využitia mikroenkapsulácie sú:

- Zvýšenie stability a životnosti API – ochrana pred vlhkosťou, kyslíkom, svetlom alebo teplotou.
- Riadené uvoľňovanie liečiva – umožňuje predĺžený účinok, zníženie frekvencie dávkovania a zlepšenie compliance pacienta.
- Izolácia jadra od okolia – napríklad pri vitamínoch citlivých na oxidáciu alebo pri prchavých látkach.
- Maskovanie chuti a zápachu – dôležité najmä pri pediatrických liekových formách.
- Zlepšenie manipulácie a spracovania – stabilita počas výroby a skladovania.

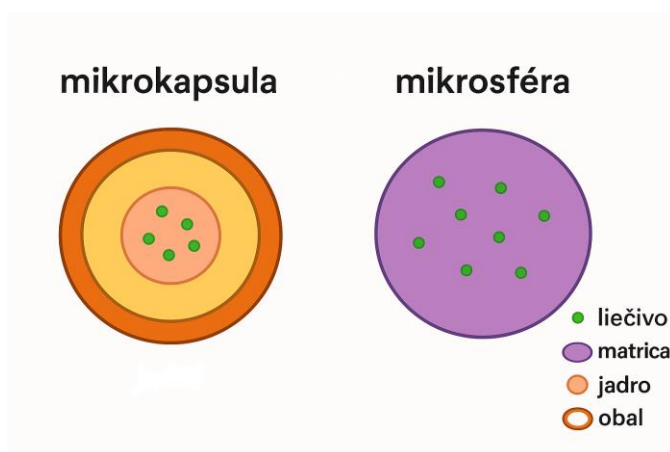
1.2.1 Mechanizmus uvoľňovania liečiva

Uvoľňovanie obsahu mikrokapsuly závisí od:

- Fyzikálno-chemických vlastností obalu (rozpustnosť, permeabilita, hrúbka vrstvy),

- Podmienok prostredia (pH, teplota, prítomnosť enzýmov),
- Technológie výroby (typ polyméru, spôsob zapuzdrenia).

Kým mikrokapsuly pozostávajú z jasne ohraničeného jadra obklopeného obalom, mikrosféry sú typické matricovým usporiadaním bez oddelenej steny. Toto štrukturálne odlišenie je znázornené na obr. 5, kde sú schematicky porovnané oba typy mikročastíc.

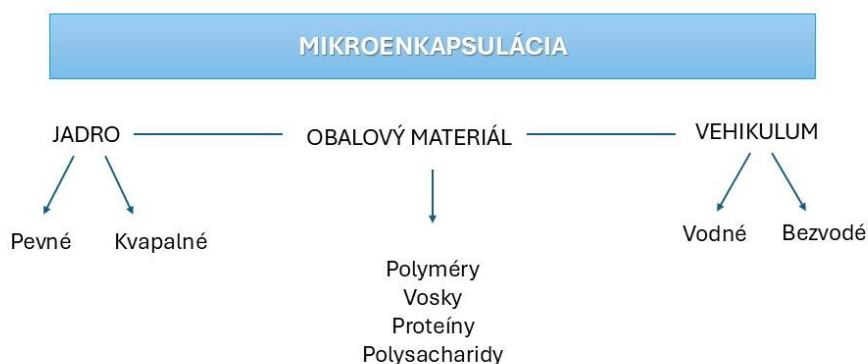


Obrázok 5 Porovnanie štruktúry mikrokapsuly a mikrosféry na ich priereze

Mikroenkapsulácia má mnohoraké využitie v rôznych odvetviach. Vo farmaceutickom priemysle sa využíva najmä na riadenie uvoľňovania liečiva, tvorbu gastrorezistentných obalov alebo ochranu citlivých liečiv. V potravinárstve slúži na zapuzdrenie aróm, vitamínov a probiotík. Mikrokapsuly využívané v kozmetických produktoch buď aktívnu zložku chránia alebo zabezpečujú jej postupné uvoľňovanie. Významné je využitie mikrokapsúl v biotechnológii, kde slúžia na zapuzdrenie buniek alebo enzýmov.

Technológia mikrokapsúl otvorila nové možnosti aj v terapii cukrovky (*diabetes mellitus*). Špeciálne mikrokapsuly sú navrhnuté tak, aby zapuzdрили pankreatické ostrovčeky, chránili ich pred reakciou imunitného systému a zároveň umožňovali výmenu živín, glukózy a inzulínu. Materiály ako alginát, často modifikovaný poly-L-lyzínom alebo pokročilými biokompatibilnými hydrogélmi, vytvárajú polopriepustné obaly, ktoré chránia bunky pred imunologickým odmietnutím, ale zachovávajú funkčné uvoľňovanie inzulínu v reakcii na kolísavé hladiny glukózy.

Po transplantácii môžu mikroenkapsulované β bunky priamo napodobňovať fyziologické účinky pôvodných Langerhansových (pankreatických) ostrovčekov. Umiestnením buniek produkujúcich inzulín do mikrokapsúl s imunitnou bariérou tento prístup výrazne znižuje riziko akútneho alebo chronického odmietnutia, ktoré sa vyskytujú pri konvenčných transplantačných technikách. Najnovšie techniky mikrofluidnej výroby umožňujú presnú kontrolu veľkosti a priepustnosti kapsúl, čím sa optimalizuje prežívanie buniek aj kinetika dodávania inzulínu. Štúdie na zvieratách a klinické štúdie preukázali obnovenie normálnej hladiny glukózy a zníženie potreby exogénneho inzulínu u príjemcov, zlepšenie hmotnosti a metabolického zdravia u diabetických modelov po transplantácii mikrokapsúl. Táto rozvíjajúca sa oblasť považuje transplantáciu mikrokapsúl nielen za prostriedok na účinné dodávanie inzulínu pri cukrovke 1. typu, ale aj za model pre pokročilé bunkové terapie zamerané na imunomodulačné bunky.



Obrázok 6 Schematické znázornenie zloženia mikrokapsúl

Jadro mikrokapsúl môže byť kvapalné alebo pevné (obr. 6). Väčšinou obsahuje liečivo a pomocné látky, napr. tenzidy v úlohe solubilizátorov. Obal požadovanej hrúbky sa vytvára z materiálu určeného na obaľovanie, resp. potahovanie. Z bežných polymérov používaných na obaľovanie možno spomenúť želatínu, arabskú gumu, deriváty celulózy, kyselinu polyakrylovú, vosky. Ďalšie možnosti sú uvedené v tab. 4. Obalový materiál musí byť chemicky kompatibilný s liečivom, prípadne API a s ďalšími pomocnými látkami obsiahnutými v jadre. Mal by vytvárať súdržný, stabilný, ale zároveň pružný a priepustný obal.

Tabuľka 4 Pomocné látky slúžiace na vytvorenie obalu mikrokapsúl

VO VODE ROZPUSTNÉ	VO VODE NEROZPUSTNÉ	VOSKY A LIPIDY	ENTEROSOLVENTNÉ
Želatína	Etylcelulóza	Paraфин	Šelak
Arabská guma	Polyetylén	Karnaubský vosk	Zeín
Polyvinylpyrolidón	Polymetakrylát	Včelí vosk	Celacefát
Karboxymetylcelulóza	Nitrocelulóza	Kyselina stearová	
Metylcelulóza	Silikóny	Stearylalkohol	
Arabinogalaktan			
Polyvinylakrylát			
Kyselina polyakrylová			

1.2.2 Spôsoby mikroenkapsulácie

Existuje viacero metód, ktorými je možné pripraviť mikrokapsuly. V tab. 5 sú roztriedené metódy prípravy mikrokapsúl na základe princípu na chemické, fyzikálno-chemické a fyzikálno-mechanické.

Tabuľka 5 Metódy mikroenkapsulácie a rozsah veľkostí pripravených mikrokapsúl

KATEGÓRIA METÓDY	METÓDA	ROZSAH VEĽKOSTÍ [μm]
Chemické metódy	Interfáciálna polymerizácia	1 – 1 000+
	In situ polymerizácia	1 – 1 000+
Fyzikálno-chemické metódy	Koacervácia	~1 – 1 000
	Vrstva po vrstve (<i>layer by layer</i>)	~0,1 – 10
	Sol-gél enkapsulácia	~0,1 – 10
	Sieťovanie suspenzií	~1 – 100
Fyzikálno-mechanické metódy	Sušenie rozprašovaním (<i>spray drying</i>)	~10 – 1 000
	Koextrúzia	~100 – 1 000
	Rotujúci disk	~100 – 1 000

	Nanášanie vrstiev vo fluidnom zariadení	~100 – 10 000
	Precipitácia inverziou fáz	~10 – 10 000

Medzi najbežnejšie metódy patrí:

- Koacervácia (jednoduchá alebo komplexná) – využíva separáciu polymérov z roztoku.
- Sušenie rozprašovaním (*spray drying*) – vhodné pre tepelne stabilné látky.
- Výroba vo fluidnom zariadení – nanášanie polymérnych filmov na častice v pohybe.
- Interfázová polymerizácia – tvorba obalu priamo na povrchu jadra.
- Extrúzia a prúdové metódy – pre kvapalné jadrá.

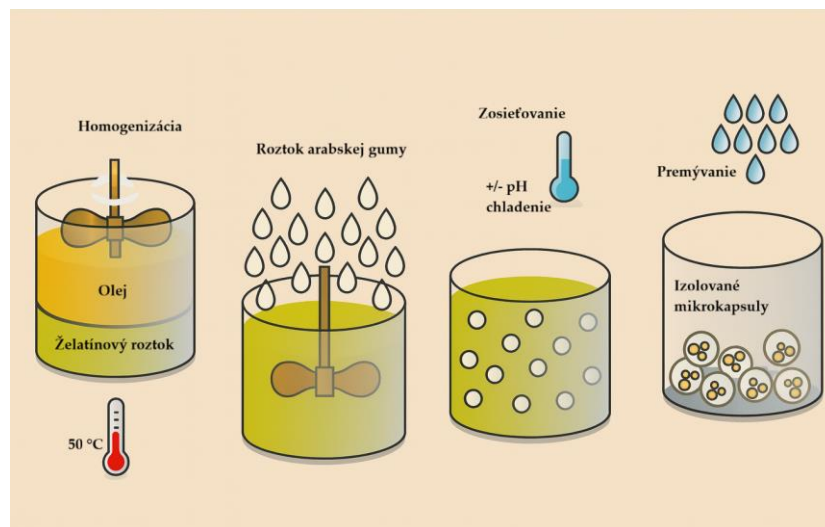
Koacervácia

Mikrokapsuly vznikajú procesom fázovej separácie, pri ktorom sa koloidný roztok rozdelí na viskóznou kvapalnú fázu bohatú na polyméry (koacervát) a kvapalnú fázu chudobnú na polyméry, ktoré obklopujú aktívne jadro. Táto technika sa používa v potravinárskom a farmaceutickom priemysle na výrobu mikrokapsúl, ktoré chránia a regulujú uvoľňovanie zložiek, ako sú príchuť, vôňa a liečivá. Fázová separácia je spôsobená zmenou podmienok, ako je teplota, pH, alebo pridaním inej látky, a môže byť dosiahnutá buď jednoduchou koacerváciou (s jedným polymérom) alebo komplexnou koacerváciou (s dvoma polymérmi s opačným nábojom)¹².

Proces výroby mikrokapsúl metódou komplexnej koacervácie znázorňuje obr. 7. Pripravená emulzia vzniká zmiešaním olejovej fázy s vodným roztokom želatíny. Do tejto emulzie sa následne za stáleho miešania pridá ďalší polymér – vodný roztok arabskej gummy, ktorý sa pridáva postupne po kvapkách pri stabilizovanej teplote (napr. 40 °C). Po jeho zapracovaní sa pH disperzie upraví pridaním kyseliny chlorovodíkovej z hodnoty 5,4 na 3,9, čím sa podporí koacervácia a vznik komplexného koacervátu na povrchu olejových kvapiek .

Vzniknutá disperzia sa ochladzuje v ľadovom kúpeli na približne 7 °C, čo prispieva k ďalšej stabilizácii kapsúl. Na zosieťovanie obalov sa následne pridáva zmes zosieťovacích činidiel, pričom samotný proces trvá približne 60 minút a vedie k tvorbe trvalej štruktúry mikroenkapsulovaných obalov. Po zosieťovaní sa disperzia kapsúl preniesie do dekantného

lievika, aby sa oddelili jednotlivé fázy pri nízkej teplote. Nakoniec sa koncentrovaná fáza mikroenkapsulovaných častíc zozbiera a mikrokapsuly sa premývajú deionizovanou vodou pri teplote 40 °C¹³.



Obrázok 7 Schematické znázornenie výroby mikrokapsúl komplexnou koacerváciou za použitia želatíny a arabskej gummy

Iónová gelácia (extrúzia)

Extrúzia predstavuje jeden z najbežnejších spôsobov prípravy alginátových mikrokapsúl v laboratórnych podmienkach. Podstatou tejto techniky je kontinuálne odkvapkávanie alginátového gélu zo striekačky do roztoku chloridu vápenatého¹⁴. Pri extrúzii alginátového roztoku cez otvor striekačky alebo úzkej ihly sa na jej špičke formuje kvapka, ktorá rastie až do momentu, keď sa pod vplyvom gravitácie oddelí a následne dopadne do gélotvorného kúpeľa. V dôsledku pôsobenia povrchového napätia vznikajú kvapky guľovitého tvaru; ich veľkosť sa obvykle pohybuje v milimetrovom rozsahu (1 – 2 mm)¹⁵.

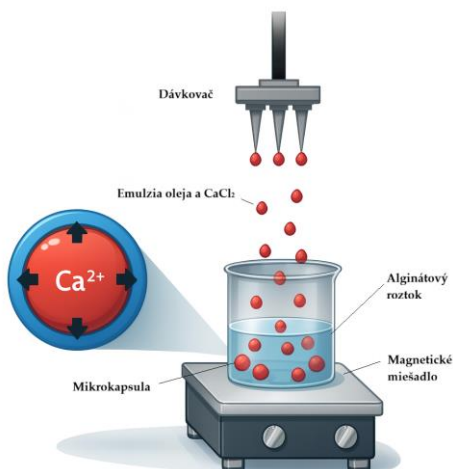
Alginátové mikrokapsuly získané touto metódou sú vhodné na enkapsuláciu rôznych látok vrátane buniek, olejov, enzýmov, aróm, rastlinných extraktov či liečiv¹⁶. Veľkosť a morfológia vzniknutých častíc závisí od viacerých faktorov, napríklad od viskozity alginátového roztoku, priemeru otvoru ihly, rýchlosti extrúzie, ako aj vzdialenosti medzi hrotom ihly a povrchom roztoku CaCl_2 ¹⁷. Tvarová uniformita častíc je najviac ovplyvnená výškou pádu kvapky, pretože tá určuje jej schopnosť zachovať guľovitý tvar pri dopade do kúpeľa. Ak viskozita alebo povrchové napätie kvapky nedokáže prekonať povrchové napätie gélu, môže dôjsť k deformáciám. Skúsenosti

ukazujú, že pri vzdialenosti 7 – 10 cm od hladiny roztoku dokáže kvapka efektívne prekonať nárazové sily a vytvoriť pravidelné guľovité častice¹⁸.

Uniformnosť výsledných mikrokapsúl možno zlepšiť napríklad znížením povrchového napätia gélu prídavkom vhodných povrchovo aktívnych látok alebo reguláciou rýchlosti prietoku pri dávkovaní alginátu. Ručná extrúzia spravidla vedie k variabilným rozmerom častíc, zatiaľ čo čerpadlom riadená extrúzia zabezpečuje konzistentnejšiu veľkosť a tvar častíc¹⁹. Extrúzia prostredníctvom striekačky je vhodná najmä pre laboratórne účely, vzhľadom k tomu, že väčšie mikrokapsuly a nutnosť použitia nízkoviskózných alginátových roztokov obmedzujú efektivitu tejto metódy v priemyselnej výrobe. Navyše, väčšie častice si vyžadujú dlhší čas na vytuhnutie v roztoku CaCl_2 , pretože difúzia vápnikových kationov do vnútra kvapky je závislá od jej priemeru. Povrch kvapky síce rýchlo tuhne po kontakte s roztokom CaCl_2 , avšak úplné vytuhnutie jadra je časovo náročnejšie, najmä pri väčších časticiach²⁰.

Inverzná gelácia

Inverzná gelácia na výrobu mikrokapsúl zahŕňa extrudovanie emulzie oleja a vápenatej soli, napríklad chloridu vápenatého, po kvapkách do roztoku alginátu (obr. 8). Ióny vápnika difundujú z povrchu kvapôčky oleja do roztoku alginátu, kde sa zosieťujú s polymérmi alginátu a vytvárajú pevný alginátový obal okolo olejového jadra. Týmto procesom vznikajú mikrokapsuly s jadrom a obalom, ktoré sa následne premývajú a sušia²¹.



Obrázok 8 Príprava mikrokapsúl inverznou geláciou

Sprejové sušenie (Spray drying)

Sprejové sušenie je efektívna a veľmi rozšírená metóda výroby mikrokapsúl pre farmaceutické účely. Najprv sa aktívne farmaceutické látky (napríklad vitamíny, oleje, extrakty alebo enzýmy) zmiešajú s vhodným obalovým materiálom, často za vzniku emulzie alebo roztoku. Táto zmes je následne atomizovaná (rozprášená) pomocou trysky do prúdu teplého vzduchu v sprejovej sušičke. Kvapky sa rýchlo vysušia, čím vznikajú mikrokapsuly, v ktorých je jadro obalené filmotvorným polymérom. Výhodou je rýchla eliminácia rozpúšťadla a šetrnosť procesu, čo minimalizuje tepelnú degradáciu citlivých látok.

Veľkosť a morfológiu pripravených mikrokapsúl možno ovplyvniť viskozitou použitej zmesi, nastavením technologických parametrov (teplota, typ trysky, prúd vzduchu), či zložením obalového materiálu. Typickými pomocnými látkami na obalovanie sú polysacharidy (napr. maltodextrín, arabská guma), proteíny alebo syntetické polyméry. Výsledný produkt je dobre rozpustný vo vode a vyznačuje sa vysokou uniformnosťou častíc²².

1.2.3 Hodnotenie kvality mikrokapsúl

Pri hodnotení kvality mikrokapsúl sa využívajú obdobné skúšky ako pri hodnotení peliet, ako je vizuálne posúdenie morfológie, meranie veľkosti častíc, ich distribúcie, hodnotenie mechanickej stability, sypanosti a dezintegračných vlastností. Avšak pre mikrokapsuly je kľúčové najmä stanovenie enkapsulačnej efektivity (EE).

Enkapsulačná efektivita vyjadruje percentuálny podiel účinnej alebo funkčnej látky, ktorá bola reálne uzavretá do mikrokapsúl vzhľadom na jej pôvodné množstvo použité pri príprave. Stanovuje sa najčastejšie tak, že sa po separácii mikrokapsúl kvantifikuje množstvo voľnej, neenkapsulovanej látky vo vonkajšom prostredí a vypočíta sa rozdiel oproti celkovému množstvu. Alternatívne možno mikrokapsuly narušiť, rozpustiť liečivo vo vhodnom rozpúšťadle a stanoviť jeho obsah vhodnou analytickou metódou.

1.2.4 Kozmetický priemysel

V kozmetickom priemysle sa mikroenkapsulované látky využívajú v širokom spektre produktov. Čistiace krémy často obsahujú oleje, napríklad jojobový olej enkapsulovaný v mikrokapsulách, ktoré môžu zabezpečiť abrazívny efekt. Prípravky proti depigmentácii využívajú enkapsulovaný tokoferol, ktorý je chránený pred oxidáciou, čím sa zvýši stabilita produktu. Fotoprotektívna kozmetika aplikujúca mikroenkapsulované UV filtre umožňuje ich ochranu pred fotodegradáciou a kontrolované uvoľňovanie. Produkty s „anti-aging“ účinkom často obsahujú kyselinu hyalurónovú, kolagén či tokoferol v mikroenkapsulovanej forme, čím sa zlepšuje ich penetrácia do pokožky, stabilita a účinnosť. Samoopaľovacie prípravky môžu obsahovať mikroenkapsulované prchavé látky alebo pigmenty.

1.2.5 Zhrnutie

Mikrokapsuly sú mikročastice s jadrom a ochranným obalom, ktoré umožňujú zapuzdrenie rôznych aktívnych látok (liečiv, enzýmov, vitamínov) a ich cielené, kontrolované uvoľňovanie. Mikroenkapsulácia sa využíva najmä na zvýšenie stability liečiv a „životnosti“ biologických zložiek, riadenie ich uvoľňovania, maskovanie chuti a zápachu či uľahčenie manipulácie, pričom kvalita mikrokapsúl sa hodnotí podobnými skúškami ako kvalita peliet. Kľúčové je však stanovenie enkapsulačnej efektivity. Uplatnenie našli vo farmaceutickom, potravinárskom, kozmetickom i biotechnologickom priemysle.

Kontrolné otázky

1. Aký je hlavný dôvod mikroenkapsulácie liečiv, resp. aktívnych farmaceutických zložiek?
2. Ktoré postupy mikroenkapsulácie sú najpoužívannejšie?
3. Čo je koacervácia?
4. Ako je možné vyhodnotiť efektivitu mikroenkapsulácie.
5. Aké je využitie mikrokapsúl v kozmetickom priemysle?

1.3 MINITABLETY

Minitablety predstavujú násobný liekový systém, ktorého rozmery sa pohybujú v rozmedzí od 1 do 4 mm. V porovnaní s tradičnými tabletami ponúkajú minitablety, niekoľko výrazných výhod pre farmaceutické využitie. Najdôležitejšie je, že dávka liečiva môže byť presne definovaná kombináciou jednotlivých jednotiek a po podaní dochádza k rovnomernému rozptýleniu v žalúdku a tenkom čreve, čím sa zväčšuje absorpčná plocha a zlepšuje biologická dostupnosť.

Minitablety je možné dávkovať plnením do tvrdých želatínových kapsúl, papierových skladačiek alebo lisovať do väčších tabliet. V posledných desaťročiach rastie záujem o minitablety najmä kvôli ich kompaktným rozmerom a flexibilitě pri dávkovaní pre rôzne vekové skupiny (vrátane pediatrických pacientov). Ich vhodné výrobné vlastnosti prispievajú k jednoduchšej možnosti nastavenia dávky podľa potreby pacientov.

1.3.1 Výroba minitabliet

Výrobné metódy sú podobné štandardným tabletám. Použitie razidla s multirazidlami (obr. 9) však umožňuje efektívnu produkciu viacerých jednotiek s jednotnou veľkosťou. Minitablety sú lisované pri nižších hodnotách kompresnej sily než klasické tablety, pričom dosahujú dostatočnú mechanickú odolnosť v prípade správnej voľby pomocných látok. Tendencia k oddelovaniu hornej vrstvy, tzv. viečkovanie, je u minitabliet nižšia v porovnaní s väčšími tabletami. Rovnomernosť obsahu liečiva v minitablietách závisí najmä od veľkosti a distribúcie častíc, času homogenizácie jednotlivých zložiek, vlastností kompresnej zmesi a fyzikálneho charakteru liečiva.

Rovnako ako tradičné tablety môžu byť minitablety koncipované ako matricové systémy so spomaleným, riadeným alebo oneskoreným uvoľňovaním, využívajúc polyméry ako etylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza alebo na pH citlivé akrylátové kopolyméry. Takéto technológie umožňujú prispôbiť disolučný profil na špecifické požiadavky terapie. Na predĺženie doby pôsobenia lieku v žalúdku sa využíva lisovanie minitabliet do väčších tabliet s efervescentnými látkami alebo použitie hydrogélových polymérov so schopnosťou zväčšiť objem v žalúdku.

Významnou výhodou minitabliet je možnosť enkapsulácie viacerých liečiv do jedného lieku, čím sa umožňuje kombinovaná terapia, minimalizuje riziko nežiaducej interakcie medzi

zložkami a zjednodušuje dávkovací režim. Pre detskú populáciu je výhodou ľahšie prehĺtanie malých jednotiek a možnosť optimalizácie chuti (napríklad pridanie tvrdých tukov na maskovanie nepríjemných chutí), prípadne použitie pomocných látok na stabilizáciu liečiv.

Porovnanie minitabliet s peletami ukazuje, že obe formy sa využívajú v multipartikulárnych liekových systémoch, avšak pelety sú výrazne menšie (100 – 800 μm) a často vyžadujú hrubšiu vrstvu obalovania, resp. poťahovania na dosiahnutie rovnakých vlastností ako majú minitablety. Minitablety vynikajú homogénnym tvarom, možnosťou presného dávkovania aj variabilitou vo výrobe rôznych kombinovaných výrobkov. Uvoľňovanie liečiva závisí najmä od filmotvorného polyméru, hrúbky vrstvy, veľkosti častíc a schopnosti systému absorbovať vodu²³.

Výroba minitabliet v priemyselnom meradle využíva konvenčné rotačné tabletovacie lisy vybavené špeciálnymi systémami razidiel – multirazidlá (obr. 9). Tieto lisy umožňujú lisovanie viacerých minitabliet naraz, čím sa výrazne zvyšuje produktivita výroby. Samotný proces je však spojený s viacerými technologickými výzvami, ktoré majú priamy vplyv na robustnosť procesu, hmotnostnú variabilitu a výslednú kvalitu produktu. Oproti tradičným tabletám je hmotnosť aj objem dávky liečiva v minitablete výrazne nižší, čo kladie zvýšené nároky na presnosť dávkovania.



Obrázok 9 Matrica, horné a dolné razidlo tabletovacieho lisu na výrobu minitabliet²⁴

Podobne ako konvenčné tablety, aj minitablety sa môžu vyrábať priamym alebo nepriamym lisovaním. V posledných rokoch sa pri výrobe najčastejšie uplatňuje technológia priamej kompresie, v ktorej sa suchá prášková zmes pripravená z liečiva a pomocných látok lisuje priamo bez potreby predchádzajúcej granulácie. Ak je však potrebné zlepšiť technologické vlastnosti zmesi (napr. tok, sypnosť), zvolí sa najčastejšie vlhká granulácia, ktorá poskytuje lepšiu

homogenitu a kompaktnosť. Suchá granulácia je využívaná v prípadoch, keď je požadovaná minimálna vlhkosť v systéme alebo sa spracúva liečivo citlivé na vlhkosť.

Medzi ďalšie menej tradičné technológie výroby minitabliet patrí granulácia taveniny, extrúzia taveniny alebo lyofilizácia. Výber výrobného postupu závisí od fyzikálno-chemických vlastností liečiva, požadovaných farmakokinetických parametrov, technologických možností aj legislatívnych požiadaviek.

1.3.2 Aplikačné cesty minitabliet

Minitablety sa najčastejšie vyrábajú pre perorálne alebo orálne podanie určené na okamžité, oneskorené alebo predĺžené uvoľňovanie liečiva. Existuje tiež špeciálna skupina orodispergovateľných minitabliet vhodných najmä pre pediatrických pacientov alebo pacientov s ťažkosťami s prehĺtaním. Gastrozistentné alebo „*colon-targetové*“ obaly minitabliet umožňujú cielene uvoľňovať liečivo v čreve alebo v hrubom čreve.

Bioadhézne minitablety sa používajú ako očné inzerty (vkladajú sa medzi spojovku a očné viečko), s cieľom zabezpečiť predĺžené uvoľňovanie liečiva a zlepšiť retenciu v oku. Sú vhodné pri liečbe ochorení rohovky alebo predného segmentu oka, pretože umožňujú vyššiu lokálnu koncentráciu liečiva ako očné kvapky.

Minitablety s mukoadhéznymi polymérmi sa využívajú na podanie na sliznici dutiny ústnej (oromukózne), nosovej (nazálne) či pošvovej (vaginálne). Tieto formulácie umožňujú predĺžený kontakt s miestom aplikácie a riadené uvoľňovanie účinnej látky na lokálne alebo systémové účinky²⁵.

1.3.3 Obalené minitablety

Tablety, minitablety, pelety a granuláty sa môžu ďalej spracovávať, tzn. obalovať alebo potáhať filmom. Väčšina gastrozistentných obalov účinkuje tak, že vytvára povrch, ktorý je stabilný v kyslom pH prostredí žalúdočných kyselín (pH ~ 3), ale rýchlo sa rozkladá pri vyššom, alkalicom pH (pH 7 – 9) v tenkom čreve. Čas potrebný na to, aby sa obalená lieková forma dostala do čрева, väčšinou závisí od prítomnosti a typu potravy v žalúdku. Líši sa od 30 minút do 7 hodín, s priemerným časom 6 hodín. Zabránením rozpustenia liečiva v žalúdku môže gastrozistentný

obal chrániť žalúdočnú sliznicu pred dráždivými účinkami samotného liečiva (napr. kyseliny acetylsalicylovej, indometacínu). Tieto sa stávajú dostupnými pre absorpciu až po ich rozpustení v črevnej šťave.

Minitablety je možné obalovať viacerými spôsobmi. Používajú sa podobné techniky ako pri obalovaní peliet alebo klasických tabliet. Obaľovanie, resp. potahovanie filmom je najbežnejší spôsob, pri ktorom sa na povrch minitabliet aplikuje tenká vrstva polymérového filmu. Na tento účel slúžia najmä fluidné zariadenia. Menej častým spôsobom je obaľovanie minitabliet cukrom, ktoré sa realizuje v dražovacích bubnoch. Odtiaľ pochádza pomenovanie „mikrodražé“ pre obalené minitablety. Nevýhodou je väčšia hrúbka obalu ako v prípade obaľovania, resp. potahovania filmotvornými polymérmi.

1.3.4 Hodnotenie kvality minitabliet

Dôležitým krokom výrobného procesu je kontrola kvality, ktorá zahŕňa vizuálnu kontrolu vzhľadu, stanovenie obsahu liečiva, hodnotenie hmotnostnej rovnomernosti, tokových vlastností prostredníctvom vyjadrenia Hausnerovho pomeru alebo indexu lisovateľnosti. Dôležité je tiež vyhodnotiť kompatibilitu liečiva s pomocnými látkami, napríklad pomocou infračervenej spektroskopie s Fourierovou transformáciou (FTIR). Pevnosť, drobivosť, rozpad, *in vitro* disolučná skúška a stabilitné skúšky sa vykonávajú obdobne ako u konvenčných tabliet²⁵.

1.3.5 Zhrnutie

Minitablety predstavujú viacnásobný liekový systém veľkosti 1 – 4 mm, ktorý možno podávať priamo alebo po ich naplnení do kapsúl alebo lisovaním do väčších tabliet. V posledných rokoch narastá ich význam najmä u pediatrických pacientov. Výroba je podobná bežným tabletám. Najčastejšie sa používajú rotačné tabletovacie lisy so špeciálne tvarovanými razidlami za využitia nižších kompresných síl, čím sa minimalizuje riziko viečkovania. Minitablety je možné obalovať podobnými postupmi ako klasické tablety, čím je možné zabezpečiť riadené uvoľňovanie liečiva. V súčasnosti našli uplatnenie perorálne, orálne, orodispergovateľné, gastrozistentné, bioadhézne a mukoadhézne minitablety. Kontrola kvality zahŕňa charakterizáciu vzhľadu, morfológie, obsahu liečiva, hmotnostnej rovnomernosti, fyzikálnych vlastností (pevnosť, drobivosť, mechanická

odolnosť), posúdenie kompatibility zložiek, napr. pomocou infračervenej spektroskopie s Fourierovou transformáciou (FTIR) a sledovanie disolúcie liečiva z minitabliet.

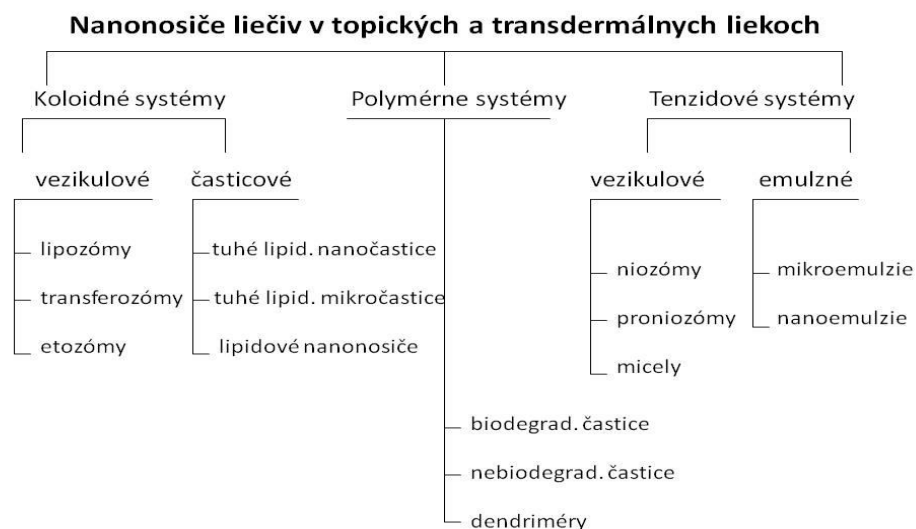
Kontrolné otázky

1. Aké výrobné postupy možno použiť na prípravu minitabliet?
2. Prečo sú minitablety vhodné pre pediatrických pacientov?
3. Ako sa zabezpečuje kontrola kvality minitabliet?
4. Aké technologické postupy je možné použiť na výrobu „mikrodražé“?
5. Aké výhody prináša obalovanie, resp. potahovanie minitabliet filmom?

2 NOSIČOVÉ SYSTÉMY EMULZNÉHO TYPU

Farmaceutický výskum sa v posledných rokoch nesústreďuje iba na objavovanie nových liečiv, ale čoraz viac kladie dôraz aj na vývoj inovatívnych nosičových systémov, ktoré dokážu výrazne ovplyvniť ich farmakokinetické vlastnosti. Medzi kľúčové výzvy patrí nízka rozpustnosť mnohých nových kandidátov na liečivo, obmedzená biologická dostupnosť či premenlivé hladiny látok v plazme. Vývoj funkčných nosičov je jednou z možností, ako tieto nedostatky prekonať – za predpokladu, že sú netoxické, stabilné počas skladovania a dokážu požadovaným spôsobom kontrolovať uvoľňovanie liečiva. Zásadná je aj dostatočná kapacita pre liečivo a možnosť cieleného transportu alebo riadeného uvoľňovania.

Nanonosičové systémy, vrátane lipozómov, micel, nanokapsúl, polymérnych či lipidových nanočastíc, umožňujú optimalizovať terapeutický účinok alebo zvýšiť stabilitu. Súčasné trendy zahŕňajú povrchové a funkčné modifikácie, vďaka ktorým je možné dosiahnuť požadovanú biodistribúciu či špecifické zameranie na patologické oblasti, ako aj reakciu na lokálne podnety (napríklad zmeny pH alebo teploty). Dôležitým aspektom ostáva aj efektívnosť prípravy a ekonomická stránka procesu. Popri tradičných nanonosičoch sú do popredia výskumu zaradované aj nanoemulzie, mikroemulzie, polymérne micely, nanogély či dendriméry, ktoré prinášajú ďalšie možnosti v technológii liekových foriem. Rozdelenie nosičových systémov využívaných v dermálnej a transdermálnej aplikácii stručne sumarizuje obr. 10.



Obrázok 10 Rozdelenie nosičových systémov využívaných v dermálnej a transdermálnej aplikácii

2.1 MIKROEMULZIE

Mikroemulzie sú koloidné disperzie, v ktorých veľkosť kvapiek vnútornej fázy zvyčajne nepresahuje 100 nm. Ide o priehľadné, opticky izotropné systémy s nízkou viskozitou a vysokou termodynamickou stabilitou. Základné zložky mikroemulzie zahŕňajú vodnú fázu, olejovú fázu a minimálne jeden tenzid (povrchovo aktívnu látku), ktoré zabezpečujú stabilitu systému²⁶.

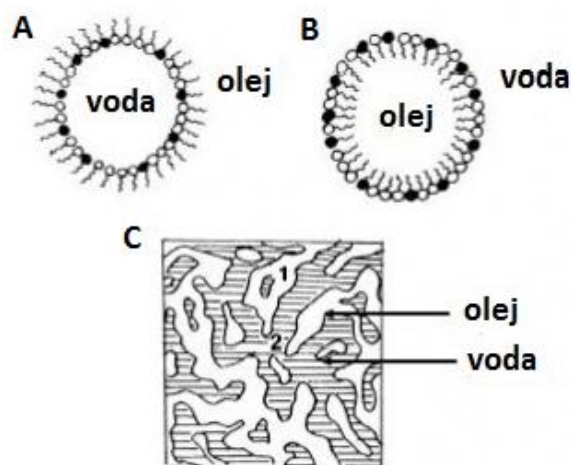
Mikroemulzný systém môže predstavovať jeden z troch typov v závislosti od zloženia: a) olej vo vode (o/v), v ktorom je dispergujúcim prostredím voda, b) voda v oleji (v/o), kde je dispergujúcim prostredím olej, c) bikontinuálna mikroemulzia, ktorá vzniká použitím približne rovnakého množstva vody a oleja. Aj keď sa všetky tri typy mikroemulzie vzájomne líšia v mikroštruktúre, v každom type vzniká medzipovrchová monovrstva tvorená amfifílnou látkou oddeľujúca lipofilné a hydrofilné oblasti.

Vznik mikroemulzie objasňuje zjednodušený termodynamický prístup podľa vzťahu:

$$\Delta G = \gamma \Delta A - T \Delta S$$

ΔG	voľná energia mikroemulzného systému
γ	medzipovrchové napätie na fázovom rozhraní medzi olejom a vodou
ΔA	zmena medzipovrchovej plochy
T	absolútna teplota
ΔS	entropia

Vznik mikroemulznej štruktúry je spojený s redukciou veľkosti kvapiek dispergovanej vnútornej fázy, čo spôsobí zväčšenie medzipovrchovej plochy. Veľká medzipovrchová plocha je kompenzovaná nízkym medzipovrchovým napätím, ktoré je dosiahnuté použitím vysokej koncentrácie tenzidu. Najjednoduchším zobrazením mikroemulznej štruktúry je model kvapky vnútornej fázy obklopený filmom vytvoreným amfifílnymi molekulami tenzidu. Orientácia amfifílny látky na medzifázovom rozhraní sa líši podľa typu mikroemulzie (obr. 11)²⁷.



Obrázok 11 Schematické znázornenie typov mikroemulzných systémov; A – mikroemulzia typu v/o, B – mikroemulzia typu o/v, C – bikontinuálna mikroemulzia²⁷

Či vznikne mikroemulzia typu o/v alebo v/o závisí vo veľkej miere od objemu oleja a vody, ako aj od pôvodu medzifázovej vrstvy. Vznik mikroemulzie o/v je pravdepodobnejší, ak je objem oleja nižší. Naopak je to v prípade mikroemulzie typu v/o. Systém obsahujúci približne rovnaké množstvá vody a oleja tvorí zväčša bikontinuálnu mikroemulziu.

Pomer hydrofilných a lipofilných skupín v molekule tenzidu, tzv. hodnota HLR (alebo HLB – odvodené z angl. *hydrophilic-lipophilic balance*) zohráva tiež dôležitú úlohu. Hodnota HLR napomáha pri výbere tenzidu a kotenzidu vhodného na prípravu mikroemulzie. Je žiaduce, ak je hodnota HLR zmesi tenzidu a kotenzidu totožná, prípadne aspoň blízka hodnote HLR olejovej fázy. Čím je menší rozdiel medzi hodnotami HLR tenzidu a kotenzidu, tým sú dve navzájom nemiešateľné fázy ľahšie miešateľné. Experimenty tiež potvrdili, že zmesi iónových a neiónových tenzidov sú odolnejšie voči zmenám teploty ako neiónové tenzidy²⁸.

V mikroemulznom systéme sa amfifilné povrchovo aktívne molekuly usporiadajú do jednej vrstvy na rozhraní medzi olejom a vodou, pričom sa ich hydrofóbne časti orientujú k olejovej fáze, zatiaľ čo hydrofilné smerujú do vodnej fázy²⁹.

Veľmi nízke medzifázové napätie medzi olejovou a vodnou fázou v mikroemulziách, často blížiac sa k nule, sa dosahuje použitím zmesi tenzidu a kotenzidu. Tieto látky znižujú medzipovrchové napätie a umožňujú tvorbu malých kvapiek vnútornej fázy. Vznik mikroemulznej štruktúry je podmienený veľmi nízkymi hodnotami medzipovrchového napätia v rozpätí približne

10^{-3} mN/m³⁰, čo výrazne zlepšuje zmáčavosť, rozptyl liečiva, a následne aj biologická dostupnosť liečiva podávaného dermálne, prípadne transdermálne. V praxi sa preferujú neiónové tenzidy, ako sú poloxaméry, polysorbáty a polyetylén glykolové deriváty, ktoré majú nižšiu toxicitu a menší potenciál dráždiť pokožku v porovnaní s iónovými povrchovo aktívnymi látkami^{31,32}. Hydrofilno-lipofilná rovnováha (HLR) povrchovo aktívnej látky má významný vplyv na tvorbu a stabilitu mikroemulzie. Odporúča sa tenzid so strednou hodnotou HLR, pretože dokáže efektívne emulgovat' olejovú a vodnú fázu za vzniku stabilnej mikroemulzie³³.

Mikroemulzie ako topické vehikulá môžu zlepšovať uvoľňovanie lokálne alebo systémovo pôsobiaceho liečiva rôznymi mechanizmami. Ich zloženie a štruktúra im v prvom rade umožňuje inkorporáciu väčšieho množstva liečiva, ako je to v prípade tradičných topických liekových foriem (masti, krémy, gély, omývadlá). Mikroemulzie môžu pozitívne ovplyvniť rozpustnosť vo vode ťažko rozpustných liečiv vďaka obsahu dispergovaných kvapiek olejovej fázy. V závislosti od zloženia mikroemulzie môže po jej topickej aplikácii dôjsť k ovplyvneniu difúznej bariérnej funkcie kože v dôsledku reorganizácie lipidovej štruktúry rohovej vrstvy pokožky. Zlepšená termodynamická aktivita liečiva môže podporiť distribúciu liečiva v koži³⁴.

Mikroemulzia je vhodným vehikulom pre dermálnu aplikáciu liečiv vďaka niekoľkým pozoruhodným vlastnostiam, ako je termodynamická stálosť, malá veľkosť častíc, jednoduchá príprava, nízka viskozita s tokom newtonovských kvapalín a veľká povrchová plocha zabezpečujúca vysokú solubilizačnú kapacitu. Liečivo pri topickej aplikácii neopúšťa mikroemulziu na rozhraní s rohovou vrstvou, ako v prípade aplikovania dermálneho polotuhého lieku, ale penetruje do pokožky spolu s mikroemulziou vďaka nízkemu, resp. takmer žiadnemu medzipovrchovému napätiu. Mikroemulzia sa mieša s lipidovými vrstvami vďaka prítomnosti hydrofilných a lipofilných oblastí. Preto sa liečivo pomerne za krátky čas nachádza v rohovej vrstve, čo je možné dokázať, napr. pomocou rádioaktívne značených látok alebo fluoreskujúcich modelových liečiv³⁵.

Množstvo štúdií dokazuje účinnosť mikroemulzie v topickej a v transdermálnej aplikácii. Napriek tomu, že sa mikroemulzné systémy v plnej miere využívajú v kozmetike, majú výhodné vlastnosti a dokázal sa ich pozitívny vplyv na uvoľňovanie liečiv, na farmaceutickom trhu je dermálnych liekov s obsahom mikroemulzií málo. Pri hodnotení mikroemulzií sa berie do úvahy ich farmaceutické využitie a aplikačná cesta. V porovnaní s tradičnými topickými liekovými formami, mikroemulzie zlepšujú uvoľňovanie liečiva. Kutánná permeácia liečiv

z mikroemulzného systému nezávisí len od zložiek vehikula, ale tiež sa zaznamenal vplyv vnútornej štruktúry fáz, ktorý môže spôsobiť spomalenie uvoľňovania liečiva.

Existuje niekoľko štúdií hodnotiacich *in vivo* farmakokinetiku a farmakologickú aktivitu topicky aplikovaných lokálnych anestetík, nesteroidných antiflogistík, β -blokátorov, apomorfínu, a i. z mikroemulzií³⁶. Farmakokinetická štúdia transdermálneho prestupu diklofenaku cez kožu potkanov preukázala až 8-násobne vyššiu permeáciu liečiva z mikroemulzie v porovnaní s komerčne vyrábaným gélom. Plazmatická koncentrácia diklofenaku bola porovnateľná s hladinou subkutánne aplikovanej rovnakej dávky liečiva.

Ďalšia *in vivo* štúdia³⁷ hodnotila vplyv v/o mikroemulzného vehikula na *in vivo* účinky lokálneho anestetika pentakaínu u králikov. Mikroemulzia s najvyšším obsahom zmesi tenzidu a kotenzidu vyvolala najrýchlejší nástup anestetického účinku.

Mikroemulzie môžu slúžiť ako poloprodukt pre výrobu ďalších nosičov liečiv, najmä tuhých lipidových nanočastíc (SLN; solid lipid nanoparticles) a polymérnych nanočastíc. Pri vhodnej voľbe zloženia a podmienok je možné takto získať nanočastice s priemerom spravidla pod 100 nm, čo je výhodné z hľadiska stability disperzie a biologickej distribúcie

Zaujímavým systémom je aj tzv. samomikroemulgovateľný systém (SMEDDS; z angl. *self-microemulsifying drug delivery system*), zložený z olejovej fázy, tenzidu a koncentrátu liečiva, ktorý sa po aplikácii do tela rýchlo rozptýli a vytvorí častice približne rovnakej veľkosti ako v mikroemulzii. Predpokladá sa, že SMEDDS sa za *in vivo* podmienok po dispergovaní vo vodnej fáze bude správať rovnako ako mikroemulzia typu o/v. Príkladom SMEDDS je systém s obsahom progesterónu. SMEDDS zložený z oleja, tenzidu a rozpusteného progesterónu vytvára po kontakte s gastrointestinálnou tekutinou, ktorá predstavuje hydrofilnú fázu, mikroemulzný systém s priemernou veľkosťou častíc menšou ako 100 nm. Progesterón je takto ľahšie distribuovaný cez membrány enterocytov, čo znamená, že sa zlepši jeho biologická dostupnosť v porovnaní s tuhými liekovými formami³⁸.

Novšie vedecké práce sa venujú príprave mikroemulzií s obsahom silíc, napr. eukalyptovej alebo melaleukovej (čajovníkovej), ktoré plnia funkciu olejovej fázy a zároveň aktívnej zložky mikroemulzie. Silica melaleuky predstavuje zmes terpénov s protizápalovou, antimikrobiálnou a antimykotickou aktivitou. V štúdiu sa sledovalo množstvo uvoľneného terpinén-3-olu prostredníctvom difúzie. Výsledky potvrdili, že mikroemulzia ako vehikulum podporuje uvoľňovanie liečiva³⁹.

Na liberáciu kurkumínu používaného v terapii rôznych kožných porúch, ako je skleroderma, psoriáza alebo rakovina kože, sa použila mikroemulzia zložená z eukalyptovej silice, polysorbátu 80, etanolu a vody. Výsledky difúzie cez Franzove komôrky potvrdili, že eukalyptový mikroemulzný systém je vhodným vehikulom pre uvoľňovanie kurkumínu⁴⁰.

Muchtar a kol.⁴¹ pripravili mikroemulzie s obsahom tenzidov poloxaméru a sójového lecitínu na uvoľňovanie indometacínu do očného tkaniva. Jednu hodinu po instilácii prípravku boli zistené trojnásobne vyššie množstvá indometacínu v rohovke a očnej kvapaline ako po instilácii roztoku.

Mikroemulzie našli uplatnenie v topických aj perorálnych liekových formách. Príkladom je perorálna mikroemulzná formulácia Sandimmun Neoral[®] s obsahom cyklosporínu. V dermatológii a kozmetike sa mikroemulzie používajú na urýchlenie penetrácie napríklad antimykotika klotrimazolu v produkte Contrafungin[®] Microemuls. Mikroemulzia obsahujúca pyrionát zinočnatý a karboxymetylglukonát D-pantenolu (Capsoft[®]) sa zase používa na liečbu ochorení pokožky, ako je seboroická dermatitída alebo lupiny³⁵. Viaceré vedecké práce potvrdzujú pozitívny pomer zlepšenia (*Enhancement Ratio*, ER) porovnávajúc permeáciu liečiv z mikroemulzie a referenčných vehikúl (tab. 8). Mikroemulzie sú solubilizátormi ťažko rozpustných liečiv. Po topickej aplikácii solubilizované liečivo v kvapkách vnútornej fázy preniká spolu s mikroemulziou cez *stratum corneum* (rohová vrstva). Dochádza k splynutiu mikroemulzie s lipidovými vrstvami rohovej vrstvy, čím sa dosahuje rýchlejšie a efektívnejšie prenikanie liečiva do kože. Ako už bolo spomenuté, tento proces bol preukázaný sledovaním transportu rádioaktívne značených alebo fluoreskujúcich modelových liečiv³⁵. Limitujúcim faktorom je potreba vysokého obsahu tenzidu, ktorý môže vo vysokých koncentráciach pôsobiť na kožu dráždivo. Tento problém je možné riešiť nahradením syntetických tenzidov biokompatibilnými, prírodnými tenzidmi.

2.1.1 Zloženie mikroemulzií

Príprava mikroemulzných systémov je pomerne nenáročná. Vyžaduje sa prítomnosť vodnej fázy a vhodne zvolený pomer ostatných zložiek – olejovej fázy, tenzidu, prípadne kotenzidu. Aby mikroemulzia vôbec vznikla, musí sa dosiahnuť veľmi nízke medzipovrchové napätie (blízke nule) a veľká povrchová plocha medzi olejom a vodou³². Farmaceuticky prípustné mikroemulzie sú pripravené z biokompatibilných, nezávadných zložiek požadovanej farmaceutickej kvality, tzn., že nesmú vyvolávať v ľudskom organizme vedľajšie účinky a toxicitu.

Vodná fáza: Najčastejšie používanou vodnou fázou je voda (*aqua purificata*), ktorá môže byť použitá v kombinácii s iným kosolventom (propylénglykol), prípadne vodnú fázou tvoria roztoky alebo iné nevodné hydrofilné rozpúšťadlá³⁵.

Olejová fáza: Olejovou fázou môže byť minerálny alebo rastlinný olej, silica, prípadne ich zmes^{42,43}. Niektoré rastlinné oleje môžu ovplyvniť interakciu s tenzidmi kvôli svojej polarite, čím sa zvyšuje požiadavka na obsah tenzidov. Vlastnosti oleja, ako jeho polarita, rozpustnosť vo vode, medzipovrchové napätie a viskozita, môžu ovplyvniť stabilitu systému a najmä veľkosť kvapiek vnútornej fázy⁴⁴. Hoci rastlinné oleje nie sú najideálnejšou voľbou olejovej fázy, existujú experimentálne práce, v ktorých sa ako olejová fáza v mikroemulzii použil kukuričný, ľanový, kokosový olej alebo silica, napr. pomarančová, eukalyptová, klinčekovcová a i. Ich nevýhoda spočíva v prítomnosti polárnych skupín, ktoré sa po penetrácii do tenzidovej vrstvy orientujú smerom k vode, čo narúša pôsobenie tenzidu a v konečnom dôsledku je na zníženie medzipovrchového napätia potrebná jeho vyššia koncentrácia³⁵. Ako olejovú fázou možno použiť aj triacylglyceroly so stredne dlhým a dlhým reťazcom, estery vyšších alifatických kyselín (izopropylpalmitát, izopropylmyristát), alifatické uhľovodíky (hexán, dekán).

Tenzidy: Z tenzidov sú najideálnejšie pre tvorbu mikroemulzií neiónové tenzidy, napr. sacharózové estery, polyoxyetylénalkylové étery, polyglycerolové estery vyšších mastných kyselín, polyoxyetylén-hydrogenovaný ricínový olej, sorbitanové estery a i. V ostatnom čase sa výskum zameriava aj na uplatnenie amfolytických fosfolipidov, pretože majú priaznivé biokompatibilné vlastnosti. Fosfolipidy sa bežne používajú ako pomocné látky vo farmácii, potravinárstve i v kozmetickom priemysle. V mikroemulziách sú vhodnou náhradou syntetických tenzidov. Rôzne typy lecitínov si pre vytvorenie mikroemulznej štruktúry vyžadujú rôzne kotenzidy. Lecitín s dlhým reťazcom potrebuje na vytvorenie rovnováhy vo Winsor III² štruktúre alkohol rozpustný vo vode, a naopak. Dĺžka reťazca alkoholu závisí tiež od dĺžky uhľovodíkového reťazca oleja⁴⁵. Mikroemulzná štruktúra môže dokonca vzniknúť aj bez vplyvu povrchovo aktívnej látky, o čom svedčí štúdia fázového správania disperzie obsahujúcej vodu, kyselinu olejovú a n-propanol v úlohe kotenzidu⁴⁶. Táto disperzia dostala označenie SFME (*surfactant-free microemulsion*).

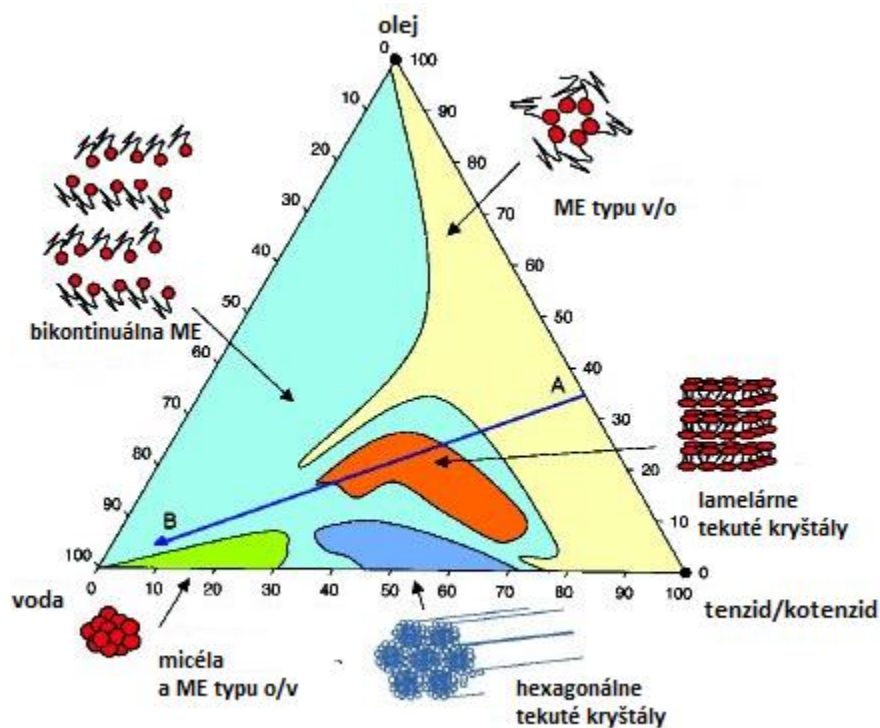
² Jedným zo spôsobov rozdelenia mikroemulzií na základe ich štruktúry je *Winsorova klasifikácia*, ktorá označuje mikroemulzie typu o/v ako Winsor I systémy, mikroemulzie typu v/o ako Winsor II systémy, bikontinuálne mikroemulzie s približne rovnakým množstvom oleja a vody ako Winsor III systémy a mikroemulzné systémy vznikajúce zmenou spontánneho zakrivenia na fázovom rozhraní pridaním solí alebo zmenou teploty ako Winsor IV systémy.

Kotenzidy: Samotný tenzid často nestačí na zníženie medzipovrchového napätia na hodnoty potrebné pre vznik mikroemulzie, preto je nutné prídanie tzv. kotenzidu, ktorý zníži medzipovrchové napätie na hodnoty blízke nule. Najdôležitejšou úlohou kotenzidu je jeho interakcia s monovrstvou tenzidu na fázovom rozhraní. Kotenzid ovplyvňuje geometrické usporiadanie na fázovom rozhraní, zvyšuje jeho fluiditu penetráciou do filmu vytvoreného tenzidom a vyplní prázdné priestory medzi molekulami tenzidu. Túto funkciu kotenzidov plnia alkoholy s krátky reťazcom (C2-C10), napr. etanol, propylénglykol, glycerol, izopropylalkohol, izobutylalkohol. Ako kotenzid sa tiež osvedčil Transcutol[®], či polyetylénglykol 400 a 600. Zvyšujú fluiditu monovrstvy tenzidu, zabraňujú nepravidelnostiam na fázovom rozhraní, pričom dĺžka reťazca kotenzidu ovplyvňuje jeho solubilizačnú schopnosť⁴⁷. Pri vývoji mikroemulzií je nevyhnutné stanoviť hranice existencie systémov pomocou pseudoternárnych fázových diagramov⁴⁸.

2.1.2 Štúdium fázového správania mikroemulzií

Mikroemulzie sú citlivé na kvantitatívne zmeny v zložení, pretože existujú len v určitej úzkej oblasti, ktorú je možné zaznamenať zostrojením fázového diagramu. Ešte predtým ako sa mikroemulzia použije ako vehikulum k uvoľňovaniu liečiva, musí sa charakterizovať z hľadiska fázového správania. Po zmiešaní oleja, vody a zmesi tenzidu a kotenzidu môže dôjsť k vzniku rozmanitých koloidných a hrubých disperzií. Príkladom sú hrubé emulzie, kvapalné kryštály, micelárne systémy s rôznou veľkosťou častíc. Správne vymedzenie hraníc oblasti pre existenciu mikroemulzie je veľmi dôležité. Štúdium fázového správania takéhoto systému prebieha prostredníctvom zostrojenia ternárneho fázového diagramu použitím Gibbsovho trojuholníka (obr. 12). Na zostrojenie sa používajú dve metódy:

- 1) titrácia zmesi dvoch zložiek tretou zložkou
- 2) príprava veľkého množstva vzoriek rozdielneho zloženia³².



Obrázok 12 Pseudoternárny fázový diagram disperzného systému zloženého z vody, kyseliny olejovej a tenzidu⁴⁹

Charakterizácia zloženia týchto disperzných systémov prostredníctvom fázového diagramu je náročná, pretože si vyžaduje prípravu množstva vzoriek. Ak disperzia obsahuje viac ako tri zložky, zobrazenie zloženia prostredníctvom trojuholníkového diagramu nahrádza zobrazenie pomocou štvorstenu alebo sa zvolí hmotnostný pomer dvoch zložiek (tenzidu a kotenzidu), ktorý sa pri znázornení považuje za jednu zložku. Diagram sa nazýva *pseudoternárny fázový diagram*, pretože obsahuje spravidla štyri alebo päť zložiek³².

2.1.3 Charakterizácia mikroemulzií

Metódy používané na charakterizáciu mikroemulzií a príbuzných disperzných systémov sa vo všeobecnosti delia na dve hlavné skupiny:

- postupy zamerané na objasnenie mikroštruktúry a sledovanie zmien fázového správania,
- techniky slúžiace na stanovenie veľkosti kvapiek dispergovanej fázy.

Voľba konkrétnej metódy závisí najmä od dostupného prístrojového vybavenia a praktickej uskutočniteľnosti. V experimentálnej praxi sa často kladie väčší dôraz na posúdenie vhodnosti mikroemulzií ako nosičov liečiv a na vzťah medzi mikroštruktúrou a funkčnými vlastnosťami systému, než na detailné štúdium všetkých aspektov ich fázového správania.

Veľkosť vnútornej fázy

Veľkosť kvapiek vnútornej fázy mikroemulzií sa stanovuje najčastejšie optickými, rozptylovými alebo elektrickými metódami. Voľba závisí od očakávaného rozmeru (nm vs. μm), polydisperzity a viskozity systému.

Dynamický rozptyl svetla (DLS) meria fluktuácie rozptylu svetla a počíta hydrodynamický priemer kvapiek nanoemulzie a mikroemulzie (cca 1 – 1 000 nm). Výhodou je rýchlosť a malá spotreba vzorky. Nevýhodou citlivosť na agregáciu a nutnosť vhodného zriedenia.

Mikroskopia (TEM/SEM) poskytuje priamy vizuálny záznam kvapiek. Z obrázkov sa pomocou softvéru vyhodnotí priemer a distribúcia. Je veľmi užitočná ako referenčná metóda aj na overenie tvaru kvapiek a prítomnosti koalescencie alebo krémovania.

Elektrická vodivosť

Elektrická vodivosť sa pri mikroemulziách hodnotí najmä preto, že jednoducho odhalí typ a štruktúrne usporiadanie systému a umožňuje sledovať jeho zmeny pri titracii alebo pri zmene zloženia. Ide o rýchly spôsob predvídania typu mikroemulznej štruktúry, citlivý na prítomnosť a spojitosť vodnej fázy.

V mikroemulznom systéme typu o/v tvorí spojitú fázu voda, preto mikroemulzia dobre vedie elektrický prúd. V opačnom type (v/o) sú kvapky vodnej fázy obklopené kontinuálnou fázou, to znamená, že vodivosť je nízka až zanedbateľná.

Viskozita

Meranie viskozity poskytuje dôležitú informáciu o tokových vlastnostiach systému a o zmenách štruktúry, ktoré tieto vlastnosti ovplyvňujú. Na stanovenie viskozity newtonovských kvapalín sa využívajú kapilárne viskozimetre alebo prístrojové viskozimetre (napr. prístroje typu VISCO Basic/Star/Elite), ktoré umožňujú presnejšiu kontrolu podmienok merania. Dynamická

viskozita v milipascal sekundách sa následne vypočíta z nameraného času prietoku, známej hustoty vzorky (najčastejšie voda) a kalibračnej konštanty viskozimetra.

Solubilizačná schopnosť

Rozpustnosť liečiva patrí medzi kľúčové fyzikálne parametre hodnotené už v predformulačnej fáze vývoja lieku. Bežným prístupom je kinetická skúška, pri ktorej sa liečivo uvádza do kontaktu s rozpúšťadlom a priebeh rozpúšťania sa sleduje napríklad turbidimetrickým meraním. Alternatívou je „*high-throughput*“ postup, kedy sa liečivo najskôr rozpustí v malom množstve dimetylsulfoxidu, následne sa systém titruje vodou a za kritérium rozpustnosti sa považuje objem vody vedúci k vzniku zákalu.

Pri mikroemulzných systémoch je jednoduché vizuálne hodnotenie rozpustnosti na základe kinetickej skúšky často nedostatočné. Z tohto dôvodu sa uprednostňuje stanovenie rovnovážnej rozpustnosti. Pri tomto postupe sa nadbytok liečiva počas 50 až 72 hodín pretrepáva s malým objemom rozpúšťadla alebo vehikula pri laboratórnej teplote, až do dosiahnutia rovnováhy. Po centrifugácii a filtrácii sa vo vyčistených vzorkách stanoví koncentrácia liečiva, z ktorej sa vypočíta rovnovážna rozpustnosť. Tento prístup zároveň umožňuje identifikovať polymorfné alebo amorfné formy liečiva, ktoré môžu pri čisto kinetickom hodnotení vykazovať zdanlivo zvýšenú rozpustnosť³².

2.2 NANOEMULZIE

Počas rokov sa v odborných zdrojoch objavila istá nezrovnalosť, vďaka ktorej sa pojmy mikroemulzia a nanoemulzia často zamieňajú. Podľa klasifikácie McClementsa jedným z hlavných dôvodov je terminológia. Predpona „mikro-“ v názve mikroemulzie zavádza, že by mohlo ísť o systém s veľkosťou kvapiek v mikrometroch ($\sim 10^{-6}$ m)⁵⁰. Pravdou je, že veľkosť kvapiek mikro-aj nanoemulzie je v nanometrickom rozsahu. Limity pre veľkosť častíc vnútornej fázy nie sú jednotné. Niektorí autori uvádzajú ako hornú hranicu veľkosti kvapiek vnútornej fázy u mikroemulzie 100 nm⁵¹, iní 200 nm⁵². V prípade nanoemulzie sa toto rozhranie posúva do oblasti 200 nm⁵³ až 500 nm⁵⁴.

Dôležitým parametrom na odlišenie mikro- a nanoemulzie je voľná energia systému, ktorá ovplyvňuje ich spôsob prípravy a stabilitu. Mikroemulzie sú termodynamicky stabilné systémy, ktoré vznikajú spontánne, keďže ich voľná energia je nižšia ako voľná energia oddelených fáz.

Hoci mikro- a nanoemulzie obsahujú rovnaké zložky – vodu, olej a povrchovo aktívne látky, líšia sa hlavne v kvantitatívnom zložení. Nanoemulzie umožňujú inkorporovať vyšší podiel dispergovanej fázy pri nižšom obsahu povrchovo aktívnych látok v porovnaní s mikroemulziami, ktoré zvyčajne vyžadujú vyšší pomer povrchovo aktívnej látky k oleju. Táto odlišnosť sa premieta aj do ich toxikologického a bezpečnostného profilu – nanoemulzie sú preto často preferované pre nižší obsah povrchovo aktívnych látok. Na prípravu nanoemulzie je možné využiť širokú škálu tenzidov, zatiaľ čo mikroemulzie vyžadujú špecifické molekuly schopné dosahovať ultranízke medzipovrchové napätie⁵⁵.

Mikroemulzie a nanoemulzie sa líšia tvarom svojich olejových kvapiek. Kvapky vnútornej fázy nanoemulzie sú spravidla sférické, čo je dôsledok zmenšenia medzipovrchovej plochy v prípade malých polomerov a relatívne vysokého medzipovrchového napätia. Na rozdiel od nanoemulzií, kvapky vnútornej fázy mikroemulzií môžu mať rôzne tvary, či už sférické alebo nepravidelné, vďaka ich extrémne nízkemu medzipovrchovému napätiu. Tvar kvapiek je ovplyvnený usporiadaním a zakrivením molekúl tenzidu na rozhraní olej – voda, v závislosti od typu a množstva použitých povrchovo aktívnych látok, ako aj od obsahu oleja⁴². Základné rozdiely medzi mikroemulziami, nanoemulziami a emulziami sú zhrnuté v tab. 6

Tabuľka 6 Porovnanie základných atribútov mikroemulzií, nanoemulzií a emulzií

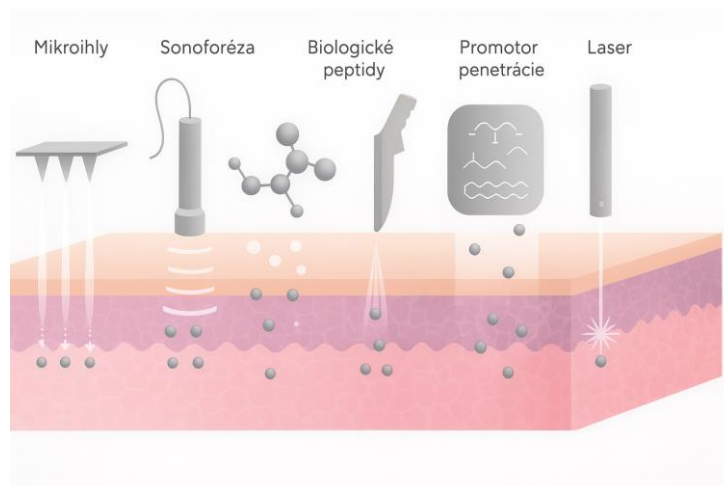
CHARAKTERISTIKA	MIKROEMULZIA	NANOEMULZIA	EMULZIA
Vzhľad	Číre	Opalizujúce	Mliečne
Medzipovrchové napätie	Veľmi nízke	Nízke	Vysoké
Mikroštruktúra	Dynamická (neustále fluktujúce medzifázové rozhranie)	Dynamické	Statická
Veľkosť	10 – 100 nm	200 – 500 nm	> 1 000 nm
Stabilita	Termodynamicky stabilné	Kineticky stabilné + termodynamicky nestabilné	Termodynamicky nestále, oddeľovanie fáz

Príprava	Jednoduchá príprava, spontánny vznik	Nutné dodanie energie (vysokotlaková homogenizácia, pôsobenie ultrazvuku)	Potrebná energia
Viskozita	Nízka viskozita s newtonovským tokom	Nízka viskozita	Vyššia viskozita

2.2.1 Mikroemulzie a nanoemulzie v úlohe chemických penetračných promótorov

Stratum corneum účinne obmedzuje prenikanie mnohých liečiv a API vďaka svojej lipofilnej štruktúre. Fyzikálne metódy, ako sú mikroihrly, lasery, elektroporácia, sonoforéza a ionoforéza, pôsobia vytváraním mikropórov alebo narušením bariéry *stratum corneum*, čo umožňuje dosiahnuť lepšiu penetráciu liečiva, vrátane väčších hydrofilných molekúl a makromolekúl, ktoré zvyčajne nedokážu cez kožu preniknúť⁵⁶. Benefitom je vyššia biologická dostupnosť, rýchle obnovovanie kožnej bariéry. Z dôvodu efektívnej liečby sa môže skrátiť terapeutický proces.

Chemické promótory penetrácie, alebo tzv. zosilňovače, menia bariérové vlastnosti kože interakciou s lipidmi alebo proteínmi v *stratum corneum*, čím zvyšujú rozpustnosť a difúziu liečiv. Bežné chemické promótory zahŕňajú sulfoxidy, mastné kyseliny, azóny a povrchovo aktívne látky, ktoré modifikujú rohovú vrstvu a uľahčujú prienik lipofilných aj hydrofilných liečiv⁵⁷. Spoločne tieto fyzikálne a chemické metódy podporujúce penetráciu API rozširujú možnosť využitia terapeutického potenciálu liečiv s menej vyhovujúcimi fyzikálno-chemickými vlastnosťami pre dermálne a transdermálne podanie. Niektoré fyzikálne a chemické stratégie zlepšenia priepustnosti *stratum corneum* znázorňuje obr. 13.



Obrázok 13 Stratégie zlepšenia penetrácie liečiv cez stratum corneum – fyzikálne a chemické pomótorý⁵⁸

Vďaka zloženiu, ktoré zahŕňa olejovú fázu, tenzid a prípadne kotenizid, možno mikroemulzné a nanoemulzné systémy považovať za promótor penetrácie, ktoré významne podporujú penetráciu liečiv a API, teda plnia funkciu synergicky pôsobiacich penetračných promótorov. Tieto dynamické systémy s neustále kolísajúcim medzipovrchovým rozhraním sa vyznačujú vysokou solubilizačnou schopnosťou. Vďaka prítomnosti hydrofilných a lipofilných oblastí rozpúšťajú tak hydrofilné ako aj lipofilné liečivá. Ako koloidné systémy sa mikro- a nanoemulzie používajú buď samostatne ako nosiče liečiv, alebo ako pomocné solubilizátory v iných formuláciách, napríklad v géloch. Sú veľmi citlivé na zmeny v zložení, pretože môžu existovať len v úzkom rozsahu zloženia, ktorý sa typicky vyjadruje pomocou ternárneho fázového diagramu. Preto je veľmi dôležité dôkladne charakterizovať ich fázové správanie.

Napriek nespočetnému množstvu pozitívnych výsledkov, je ich použitie v dermálnych a transdermálnych formuláciách ojedinelé. Najpravdepodobnejším dôvodom je obava z možného podráždia pokožky spôsobeného vysokým obsahom tenzidov, ktorý je pre vytvorenie mikroemulznej štruktúry nevyhnutný. Nahradenie iónových tenzidov neiónovými predstavuje jedno z riešení. Druhým je nahradenie syntetických tenzidov prírodnými. Napríklad nanodisperzné systémy obsahujúce prírodnú povrchovo aktívnu látku, lecitín, sa zdajú byť dokonca účinnejšie ako lipozómy, ktorých hlavnou stavebnou jednotkou je práve lecitín. Tieto systémy dokážu transportovať liečivo do hlbších vrstiev pokožky⁵⁹ a v poslednej dobe sa rozsiahlo skúmajú^{60–63}. Mikroemulzie s obsahom lecitínu ponúkajú ideálne vlastnosti synergicky pôsobiacich kombinácií

penetračných promótorov, pretože funkcia lecitínu ako povrchovo aktívnej látky je synergizovaná pôsobením kotenzidu a olejovej fázy.

2.2.2 Chemické promótory penetrácie

Chemické promótory penetrácie môžu účinkovať rôznymi mechanizmami. Najčastejšie narušením dobre organizovanej štruktúry lipidovej dvojvrstvy, čím sa znižuje rezistencia bariéry *stratum corneum* alebo pôsobením na dezmozómy, ktorých funkciou je udržiavať súdržnosť medzi korneocytmí, alebo denaturáciou intracelulárneho keratínu alebo zmenou jeho konformácie. Chemické promótory penetrácie môžu tiež spôsobiť zvýšenú hydratáciu *stratum corneum*, čím sa zmenia jej vlastnosti a zvýši rozdeľovací koeficientu liečiva medzi kožou a dermálnym/transdermálnym základom, prípadne vehikulom. Mnohé z promótorov sa tiež vyznačujú vysokou solubilizačnou schopnosť, vďaka čomu sú schopné modifikovať termodynamickú aktivitu liečiva alebo nosiča^{64,65}.

Ideálne chemické promótory penetrácie sa vyznačujú nasledovnými vlastnosťami: sú farmakologicky inertné, nealergizujú, majú rýchly účinok s predvídateľným trvaním, spôsobujú len dočasné zníženie funkcie kožnej bariéry bez straty endogénneho materiálu, majú kozmeticky prijateľné vlastnosti (farbu, vôňu) a sú cenovo dostupné⁶⁶. Rozdelenie chemických promótorov penetrácie vzhľadom na ich chemickú štruktúru spolu s uvedením najbežnejších príkladov využívaných v dermálnej a transdermálnej aplikácii sumarizuje tab. 7.

Tabuľka 7 Rozdelenie chemických promótorov penetrácie na základe chemickej štruktúry

CHEMICKÁ SKUPINA	PRÍKLAD
Alkoholy	etanol, propanol, dekanol, oktanol
Glykoly	propylénglykol
Amidy	Azon [®] (1-dodecylazacykloheptán-2-on/ laurokapram)
Alifatické kyseliny	kyselina laurová, kyselina olejová, kyselina linolénová
Estery	izopropylmyristát, izopropylpalmitát
Étery	Transcutol [®] (dietylénglykolmonoetyléter)
Povrchovo aktívne látky	laurylsíran sodný, benzalkóniumchlorid, cetylpyridíniumchlorid, cetyltrimetylamóniumbromid, polysorbáty (Tween [®] 20, Tween [®] 60), dodecylbetaín

Sulfoxidy	dimetylsulfoxid (DMSO), decylmetylsulfoxid (DCMS)
Pyrolidóny	N-metyl-2-pyrolidón, 2-pyrolidón
Oxazolidíny	4-decyloxazolidín-2-ón
Fosfolipidy	fosfatidylcholín, fosfatidyletanolamín
Terpény	D-limonén, 1-mentol, 1,8-cineol, eugenol, neridol, farnesol
Esenciálne oleje	škoricový olej, eukalyptový olej, rozmarínový olej

Efektívnosť chemických promótorov penetrácie je možné vyjadriť ako tzv. pomer zlepšenia (z anglického *Enhancement Ratio*; ER):

$$ER = \frac{Q_E}{Q_R}$$

kde Q_E predstavuje množstvo liečiva, ktoré preniklo do pokožky z formulácie obsahujúcej promótor, a Q_R je množstvo liečiva, ktoré preniklo do pokožky z referenčnej formulácie bez promótoru⁶⁷.

Limitujúcim faktorom použitia chemických promótorov penetrácie je ich potenciálne dráždivé pôsobenie na kožu, najmä ak sa použijú vo vyšších koncentráciách. Aby sa predišlo novej iritácii, začali sa promótor používať v synergických kombináciách, často označovaných ako SCOPE – *Synergistic Combination of Penetration Enhancers*^{68,69}. Tieto sú zvyčajne účinnejšie, ako keď sa používajú samostatne, vďaka rôznym mechanizmom pôsobenia, ktoré znásobujú ich efekt. Typickým príkladom je roztok propylénglykolu s amfifilnými povrchovo aktívnymi látkami⁷⁰. Synergiu promótorov možno kvantifikovať pomocou parametra S , t.j. stupňa interakcie medzi promótor daného rovnicou:

$$S = \frac{ER_{AB}^{XY}}{(1 - X) \cdot ER_B^Y + X \cdot ER_A^Y}$$

pričom ER_{AB}^{XY} je pomer zlepšenia penetrácie zmesi obsahujúcej promótor A a promótor B v celkovej koncentrácii $Y\%$ (w/V) a X je hmotnostný pomer promótor A . ER_A^Y a ER_B^Y sú pomery zlepšenia penetrácie prostredníctvom promótor A a promótor B používaných vo formulácii samostatne v rovnakej koncentrácii $Y\%$. Interpretácia výsledkov pre stupeň interakcie (S): $S > 1$

označuje pozitívnu synergiu, $S < 1$ negatívnu synergiu, $S = 1$ znamená, že nebola zaznamenaná žiadna synergia^{71,72}.

Kombináciou správne zvolených promótorov je možné synergizovať ich účinok. Úroveň synergie samozrejme závisí od viacerých faktorov, ako je pomer, koncentrácia a fyzikálno-chemické vlastnosti jednotlivých promótorov⁷³. Karande a Mitragotri⁷¹ predstavili jednoduchý spôsob rozdelenia synergicky pôsobiacich kombinácií, ktorý znázorňuje obr. 14. Medzi synergicky pôsobiace promótor, ktoré sa často používajú v dermálnych a trandermálnych formuláciách, patria vodné roztoky s viacerými rozpúšťadlami, resp. kosolventmi, povrchovo aktívne látky, eutektické zmesi, inkluzívne komplexy a v neposlednom rade nosičové vezikuly a mikro- a nanoemulzie.



Obrázok 14 Synergicky pôsobiace kombinácie látok podporujúce penetráciu liečiv do kože

Efekt chemických promótorov penetrácie závisí od koncentrácie a fyzikálno-chemických vlastností. Účinok je špecifický pre dané liečivo alebo API. Používanie tradičných promótorov, ako sú DMSO, Azon[®], pyrolidón, povrchovo aktívne látky a alkoholy v dermálnych formuláciách, má klesajúci trend z dôvodu ich agresívneho pôsobenia na *stratum corneum*. Mnohé z nich môžu zabezpečiť účinnú podporu penetrácie iba vtedy, ak sa použijú vo vysokej koncentrácii, ktorá môže pokožku podráždiť. Riešením je kombinovanie viacerých promótorov, ktoré môže viesť k synergii

ich účinku a nakoniec k zníženiu ich koncentrácie potrebnej pre adekvátne zlepšenie penetrácie liečiva.

Vzhľadom k tomu, že Azone[®], Transcutol[®] a DMSO patria medzi najčastejšie používané promótoxy v dermálnej aplikácii, v nasledujúcich častiach kapitoly sa prednostne zameriavam na ich vlastnosti a synergizujúci účinok.

Prvou zlúčeninou špeciálne navrhnutou na zlepšenie penetrácie liečiv bol Azón[®], chemicky 1-dodecylazacykloheptan-2-ón. Je vysoko lipofilný ($\log P$ oktanol/voda = 6,2), rozpustný vo väčšine organických rozpúšťadiel. Zároveň je vynikajúcim rozpúšťadlom pre širokú škálu liečiv (steroidy, antibiotiká, antivirotiká). Je nedráždivý, a nevykazuje farmakologickú aktivitu s výnimkou mierne antivírusového účinku. LD₅₀ pre potkany je 9 g/kg. Rovnako ako v prípade ďalších promótorov, účinok Azónu[®] výrazne závisí od jeho koncentrácie. Najvyššiu aktivitu vykazuje zvyčajne v koncentrácii od 0,1 do 5 %^{74,75}. Pôsobí priamo na lipidovú dvojvrstvu *stratum corneum*. Penetráciu liečiva zlepšuje ovplyvnením jej fluidity. Tento mechanizmus účinku bol objasnený monitorovaním teploty fázového prechodu pomocou turbidimetrického testu a fluorescenčnej techniky pyrénového exciméru⁷⁶. Porovnanie účinku Spanu[®] 20 a Azonu[®] na kompresiu kožného modelu predstavujúceho fluiditu *stratum corneum* ukázalo, že oba promótoxy majú podobnú aktivitu⁷⁷. Azón[®] sa úspešne kombinoval s borneolom a mentolom na podporu transdermálneho transportu kyseliny ferulovej *in vitro* cez kožu myši⁷⁸. Rovnaká kombinácia promótorov za súčasnej podpory ionoforézou významne zvýšila penetráciu inzulínu do pokožky⁷⁹.

Transcutol[®] je silný solubilizátor mnohých liečiv. Je netoxický a biokompatibilný s pokožkou. Svoje uplatnenie našiel nielen vo farmaceutickom priemysle, ale aj v kozmetickom a potravinárskom priemysle. V dermálnych prípravkoch sa používa na solubilizáciu liečiv, ktoré sú nerozpustné v bežných rozpúšťadlách, ako je etanol alebo propylénglykol. V transdermálnych formuláciách predlžuje uvoľňovanie liečiva alebo zlepšuje systémovú absorpciu⁸⁰. Mnohé štúdie potvrdzujú, že výrazne podporuje penetráciu API do pokožky, najmä pri použití v kombinácii s iným rozpúšťadlom^{81,82}. Transcutol[®] spolu s propylénglykolom významne zvýšil penetráciu klonazepamu uvoľneného z karbopolového gélu cez syntetickú membránu, ale tento účinok nebol potvrdený *ex vivo* permeačnou skúškou za použitia králičej kože⁸¹. Ďalšia vedecká práca uvádza 2-násobne vyšší pomer zlepšenia (ER) penetrácie naproxénu z gélov Pluronic[®] F-127 za použitia Transcutolu[®] a Azónu[®] v porovnaní s referenčnými gélmi obsahujúcimi len Transcutol[®]⁸².

Dimetylsulfoxid (DMSO) patrí k najstarším a najviac študovaným promótorom. Ide o silné, univerzálne, aprotické rozpúšťadlo bez farby a zápachu. Mnohé vedecké práce dokazujú podporný solubilizačný účinok DMSO pre hydrofilné aj lipofilné liečivá. DMSO mení štruktúru medzibunkového keratínu a interaguje s lipidmi *stratum corneum*. Pôsobí ako kosolvent alebo solubilizátor liečiv v mnohých dermálnych produktoch. Vykazuje mierny terapeutický účinok⁸³, jeho lokálne podávanie lieči systémový zápal, ale kvôli mnohým vedľajším účinkom sa pre tento účel používa iba vo veterinárnej medicíne⁷⁴. Hoci pôsobí ako vynikajúci promótor jeho aplikáciu sprevádza mnoho nedostatkov. Účinok DMSO je závislý od dávky, pričom koncentrácia potrebná na dosiahnutie optimálnej promótorovej aktivity presahuje 60 %. Dermálne podávanie takýchto vysokých koncentrácií môže spôsobiť erytém, žihľavku, odlupovanie alebo pálenie pokožky. Ďalším obmedzením aplikácie DMSO v dermálnych a transdermálnych produktoch je tvorba páchnuceho metabolitu dimetylsulfidu⁸⁴. Uvedené limity upriamili pozornosť na skúmanie ďalších zlúčenín štruktúrne príbuzných sulfoxidu, napr. dimetylacetamidu (DMAC) a dimetylformamidu (DMF). Aplikácia DMSO, DMAC, ako aj DMF na ľudskú pokožku, spôsobuje denaturáciu medzibunkového proteínu a interakciu s medzibunkovou hmotou (extracelulárny matrix) *stratum corneum*, a tým uľahčuje penetráciu liečiva z prípravku do pokožky^{74,85}. DMSO je kontroverzný v klinickom použití kvôli možným vedľajším účinkom a potenciálnej toxicite⁸⁶. Súčasné štúdie sa preto zameriavajú skôr na hľadanie vhodných náhrad ako na jeho kombinovanie s inými promótormi.

Chemické promótory penetrácie sú tiež vhodné na zlepšenie fyzikálnych vlastností a penetračných schopností vezikulových nanonosičov liečiv. Mura a kol.⁸⁷ skúmali vlastnosti lipozómov ako nosičov minoxidilu v porovnaní s lecitínovým vezikulami, v ktorých sa ako hydrofilná fáza použil roztok Transcutolu® (5%, 10%, 20%, 30%). Množstvo liečiva zachyteného vo vezikulách a lipozómoch bolo približne rovnaké. Vezikuly obsahujúce 5% a 10% roztok Transcutolu® boli deformovateľnejšie. Okrem toho, všetky vezikuly s Transcutolom® vykazovali vyššiu stabilitu v priebehu 3 mesiacov v porovnaní s lipozómami sledujúc zmeny ich veľkosti, stupňa polydisperzity a zeta potenciálu. Výsledky permeačnej skúšky tiež ukázali, že vezikuly s Transcutolom® dokážu napomôcť permeácii minoxidilu hlbšie do pokožky.

Nie všetky dvojice chemických promótorov penetrácie vykazujú synergické účinky. Naopak, niektoré dvojice promótorov spomaľujú perkutánny transport liečiv, napr. Brij® 30 spolu s Transcutolom® spôsobil spomalenie *in vitro* uvoľňovania donepezilu z transdermálnej náplasti

(ER = 0,70)⁸⁸. Ďalej kombinácia 1,4-cyklohexándiolu a 1,2-hexándiolu spôsobila oneskorenie absorpcie metronidazolu (ER = 0,40 – 0,69), čo možno vnímať ako účinné, ak je potrebné minimalizovať potenciálnu systémovú toxicitu liečiva, zatiaľ čo terapeutický účinok bude pretrvávajúť⁸⁹. Nie je preto možné tvrdiť, že negatívna synergia je v praxi nežiaduca alebo nevyužitelná. Len málo vedeckých prác sa zaoberá negatívnymi výsledkami, preto chýba dokumentácia, ktorá by pomohla objasniť mechanizmus účinku dvojíc s negatívnou synergiou a vytvoriť zoznam týchto dvojíc využitelných v praxi, napr. s cieľom zamedziť transdermálnej absorpcii.

2.2.3 Zhrnutie

Mikroemulzie sú termodynamicky stabilné, číre, nízkoviskózne systémy s veľkosťou kvapiek vnútornej fázy do 100 nm. Vznikajú spontánne pri vhodne zvolenom pomere vody, oleja, tenzidu a kotenzidu. Môžu byť typu o/v, v/o alebo mať charakter bikontinuálnej sústavy. Nanoemulzie majú podobné zložky, ale sú termodynamicky nestabilné (kineticky stabilné), zvyčajne s kvapkami rádovo od 200 nm do 500 nm. Ich príprava si vyžaduje dodanie energie (vysokotlaková homogenizácia alebo ultrazvuková kavitácia), čo umožňuje dispergovať vyšší podiel vnútornej fázy pri nižšom obsahu tenzidov.

Chemické promótory penetrácie (napr. sulfoxidy, mastné kyseliny, alkoholy, glykoly, tenzidy, terpény) dočasne narušujú lipidy alebo proteíny *stratum corneum*, menia hydratáciu a rozdeľovací koeficient liečiva, čím zvyšujú rozpustnosť a difúziu liečiva cez kožnú bariéru. Účinok promótorov sa kvantifikuje pomerom zlepšenia (ER) ako pomer množstva liečiva preniknutého z formulácie s promótorom a bez promótoru; hodnoty $ER > 1$ indikujú pozitívne zosilnenie. Synergicky pôsobiace kombinácie promótorov môžu ešte výraznejšie podporiť penetráciu a následnú permeáciu.

Využitie mikroemulzií v úlohe solubilizátorov alebo kvapalných vehikúl, prípadne mikroemulzno-gélových základov pre dermálnu alebo transdermálnu aplikáciu rôznych liečiv na úrovni vedeckých štúdií sumarizuje tab. 8.

Kontrolné otázky

1. Akú úlohu majú tenzidy a kotenzidy pri tvorbe mikroemulzií a dosahovaní ultranízkého medzipovrchového napätia?
2. Prečo sa pri formulácii mikroemulzií uprednostňujú neiónové tenzidy pred iónovými?
3. Aký význam má HLR povrchovo aktívnej látky pri tvorbe a stabilite mikroemulzie?
4. V čom sa zásadne líšia mikroemulzie a nanoemulzie z hľadiska termodynamickej stability a spôsobu prípravy?
5. V čom spočíva schopnosť mikroemulzie pôsobiť ako promótor penetrácie?

Tabuľka 8 Mikroemulzie (ME) a mikroemulzné gély (ME gél) v úlohe nosičov a vehikúl liečiv

LIEČIVO	ZLOŽENIE	LIEKOVÁ FORMA	POMER ZLEPŠENIA (ER)	REFERENCIA
Klotrimazol	Izopropylmyristát, Labrasol, Cremophor EL, voda	ME	5,1 (o/v); 2,8 (bikontinuálna); 3,0 (v/o)	90
Penciclovir	Kyselina olejová, Cremophor EL, etanol, voda	ME	2,5-násobne vyššie kumulatívne množstvo v porovnaní s komerčným krémom	91
Benzokáin	Izopropylmyristát, Span 20, Cremophor EL, etanol	ME	1,26	92
Acyclovir	Izopropylmyristát, Tween 20, Span 20, voda, dimetylsulfoxid, mentol, propylénglykol	ME	1,91 v porovnaní s ME bez mentolu a propylénglykolu	93
5-fluorouracil	Izopropylmyristát, Tween 80, Span 20, 1-butyl-3- metylimidazolium bromid	ME	4-násobok oproti vodnému roztoku; 2,3-násobok oproti hydrofilnej masti	94

Finasterid	Voda (5 %), kyselina olejová + Transcutol P (10 %), Span 20 + Tween 80 (56,67 %), polyetylén glykol (28,33 %)	ME	26,35	95
Kyselina fucidová	Etyloleát, Tween 80, etanol, voda	ME gél	Nešpecifikované	96
Naproxén	Izopropylmyristát, Labrasol, Span 80, etanol, roztok NaOH	ME	9,04	97
Kyselina pseudolarová	Izopropylmyristát, Cremophor EL, Transcutol P, Carbopol gél	ME gél	3,01	98
Klotrimazol	Klinčekový olej, Tween 80, propylén glykol, voda, roztok chitosanu	ME	Predĺžená permeácia vďaka mukoadhéznym vlastnostiam chitozánu	99
Tazarotón	Jojoba oil, Tween 80, Span 85, voda	ME	Nešpecifikované	100
Tretinoín	Izopropylmyristát, Tween 80, isopropylalkohol, voda, Carbopol gél	ME gél	1,68 (in vitro)	101
Minoxidil	Izopropylmyristát, Tween 80, isopropylalkohol, voda, gél zo sodnej soli alginátu	ME gél	1,52 (ex vivo)	102
Cefalexín	Kyselina olejová, Span 20, Tween 80, Cremophor EL, etanol, fosfátový pufor	ME	Nešpecifikované	103
Sylimarín	Izopropylmyristát, Tween 20, Labrasol, Span 20, HCO-40, Transcutol	ME	Nešpecifikované	104

Kurkumín	Olej zo semien hrozna, voda, Plurol, Tween 80, etanol, sodná soľ hyaluronátu	ME gél	3,47	105
8-metoxypsoralén	Etyloleát, Cremophor E35, etanol, voda	ME	1,98	106
Imiquimod	Kyselina olejová, Transcutol, d- α -tokoferyl PEG 1000 sukcinát	ME gél	Nešpecifikované	107
Celecoxib	Izopropylmyristát, PEG-6 kapryl/kaprinové glyceridy, PEG-7 glyceryl kokoát, voda	ME	8,85	108
Difenhydramín	Izopropylpalmitát, Tween 80, Span 20, voda, glykolipid	ME	Nešpecifikované	109
Adapalén	Imwitor 742, Platacare 2000 UP, propylénglykol, voda	ME	5,9	110
Cyklosporín	Kyselina olejová, TPGS (D- α -tokoferyl polyetylén-glykol 1000 sukcinát), Transcutol, voda	ME gél	6,3	111
Grizeofulvín	Kyselina olejová, Tween 80, etanol	ME	9,38	112
kyselina aminolevulínová	Etyloleát, PEG-8 kapryl/kaprinové glyceridy: polyglyceryl-6 dioleát (3:1), voda	ME	17,5	113
Klobetazol	Izopropylmyristát, Cremophor EL, izopropylalkohol, voda, Carbopol 934P	ME/ME gél	Nešpecifikované	114

Progesterón	Polyoxyetylén-10-dodecyl éter, tributyrín, voda	ME	Nešpecifikované	115
Amfotericín B	Izopropylmyristát, Tween 80, propylénglykol, voda	ME	3,08-násobné zvýšenie retencie v koži (ME7 vs. roztok liečiva)	116
Difranol	Isopropyl myristate, Tween 80, fosfolipid, etanol	ME	6,87-násobné zvýšenie retencie v koži (%; F42 vs. suspenzia liečiva)	117

Zoznam obrázkov

Obrázok 15 Aplikačné cesty mikročasticových systémov¹

Obrázok 16 Typy extrudérov: a) skrutkový – axiálny typ, b) skrutkový – radiálny typ, c) gravitačný – hladký valec, d) gravitačný – ozubený valec, e) piestový

Obrázok 17 Schematické znázornenie procesu peletizácie

Obrázok 18 Typy disolučných aparátov

Obrázok 19 Porovnanie štruktúry mikrokapsuly a mikrosféry na ich priereze

Obrázok 20 Schematické znázornenie zloženia mikrokapsúl

Obrázok 21 Schematické znázornenie výroby mikrokapsúl komplexnou koacerváciou za použitia želatíny a arabskej gummy

Obrázok 22 Príprava mikrokapsúl inverznou geláciou

Obrázok 23 Matrica, horné a dolné razidlo tabletovacieho lisu na výrobu minitabliet

Obrázok 24 Rozdelenie nosičových systémov využívaných v dermálnej a transdermálnej aplikácii

Obrázok 25 Schematické znázornenie typov mikroemulzných systémov; A – mikroemulzia typu v/o, B – mikroemulzia typu o/v, C – bikontinuálna mikroemulzia²⁷

Obrázok 26 Pseudoternárny fázový diagram disperzného systému zloženého z vody, kyseliny olejovej a tenzidu⁴⁹

Obrázok 27 Stratégie zlepšenia penetrácie liečiv cez stratum corneum – fyzikálne a chemické pomóty⁵⁸

Obrázok 28 Synergicky pôsobiace kombinácie látok podporujúce penetráciu liečiv do kože

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1 Prehľad výhod a nevýhod peliet

Tabuľka 2 Príklady pomocných látok používaných pri výrobe peliet

Tabuľka 3 Skúšky kvality peliet

Tabuľka 4 Pomocné látky slúžiace na vytvorenie obalu mikrokapsúl

Tabuľka 5 Metódy mikroenkapsulácie a rozsah veľkostí pripravených mikrokapsúl

Tabuľka 6 Porovnanie základných atribútov mikroemulzií, nanoemulzií a emulzií

Tabuľka 7 Rozdelenie chemických promótorov penetrácie na základe chemickej štruktúry

Tabuľka 8 Mikroemulzie (ME) a mikroemulzné gély (ME-gél) v úlohe nosičov a vehikúl liečiv

Zoznam použitej literatúry

1. Lengyel M, Kállai-Szabó N, Antal V, et al. Microparticles, Microspheres, and Microcapsules for Advanced Drug Delivery. *Scientia Pharmaceutica* 2019;87(3); doi: 10.3390/scipharm87030020.
2. Bhairy S, Habade B, Gupta S, et al. Pellets and Pelletization as Multiparticulate Drug Delivery Systems (MPDDS): A Conventional and Novel Approach. *International Journal of Institutional Pharmacy and Life Sciences* 2015;5:79–126.
3. Mule K, Tayade N, Deshmukh N, et al. A REVIEW – PELLETS AND PELLETIZATION TECHNIQUES. 2023;Volume 10:2305206.
4. Samineni R. Multiple Unit Drug Delivery System: Pelletization Techniques. 2013.
5. Rabišková M, Komárek P. *Technologie léků*, 3. dopl. a preprac. vyd. Praha : Galén 2006, ISBN 978-80-726-2423-8.
6. Agarwal R, Yadav N. Pharmaceutical Processing – A Review on Wet Granulation Technology. *Int J Pharm Front Res* 2011;1:65–83.
7. Sirisha VR. Recent advances in Pelletization Techniques – A review. 0976-044X 2014;27:217–223.
8. Kandukuri JM, Allenki V, Eaga CM, et al. PELLETIZATION TECHNIQUES FOR ORAL DRUG DELIVERY. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* 2009;63–70; doi: 10.25004/IJPSDR.2009.010202.
9. Vetchý D, Rabišková M. Some variables influencing rotoagglomeration in the multiprocessor MP-1. *International Journal of Pharmaceutics* 2002;242(1):353–356; doi: 10.1016/S0378-5173(02)00215-6.
10. Krejčová K, Rabišková M, Vetchý D, et al. The influence of drug solubility and particle size on the pellet formulation in a rotoprocessor. *Drug Dev Ind Pharm* 2006;32(5):585–593; doi: 10.1080/03639040600599814.
11. Srinivasarao K, Jyothirmai K, Rao N. PELLETS AND PELLETIZATION TECHNIQUES: A REVIEW. 2017.
12. Nezamdoost-Sani N, Amiri S, Mousavi Khaneghah A. The application of the coacervation technique for microencapsulation bioactive ingredients: A critical review. *Journal of Agriculture and Food Research* 2024;18:101431; doi: 10.1016/j.jafr.2024.101431.
13. Kessler JC, Martins IM, Manrique YA, et al. Optimised model microcapsules of Arabic gum and gelatin a for functional cosmetic applications: From formulation to scale-up using a mesostructured reactor. *Chemical Engineering Research and Design* 2025;215:108–121; doi: 10.1016/j.cherd.2025.01.035.
14. Burey P, Bhandari BR, Howes T et al. Hydrocolloid gel particles: formation, characterization, and application. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2008;48(5):361–377; doi: 10.1080/10408390701347801.
15. Chan LW, Lim LT, Heng PW. Microencapsulation of oils using sodium alginate. *J Microencapsul* 2000;17(6):757–766; doi: 10.1080/02652040050161747.

16. Zohar-Perez C, Chet I, Nussinovitch A. Irregular textural features of dried alginate–filler beads. *Food Hydrocolloids* 2004;18(2):249–258; doi: 10.1016/S0268-005X(03)00081-X.
17. Blandino A, Macías M, Cantero D. Formation of calcium alginate gel capsules: Influence of sodium alginate and CaCl₂ concentration on gelation kinetics. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 1999;88(6):686–689; doi: 10.1016/S1389-1723(00)87103-0.
18. Chan E-S, Lee B-B, Ravindra P, et al. Prediction models for shape and size of ca-alginate macrobeads produced through extrusion-dripping method. *J Colloid Interface Sci* 2009;338(1):63–72; doi: 10.1016/j.jcis.2009.05.027.
19. Lee B-B, Ravindra P, Chan E-S. Size and Shape of Calcium Alginate Beads Produced by Extrusion Dripping. *Chemical Engineering & Technology* 2013;36(10):1627–1642; doi: 10.1002/ceat.201300230.
20. Gacesa P. Alginates. *Carbohydrate Polymers* 1988;8(3):161–182; doi: 10.1016/0144-8617(88)90001-X.
21. Martins E, Renard D, Davy J, et al. Oil core microcapsules by inverse gelation technique. *J Microencapsul* 2015;32(1):86–95; doi: 10.3109/02652048.2014.985342.
22. Pudžiuvėlytė L, Petrauskaitė E, Stabrauskienė J et al. Spray-Drying Microencapsulation of Natural Bioactives: Advances in Sustainable Wall Materials. *Pharmaceuticals* 2025;18(7); doi: 10.3390/ph18070963.
23. Priese F, Wiegel D, Funaro C, et al. Comparison of Mini-Tablets and Pellets as Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Drug Release. *Coatings* 2023;13(11); doi: 10.3390/coatings13111891.
24. Multi Tip Tooling. n.d. Available from: <https://www.indiamart.com/proddetail/multi-tip-tooling-21112340191.html> [Last accessed: 2/24/2026].
25. Lura V, Lura A, Breitzkreutz J, et al. The revival of the mini-tablets: Recent advancements, classifications and expectations for the future. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2025;210:114655; doi: 10.1016/j.ejpb.2025.114655.
26. Tartaro G, Mateos H, Schirone D, et al. Microemulsion Microstructure(s): A Tutorial Review. *Nanomaterials* 2020;10(9):1657; doi: 10.3390/nano10091657.
27. Muzaffar F, Singh U, Chauhan L. Review on Microemulsion as Futuristic Drug Delivery. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2014;5.
28. Alany RG, Wen J. Microemulsions as Drug Delivery Systems. In: *Pharmaceutical Manufacturing Handbook* John Wiley & Sons, Ltd; 2008; pp. 769–792; doi: 10.1002/9780470259818.ch20.
29. Dey S, Datta S, Dasgupta S, et al. Chapter 13 – Lipid Nanoparticles for Topical Application of Drugs for Skin Diseases. In: *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics*. (Grumezescu AM. ed.) Norwich, NY : William Andrew Publishing 2016; pp. 327–361; doi: 10.1016/B978-0-323-42868-2.00013-9.
30. Salager J-L, Marquez R, Rondón M, et al. Review on Some Confusion Produced by the Bicontinuous Microemulsion Terminology and Its Domains Microcurvature: A Simple Spatiotemporal Model at

- Optimum Formulation of Surfactant-Oil-Water Systems. ACS Omega 2023;8(10):9040–9057; doi: 10.1021/acsomega.3c00547.
31. Ande SN, Sonone KB, Bakal RL, et al. Role of Surfactant and Co-surfactant in Microemulsion: A Review. Research Journal of Pharmacy and Technology 2022;15(10):4829–4834; doi: 10.52711/0974-360X.2022.00811.
 32. Alany RG, Wen J. Microemulsions as Drug Delivery Systems. In: Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Hoboken, NJ : John Wiley & Sons 2008; pp. 769–792; doi: 10.1002/9780470259818.ch20.
 33. Leng K, Guan B, Liu W, et al. Advance of Microemulsion and Application for Enhanced Oil Recovery. Nanomaterials 2024;14(12):1004; doi: 10.3390/nano14121004.
 34. Baroli B, López-Quintela MA, Delgado-Charro MB et al. Microemulsions for topical delivery of 8-methoxsalen. J Control Release 2000;69(1):209–218; doi: 10.1016/s0168-3659(00)00309-6.
 35. Žabka M, Muller RH, Hildebrand GE. Moderné lieky vo farmaceutickej technológii 1. Bratislava: Slovak Academic Press 1999, ISBN 978-80-889-0843-4.
 36. Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J, et al. Application of microemulsions in dermal and transdermal drug delivery. Skin Pharmacol Physiol 2008;21(5):246–259; doi: 10.1159/000140228.
 37. Zabka M, Benková M. Microemulsions containing local anaesthetics. Part 6: Influence of microemulsion vehicle on in vivo effect of pentacaine. Pharmazie 1995;50(10):703–704.
 38. Aulton ME, Taylor K. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier Health Sciences; 2013.
 39. Sonia K, Anupama D. Microemulsion Based Transdermal Drug Delivery of Tea Tree Oil. International Journal of Drug Development and Research 2011;3(1).
 40. Liu C-H, Chang F-Y. Development and characterization of eucalyptol microemulsions for topical delivery of curcumin. Chem Pharm Bull (Tokyo) 2011;59(2):172–178; doi: 10.1248/cpb.59.172.
 41. Muchtar S, Abdulrazik M, Frucht-Pery J, et al. Ex-vivo permeation study of indomethacin from a submicron emulsion through albino rabbit cornea. Journal of Controlled Release 1997;44(1):55–64; doi: 10.1016/S0168-3659(96)01503-9.
 42. Pavoni L, Perinelli DR, Bonacucina G, et al. An Overview of Micro- and Nanoemulsions as Vehicles for Essential Oils: Formulation, Preparation and Stability. Nanomaterials 2020;10(1):135; doi: 10.3390/nano10010135.
 43. Đekić L, Ćirić A, Milinković S, et al. Film-Forming Microemulsions with Essential Oils: Elucidating Relationships Between Formulation Parameters, Thermodynamic Stability, and Quality Attributes. Processes 2025;13(4):990; doi: 10.3390/pr13040990.
 44. Soni M, Yadav A, Maurya A, et al. Advances in Designing Essential Oil Nanoformulations: An Integrative Approach to Mathematical Modeling with Potential Application in Food Preservation. Foods 2023;12(21):4017; doi: 10.3390/foods12214017.

45. Solans C, García-Celma MJ. Surfactants for microemulsions. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 1997;2(5):464–471; doi: 10.1016/S1359-0294(97)80093-3.
46. Xu J, Yin A, Zhao J, et al. Surfactant-free microemulsion composed of oleic acid, n-propanol, and H₂O. *J Phys Chem B* 2013;117(1):450–456; doi: 10.1021/jp310282a.
47. Klossek M, Marcus J, Touraud D, et al. The extension of microemulsion regions by combining ethanol with other cosurfactants. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 2013;427:95–100; doi: 10.1016/j.colsurfa.2013.03.059.
48. Kiromah NZW, Sugihartini N, Nurani LH. Development and characterization of clove oil microemulsion. *Pharmacia* 2023;70:233–241; doi: 10.3897/pharmacia.70.e98096.
49. Cannon JB, Long MA. Emulsions, Microemulsions, and Lipid-Based Drug Delivery Systems for Drug Solubilization and Delivery – Part II: Oral Applications. In: *Water-Insoluble Drug Formulation*, 3rd ed. Boca Raton, FL : CRC Press 2018, ISBN 978-10-323-3921-4.
50. McClements DJ. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. *Soft Matter* 2012;8(6):1719–1729; doi: 10.1039/C2SM06903B.
51. Sivamaruthi BS, Nallasamy P kumar, Suganthi N, et al. Pharmaceutical and biomedical applications of starch-based drug delivery system: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2022;77:103890; doi: 10.1016/j.jddst.2022.103890.
52. Suhail N, Alzahrani AK, Basha WJ, et al. Microemulsions: Unique Properties, Pharmacological Applications, and Targeted Drug Delivery. *Front Nanotechnol* 2021;3; doi: 10.3389/fnano.2021.754889.
53. Arya K, Bhar R, Richa, et al. Chapter 9 – Nanomaterials in the Cosmetics Industry: A Greener Approach. In: *Green Nanomaterials for Industrial Applications*. (Shanker U, Hussain CM, Rani M. eds). Micro and Nano Technologies Elsevier; 2022; pp. 207–253; doi: 10.1016/B978-0-12-823296-5.00007-1.
54. Afornali A, Lorencini M. Chapter 19 – Nanoemulsions to Prevent Photoaging. In: *Nanoscience in Dermatology*. (Hamblin MR, Avci P, Prow TW. eds) Academic Press: Boston; 2016; pp. 237–246; doi: 10.1016/B978-0-12-802926-8.00019-7.
55. Pires PC, Fernandes M, Nina F, et al. Innovative Aqueous Nanoemulsion Prepared by Phase Inversion Emulsification with Exceptional Homogeneity. *Pharmaceutics* 2023;15(7):1878; doi: 10.3390/pharmaceutics15071878.
56. Yu Y-Q, Yang X, Wu X-F, et al. Enhancing Permeation of Drug Molecules Across the Skin via Delivery in Nanocarriers: Novel Strategies for Effective Transdermal Applications. *Front Bioeng Biotechnol* 2021;9:646554; doi: 10.3389/fbioe.2021.646554.
57. Dragicevic N, Atkinson J, Maibach H. Chemical Penetration Enhancers: Classification and Mode of Action. 2015; pp. 11–27; doi: 10.1007/978-3-662-47039-8_2.
58. Münch S, Wohlrab J, Neubert RHH. Dermal and transdermal delivery of pharmaceutically relevant macromolecules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2017;119:235–242; doi: 10.1016/j.ejpb.2017.06.019.

59. Klang V, Valenta C. V. Klang, C. Valenta, Lecithin-based nanoemulsions, *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 21 (2011), 55-76. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2011;21:55–76; doi: 10.1016/S1773-2247(11)50006-1.
60. Sahle FF, Metz H, Wohlrab J, et al. Lecithin-based microemulsions for targeted delivery of ceramide AP into the stratum corneum: formulation, characterizations, and in vitro release and penetration studies. *Pharm Res* 2013;30(2):538–551; doi: 10.1007/s11095-012-0899-x.
61. Singh V, Sharma H, Veerma R, et al. Topical non steroidal anti inflammatory drug (NSAIDs) microemulsions: Rationale, review and future prospective. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)* 2013;7(1); doi: 10.22377/ajp.v7i1.33.
62. Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J, et al. Application of microemulsions in dermal and transdermal drug delivery. *Skin Pharmacol Physiol* 2008;21(5):246–259; doi: 10.1159/000140228.
63. Kumar. K. Senthil, Dhachinamoorthi. D, Saravanan. R; Microemulsions as Carrier for Novel Drug Delivery: A Review; *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.*, 10 (2011) 37-45.
64. Lopez-Castellano A, Merino V. Chemical Enhancers. In: *Current Technologies To Increase The Transdermal Delivery Of Drugs.* (Juan Escobar-Chávez J, Merino V. eds.) Bentham Science Publishers 2010; pp. 23–40; doi: 10.2174/978160805191511001010023.
65. Dragicevic N, Maibach HI (eds). *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Nanocarriers.* Berlin, Heidelberg : Springer 2016; doi: 10.1007/978-3-662-47862-2.
66. Vitorino C, Sousa J, Pais A. Overcoming the skin permeation barrier: challenges and opportunities. *Curr Pharm Des* 2015;21(20):2698–2712; doi: 10.2174/1381612821666150428124053.
67. Caserta F, Brown MB, McAuley WJ. The use of heat and chemical penetration enhancers to increase the follicular delivery of erythromycin to the skin. *Eur J Pharm Sci* 2019;132:55–62; doi: 10.1016/j.ejps.2019.02.030.
68. Parhi R, Suresh P, Mondal S, et al. Novel penetration enhancers for skin applications: a review. *Curr Drug Deliv* 2012;9(2):219–230; doi: 10.2174/156720112800234585.
69. Karande P, Jain A, Mitragotri S. Discovery of transdermal penetration enhancers by high-throughput screening. *Nat Biotechnol* 2004;22(2):192–197; doi: 10.1038/nbt928.
70. Kováčik A, Kopečná M, Vávrová K. Permeation enhancers in transdermal drug delivery: benefits and limitations. *Expert Opin Drug Deliv* 2020;17(2):145–155; doi: 10.1080/17425247.2020.1713087.
71. Karande P, Mitragotri S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes* 2009;1788(11):2362–2373; doi: 10.1016/j.bbamem.2009.08.015.
72. Ng KW, Lau WM, Williams AC. Synergy Between Chemical Penetration Enhancers. In: *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Modification of the Stratum Corneum.* (Dragicevic N, Maibach HI. eds) Berlin, Heidelberg : Springer 2015; pp. 373–385; doi: 10.1007/978-3-662-47039-8_24.

73. Bozdaganyan ME, Orekhov PS. Synergistic Effect of Chemical Penetration Enhancers on Lidocaine Permeability Revealed by Coarse-Grained Molecular Dynamics Simulations. *Membranes* (Basel) 2021;11(6):410; doi: 10.3390/membranes11060410.
74. Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2012;64:128–137; doi: 10.1016/j.addr.2012.09.032.
75. Batheja P, Sheihet L, Kohn J, et al. Topical drug delivery by a polymeric nanosphere gel: Formulation optimization and in vitro and in vivo skin distribution studies. *J Control Release* 2011;149(2):159–167; doi: 10.1016/j.jconrel.2010.10.005.
76. Beastall JC, Hadgraft J, Washington C. Mechanism of action of Azone as a percutaneous penetration enhancer: Lipid bilayer fluidity and transition temperature effects. *International Journal of Pharmaceutics* 1988;43(3):207–213; doi: 10.1016/0378-5173(88)90275-X.
77. López-Castellano A, Cortell-Ivars C, López-Carballo G, et al. The influence of Span20 on stratum corneum lipids in langmuir monolayers: comparison with Azone. *Int J Pharm* 2000;203(1–2):245–253; doi: 10.1016/s0378-5173(00)00463-4.
78. Ran X, Wang J, Liu X, et al. Study on the effect of compound penetration enhancer on the permeability of Angelica's water-soluble component ferulic acid in vitro. *China Surfactant Detergent and Cosmetics* 2022;52(2):134–139.
79. Hao JS, Zheng JM, Yang WZ. Transdermal iontophoresis of insulin: effect of penetration enhancers on blood glucose level in diabetic rats. *Yao xue xue bao = Acta pharmaceutica Sinica* 1995;30(10):776–780.
80. Osborne DW, Musakhanian J. Skin Penetration and Permeation Properties of Transcutol® – Neat or Diluted Mixtures. *AAPS PharmSciTech* 2018;19(8):3512–3533; doi: 10.1208/s12249-018-1196-8.
81. Mura P, Faucci MT, Bramanti G, et al. Evaluation of transcutol as a clonazepam transdermal permeation enhancer from hydrophilic gel formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2000;9(4):365–372; doi: 10.1016/S0928-0987(99)00075-5.
82. Escobar-Chávez JJ, Quintanar-Guerrero D, Ganem-Quintanar A. In vivo skin permeation of sodium naproxen formulated in pluronic F-127 gels: effect of Azone and Transcutol. *Drug Dev Ind Pharm* 2005;31(4–5):447–454; doi: 10.1080/03639040500214662.
83. Anigbogu ANC, Williams AC, Barry BW, et al. Fourier transform raman spectroscopy of interactions between the penetration enhancer dimethyl sulfoxide and human stratum corneum. *International Journal of Pharmaceutics* 1995;125(2):265–282; doi: 10.1016/0378-5173(95)00141-5.
84. Marren K. Dimethyl sulfoxide: an effective penetration enhancer for topical administration of NSAIDs. *Phys Sportsmed* 2011;39(3):75–82; doi: 10.3810/psm.2011.09.1923.
85. Barry BW. Mode of action of penetration enhancers in human skin. *Journal of Controlled Release* 1987;6(1):85–97; doi: 10.1016/0168-3659(87)90066-6.
86. Jiang J, Wang RK. Comparing the synergistic effects of oleic acid and dimethyl sulfoxide as vehicles for optical clearing of skin tissue in vitro. *Physics in Medicine and Biology* 2004;49(23):5283–5294.

87. Mura S, Manconi M, Valenti D, et al. Transcutol containing vesicles for topical delivery of minoxidil. *J Drug Target* 2011;19(3):189–196; doi: 10.3109/1061186X.2010.483516.
88. Subedi RK, Ryoo J-P, Moon C, et al. Formulation and in vitro evaluation of transdermal drug delivery system for donepezil. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 2012;42(1):1–7; doi: 10.1007/s40005-012-0002-y.
89. Liu H, Li S, Wang Y, et al. Effect of vehicles and enhancers on the topical delivery of cyclosporin A. *International Journal of Pharmaceutics* 2006;311(1):182–186; doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.12.029.
90. Zhang J, Michniak-Kohn BB. Investigation of microemulsion and microemulsion gel formulations for dermal delivery of clotrimazole. *International Journal of Pharmaceutics* 2018;536(1):345–352; doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.041.
91. Zhu W, Yu A, Wang W, et al. Formulation design of microemulsion for dermal delivery of penciclovir. *International Journal of Pharmaceutics* 2008;360(1–2):184–190; doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.04.008.
92. Üstündağ Okur N, Çağlar E, Arpa M, et al. Preparation and evaluation of novel microemulsion-based hydrogels for dermal delivery of benzocaine. *Pharmaceutical development and technology* 2016;22:1–11; doi: 10.3109/10837450.2015.1131716.
93. Kaur A, Sharma G, Gupta V, et al. Enhanced acyclovir delivery using w/o type microemulsion: preclinical assessment of antiviral activity using murine model of zosteriform cutaneous HSV-1 infection. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* 2018;46(2):346–354; doi: 10.1080/21691401.2017.1313262.
94. Goindi S, Arora P, Kumar N, et al. Development of Novel Ionic Liquid-Based Microemulsion Formulation for Dermal Delivery of 5-Fluorouracil. *AAPS PharmSciTech* 2014;15(4):810–821; doi: 10.1208/s12249-014-0103-1.
95. Soleymani SM, Salimi A. Enhancement of dermal delivery of finasteride using microemulsion systems. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 2019;9(4):584–592; doi: 10.15171/apb.2019.067.
96. Okur ME, Ayla Ş, Yozgatlı V, et al. Evaluation of burn wound healing activity of novel fusidic acid loaded microemulsion based gel in male Wistar albino rats. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2020;28(3):338–348; doi: 10.1016/j.jsps.2020.01.015.
97. Üstündağ Okur N, Apaydın Ş, Karabay Yavaşoğlu NÜ, et al. Evaluation of skin permeation and anti-inflammatory and analgesic effects of new naproxen microemulsion formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 2011;416(1):136–144; doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.06.026.
98. Wan T, Xu T, Pan J, et al. Microemulsion based gel for topical dermal delivery of pseudolaric acid B: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics* 2015;493(1–2):111–120; doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.07.058.
99. Kumari B, Kesavan K. Effect of chitosan coating on microemulsion for effective dermal clotrimazole delivery. *Pharmaceutical Development and Technology* 2017;22(4):617–626.
100. Abdel-Hamid S, Nasr M. Optimizing the dermal accumulation of a tazarotene microemulsion using skin deposition modeling. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2015;42; doi: 10.3109/03639045.2015.1062512.

101. Špaglová M, Papadakis M, Cuchorova M, et al. Release of Tretinoin Solubilized in Microemulsion from Carbopol and Xanthan Gel: In Vitro versus Ex Vivo Permeation Study. *Polymers* 2023;15:329; doi: 10.3390/polym15020329.
102. Špaglová M, Cuchorova M, Čierna M, et al. Microemulsions as Solubilizers and Penetration Enhancers for Minoxidil Release from Gels. *Gels* 2021;7:1–17; doi: 10.3390/gels7010026.
103. Okur NÜ, Er S, Çağlar EŞ, et al. Formulation of Microemulsions for Dermal Delivery of Cephalexin. *Acta Pharm Sci n.d.*;55(4); doi: 10.23893/1307-2080.APS.05524.
104. Panapisal V, Charoensri S, Tantituvanont A. Formulation of Microemulsion Systems for Dermal Delivery of Silymarin. *AAPS PharmSciTech* 2012;13(2):389–399; doi: 10.1208/s12249-012-9762-y.
105. Scamoroscenco C, Teodorescu M, Raducan A, et al. Novel Gel Microemulsion as Topical Drug Delivery System for Curcumin in Dermatocosmetics. *Pharmaceutics* 2021;13(4):505; doi: 10.3390/pharmaceutics13040505.
106. Wu J-Y, Li Y-J, Liu T-T, et al. Microemulsions vs chitosan derivative-coated microemulsions for dermal delivery of 8-methoxypsoralen. *Int J Nanomedicine* 2019;14:2327–2340; doi: 10.2147/IJN.S191940.
107. Telò I, Favero ED, Cantù L, et al. Gel-like TPGS-Based Microemulsions for Imiquimod Dermal Delivery: Role of Mesostructure on the Uptake and Distribution into the Skin. *Mol Pharmaceutics* 2017;14(10):3281–3289; doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00348.
108. Subongkot T, Sirirak T. Development and skin penetration pathway evaluation of microemulsions for enhancing the dermal delivery of celecoxib. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2020;193:undefined-undefined; doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111103.
109. Neubert RHH, Schmalfuß U, Wolf R, et al. Microemulsions as Colloidal Vehicle Systems for Dermal Drug Delivery. Part V: Microemulsions without and with Glycolipid as Penetration Enhancer. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005;94(4):821–827; doi: 10.1002/jps.20233.
110. Bubić Pajić N, Ilić T, Nikolić I, et al. Alkyl polyglucoside-based adapalene-loaded microemulsions for targeted dermal delivery: Structure, stability and comparative biopharmaceutical characterization with a conventional dosage form. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2019;54:101245; doi: 10.1016/j.jddst.2019.101245.
111. Benigni M, Pescina S, Grimaudo MA, et al. Development of microemulsions of suitable viscosity for cyclosporine skin delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2018;545(1–2):197–205; doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.04.049.
112. Aggarwal N, Goindi S, Khurana R. Formulation, characterization and evaluation of an optimized microemulsion formulation of griseofulvin for topical application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2013;105:158–166; doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.01.004.
113. De Campos Araújo LMP, Thomazine JA, Lopez RFV. Development of microemulsions to topically deliver 5-aminolevulinic acid in photodynamic therapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010;75(1):48–55; doi: 10.1016/j.ejpb.2010.01.008.

114. Patel HK, Barot BS, Parejiya PB, et al. Topical delivery of clobetasol propionate loaded microemulsion based gel for effective treatment of vitiligo: Ex vivo permeation and skin irritation studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2013;102:86–94; doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.08.011.
115. Biruss B, Valenta C. The advantage of polymer addition to a non-ionic oil in water microemulsion for the dermal delivery of progesterone. *International Journal of Pharmaceutics* 2008;349(1):269–273; doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.003.
116. Butani D, Yewale C, Misra A. Amphotericin B topical microemulsion: Formulation, characterization and evaluation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2014;116:351–358; doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.01.014.
117. Raza K, Negi P, Takyar S, et al. Novel dithranol phospholipid microemulsion for topical application: development, characterization and percutaneous absorption studies. *Journal of Microencapsulation* 2011;28(3):190–199; doi: 10.3109/02652048.2010.546435.

Miroslava Špaglová

Pokročilé liekové formy

Mikročasticové systémy

Emulzné nosiče liečiv

Vydala Univerzita Komenského v Bratislave, 2026

Odborná korektúra: PharmDr. Mária Čuchorová, PhD.

Návrh obálky: M. Špaglová

Rozsah 70 strán, 3,9 AH, prvé vydanie,
vyšlo ako elektronická publikácia

ISBN 978-80-223-6249-8 (online)

ISBN 978-80-223-6249-8 (online)