

# Kendiliğinden Emülsifiye Olabilen İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Farmasötik Alanda Uygulamaları

Received : 18.07.2011

Revised : 24.10.2011

Accepted : 22.11.2011

**R. Neslihan Gürsoy\*0, Özge Çevik\***

## *Giriş*

Kendiliğinden emülsifiye olabilen sistemler (SEDDS) yağ, sürfaktan, yardımcı çözücü/yardımcı sürfaktan ve ilaç bileşenlerinden oluşan, su ile düşük hızda karıştırıldıklarında yağ/su mikroemülsiyonu oluşturabilen izotropik ve termodinamik açıdan dayanıklı sistemlerdir. *İn vivo* ortamda ise gastrointestinal sıvılar gibi sulu ortamlarda seyreltilmeleri sonucunda, gastrointestinal ortamın hareketinin sağladığı hafif çalkalanma ile mikroemülsiyon damlacıkları oluşmaktadır. Bu formülasyonlar damlacık boyutlarına göre iki grup altında toplanabilirler; 50 – 300 nm aralığında damlacık boyutuna sahip olan SEDDS'lere kendiliğinden nano emülsifiye olabilen sistemler (SNEDDS), 50 nm ve altında şeffaf görümlü sistemlere ise kendiliğinden mikro emülsifiye olabilen sistemler (SMEDDS) denilmektedir. Nano boyutlu damlacık büyüklüğüne sahip emülsiyonlar için literatürde submikron emülsiyonlar, nano-emülsiyonlar, miniemülsiyonlar gibi terimlerin kullanıldığı görülmektedir. Bununla beraber kısa ve öz olması, ayrıca termodinamik olarak stabil sistemler olan mikroemülsiyonlar ile kavram kargaşasını önlemek amacıyla, ortalama 50 – 300 nm aralığında damlacık boyutuna sahip, kinetik olarak stabil emülsiyonlar için nanoemülsiyon terimi tercih edilmektedir<sup>1,3</sup>. Bu sistemler, oluşturdukları küçük boyutlu damlacıklar ve gastrointestinal kanalda lipoliz

---

\* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji A.D., Ankara

0 Corresponding author: E-mail: ngursoy@hacettepe.edu.tr

sonucu oluşturdıkları karışık miseller ile geniş yüzey alanı sağlamaları, ilaç difüzyonunu artırmaları, sürfaktan varlığı nedeniyle mukozal geçirgenlikte artış sağlamaları ve içeriklerinde bulunan uzun zincirli yağlara bağlı olarak lenfatik emilimi artırmaları nedeniyle yüksek etkinlik göstermektedirler<sup>4</sup>. Yağ bazlı sistemler oldukları için suda çözünürlük sorunu olan (Class II, IV) ilaçların formüle edilmesinde kullanılmaktadırlar. Son yıllarda, suda az çözünen ilaçların yavaş ve tam olmayan çözünmeleri nedeniyle kısıtlanan emilimlerini sindirim kanalında mikroemülsiyon oluşumu ile düzenlemek için yağ bazlı formülasyonlardan olan SMEDDS'ler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır<sup>5-8</sup>. Bu formülasyonların üstünlükleri arasında etkin madde çözünürlüğünün artması ve etkin maddenin vücut içerisinde parçalanmaya karşı dayanıklılığının artması, kolay üretim ve son ürünün yumuşak jelatin kapsüller içerisinde uygulanma potansiyeli sayılabilir<sup>9</sup>. Yumuşak kapsüle dolun ile, sıvı formülasyonlara ait taşınma, saklanma ve stabilite gibi sorunların çözümü ile hasta uyuncu artmaktadır.

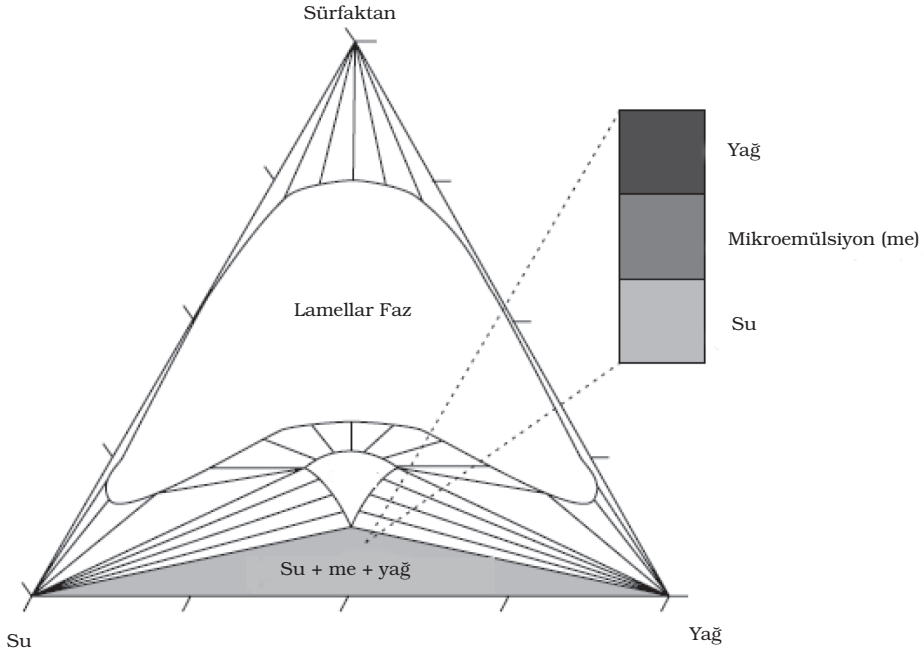
Lipitlerin ve lipofilik yardımcı maddelerin, suda az çözünen/hiç çözünmeyen ilaçların absorpsiyonunun ve oral biyoyararlanımının artırılmasında oldukça önemli ve yararlı etkileri vardır. Lipitlerin ve lipofilik yardımcı maddelerin oral verilmiş sonrasında ilacın absorpsiyonunu, biyoyararlanımını ve dağılımını etkilemelerinde 3 temel mekanizma etkilidir. Bunlar; intestinal ortamın içeriği ve özellikleri, lenfatik ilaç geçişinin katkısı ve enterosit bağımlı geçiş işlemi ile etkileşimdir<sup>10</sup>. SEDDS'ler özellikle suda çözünürlük sorunu olan veya peptit-protein yapılı ilaçların oral biyoyararlanımlarını artırma amacı ile sıkça çalışılan sistemlerdendir<sup>9,11-15</sup>.

Yağ bazlı sistemlerden olan SEDDS'ler ile formülasyon, lenfatik ilaç geçişini artırmak için kullanılan yollardan birisidir. İntestinal lenfatikler; diyetle alınan yağların, yağda çözünebilen vitaminlerin ve lipofilik ilaçların sistemik dolaşıma geçişini sağlamak için özelleşmiştir<sup>16</sup>. Bu nedenle, lenfatik sistem lipofilik ilaçların sistemik alımını artırmak için kullanılabilir, yüksek ilaç geçiş kapasitesine sahip önemli bir yoldur. Formülasyon içeriğinde uzun zincirli yağ asitlerinin kullanılması ile lipoprotein sentezinin ve buna bağlı olarak lenfatik absorpsiyonun artacağı bilinmektedir. Ayrıca ilacın lenfatik sistem tarafından alınması, hepatik ilk geçiş etkisini düşüreceği için ilacın biyoyararlanımının artmasına da yardımcı olur<sup>10</sup>.

### SEDDS'lerin Hazırlanması

SEDDS'lerin tasarımında üçgen faz diyagramlarından yararlanılır (Şekil 1). Çalışılan bölgeler içerisinde teknolojik açıdan uygun olanlar belirlenerek bu bölgelerden seçilen formülasyonlar damlacık büyüklüğü ve dağılımı, zeta potansiyel, fiziksel görünüş ve mikroskopik açılardan değerlendirilir.

Şekil 1'de klasik bir üçgen faz diyagramını ve diyagram üzerinde belirlenmiş bölgelere ait şekil görülmektedir. Üçgen faz diyagramları üzerinde emülsiyonun içerdiği yağ, su ve sürfaktan içeriklerine göre değişen mikroemülsiyon, nanoemülsiyon gibi bölgeler belirlenir. Ayrıca şekilde gri ile gösterilen bölgede faz ayrımı olduğu görülmektedir. Üçgen faz diyagramları kullanılarak iki şekilde emülsiyonlar hazırlanabilir. Diyagram üzerinde çizilen bir doğru üzerinde iki bileşenin miktarları sabit tutularak titrasyon yöntemi ile veya üçgen fazın içinde belirli bölgelerden seçilen noktalar üzerinde çalışılarak bölgeler belirlenebilir.



**Şekil 1**  
Üçgen faz diyagramı ve bölgeleri (17)

Bu tip sistemlerin tasarımı yoğun işgücü, malzeme ve zaman gerektirmektedir. Bunun nedenleri arasında; yardımcı maddelerin birden fazla ve çok çeşitli olması nedeniyle oluşan yüzlerce formülasyon, bu formülasyonların el ile hazırlanması, dinamik ışık saçılımı ve fiziksel inceleme gibi analiz yöntemlerinin düşük verimli olması, önemli bir kısmı viskoz ve yarı katı yapıda olan yardımcı maddelerin küçük miktarlarda tartımının zor olması nedeniyle küçük ölçekte üretilmemesi ve bu yüzden etkin maddelerin de düşük miktarlarda kullanılamaması sayılabilir. Bu sebeple, formülasyon seçimi amacıyla yeni teknolojik yöntemler geliştirilmektedir. Günümüzde yapılan bir çalışmada “High Throughput Screening System” (Yüksek Verimli Görüntüleme Sistemi) adı verilen bir yöntem ile uygun SEDDS formülasyonları hızlı ve etkin bir şekilde belirlenmiştir<sup>18</sup>. Bu yöntemde formülasyonlar, çok sayıda yardımcı madde kullanılarak robotik sıvı karıştırıcısıyla mikrolitre düzeyinde hazırlanmış, hızlı bir türbidite analizi ile faz stabilitesi ve mikroemülsiyon görüntüleri incelenmiş ve uygun formülasyonlar seçilmiştir. Türbidite analizinde formülasyonların bulanıklık şiddetleri ölçülmekte ve bu durum fiziksel stabilite hakkında bize bilgi vermektedir.

Lipit bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerde genel olarak kullanılan yardımcı madde çeşitleri Pouton tarafından 5 temel gruba ayrılmıştır<sup>9</sup>. Bunlar trigliseritler, gliserit karışımları, lipofilik sürfaktanlar, hidrofilik sürfaktanlar ve suda çözünebilir yardımcı çözücü/yardımcı sürfaktanlar olarak sıralanmıştır. Buna göre oluşturulan tabloda görüldüğü üzere formülasyonlar 4 grupta sınıflandırılmıştır (Tablo I). Tip I formülasyonlar; ilacın trigliserit veya gliserit karışımı içerisinde çözülmüş olarak bulunduğu formülasyonlardır. Eğer ilaç uygun miktarda yağ içerisinde çözünebilirse bu formülasyonlar biyoyoum ve basitlik açısından en uygun tip formülasyonlar olarak görülmektedir. Tip II formülasyonlar ise içeriklerinde sürfaktan bulunan fakat hidrofilik bir yardımcı çözücü/yardımcı sürfaktan içermeyen sistemlerdir. Bu sistemlerin diğer bir özelliği ise sürfaktan konsantrasyonuna bağlı olarak kendiliğinden emülsifikasyon yeteneğidir. Tip III formülasyonlar ise hidrofilik sürfaktan ve yardımcı çözücü/yardımcı sürfaktan içeren yağlı sistemlerdir. Bu sistemlerde sürfaktan oranı % 40'ın üzerine çıktığında boyutları 100 nm'den küçük uygun dağılımlar hazırlanabilmektedir. Tip III formülasyonlar, formülasyonların hidrofilik madde içeriğine göre 2 gruba ayrılmış ve Tip IIIB formülasyonlar daha hidrofilik formülasyonlar olarak tanımlanmışlardır<sup>9</sup>. Formülasyonlarda su ile dilüsyonun önemi artan sürfaktan konsantrasyonuna

**TABLO I**  
Lipid bazlı formülasyonları sınıflandırma sistemi (9)

İçerik (%) ve Özellikleri	Tip I	Tip II	Tip IIIA	Tip IIIB
Trigliserit veya gliserit karışımları	100	40 – 80	40 – 80	<20
Sümfaktanlar	-	20 – 60 HLB<12	20 – 40 HLB>11	20 – 50 HLB>11
Hidrofilik yardımcı çözücüler/ yardımcı sümfaktan	-	-	0 – 40	20 – 50
Partikül büyüklüğü dağılımı (nm)	Kaba Dağılım	100 – 250	100 – 250	50 – 100
Su ile dilüsyonun önemi	Önemi sınırlı	Çözücü kapasitesi etkisiz	Çözücü kapasitesinde biraz azalma	Belirgin faz değişimi ve çözücü kapasitesinde önemli azalma
Yağların sindirimini önemi	Çok önemli	Çok önemli değil fakat oluşabilir	Çok önemli değil fakat inhibe edilebilir	Gerekli değil ve oluşma eğiliminde değil

bağlı olarak artarken, yağların sindirimini önemi ise formülasyon tipinin yağ içeriğine göre değişmektedir. Yağ içeriği artan formülasyonlarda yağların sindirimi maddenin salımı ve emilimi açısından önemlidir. Yağların sindirimi nedeni ile formülasyon yapısında olacak değişiklikler etkin maddenin erken salınmasına veya erken açığa çıkarak istenilen bölgeden emilememesi gibi sorunlara yol açacaktır.

Bu sistemler, maddelerin belli oranlarda, belirli sıcaklıklarda karışımları sonucu oluşurlar. Bu tip sistemler için özel yardımcı maddeler kullanılmaktadır. Firmaların çeşitli piyasa isimleri ile çıkardıkları yağlardan bazıları; Capmul MCM® (Gliseril monokaprilokapat)<sup>19</sup>, Labrafil M1944CS® (Oleil polioksilgliserit)<sup>20</sup>, Labrafil M2125CS® (Linoleil polioksilgliserit)<sup>20</sup>, Maisine 35-1™ (Gliseril monolinoleat)<sup>21</sup>, Myvacet 9-45® (İki -OH grubundan asetile edilmiş monogliserit)<sup>22</sup>, Peceol™ (Gliseril monooleat)<sup>23</sup> olup, HLB değerleri 3 – 5 arasında değişmektedir. Sümfaktanlar arasında ise; Tween 80® (Polioksietilen 20 Oleat)<sup>19</sup>, Gelucire 44/14®

(Lauroil polioksilgliserit)<sup>24</sup>, Labrasol® (Kaprilokaproil polioksilgliserit)<sup>25,26</sup>, Cremophor EL® (Polioksietilengliseroiltrisinoleat 35), Cremophor RH 40 (olioksietilengliseroiltrisinoleat)<sup>13,19</sup> sayılabilir. Sürfaktanların HLB değerleri 12 – 16 arasında değişmektedir.

Lipid bazlı yardımcı maddelerin öncelikli kullanım alanları çözünürlüğün artırılarak biyoyararlanımın artırılması, lenfatik hedeflendirme ve enterosit bağımlı geçişin ayarlanmasıdır<sup>27</sup>. Bağırsaklardan yağların emilimi, yağların pankreatik enzimlerle parçalanmasını takiben çeşitli safra tuzları ile misel oluşturmaları yolu ile olur. İlaçların lipid bazlı sistemler ile vücuda verilmesini takiben bu yolla ilaçların da enterosit bağımlı geçişi sağlanabilir. Yağ olarak değişik doygunluk derecelerine sahip uzun ve orta zincirli trigliseritler, soya yağı<sup>8</sup>, mısır yağı<sup>28</sup>, zeytin yağı<sup>29</sup>, DL-alfa tokoferol (Vitamin E)<sup>30</sup>, etil oleat<sup>31</sup> gibi çeşitli yağlar kullanılmaktadır. Doğal yağlara nazaran doymuş veya hidrolize edilmiş yarı sentetik türevler daha iyi çözünürlük göstermeleri açısından tercih edilmektedir<sup>4</sup>.

Sürfaktan olarak yüksek HLB değerine sahip yarı katı veya sıvı sürfaktanlar kullanılmaktadır. SEDDS'lerde sürfaktan oranı genel olarak % 30 – 60 arasında değişmektedir<sup>4</sup>. Sürfaktan oranının yüksek olması nedeniyle sürfaktanın güvenilirliği büyük önem taşımaktadır. Doğal sürfaktanlar bu açıdan daha uygun olmalarına rağmen, emülsifikasyon kapasitesi açısından sentetik sürfaktanlar daha fazla üstünlük sağlamaktadırlar. Ayrıca kullanılan sürfaktanın yükü de önemli bir faktördür. Bu açıdan da iyonik olmayan sürfaktanlar toksisite yönünden tercih edilmektedirler. Günümüzde oral kullanımı onaylanmış birçok sentetik sürfaktan bulunmaktadır.

Yardımcı çözücü/yardımcı sürfaktan olarak etanol, propilen glikol<sup>19</sup> gibi organik solvanlar, gliserol ve poli etilen glikol türevleri<sup>8</sup>, poligliseril 6-dioleat (Plurol Oleique®)<sup>32</sup>, oral veriliş için uygun bazı yardımcı çözücü/yardımcı sürfaktanlara örnek olarak verilebilir. Öte yandan, alkol türevleri gibi uçucu maddelerin, SEDDS'lerin içine konulduğu jelatin kapsül-lerden buharlaşması ile ilacın çökmesi söz konusu olabilir<sup>4</sup>.

### Emülsifikasyon Mekanizması

Kendiliğinden emülsifikasyon dışarıdan enerji desteği olmadan, birbirini ile karışmayan iki sıvının temas halinde emülsiyon oluşturması esasına dayanan süreçtir. Bu süreç ancak belirli koşullar altında

gerçekleşirken bazı durumlarda nano boyutlu damlacıkların oluşumu ile sonuçlanmaktadır<sup>33</sup>.

Kendiliğinden emülsifikasyon ilk defa 1878 yılında Johannes Gad tarafından ortaya atılmıştır<sup>34</sup>. Uzun süre önce ortaya çıkmış olmasına rağmen mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Kendiliğinden emülsifikasyon mekanizmaları üzerine çeşitli görüşler mevcuttur. Bunlardan bazıları yüzeylerarası türbülans, negatif yüzeylerarası gerilim, difüzyon ve bükülme teorileridir<sup>35</sup>. Yüzeylerarası türbülans teorisinde, sürfaktan moleküllerinin yüzeyde ya da yüzeye yakın bölgelerdeki tekdüze olmayan dağılımlarına bağlı olarak yüzeylerarasındaki gerilimdeki azalma nedeniyle stabilite bozulur ve damla oluşumu gözlenir. Negatif yüzeylerarası gerilim teorisinde ise sürfaktan veya yardımcı sürfaktan moleküllerinin arayüzeyde tutunması nedeniyle yüzeylerarası gerilim oldukça azalır (<1 nm/m) ve sonrasında bir anlığına sıfırın altına düşer. Bu sebeple arayüzey artar ve herhangi bir dalgalanma arayüzeyi bozabilir. Bahsedilen iki teoride de mekanik bir dayanıksızlık durumu mevcuttur. Difüzyon ve bükülme teorisinde ise emülsifikasyon kimyasal bir temele dayanır ve oldukça yüksek yüzey geriliminde bile gerçekleşebilir. Bu teoride iki fazda da çözülebilen bir yardımcı sürfaktan varlığı ile bir fazın diğerine difüzyonu gerçekleşir. Bu durumda yardımcı sürfaktanı daha fazla çözen faz difüze olan faza doymun hale gelir. Kendiliğinden emülsifikasyon performansı damlacık büyüklüğü açısından incelendiğinde, düşük damlacık büyüklüklerinde daha etkin emülsifikasyon görülmüştür. Sistemin kendiliğinden emülsifikasyon yeteneği yağ ve sürfaktanın cinsine bağlıdır. Araştırmacılar emülsifikasyon etkinliğinin sürfaktan konsantrasyonu, yağ/sürfaktan oranı, emülsiyonun polaritesi, damlacık büyüklüğü ve yükü gibi formülasyon parametrelerine bağlı olduğunu düşünmektedirler<sup>36</sup>. Reiss'e göre; sistemin entropisi dispersiyonun yüzey alanını artırma yönünde değiştiği anda kendiliğinden emülsifikasyon gerçekleşmektedir<sup>37</sup>. Ayrıca kendiliğinden emülsifikasyonun gerçekleştiği sistemlerde yüzey ayrımına (surface shearing) karşı direnç olmamalı ve sistemin serbest enerji ihtiyacı düşük olmalıdır<sup>28,38</sup>.

Sürfaktan konsantrasyonu ve yapısı da emülsiyon damlacıklarının oluşumu ve büyüklüklerini etkileyen diğer bir etkidir. Henry ve ark. yaptıkları bir çalışmada, sürfaktan yapısı ve sürfaktan konsantrasyonunun damlacıkların ayrılması ve birleşmesi üzerine etkisini incelemişlerdir<sup>39</sup>. Yüksek basınçlı homojenizatörde hazırlanan dekan/su nanoemülsiyonları

üzerinde yapılan bu çalışmada, incelenen 6 sürfaktandan herbiri için sürfaktan konsantrasyonu arttıkça damlacık büyüklüğü azalmıştır. Sürfaktanlar arasında kullanılan 3 sükroz monoesteri birbirlerine yakın damlacık boyutu gösterirken, Tween® 20, Tween® 80 ve Brij® 96'v'de daha farklı damlacık boyutları elde edilmiştir.

### Karakterizasyon

SEDDS'lerde öncelikli olarak fiziksel incelemeler yapılır. Türbidi-metrik yöntemler kullanılarak sistemin dengeye ulaşma hızı ve tekrarlanabilirliği saptanabilir<sup>19</sup>. 50 nm civarında damlacık büyüklüğüne sahip SMEDDS'ler berrak görünüme sahipken damlacık büyüklüğü arttıkça bulanıklık artmaktadır. Ayrıca seyreltme faktörü formülasyonun fiziksel görünüşünde değişikliklere neden olabilir. Formülasyonlar berrak görünümde iken, seyreltme arttıkça bulanık görünümünden faz ayırımına kadar değişen görünüme sahip olabilirler<sup>40,22</sup>.

Formülasyonların morfolojik açıdan görüntülenmesinde geçirmeli elektron mikroskobu (Transmission Electron Microscope, TEM) kullanılabilir<sup>12,21,41</sup>. Wasan ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ise atomik güç mikroskobu (Atomic Force Microscopy, AFM) formülasyon stabilitesinin ve nanoboyutta faz ayırımının gözlenmesi için kullanılmıştır<sup>42</sup>.

Diğer önemli bir faktör ise damlacık büyüklüğü ve dağılımıdır. Damlacık büyüklüğü ve dağılımı ilaç emilimini etkileyen bir faktördür. Küçük damlacık büyüklüğüne sahip sistemler daha geniş yüzey alanı sağlama-ları nedeni ile ilaç absorpsiyonunda da artış sağlarlar<sup>43</sup>. Damlacık büyüklüğünün ölçülmesinde kullanılan en yaygın yöntemlerden biri foton ko-relasyon spektroskopisi (Photon Correlation Spectroscopy, PCS)'dir<sup>11,26</sup>. Quasi-elastik ışık saçılımı (Quasi-Elastic Light Scattering, QELS) veya dinamik ışık saçılımı (Dynamic Light Scattering, DLS) olarak da bilinen bu yöntem, kolloidal partiküllerin sıvı içerisindeki rastgele hareketleri yani "Brown Hareketleri" yardımı ile partikül/damlacık büyüklüğünün ölçümü esasına dayanır. Bu ölçümlerde sıvı içinde difüze olan partikül/damlacıklardan yansıyan lazer ışığının yoğunluğundaki değişim parti-kül/damlacıkların büyüklükleri hakkında bilgi verir.

Damlacıklara ait diğer bir özellik ise damlacıkların yüküdür. Zeta potansiyel değerleri formülasyonda kullanılan sürfaktan ve yağların yüküne bağlıdır. Damlacık yükü ilaç yüklemeye ve stabilitede etkili olmaktadır.



Zeta potansiyelin yani damlacıklar arası itici kuvvetlerin artması damlacıkların birleşmesini engelleyerek daha stabil emülsiyon oluşumunu sağlarken, düşük zeta potansiyeye sahip formülasyonlarda faz ayrımı görülmektedir<sup>40</sup>.

SEDDS formülasyonlarında, yüksek sürfaktan konsantrasyonları nedeniyle su ile seyreltilmelerini takiben liyotropik sıvı kristal yapılar da (lamellar, hekzagonal, kübik) oluşabilir. Su ile seyreltme oranına bağlı olarak sıvı kristal fazların incelenmesi ve bunun ilaç salımı ve çözünürlüğüne etkisi küçük açılı x-ışını saçılımı (Small-Angle X-ray Scattering, SAXS) ile incelenmiştir<sup>44</sup>. Bu tip sistemlerden salım üzerine etkili faktörlerden bazıları sıvı kristal fazın tipi, şişme ve ilaç yükleme kapasitesi, ilaçlar arasındaki elektrostatik etkileşimler ve lipit çift tabakalarıdır<sup>45</sup>.

### Katı SEDDS

Sıvı formülasyonlar olarak hazırlanan SEDDS'lerin, sonsuz fiziksel dayanıklılığa sahip sistemler olmalarının yanında taşıma kolaylığı sağlanması ve mikrobiyolojik dayanıklılıklarının artırılması amacıyla katı dozaj formu şekline getirilmeleri için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu durumda yüksek dayanıklılık, tekrarlanabilirlik ve hasta uyuncunun artması gibi üstünlükler sağlanabilmektedir.

Kapsüle dolun teknolojisi, sıvı veya yarı katı sistemlerin enkapsüle edilerek oral yolla uygulanmasında kullanılan en kolay ve yaygın teknolojidir. Fakat yüksek maliyet ve kapsül deformasyonu gibi sakıncaları bulunmaktadır. Bu teknikte dikkat edilmesi gereken noktalardan en önemlisi; yardımcı maddelerin kapsül materyali ile geçimli olmasıdır. Diğer bir önemli parametre ise dolun sıcaklığıdır. Yarı katı veya katı yağ bazlı yardımcı maddelerin kullanıldığı durumlarda dolunun yapılacağı kapsüller de formülasyonun eridiği sıcaklığa ısıtılmalı, etkin maddenin disperse olduğu durumlarda faz ayrımı ve çökme olmayacak şekilde çalkalama altında dolun yapılmalıdır<sup>46</sup>.

SEDDS'lerin, sıvı halde sert ve yumuşak kapsüllere doldurulmasının yanında çeşitli yöntemlerle pellet veya toz haline getirildiği görülmektedir<sup>47</sup>. Sıvı veya yarı katı sistemleri katı dozaj formuna dönüştürme tekniklerinden bazıları püskürterek kurutma<sup>48</sup>, katı taşıyıcılara adsorpsiyon<sup>49</sup>, yağ granülasyon<sup>50</sup> ve yağ ekstrüzyon<sup>51</sup>'dur.

SEDDS'lere uygulanan katılaştırma yöntemlerinden biri olan püskürterek kurutma tekniği, katı taşıyıcı içeren sıvı formülasyonun püskürtücüden geçirilerek atomize damlalar haline getirilmesi, kurutma odasına gönderilerek kontrollü sıcaklık ve hava akımında formülasyon içindeki suyun uzaklaştırılması ve kuru partiküllerin oluşması esasına dayanmaktadır<sup>52</sup>. Bu partiküller tablet halinde veya kapsüllere doldurularak da formüle edilebilmektedir. Püskürterek kurutma tekniği ile yapılan bir çalışmada Labrasol, Cremophor, Etil Oleat ve Nimodipin'den oluşan sıvı sistem ve katı taşıyıcı olarak dekstran kullanılmıştır<sup>53</sup>. Konvansiyonel tablet ile karşılaştırıldığında sıvı SMEDDS'in 2.6, katı SMEDDS'in ise 6.6 kat daha fazla oral biyoyararlanım gösterdiği bulunmuştur.

Katı taşıyıcı üzerine adsorpsiyon tekniği ile de serbest akışlı toz eldesi mümkündür. Bu basit teknik ise katı adsorban üzerine eklenen sıvı formülasyonun karıştırılması esasına dayanır. Bu teknikte tekdüze içeriğe sahip toz eldesi ve yüksek verimle adsorpsiyon (% 70'in üstünde) sağlanabilmektedir<sup>54</sup>. Katı taşıyıcı olarak silika ve silikatlar<sup>55</sup>, magnezyum trisilikat, magnezyum hidroksit, talk, krospovidon, çapraz bağlı sodyum karboksi metil selüloz ve çapraz bağlı polimetil metakrilat kullanılabilir<sup>56</sup>. Wang ve ark. ektrüzyon/sferonizasyon tekniği kullanarak nitrendipin içeren katı SEDDS formülasyonları hazırlamışlar, *in vitro* salım ve *in vivo* biyoyararlanımı değerlendirmişlerdir<sup>57</sup>. Katı adsorban olarak silikon dioksit ve krospovidon kullanılan bu çalışmada tekdüze büyüklükte pelletler elde edilmiştir. Pellet, sıvı SEDDS ve konvansiyonel tabletler üzerinde yapılan oral biyoyararlanım çalışmasında sıvı ve pellet SEDDS'ler arasında fark bulunmazken, tablet ve pellet karşılaştırıldığında pelletlerde 1.6 kat daha fazla biyoyararlanım elde edilmiştir.

Bu tekniklerin yanında; kendiliğinden emülsifiye olabilen katı dispersiyonlar<sup>58</sup>, boncuklar<sup>59</sup>, mikroküreler<sup>60</sup> ve nanopartiküller<sup>61,62</sup> gibi kontrollü salım yapabilen yeni ilaç taşıyıcı sistemler de çalışılan katı dozaj formlarındandır. Ayrıca yağ bazlı formülasyonların gastrointestinal emilimi artırmasının yanısıra rektal/vajinal emilimi de artırması düşüncesi ile kendiliğinden emülsifiye olabilen supozituarlar da hazırlanmıştır<sup>63</sup>. Diğer bir yaklaşım ise beyin tümörlerinde kullanılan ve kısa yarılanma ömrüne sahip BCNU etkin maddesinin SEDDS formülasyonunun, PLGA implantları ile beraber hazırlanmasıdır<sup>64</sup>. Bu şekilde etkin madde *in vitro* yarılanma ömrünün 45 dakikadan 130 dakikaya çıkarıldığı görülmüştür.

### SEDDS'ler üzerine yapılan güncel çalışmalar

SEDDS'ler ile yapılan çalışmalarda antihipertansif, analjezik-antienflamatuvar, antiviral, antikanser, antiepileptik, bakteriostatik etkili çeşitli etkin maddeler kullanılmıştır<sup>5-8,19,25,40</sup>. SEDDS'ler kullanılarak yapılan çalışmalarda kullanılan ilaçlara örnek olarak kandesartan<sup>40</sup>, valsartan<sup>5</sup>, daidzein<sup>6</sup>, paklitaksel<sup>7</sup>, karbamazepin<sup>8</sup>, fenitoin<sup>25</sup> ve lasidipin<sup>19</sup> verilebilir.

Tablo II'den de görüleceği gibi değişik ticari isimlerle piyasada bulunan yağ, sürfaktan ve yardımcı çözücü/sürfaktanların kombinasyonları ile hazırlanan bu formülasyonlarla birçok etkin maddenin biyoyararlanım, çözünürlük ve emiliminde artış sağlanmıştır.

Nekkanti ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada kandesartan sileksetil kullanılarak SMEDDS formülasyonları hazırlanmış ve bunlar sert jelatin kapsüllere doldurularak analiz edilmiştir<sup>40</sup>. Sonuçta SMEDDS formülasyonlarının suda az çözünen etkin maddenin çözünürlük ve dissolüsyonunu artırdığı ve buna bağlı olarak terapötik etkinliği de artırabileceği gösterilmiştir. Dixit ve ark., tavşanlar üzerinde yaptıkları oral biyoyararlanım çalışmalarında, hazırladıkları SMEDDS formülasyonları ile piyasadaki kapsül formülasyonuna göre valsartan emiliminde 1,78 kat artış gözlemişlerdir<sup>5</sup>.

Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada karvedilol içeren SEDDS'in ozmotik tablet şekline getirilmesiyle hem biyoyararlanımda artış, hem de etkin maddenin plazma konsantrasyonunun sabit tutulması amaçlanmıştır<sup>65</sup>. Yapılan çalışmalarda bağıl biyoyararlanım % 156,78 bulunurken kan konsantrasyonunun normal piyasa tabletine göre daha uzun süre sabit kaldığı gösterilmiştir.

SEDDS ile peptit/protein yapısındaki ilaçların formüle edilmesine ait literatürde çalışmalar bulunmaktadır<sup>12,15,66,67</sup>. Ayrıca bu konuda patentler alındığı görülmektedir<sup>68,69</sup>. Proteinlerin makromoleküler olması nedeniyle geçirgenliklerinin düşük olması, ayrıca gastrointestinal kanalda enzimler varlığında kısa sürede parçalanmaları ve düşük absorpsiyon göstermeleri oral kullanımlarını kısıtlamaktadır. Mikroemülsiyon damlacıkları içerisine hapsedilen bu yapıdaki ilaçların ortam koşullarından korunabilmesi ve lipidik bir yapı içinde hücre membranlarından daha kolay geçebilmesi amaçlanmaktadır. Rao ve ark. model protein olarak floresan işaretli  $\beta$ -laktamaz kullanmış ve katı dispersiyon tekniği ile etkin

TABLO II.  
SEDD'S'lerle ilgili literatür çalışmaları

Yağ Fazı	Sürfaktan	Yardımcı sürfaktan/çözücü	Çalışmanın Amacı	Referans
Labrafil® Capmul®	Cremophor® Tween® 80	Transcutol®	Lasidipin etkin maddesine ait biyoyararlanımın artışı amaçlanmaktadır. Yapılan <i>in vitro</i> salım çalışmalarında ilaç salımının arttığı görülmüştür.	18
Labrafil® M1944 Labrafil® M2125 Labrafac® CC	Labrasol® Labrafac® PG	Transcutol® Propilen Glikol PEG 200	Ksibornol etkin maddesine ait uygun sıvı spreyl formülasyonu geliştirilmesi amaçlanmıştır.	19
Maisine® 35-1 Caproyl® 90	Cremophor® RH40	Propilen Glikol	Aynı koşullar altında tamoksifen sitrat salım hızında, madde süspansiyonuna göre SNEDDS formülasyonlarında önemli ölçüde artış görülmüştür.	20
Myvacet® 9-45 Captex-200®	Labrafac®CM-10 Labrasol®	Lauroglikol	SEDDS formülasyonları ile CoQ10 biyoyararlanımı iki kat artırmıştır.	21
Peccol®	Gelucire® 44/14		Hızlı kendiliğinden emülsifikasyon özelliğine ve lenfatik ilaç taşınımını artıran sahip yarı katı formülasyon ile ontözolastın yüksek konsantrasyonda çözünürlüğünün artırılması amaçlanmıştır.	22
Lauroglycol®FCC Labrafac® CC	Labrasol®	Plurol Oleique® Transcutol®	Yapılan <i>in vivo</i> çalışmada piyasa preparatına (Dilantin®) göre fenitoinin oral emiliminde belirgin bir artış sağlanmıştır.	24
Mygliol 812®	Labrasol®	Plurol Oleique®	Sınıf 4 bir madde olan furosemidin kendiliğinden emülsifiye olabilen bir çekirdeğe sahip Ca-pektinat mikrokapsüllerle formüle edilmesi amaçlanmıştır.	31

Tablo II'nin devamı

Miglyol 812®	Cremophor EL® Tween® 80	Labrasol®	Kandesartan sileksetil içeren ve sert jelatin kapsüllere doldurulmak üzere tasarlanmış SMEDDS formülasyonlarının geliştirilmesi ve karakterizasyonu amaçlanmıştır.	39
Labrasol®	Capryol 90®	Labrafil® M 1944 CS	Suda çözünürlüğü düşük olan deksibuprofenin oral biyoyararlanımının artırılması amacı ile katı taşıyıcı Aerosil 200® kullanılarak, püskürterek kurutma tekniği ile katı SEDDS formülasyonları hazırlanması amaçlanmıştır.	74
Labrafac® Oleik Asit	Cremophor EL®	Transcutol®	Vinposefin etkin maddesinin SMEDDS formülasyonları hazırlanmış, çözünürlüğünü, çözünme hızını ve biyoyararlanımının artırılması amaçlanmıştır.	75

maddeyi SNEDDS formülasyonları içine yüklemişlerdir. 4 °C'de 12 hafta boyunca yapılan stabilite çalışmalarında enzim aktivitesinde yalnızca % 10'luk bir düşüş gözlenmiştir<sup>13</sup>. Diğer bir çalışmada antikanser etkili ve meme kanserine ait lenf damarlarına spesifik Lyp-1 peptidinin yağ bazlı ilaç taşıyıcı sistemlerin içine hapsedilmesi amaçlanmış ve bu amaçla SMEDDS formülasyonları tasarlanmıştır<sup>15</sup>. Ayrıca organ transplantasyonunda immün baskılayıcı olarak kullanılan ve suda çok az çözünürlüğe sahip siklik peptit yapısındaki siklosporin A'nın artırılmış oral biyoyararlanım sağlayan mikroemülsiyon formülasyonu Sandimmune®, yumuşak jelatin kapsül ve oral çözelti olarak piyasada bulunmaktadır. Sandimmune® oral çözeltisi içinde siklosporin A zeytin yağı içinde çözünmüştür; formülasyonda ayrıca kosolvan olarak alkol ve sürfaktan olarak Labrafil M 1944 CS bulunmaktadır. Piyasada bulunan diğer SEDDS preparatlarına bakıldığında peptit yapıda olmayan antiviral ajanlar görülmektedir. Ritonavir içeren Norvir® ve sakinavir içeren Fortovase® bunlara örnek olarak verilebilir.

SEDDS'lerin potansiyel lenfotropik ilaç taşıyıcı sistemler olarak incelenmesi konusunda da çalışmalar yapılmaktadır<sup>70,71</sup>. Lenfatik geçiş, biyoyararlanımın artırılmasında etkili bir mekanizma olarak görülmektedir<sup>72,73</sup>. Bu konuda yapılan bir çalışmada; ontazolast etkin maddesi çeşitli lipit bazlı sistemler ile formüle edilmiş ve formülasyonların ontazolasta ait oral biyoyararlanım ve lenfatik geçişe etkisi incelenmiştir. Soya yağı ile hazırlanan yağ/su emülsiyonu, Gelucire 44/14 ve Peceol içeren 2 farklı SEDDS formülasyonu ve etkin maddenin Peceol'deki çözeltisinin incelenmesi sonucunda, tüm formülasyonların ontazolasta ait biyoyararlanımı kontrol süspansiyonuna göre artırdığı, SEDDS formülasyonunun ise daha hızlı bir absorpsiyon gösterdiği görülmüştür. Bu sonuçlar ışığında SEDDS'lerin ilaç emilimi sırasında enterositlerde yüksek ilaç konsantrasyonu sağlayabileceği ve lenfatik geçişi konsantrasyona bağlı olarak artırabileceği düşünülmektedir<sup>22</sup>.

### *Tartışma*

SEDDS'ler kolay hazırlanmaları ve düşük damlacık boyutuna sahip olmaları gibi özellikleri nedeniyle ümit vaadeden ve üzerinde çok sayıda araştırma yapılan ilaç taşıyıcı sistemlerdendir. Çeşitli farmakolojik etkilere sahip ve özellikle suda çözünürlük problemi olan etkin maddeler

için çözünürlük sorununu azaltma ve biyoyararlanımı artırma amacıyla SEDDS formülasyonları kullanılarak yapılan birçok çalışmada olumlu sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Yine oral biyoyararlanım ve stabilite sorunu olan peptit/protein yapısındaki ilaçların formüle edilmesi için bu tip yağ bazlı sistemlerin araştırıldığı görülmektedir. Bu tarz sıvı veya yarı katı sistemlerin oral kullanımı ve stabilite sorunlarını azaltmak açısından kapsül, katı toz, pellet ve nanopartikül haline getirilmesi son yıllarda üzerinde çalışılan konulardandır. SEDDS formülasyonları ile yapılan çalışmalarda, özellikle suda çözünürlüğü az olan ilaçlara ait konvansiyonel tabletlerle karşılaştırıldığında oldukça iyi sonuçlar elde edilmiştir. SEDDS'lerin yağ bazlı sistemler olmaları nedeniyle lenfatik sistemden emilmeleri ve böylece etkin maddenin ilk geçiş etkisinden kurtularak aktivite kaybı yaşamadan hedef bölgelere ulaşabilecek olması da bu sistemler için önemli bir üstünlüktür.

Tüm bu sayılan özelliklerden dolayı SEDDS'ler gelecek araştırmalara konu olabilecek, üzerinde yapılan çalışmaların yoğunlaştığı, birçok ilacın piyasaya kazandırılması veya daha etkin bir şekilde kullanılabilmesi için ümit vaadeden sistemlerdendir.

### *Summary*

#### **Self - Emulsifying Drug Delivery Systems and their Pharmaceutical Applications**

Self emulsifying drug delivery systems (SEDDS) are isotropic mixtures which contain surfactant, oil and cosolvents and they are used for drug delivery, enhanced bioavailability of poorly soluble drugs and lymphatic drug targeting. SEDDS are prepared using ternary phase diagrams and high throughput screening systems with specific ratios of excipients. Various poorly soluble drugs which have different pharmacological activities and peptide/protein drugs can be entrapped in SEDDS. By this way, drugs which have solubility or stability problems can be formulated with SEDDS and oral route could be possible for administration. Sandimmune Neoral® (Cyclosporine A), Norvir® (Ritonavir) and Fortovase® (Saquinavir) are products on the pharmaceutical market which are formulated with SEDDS formulations and have improved oral bioavailability. Liquid SEDDS formulations can be filled into hard or soft gelatine capsules and solid SEDDS can be prepared by spray drying which have more

microbiological stability. Because of increased interest in SEDDS, new drug compounds can be formulated and marketed or they can be used more efficiently like lower dose, enhanced stability or oral administration.

*Keywords:* Self emulsifying drug delivery systems (SEDDS), solubility, bioavailability, oral administration, liquid and solid SEDDS.

### Özet

İçeriğinde yağ, sürfaktan ve yardımcı çözücü/yardımcı sürfaktan bulunan izotropik sistemler olan SEDDS'ler (Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, SEDDS) ilaç taşınımı, suda az çözünen ilaçların biyoyararlanımlarının artırılması ve lenfatik hedeflendirme gibi amaçlarla kullanılmaktadır. SEDDS'ler üçgen faz diyagramları ve yüksek verimli görüntüleme sistemleri yardımı ile özgün bileşimlerde hazırlanmaktadır. Çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip düşük çözünürlükte ilaçlar ve peptit/protein yapıllı maddeler SEDDS'ler içine hapsedilebilmektedir. Bu yolla oral yolla verilmesi sorunlu olan maddelerin oral kullanımı mümkün olabilmektedir. SEDDS'ler ile formüle edilen ve oral biyoyararlanımı artırılan ilaçlardan olan Sandimmune Neoral® (Siklosporin A), Norvir® (Ritonavir) ve Fortovase® (Saquinavir) günümüzde piyasada bulunmaktadır. Sıvı SEDDS formülasyonlarının sert veya yumuşak jelatin kapsüllere doldurulması ve püskürterek kurutma ile katı SEDDS'lerin hazırlanması sonucu daha yüksek mikrobiyolojik dayanıklılığa sahip formülasyonlar hazırlanmaktadır. SEDDS'lere olan ilginin artması ile birçok ilacın piyasaya kazandırılması veya daha etkin bir şekilde (düşük doz, oral kullanımın sağlanması vb.) kullanılabilmesi mümkün olabilecektir.

*Anahtar Kelimeler:* Kendiliğinden emülsifiye olabilen ilaç taşıyıcı sistemler (SEDDS), çözünürlük, biyoyararlanım, oral uygulama, sıvı ve katı SEDDS.

### KAYNAKLAR

1. Bouchemal, K., Briançon, S., Perrier, E., Fessi, H.: Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimisation, Int J Pharm, 280, 241, (2004).
2. Solans, C., Izquierdo, P., Nolla, J., Azemar, N., Garcia-Celma, M.J.: Nano-emulsions, Curr Opin Colloid In, 10, 102, (2005).
3. Tadros, T., Izquierdo, P., Esquena, J., Solans, C.: Formation and stability of nano-emulsions, Adv Colloid Interfac, 108 -109, 303, (2004).



4. Gursoy, R.N., Benita, S.: Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs, *Biomed Pharmacother*, 58, 173, (2004).
5. Dixit, A.R., Rajput, S.J., Patel, S.G.: Preparation and bioavailability assessment of SMEDDS containing valsartan, *AAPS PharmSciTech*, 11, 314, (2010).
6. Shen, Q., Li, X., Yuan, D., Jia, W.: Enhanced oral bioavailability of daidzein by self-microemulsifying drug delivery system, *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 58, 639, (2010).
7. Gursoy, N., Garrigue, J.S., Razafindratsita, A., Lambert, G., Benita, S.: Excipient effects on in vitro cytotoxicity of a novel paclitaxel self-emulsifying drug delivery system, *J Pharm Sci*, 92, 2411, (2003).
8. Zhang, N., Zhang, W., Jin, Y., Quan, D.Q.: Studies on preparation of carbamazepine (CBZ) supersaturable self-microemulsifying (S-SMEDDS) formulation and relative bioavailability in beagle dogs, *Pharm Dev Technol*, 30, 1, (2010).
9. Pouton, C.W.: Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-microemulsifying' drug delivery systems, *Eur J Pharm Sci*, 11, 93, (2000).
10. Porter, C.J.H., Trevaskis, N.L., Charman, W.N.: Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs, *Nat Rev Drug Discov*, 6, 231, (2007).
11. Barakat, N.S.: Enhanced oral bioavailability of etodolac by self-emulsifying systems: in-vitro and in-vivo evaluation, *J Pharm Pharmacol*, 62, 173, (2010).
12. Cheng, M.B., Wang, J.C., Li, Y.H., Liu, X.Y., Zhang, X., Chen, D.W., Zhou, S.F., Zhang, Q.: Characterization of water-in-oil microemulsion for oral delivery of earthworm fibrinolytic enzyme, *J Control Release*, 129, 41, (2008).
13. Rao, S.P.V.R., Shao, J.: Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of protein drugs I. Formulation development, *Int J Pharm*, 362, 2, (2008).
14. Kohli, K., Chopra, S., Dhar, D., Arora, S., Khar, R.K.: Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability, *Drug Discov Today*, 15, 958, (2010).
15. [http://www.aapsj.org/abstracts/AM\\_2010/W5282.pdf](http://www.aapsj.org/abstracts/AM_2010/W5282.pdf).
16. Porter, C.J.H., Charman, W.N.: Uptake of drugs into the intestinal lymphatics after oral administration, *Adv Drug Deliver Rev*, 25, 71, (1997).
17. Kabalnov, A., Lindman, B., Olsson, U., Piculell, L., Thuresson, K., Wennerström, H.: Microemulsions in amphiphilic and polymer-surfactant systems, *Colloid Polym Sci*, 274, 297, (1996).
18. Sakai, K., Yoshimori, T., Obata, K., Maeda, H.: Design of self-microemulsifying drug delivery systems using a high-throughput formulation screening system, *Drug Dev Ind Pharm*, 36, 1245 (2010).
19. Basalious, E.B., Shawky, N., Badr-Eldin, S.M.: SNEDDS containing bioenhancers for improvement of dissolution and oral absorption of lacidipine. I: development and optimization, *Int J Pharm*, 391, 203, (2010).
20. Cirri, M., Mura, P., Mora, P.C.: Liquid spray formulations of xibornol by using self-microemulsifying drug delivery systems, *Int J Pharm*, 340, 84, (2007).
21. Elnaggar, Y.S., El-Massik, M.A., Abdallah, O.Y.: Self-nanoemulsifying drug delivery systems of tamoxifen citrate: design and optimization, *Int J Pharm*, 380, 133, (2009).
22. Kommuru, T.R., Gurley, B., Khan, M.A., Reddy, I.K.: Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment, *Int J Pharm*, 212, 233, (2001).
23. Hauss, D.J., Fogal, S.E., Ficorilli, J.V., Price, C.A., Roy, T., Jayaraj, A.A. ve diğerleri.: Lipid-based delivery systems for improving the bioavailability and lymphatic transport of a poorly water-soluble LTB4 inhibitor, *J Pharm Sci*, 87, 164, (1998).

24. Chambin, O., Jannin, V.: Interest of multifunctional lipid excipients: case of Gelucire 44/14, *Drug Dev Ind Pharm*, 31, 527, (2005).
25. Atef, E., Belmonte, A.A.: Formulation and in vitro and in vivo characterization of a phenytoin self-emulsifying drug delivery system (SEDDS), *Eur J Pharm Sci*, 35, 257, (2008).
26. Sha, X., Yan, G., Wu, Y., Li, J., Fang, X.: Effect of self-microemulsifying drug delivery systems containing Labrasol on tight junctions in Caco-2 cells, *Eur J Pharm Sci*, 24, 477, (2005).
27. Jannin, V., Musakhanian, J., Marchaud, D.: Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 734, (2008).
28. Constantinides, PP.: Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects, *Pharm Res*, 12, 1561, (1995).
29. Grevel, J., Nuesch, E., Abisch, K., Kutz, K.: Pharmacokinetics of oral cyclosporinA (Sandimmun) in healthy subjects, *Eur J Clin Pharmacol*, 31, 211, (1986).
30. Rang, M.J., Miller, C.A.: Spontaneous emulsification of oils containing hydrocarbon, non-ionic surfactant, and oleyl alcohol, *J Colloids Interface Sci*, 209, 179, (1999).
31. Gershanik, T., Haltner, E., Lehr, C.M., Benita, S.: Charge-dependent interaction of self-emulsifying oil formulations with Caco-2 cell monolayers: binding, effects on barrier function and cytotoxicity, *Int J Pharm*, 211, 29, (2000).
32. Zvonar, A., Berginc, K., Kristl, A., Gasperlin, M.: Microencapsulation of self-microemulsifying system: Improving solubility and permeability of furosemide, *Int J Pharm*, 388, 151, (2010).
33. Anton, N., Benoit, J.P., Saulnier, P.: Design and production of nanoparticles formulated from nano-emulsion templates-a review, *J Control Release*, 128, 185, (2008).
34. Quincke, G.: Ueber Emulsionbildung und den einfluss der galle bei der verdauung, *Plüger Arch Physiol*, 19, 129 (1879).
35. Leal-Calderon, F., Bibette, J, "Emulsification", *Emulsion Science, Basic Principles*, Second Edition, New York, Springer, (2007), sayfa 10.
36. Lawrence, M.J., Rees, G.D.: Microemulsion-based media as novel drug delivery systems, *Adv Drug Deliver Rev*, 45, 89, (2000).
37. Reiss, H.: Entropy-induced dispersion of bulk liquids, *Journal of Colloid and Interface Science*, 53, 61, (1975).
38. Dabros, T., Yeung, A., Maslyah, J., Czarnecki, J.: Emulsification through area contraction, *J Colloid Interf Sci*, 210, 222, (1999).
39. Henry, J.V., Fryer, P.J., Frith, W.J., Norton, I.T.: Emulsification mechanism and storage instabilities of hydrocarbon-in-water sub-micron emulsions stabilised with Tweens (20 and 80), Brij 96v and sucrose monoesters, *J Colloid Interface Sci*, 338, 201, (2009).
40. Nekkanti, V., Karatgi, P., Prabhu, R., Pillai, R.: Solid self-microemulsifying formulation for candesartan cilexetil, *AAPS PharmSciTech*, 11, 9, (2010).
41. Yi, T., Wan, J.L., Xu, H.B., Yang, X.L.: A new solid self-microemulsifying formulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs, *Eur J Pharm Biopharm*, 70, 439, (2008).
42. Wasan, E.K., Bartlett, K., Gershkovich, P., Sivak, O., Banno, B., Wong, Z., Gagnon, J., Gates, B., Leon, C. G., Wasan, K. M. : Development and characterization of oral lipid-based Amphotericin B formulations with enhanced drug solubility, stability and antifungal activity in rats infected with *Aspergillus fumigatus* or *Candida albicans*, *Int J Pharm*, 372, 76, (2009).

43. Gershanik, T., Benita, S.: Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs. *Eur J Pharm Biopharm*, 50, 179, (2000).
44. Goddereis, C., Goderis, B., Den Mooter, G.V.: Lyotropic liquid crystalline nanostructures of aqueous dilutions of SMEDDS revealed by small-angle X-ray scattering: Impact on solubility and drug release, *Eur J Pharm Sci*, 40, 110, (2010).
45. Guo, C., Wang, J., Cao, F., Lee, R. J., Zhai, G.: Lyotropic liquid crystal systems in drug delivery, *Drug Discov Today*, 15, 1032, (2010).
46. Bowtle, W. J., "Materials, Process, and Manufacturing Considerations for Lipid-Based Hard-Capsule Formats", Hauss, D.J. (Ed.), *Oral Lipid Based Formulations - Enhancing the Bioavailability of Poorly Water Soluble Drugs*, New York, Informa Healthcare, (2007), sayfa 79.
47. Muller, R.H., Runge, S., Ravelli, V., Mehnert, W., Thunemann, A.F., Souto, E.B.: Oral bioavailability of cyclosporine: solid lipid nanoparticles (SLN) versus drug nanocrystals, *Int J Pharm*, 31, 82, (2006).
48. Hansen, T., Holm, P., Schultz, K.: Process characteristics and compaction of spray-dried emulsions containing a drug dissolved in lipid, *Int J Pharm*, 287, 55, (2004).
49. Patil, P., Joshi, P., Paradkar, A.: Effect of formulation variables on preparation and evaluation of gelled self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of ketoprofen, *AAPS Pharm Sci Tech*, 5, article 42, (2004).
50. Seo, A., Holm, P., Kristensen, H.G., Schaefer, T.: The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer, *Int J Pharm*, 259, 161, (2003).
51. Iosio, T., Voinovich, D., Grassi, M., Pinto, J.F., Perissutti, B., Zacchigna, M., Quintavalle, U., Serdoz, F.: Bi-layered self-emulsifying pellets prepared by co-extrusion and spheronization: influence of formulation variables and preliminary study on the in vivo absorption, *Eur J Pharm Biopharm*, 69, 686, (2008).
52. Tang, B., Cheng, G., Gu, J.C., Xu, C.H.: Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms, *Drug Discov Today*, 13, 606, (2008).
53. Yi, T., Wan, J.L., Xu, H.B., Yang, X.L.: A new solid self-microemulsifying formulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs, *Eur J Pharm Biopharm*, 70, 439, (2008).
54. Ito, Y., Kusawake, T., Ishida, M., Tawa, R., Shibata, N., Takada, K.: Oral solid gentamicin preparation using emulsifier and adsorbent, *J Control Release*, 105, 23, (2005).
55. Agarwal, V., Siddiqui, A., Ali, H., Nazzal, S.: Dissolution and powder flow characterization of solid self-emulsified drug delivery system (SEDDS), *Int J Pharm*, 366, 44, (2009).
56. Fabio, C., Elisabetta, C.: Pharmaceutical composition comprising a water/oil/water double emulsion incorporated in a solid support, Patent No: EP 1 467 710, (2008).
57. Wang, Z.Y., Sun, J., Wang, Y.J., Liu, X.H., Liu, Y.H., Fu, Q., Meng, P., Zhonggui, H.: Solid self-emulsifying nitrendipine pellets: Preparation and in vitro/in vivo evaluation, *Int J Pharm*, 383, 1, (2010).
58. Gupta, M.K., Tseng, Y.C., Goldman, D., Bogner, R.H.: Hydrogen bonding with adsorbent during storage governs drug dissolution from solid-dispersion granules, *Pharm Res*, 19, 1663, (2002).
59. Patil, P., Paradkar, A.: Porous polystyrene beads as carriers for self-emulsifying system containing loratadine, *AAPS PharmSciTech*, 7, 28, (2006).
60. You, J., Cui, F.D., Han, X., Wang, Y.S., Yang, L., Yu, Y.W., Li, Q. P.: Study of the preparation of sustained-release microspheres containing zedoary turmeric oil by

- the emulsion-solvent-diffusion method and evaluation of the self-emulsification and bioavailability of the oil, *Colloid Surface B*, 48, 35, (2006).
61. Attama, A.A., Nkemnele, M.O. : In vitro evaluation of drug release from self micro-emulsifying drug delivery systems using a biodegradable homolipid from *Capra hircus*, *Int J Pharm*, 304, 4, (2005).
  62. Dash, A.K., Trickler, W.J., Nagvekar, A.A.: A novel nanoparticle formulation for sustained paclitaxel delivery, *AAPS PharmSciTech*, 9, 486, (2008).
  63. Kim, J.Y., Ku, Y.S.: Enhanced absorption of indomethacin after oral or rectal administration of a self-emulsifying system containing indomethacin to rats, *Int J Pharm*, 194, 81, (2000).
  64. Chae, G.S., Lee, J.S., Kim, S.H., Seo, K.S., Kim, M.S., Lee, H.B., Khang, G.: Enhancement of the stability of BCNU using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) and in vitro antitumor activity of self-emulsified BCNU-loaded PLGA water. *Int J Pharm*, 301, 6, (2005).
  65. Wei, L., Li J., Guo L., Nie S., Pan, W.: Investigations of a novel self-emulsifying osmotic pump tablet containing carvedilol tablet, *Drug Dev Ind Pharm*, 33, 990, (2007).
  66. Garcia-Fuentes, M., Prego, C., Torres, D., Alonso, M.J.: A comparative study of the potential of solid triglyceride nanostructures coated with chitosan or poly(ethylene glycol) as carriers for oral calcitonin delivery, *Eur J Pharm Sci*, 25, 133, (2005).
  67. Muller, R.H., Runge, S., Ravelli, V., Mehnert, W., Thunemann, A.F., Souto, E.B.: Oral bioavailability of cyclosporine: solid lipid nanoparticles (SLN) versus drug nanocrystals, *Int J Pharm*, 31, 82, (2006).
  68. Mulye, N.: Microemulsion concentrate composition of cyclosporin, Patent No: US 6.638.522, (2003).
  69. Pather S. I., Khankari, R. K. , Hontz, J. , Kumbale R. : Emulsions as solid dosage forms for oral administration, Patent No: US 6.692.771, (2004).
  70. Holm, R., Porter, C.J., Edwards, G.A., Mullertz, A., Kristensen, H.G., Charman, W.N.: Examination of oral absorption and lymphatic transport of halofantrine in a triple-cannulated canine model after administration in self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) containing structured triglycerides, *Eur J Pharm Sci*, 20, 91, (2003).
  71. Khoo, S.M., Shackelford, D.M., Porter, C.J., Edwards, G.A., Charman, W.N.: Intestinal lymphatic transport of halofantrine occurs after oral administration of a unit-dose lipid-based formulation to fasted dogs, *Pharm Res*, 20, 1460, (2003).
  72. Trevaskis, N.L., Charman, W.N., Porter, C.J.: Lipid-based delivery systems and intestinal lymphatic drug transport: a mechanistic update, *Adv Drug Deliv Rev*, 60, 702, (2008).
  73. O'Driscoll, C.M.: Lipid-based formulations for intestinal lymphatic delivery, *Eur J Pharm Sci*, 15, 405, (2002).
  74. Balakrishnan, P., Lee B. J., Oh, D. H., Kim J. O., Hong, M.J., Jee J. P., Kim, J. A., Yoo, B. K., Woo, J. S., Yong, C. S., Choi, H. G.: Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS), *Eur J Pharm Biopharm*, 72, 539, (2009).
  75. Chen, Y., Li, G., Wu, X., Chen, Z., Hang, J., Qin, B., Chen, S., Wang, R.: Self- Micro-emulsifying drug delivery system of vinpocetine: formulation Development and in vivo assesment, *Biol. Pharm. Bull*, 31, 118, (2008).