

Układy samoemulgujące jako nośniki leków do stosowania doustnego

Self-emulsifying drug delivery systems as drug carriers for oral administration

Agnieszka Snela, Anna Froelich, Barbara Jadach, Tomasz Osmałek

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Formulacje oparte na lipidach stanowią nowoczesne nośniki leków coraz powszechniej wykorzystywane w celu zwiększenia biodostępności lipofilowych substancji czynnych podawanych doustnie. Układy te umożliwiają utrzymywanie leku w formie rozpuszczonej podczas pasażu w przewodzie pokarmowym, co znacząco wpływa na absorpcję substancji aktywnej ze światła jelita. Zaliczane do tej grupy formulacje samoemulgujące są mieszaninami oleju i surfaktantów, które po podaniu doustnym w obecności soku żołądkowego oraz pod wpływem ruchów perystaltycznych przewodu pokarmowego tworzą emulsje. Otrzymanie *in situ* układów dyspersyjnych dodatkowo korzystnie wpływa na proces wchłaniania substancji czynnej z przewodu pokarmowego. Celem opracowywania samoemulgujących postaci leku jest nie tylko zwiększenie biodostępności, ale również zmniejszenie jej zmienności osobniczej oraz wpływu czynników zewnętrznych, np. spożytego pokarmu. (*Farm Współ 2018; 11: 164-171*)

Słowa kluczowe: układy samoemulgujące, postać leku, emulsja, mikroemulsja

Abstract

Oral lipid-based formulations are novel drug delivery systems which gain increasing interest as carriers applied to improve bioavailability of lipophilic active ingredients. These systems have the ability to keep drug in a solubilized state in the gastrointestinal tract which significantly affects the absorption of the active substance. The self-emulsifying formulations included in this group are mixtures of oil and surfactants which form emulsions after oral administration in the presence of gastric fluid and under the influence of peristaltic movements of the digestive system. The *in situ* formation of dispersion additionally positively influences the absorption process of the active substance from the intestinal lumen. Another purpose for the development of self-emulsifying drug delivery systems is to reduce its inter-individual variability and the differences caused by external factors *e.g.* consumed food. (*Farm Współ 2018; 11: 164-171*)

Keywords: self-emulsifying drug delivery systems, dosage form, emulsion, microemulsion

Wprowadzenie

Słaba rozpuszczalność substancji leczniczej (*ang. Active Pharmaceutical Ingredient; API*) należy do najczęściej spotykanych problemów w technologii farmaceutycznej. Szacuje się, że około 40% API dostępnych na rynku farmaceutycznym zalicza się do związków praktycznie nierozpuszczalnych w wodzie [1]. Zjawisko to stanowi nie tylko problem formulacyjny, ale skutkuje również niską biodostępnością substancji czynnej oraz ograniczonym efektem terapeutycznym. Do najczęściej stosowanych rozwiązań technologicznych mających na celu poprawę dostępności leków o słabej rozpusz-

czalności w wodzie należą m.in. stałe rozproszenia [2], kompleksy inkluzyjne z cyklodekstrynami [3], nanocząstki [4], modyfikacje postaci krystalicznej [5,6] lub też wykorzystanie postaci amorficznej substancji leczniczej [7].

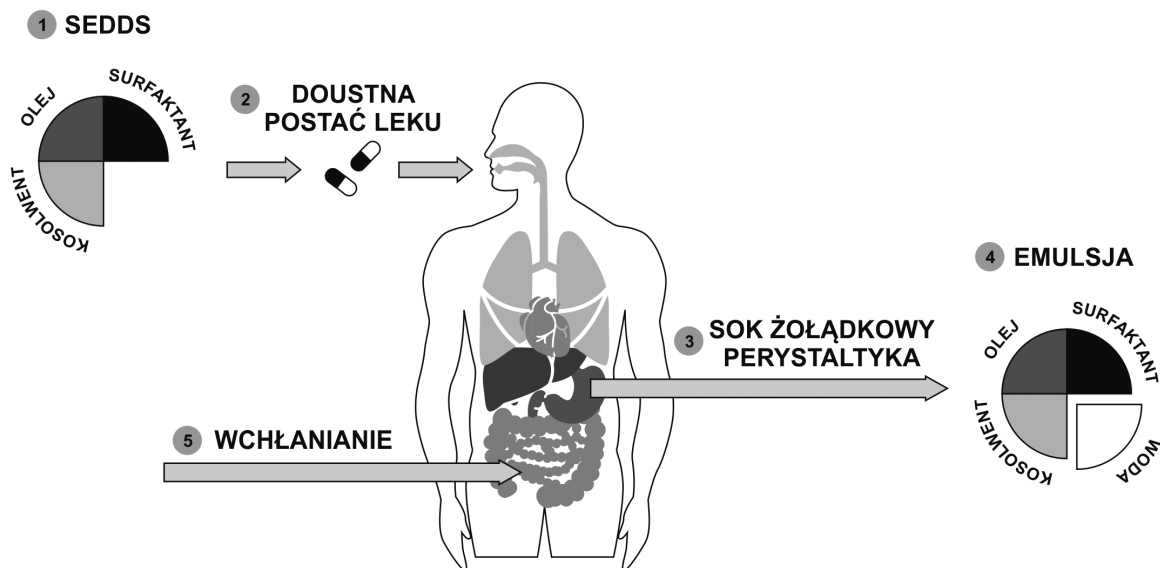
Wśród formulacji stosowanych w przypadku substancji czynnych wykazujących słabą rozpuszczalność w wodzie wyróżnia się także układy na bazie lipidów (*ang. Lipid-Based Formulations; LBF*) obejmujące roztwory i stałe rozproszenia substancji leczniczych w matrycy lipidowej, a także układy zawierające mieszaniny lipidów z surfaktantami i kosolwentami

bądź też wyłącznie surfaktanty [8]. Warunki panujące w przewodzie pokarmowym mogą w znaczący sposób wpływać na zachowanie danej formacji, przy czym zależy to w dużej mierze od ilości i rodzaju zastosowanych składników pomocniczych. W przypadku prostych układów, stanowiących roztwór lub rozproszenie stałe, uwalnianie leku zachodzi na skutek hydrolizy enzymatycznej matrycy lipidowej. Systemy zawierające wyłącznie surfaktanty po rozproszeniu w przewodzie pokarmowym tworzą micelle. Natomiast formułacje zawierające w swoim składzie zarówno lipidy, jak i substancje powierzchniowo czynne, w kontakcie z płynami obecnymi w przewodzie pokarmowym mogą ulegać przekształceniu do układów emulsyjnych. Takie formułacje są określane jako samoemulgujące systemy dostarczania leku (ang. *Self-Emulsifying Drug Delivery Systems*; SEDDS) [9] (rycina 1).

W porównaniu z klasycznymi postaciami leku wykazują one szereg korzystnych właściwości, usprawniających między innymi proces wytwarzania, jak również znajdujących odzwierciedlenie w postaci lepszych efektów terapeutycznych po podaniu doustnym.

Układy tworzące emulsję *in situ* charakteryzują się wysoką trwałością fizyczną oraz kompatybilnością z kapsułkami żelatynowymi, co umożliwia uzyskanie stałej doustnej postaci leku na drodze stosunkowo

prostego procesu technologicznego [10]. Istotny jest również fakt, że obecność surfaktantów oraz kosolwentów poprawia rozpuszczalność substancji leczniczej, co umożliwia uzyskiwanie w SEDDS wyższych stężeń leku niż w zwykłych roztworach olejowych. Najważniejszą zaletą układów samoemulgujących jest jednak ich korzystny wpływ na właściwości biofarmaceutyczne inkorporowanej substancji czynnej. Badania naukowe porównujące efekty uzyskiwane po zastosowaniu klasycznych tabletek i kapsułek oraz samoemulgujących postaci leku w warunkach *in vivo* wykazały poprawę biodostępności substancji leczniczych w przypadku układów lipidowych [11-14]. Zjawisko to jest związane nie tylko z poprawą rozpuszczalności substancji leczniczej, ale również z wysokim stopniem rozproszenia fazy lipidowej w przewodzie pokarmowym. Średnica kropelek emulsji powstającej w wyniku kontaktu formułacji samoemulgującej z sokiem żołądkowym zwykle nie przekracza 5 μm . Istotną zaletą SEDDS jest również możliwość ograniczenia zmienności wewnątrz- i międzypersonicznej dotyczącej stężenia leku we krwi po podaniu doustnym [12]. Przykładem substancji czynnej o niskiej rozpuszczalności w wodzie i dużej zmienności parametrów farmakokinetycznych jest cyklosporyna stosowana jako lek immunosupresyjny po przeszczepie narządu, a także w terapii



Rycina 1. Mechanizm powstawania układu dyspersyjnego z formułacji samoemulgującej w przewodzie pokarmowym

Figure 1. Mechanism of dispersion formation from self-emulsifying formulation in gastrointestinal tract

reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczyca czy chorobie Leśniowskiego-Crohna. Jej biodostępność po podaniu doustnym waha się w zakresie od 10 do 89%, a zależność pomiędzy zastosowaną dawką doustną a uzyskanym stężeniem leku we krwi jest nieliniowa. Zastosowanie układu samoemulgującego poprawiło przewidywalność parametrów farmakokinetycznych i ułatwiło regulację dawkowania w taki sposób, aby stężenie leku we krwi mieściło się w zakresie terapeutycznym niezależnie od czynników osobniczych czy dietetycznych [15].

Zmniejszenie wpływu przyjmowanych składników pokarmowych na wchłanianie leku ze światła jelita to także ważna zaleta układów samoemulgujących. Jest to szczególnie istotne w przypadku substancji leczniczych o niskiej rozpuszczalności w wodzie, wykazujących wyższe powinowactwo do lipidów zawartych w pożywieniu [16].

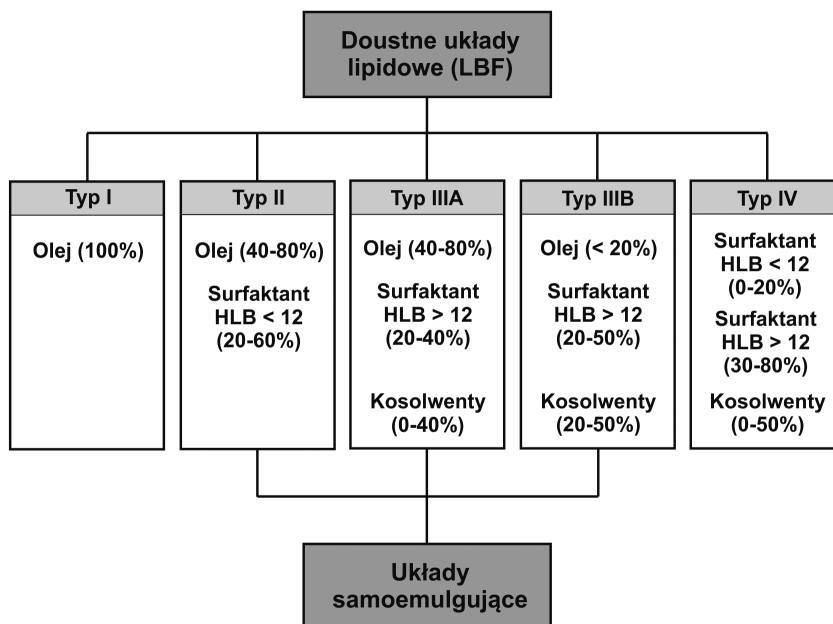
Pomimo licznych korzyści wynikających ze stosowania SEDDS, układy te nie są pozbawione wad. Jednym z najistotniejszych problemów wynikających ze stosowania preparatów samoemulgujących są podrażnienia błony śluzowej przewodu pokarmowego będące efektem obecności wysokich stężeń środków

powierzchniowo czynnych w preparacie [17]. Innym utrudnieniem związanym ze stosowaniem SEDDS jest ryzyko wytrącenia substancji leczniczej po wymieszaniu z płynem obecnym w przewodzie pokarmowym. Skutkiem tego zjawiska może być ograniczenie wchłaniania leku z przewodu pokarmowego i obniżenie skuteczności preparatu [18].

Klasyfikacja

Układy samoemulgujące stanowią element szerszej grupy formułacji, jaką są układy lipidowe. Klasyfikacja doustnych systemów lipidowych oparta na ich składzie została zaproponowana przez Poutona (rycina 2) [19]. LBF można podzielić na pięć typów różniących się nie tylko zastosowanymi substancjami pomocniczymi, ale również zachowaniem w przewodzie pokarmowym.

Układy zaliczane do typu I zawierają wyłącznie lipidy, w których rozpuszcza się substancja aktywna. Warunkiem wprowadzenia leku do krwiobiegu jest strawienie lipidowych substancji pomocniczych w przewodzie pokarmowym. Formułacje tego typu ze względu na hydrofobowy charakter wykazują dobrą zgodność z kapsułkami żelatynowymi. Należy jednak podkreślić, że są one odpowiednie wyłącznie dla leków



Rycina 2. Podział doustnych formułacji lipidowych zaproponowany przez Poutona [19]

Figure 2. Classification of oral lipid-based formulations proposed by Pouton [19]

o wyjątkowo niskiej polarności i dobrej rozpuszczalności w tłuszczach. Typ II stanowią układy samoemulgujące, zawierające wyłącznie składniki nierozpuszczalne w wodzie. Obok komponentów lipidowych, takich jak mono-, di- i triglicerydy kwasów tłuszczowych występują tutaj surfaktanty o liczbie HLB mniejszej niż 12. W kontakcie z płynami obecnymi w przewodzie pokarmowym układy tego typu tworzą klasyczne emulsje typu o/w, których krople mają wielkość w zakresie od 0,25 do 5 μm [15]. Typ IIIA obejmuje układy zawierające obok składników lipidowych surfaktanty rozpuszczalne w wodzie. Jako dodatkowy element ułatwiający inkorporację substancji czynnej mogą być w tym przypadku również wykorzystane hydrofilowe kosolwenty, takie jak glikol propylenowy, glikol polietylenowy czy eter monoetylowy glikolu dietylenowego (Transcutol®). Dominującymi składnikami są jednak lipidy. Typ IIIB obejmuje układy skomponowane podobnie do typu IIIA, jednak zawierające więcej składników polarnych. Zarówno układy zaliczane do typu IIIA, jak i IIIB, w przewodzie pokarmowym tworzą emulsje o wysokim stopniu rozproszenia, które w sposób bezpośredni mogą przenikać przez błonę śluzową jelita. Ze względu na rozmiary kropeł powstającej emulsji układy te są zwykle określane jako samoemulgujące (ang. *Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems*; SMEDDS) lub samonanoemulgujące (ang. *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems*; SNEDDS). Klasyfikacja obejmuje także typ IV, do którego zaliczono układy nie zawierające składników lipidowych, ale wyłącznie surfaktanty oraz kosolwenty. Formulacje tego rodzaju mają najbardziej hydrofilowy charakter spośród wszystkich wymienionych wcześniej układów, a w przewodzie pokarmowym tworzą micelle. Układy zaliczane do klasy IV dzięki obecności dużej ilości środka powierzchniowo czynnego wykazują wysoką stabilność podczas rozcieńczania w przewodzie pokarmowym, dzięki czemu nie obserwuje się wytrącania kryształów substancji aktywnej w soku żołądkowym. Warto jednak zauważyć, że wysoka zawartość środków powierzchniowo czynnych może skutkować nietolerancją przy długotrwałym stosowaniu.

Rozszerzenie systemu klasyfikacji doustnych formulacji lipidowych zaproponowane przez Williamsa i wsp. [20] polega na wprowadzeniu dodatkowego kryterium różnicującego. Uwzględniono nie tylko zachowanie się układów podczas rozpraszania w roztworach wodnych oraz w czasie testu *in vitro* odzwierciedlającego proces trawienia, ale również zachowanie

formulacji podczas trawienia *in vitro* w bardziej wymagających warunkach tzn. przy zmniejszonym stężeniu LBF, zwiększonej zawartości soli żółciowych w sztucznym płynie ustrojowym i obniżonym pH (tabela I).

Tabela I. Podział doustnych formulacji lipidowych zaproponowany przez Williamsa i wsp. [20]; oznaczenia w tabeli: ✓ - układ zachowuje stabilność; X – układ ulega destabilizacji

Table I. Classification of oral lipid-based formulations proposed by Williams et al. [20]; the symbols in the table: ✓ - the system remains stable, X – the system is destabilized

	Doustne układy lipidowe (LBF)			
	A	B	C	D
Rozpraszanie w roztworach wodnych	✓	✓	✓	X
Proces trawienia <i>in vitro</i>	✓	✓	X	
Proces trawienia <i>in vitro</i> w bardziej wymagających warunkach	✓	X		

Do klasy A zalicza się najbardziej wytrzymałe układy, które pozostają stabilne nawet w bardziej niekorzystnych warunkach. W układach należących do klasy B lek nie wytrąca się podczas rozpraszania i trawienia w standardowych warunkach, jednak w bardziej wymagających warunkach substancja lecznicza się wytrąca. Formulacje z klasy C pozostają stabilne podczas rozpraszania, natomiast wytrącenie leku następuje na początku procesu trawienia. Z kolei klasa D obejmuje układy, dla których obserwuje się natychmiastowe wytrącenie substancji leczniczej po rozproszeniu w symulowanych płynach żołądkowo-jelitowych.

Dobór składników formulacji

Najważniejszym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę podczas doboru składników formulacji samoemulgującej jest rozpuszczalność substancji leczniczej w poszczególnych komponentach układu, warunkująca uzyskanie odpowiedniej dawki leku w gotowym preparacie. Równie istotnym zagadnieniem jest rodzaj rozproszenia powstającego w przewodzie pokarmowym. Lipidy, surfaktanty oraz kosolwenty powinny być dobrane w taki sposób, aby zapewnić dobrą rozpuszczalność substancji leczniczej

oraz powstanie stabilnej emulsji lub mikroemulsji w kontakcie z sokiem żołądkowym. Wskazane jest, aby czas powstawania emulsji był jak najkrótszy, a wielkość kropeł fazy olejowej możliwe jak najmniejsza i niezależna od czynników takich jak pH czy stężenie elektrolitów w soku żołądkowym [10].

Podstawowymi składnikami układów samoemulgujących są lipidy. Ich rola polega nie tylko na solubilizacji API, ale również na zwiększaniu ilości leku wchłanianego poprzez układ limfatyczny z jelita cienkiego. Do najczęściej wykorzystywanych w tego typu formułacjach składników należą modyfikowane chemicznie długo- i średniołańcuchowe triglicerydy [13]. Stwierdzono, że wykazują one lepszą zdolność solubilizacji substancji leczniczej oraz łatwiej przekształcają się w emulsje w obecności środków powierzchniowo czynnych w porównaniu z niemodyfikowanymi triglicerydami obecnymi w naturalnych olejach jadalnych. Korzystne właściwości wykazują również mieszaniny mono-, di- i triglicerydów średniołańcuchowych. Jako składniki olejowe o zwiększonej polarności wykorzystywane są kwasy tłuszczowe, na przykład kwas oleinowy [21], a także surfaktanty o niskiej liczbie HLB, takie jak Span® 80 [19].

Środki powierzchniowo czynne jako komponenty obniżające napięcie międzyfazowe są niezbędne do powstania emulsji bądź mikroemulsji. Dodatkowo służą one jako środek poprawiający rozpuszczalność substancji leczniczej. Ze względu na mniejsze ryzyko działania drażniącego wywieranego na błonę śluzową przewodu pokarmowego preferowane są surfaktanty niejonowe [22].

W przypadku preparatów samoemulgujących istotną kwestią jest szybkość powstawania emulsji oraz rozpraszania kropeł emulsji w hydrofilowym środowisku przewodu pokarmowego. Stąd korzystne jest zastosowanie surfaktantów o wyższej liczbie HLB, posiadających lepsze właściwości hydrofilowe [22].

Preparaty samoemulgujące często zawierają również związki pełniące funkcję kosolwentów. Na ogół są to substancje hydrofilowe, takie jak PEG 400, glikol propylenowy, etanol lub glicerol. Ich rola polega na zwiększeniu rozpuszczalności leku w mieszaninie substancji pomocniczych tworzących układ samoemulgujący [19].

Poprawa biodostępności substancji leczniczej

Układy lipidowe jako systemy umożliwiające poprawę wchłaniania leków o niskiej rozpuszczalno-

ści w wodzie stanowią obiekt intensywnych badań od około pięćdziesięciu lat. Początkowo zainteresowanie nośnikami lipidowymi wynikało z faktu, że wiele leków o niskiej polarności wykazywało interakcje z pokarmem. Obserwowano wyższe stężenia substancji leczniczych w osoczu po podaniu doustnym leku wraz z pokarmem o wysokiej zawartości składników lipidowych [8].

Mechanizm zwiększania biodostępności leków inkorporowanych w układy samoemulgujące nie został dotychczas wyjaśniony w sposób jednoznaczny. Przyjmuje się, że obserwowany efekt może być wynikiem kilku różnych zjawisk. Jednym z nich jest wydłużenie czasu przebywania formułacji w żołądku, dzięki czemu czas rozpuszczania leku w soku żołądkowym jest dłuższy [23]. Ponadto lipidy obecne w SEDDS przyczyniają się do zwiększenia wydzielania kwasów żółciowych oraz endogennych lipidów, takich jak lecytyna i cholesterol, które tworzą micelle, ułatwiając tym samym solubilizację substancji leczniczej. Kolejne zjawiska, które mogą odpowiadać za poprawę biodostępności substancji aktywnej to zwiększanie transportu limfatycznego w jelicie czy ograniczenie tzw. efektu pierwszego przejścia. Ponadto składniki formułacji samoemulgujących mogą przyczyniać się do modyfikacji funkcji barierowych przewodu pokarmowego. Surfaktanty i kosurfaktanty w kontakcie z błoną śluzową mogą wykazywać właściwości promotorów wchłaniania. Mogą one także ograniczać aktywność glikoproteiny P odpowiedzialnej za eliminację substancji leczniczej z wnętrza komórek [24].

Wybór substancji leczniczej

Podstawowymi kryteriami stosowanymi w ocenie możliwości inkorporacji substancji leczniczej w nośniki samoemulgujące są lipofilowość leku oraz jego dawka terapeutyczna. Umieszczenie wysokiej dawki API w preparacie samoemulgującym może stwarzać problemy formułacyjne. Warunek związany z właściwościami lipofilowymi leku wiąże się natomiast z koniecznością rozpuszczenia go w układzie lipidowym. Przyjmuje się, że współczynnik podziału olej-woda dla substancji, które można z powodzeniem umieścić w układach samoemulgujących, powinien wynosić więcej niż 2 [9]. Biorąc pod uwagę dane literaturowe z ostatnich lat wydaje się jednak, że kryterium oparte na tym wskaźniku może być niewystarczające, gdyż pozwala ono oszacować jedynie powinowactwo do oktanolu względem wody, natomiast nie dostarcza pełnej informacji na temat rozpuszczalności danej

Tabela II. Wybrane układy samoemulgujące dostępne w postaci preparatów komercyjnych [26-30]
 Table II. Selected commercially available self-emulsifying drug delivery systems [26-30]

Nazwa handlowa, producent	Rejestracja w Polsce	Substancja aktywna	Klasa BCS	Postać, dawka	Lipidy	Substancje pomocnicze*			Hydrofilowe kosołwenty
						Surfaktanty nierozpuszczalne w wodzie (HLB < 12)	Surfaktanty rozpuszczalne w wodzie (HLB > 12)	Surfaktanty rozpuszczalne w wodzie (HLB > 12)	
Absorica®, Ranbaxy	nie	izotretynoina	II	kapsułki żelatynowe twarde 10, 20, 25, 30, 35, 40 mg	olej sojowy, polioksyetylenowane glicerydy kwasu stearynowego	monooleinian sorbitanu	–	–	–
Aptivus®, Boehringer Ingelheim	tak	tipranawir	IV	kapsułki żelatynowe miękkie 250 mg	mono- i diglicerydy średniołańcuchowe	–	Cremophor® EL	etanol, glikol propylenowy	–
Neoral®, Novartis**	tak	cyklosporyna A	II	kapsułki żelatynowe miękkie 10, 25, 50, 100 mg; płyn doustny 100 mg/ml	glicerydy z oleju kukurydzianego	–	Cremophor® RH 40	etanol, glikol propylenowy	–
Norvir®, Abbott	tak	rytonawir	IV	kapsułki żelatynowe miękkie 100 mg	–	kwas oleinowy	Cremophor® EL	etanol	–
Rapamune®, Pfizer	tak	sirolimus	II	płyn doustny 1 mg/ml	mono- i diglicerydy, kwasy tłuszczowe	lecytyna	polisorbat 80	glikol propylenowy, etanol	–
Sotret®, Ranbaxy	tak	izotretynoina	II	kapsułki żelatynowe miękkie 10 i 20 mg	oleje sojowe, olej roślinny, wosk biały	–	polisorbat 80	–	–
Undestor Testocaps, MSD	tak	testosteronu undekanonian	II	kapsułki żelatynowe miękkie 40 mg	olej rycynowy	monolaurynian glikolu propylenowego	–	–	–

* W tabeli nie uwzględniono substancji pomocniczych stanowiących składniki otoczki kapsułek.

** W Polsce preparat jest dostępny pod nazwą Sandimmun Neoral

substancji w określonych lipidach [8]. Dane uzyskane w oparciu o modele obliczeniowe wskazują natomiast na istnienie korelacji pomiędzy rzeczywistymi właściwościami lipofilowymi leku, a jego temperaturą topnienia. Dobrą rozpuszczalność w lipidowych składnikach formulacji wykazują na ogół substancje o temperaturze topnienia nie przekraczającej 150°C [25]. Przykładowe układy samoemulgujące obecne w preparatach komercyjnych przedstawiono w tabeli II.

Podsumowanie

Systemy lipidowe stanowią obiecujące nośniki dla substancji leczniczych wykazujących niską rozpuszczalność w wodzie. Ich podstawową zaletą jest możliwość podawania leku w postaci rozproszenia molekularnego, co pozwala na ominięcie najwolniejszego etapu wchłaniania substancji leczniczej z przewodu pokarmowego związanego z jej rozpuszczaniem w płynie żołądkowo-jelitowym. Zaliczane do tej grupy układy samoemulgujące ze względu na obecność dodatkowych składników o działaniu powierzchniowo czynnym umożliwiają utworzenie w przewodzie pokarmowym emulsji, co dodatkowo poprawia absorpcję leku z przewodu pokarmowego. Należy również podkreślić, że parametry farmakokinetyczne substancji leczniczej podanej w postaci preparatu samoemulgującego są w mniejszym stopniu zależne od czynników osobniczych, a także przyjmowanych pokarmów. W związku z tym, że mechanizmy

tego zjawiska nie zostały dotychczas wyjaśnione w sposób jednoznaczny, stosunkowo niska jest popularność tego typu formulacji na rynku farmaceutycznym. Biorąc jednak pod uwagę fakt, iż słaba rozpuszczalność w wodzie jest częstym problemem formulacyjnym, można przypuszczać, że poszerzenie stanu wiedzy na temat układów samoemulgujących przyczyni się do opracowania i wprowadzenia do leczenia nowych preparatów tego typu.

Finansowanie

Praca finansowana ze środków Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu (UMP) na utrzymanie potencjału naukowego nr 502-01-03314429-03439 oraz grantu UMP dla młodych pracowników nauki nr 502-14-03314429-09818.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Agnieszka Snela
Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
☎ (+48 61) 854 66 84
✉ agnieszkasnela@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Kawabata Y, Wada K, Nakatani M, et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. *Int J Pharm.* 2011;420(1):1-10.
2. Mooter GV. The use of amorphous solid dispersions: A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. *Drug Discov Today Technol.* 2012;9(2):79-85.
3. Vyas A, Saraf S, Saraf S. Cyclodextrin based novel drug delivery systems. *J Incl Phenom Macrocycl Chem.* 2008;62:23-42.
4. Shaikh J, Ankola DD, Beniwal V, et al. Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer. *Eur J Pharm Sci.* 2009;37(3-4):223-30.
5. Elder DP, Holm R, Diego HL. Use of pharmaceutical salts and cocrystals to address the issue of poor solubility. *Int J Pharm.* 2013;453(1):88-100.
6. Lu J, Rohani S. Polymorphism and crystallization of active pharmaceutical ingredients (APIs). *Curr Med Chem.* 2009;16(7):884-905.
7. Babu NJ, Nangia A. Solubility advantage of amorphous drugs and pharmaceutical cocrystals. *Cryst Growth Des.* 2011;11(7):2662-79.
8. Feeney OM, Crum MF, McEvoy CL, et al. 50 years of oral lipid-based formulations: Provenance, progress and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;101:167-94.
9. Dokania S, Joshi AK: Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) – challenges and road ahead. *Drug Deliv.* 2015;22(6):675-90.
10. Rahman MA, Hussain A, Hussain MS, et al. Role of excipients in successful development of self-emulsifying/microemulsifying drug delivery system (SEDDS/SMEDDS). *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(1):1-19.
11. Abdelbary G, Amin M, Salah S. Self nano-emulsifying simvastatin based tablets: design and *in vitro/in vivo* evaluation. *Pharm Dev Technol.* 2013;18(6):1294-304.

12. Atef E, Belmonte AA. Formulation and in vitro and in vivo characterization of a phenytoin self-emulsifying drug delivery system (SEDDS). *Eur J Pharm Sci.* 2008;35(4):257-63.
13. Kohli K, Chopra S, Dhar D, et al. Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability. *Drug Discov Today.* 2010;15(21-22):958-65.
14. Balakrishnan P, Lee BJ, Oh DH, et al. Enhanced oral bioavailability of Coenzyme Q₁₀ by self-emulsifying drug delivery systems. *Int J Pharm.* 2009;374(1-2):66-72.
15. Choc MG. Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporine formulations: Neoral[®] vs Sandimmune[®]. *Int J Dermatol.* 1997;36(Suppl.1):1-6.
16. Perlman ME, Murdande SB, Gumkowski MJ, et al. Development of a self-emulsifying formulation that reduces the food effect for torcetrapib. *Int J Pharm.* 2008;351(1-2):15-22.
17. Gursoy RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed Pharmacoter.* 2004;58:173-82.
18. Pouton CW, Porter CJH. Formulation of lipid-based drug delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:625-37.
19. Pouton CW. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. *Eur J Pharm Sci.* 2006;29(3-4):278-87.
20. Williams HD, Sassene P, Kleberg K, et al. Toward the establishment of standardized in vitro tests for lipid-based formulations, part 4: Proposing a new lipid formulation performance classification system. *J Pharm Sci.* 2014;103(8):2441-55.
21. Zhu JX, Tang D, Feng L, et al. Development of self-microemulsifying drug delivery system for oral bioavailability enhancement of berberine hydrochloride. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(3):499-506.
22. Čerpnjak K, Zvonar A, Gašperlin M, et al. Lipid-based systems as a promising approach for enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Acta Pharm.* 2013;63:427-45.
23. Porter CJH, Charman WN. In vitro assessment of oral lipid based formulations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;50(Suppl.1):127-47.
24. Cherniakov I, Domb AJ, Hoffman A. Self-nano-emulsifying drug delivery systems: an update on the biopharmaceutical aspects. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;12(7):1121-33.
25. Alskär LC, Porter CJ, Bergström CA. Tools for early prediction of drug loading in lipid-based formulations. *Mol Pharm.* 2016;13(1):251-61.
26. Strickley RG. Currently marketed oral lipid-based dosage forms: drug products and excipients. W: Hauss DJ (red.) *Oral lipid-based formulations. Enhancing the bioavailability of poorly water-soluble drugs.* New York: Informa Healthcare; 2007. p. 1-31.
27. <http://norvir.com/> (data wejścia: 15.03.2018)
28. <http://docs.boehringer-ingenelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Aptivus/10003515%20US%2001.pdf> (data wejścia: 15.03.2018)
29. <http://www.absorica.com/> (data wejścia: 15.03.2018)
30. Savla R, Browne J, Plassat V, et al. Review and analysis of FDA approved drugs using lipid-based formulations. *Drug Dev Ind Pharm.* 2017;43(11):1743-58.