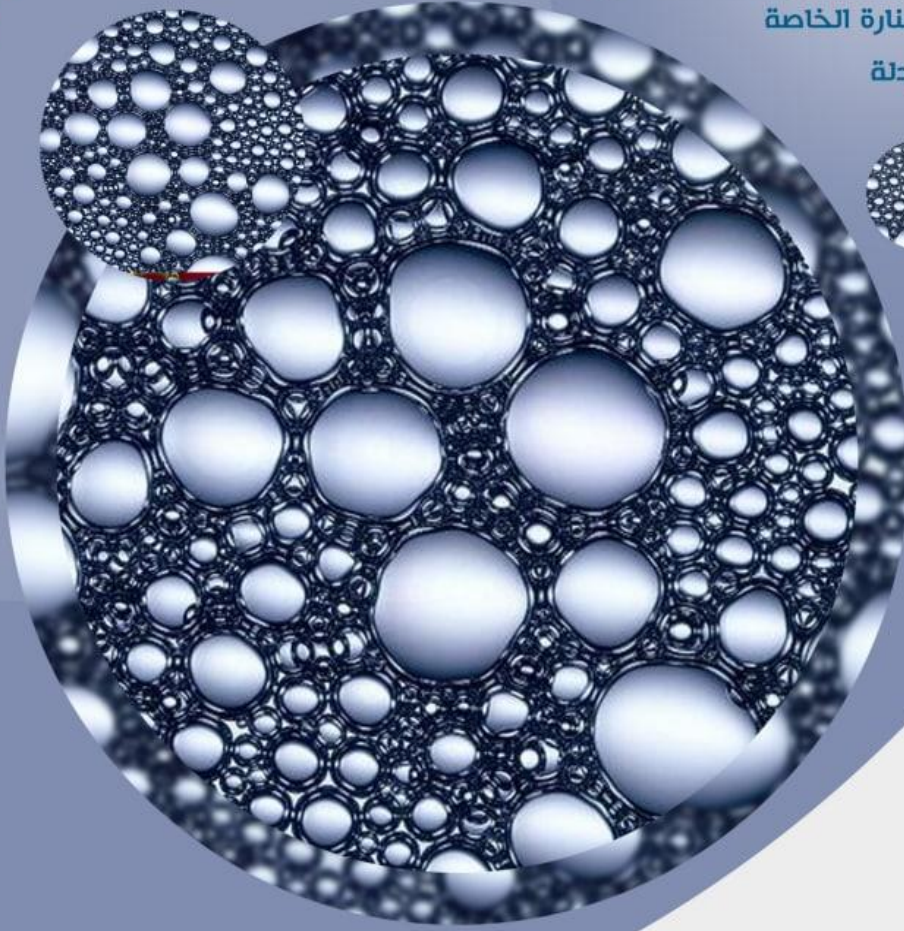




جامعة
المنارة

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة المنارة الخاصة
كلية الصيدلة



دراسة أعدت لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية
بعنوان

المستحلبات الدقيقة: أنظمة صيدلانية حديثة في توصيل الأدوية

إعداد

ميّار منذر ديوب

إشراف الدكتورة

كندا درويش

العام الدراسي
2021 - 2022

الفهرس

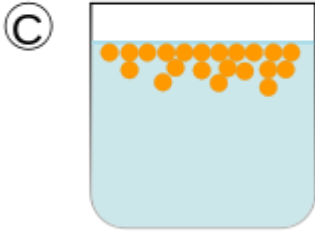
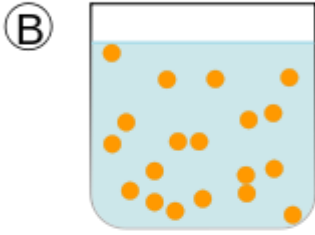
5.....	تعريف المستحلبات:
6.....	تعريف المستحلبات الدقيقة Microemulsions:
7.....	مقارنة بين المستحلبات والمستحلبات الدقيقة:
8.....	مزايا المستحلبات الدقيقة:
8.....	عيوب المستحلبات الدقيقة:
8.....	تحضير المستحلبات الدقيقة:
10.....	الخصائص المجهرية للمستحلبات الدقيقة:
11.....	المجهر Microscopy:
11.....	الرنين المغناطيسي النووي NMR:
12.....	الموصلية Conductivity واللزوجة viscosity:
12.....	التحليل الطيفي المفلور fluorescence spectroscopy:
13.....	التوتر السطحي Interfacial tension:
14.....	الآليات المحتملة لتحسين النقل الجلدي DERMAL / عبر الجلد TRANSDERMAL:
14.....	تمسخ الكيراتين داخل الخلايا أو تعديل شكله:
15.....	تخلخل Perturbation وتمييع Fluidization الليبيدات ثنائية الطبقة:
15.....	إنشاء مجمعات سائلة واستخلاص دهون الجلد:
15.....	زيادة التقسيم Partitioning والذوبان Solubility في الطبقة المتقرنة:
16.....	زيادة النشاط الديناميكي الحراري للدواء:
16.....	تدرج تركيز أعلى:
16.....	النقل عبر الملحقات (أو الزوائد):
16.....	استخدام المستحلبات الدقيقة كنواقل ذكية جلدية / عبر الجلد:
17.....	إيصال أدوية التخدير الموضعية:
18.....	1. التقارير في المختبر In Vitro Reports:
20.....	2. التقارير في الجسم الحي In Vivo Reports:
21.....	إيصال مضادات الالتهاب اللاستيرونبية (NSAIDs):
22.....	1. التقارير في المختبر In Vitro Reports:
25.....	2. التقارير في الجسم الحي In Vivo Reports:
26.....	إيصال الأدوية المضادة للسرطان:
27.....	إيصال الأدوية المضادة للشيخوخة Antiaging:
29.....	إيصال الأدوية الخافضة للضغط:
30.....	إيصال الستيرونبات:

32.....	إيصال الأدوية المضادة للبكتيريا والفطريات:
35.....	إيصال مشتقات Methylxanthine :
36.....	إيصال الببتيدات:
38.....	إيصال لقاحات الـ DNA :
39.....	إعطاء المستحلبات الدقيقة عن طريق الفم:
44.....	المستحلبات الدقيقة للإيصال الحقني والعيني والرنوي:
50.....	المستحلبات الدقيقة التجميلية Cosmetic microemulsions :
54.....	الخلاصة:
54.....	Abstract:
55.....	المراجع:

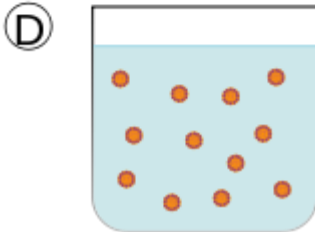
تعريف المستحلبات:



المستحلب هو خليط من مادتين سائلتين أو أكثر عادةً ما يتعذر مزجهم، مثل الزيت والماء. المستحلبات جزء من فئة عامة من نظام الطورين للمادة يسمى بالغروانيات colloids. بالرغم أن مصطلح المادة الغروانية والمستحلب تستخدمان عادةً بالتبادل، مصطلح المستحلب ينبغي أن يستخدم عندما يكون الطور المبعثر والطور المستمر في الحالة السائلة. في المستحلب، إحدى المادتين السائلتين (الطور المبعثر) يتناثر في الطور الآخر (الطور المستمر).



أما المستحلب في الصيدلة فهو شكل صيدلاني سائل لزج ذو مظهر حليبي مُعدّ للاستعمال الداخلي عن طريق الفم. يتكون من طورين يتم توزيع أحدهما داخل الآخر لتكوين المُستحلب. وباستعمال عامل الاستحلاب، يسمى السائل المعلق بشكل قطيرات بالطور المُبعثر، أو الطور الداخلي، أما السائل الذي تتبعثر فيه القطيرات الدقيقة فيسمى بالطور المستمر، أو الطور المُبعثر، أو الطور الخارجي.



يمكن لمادتين سائلتين تكوين أنواع مختلفة من المستحلبات. من الأمثلة على ذلك، الماء والزيت يستطيعان تكوين، أولاً: مستحلب الزيت في الماء، حيث أن الزيت هو عبارة عن الطور المبعثر والماء هو الوسط المُبعثر. ثانياً: يستطيعان تكوين مستحلب الماء في الزيت، حيث أن الماء

هو الطور المبعثر والزيت هو الطور الخارجي. ويمكن تشكيل المستحلبات المتعددة Multiple Emulsions أيضاً، تتضمن مستحلب "الماء في مُستحلب الزيت بالماء" أو مستحلب "الزيت في مُستحلب الماء بالزيت".

تعريف المستحلبات الدقيقة Microemulsions:

المستحلبات الدقيقة هي مُبعثرات للزيت والماء مصنوعة من جزيئات خافضة للتوتر السطحي. غالباً ما تكون إما من الزيت في الماء (o/w) أو الماء في الزيت (w/o). أحجام القطرات صغير جداً، عادةً A100، أصغر بحوالي 100 مرة من أحجام قطرات المستحلبات النموذجية. لهذا السبب، تعتبر المستحلبات الدقيقة شفافة نسبياً translucent. عادةً ما تتصرف مثل السوائل النيوتونية Newtonian fluids؛ لزوجتها مماثلة للماء، حتى عند تركيز القطيرات المرتفع، ربما بسبب التحام القطيرات العكسي. تؤثر هذه الميزة المهمة بشدة على الخصائص الديناميكية للمستحلبات الدقيقة.

أيضاً نظراً لصغر حجم التشتت، فإن المستحلبات الدقيقة مستقرة ديناميكياً حرارياً، على عكس المستحلبات. قد يبدو هذا مفاجئاً للوهلة الأولى، لكنه يرجع إلى التوتر السطحي المنخفض جداً بين المجالات الصغيرة للزيت والماء. عندما تكون هذه التوترات أقل من 10^{-2} dyn/cm يتم تعويض طاقة السطح عن طريق تحوّل التشتت dispersion entropy، وبالتالي تقليل الطاقة الحرة للجُملَة. غالباً ما يكون من الضروري استخدام مادة خافضة للتوتر السطحي في هذه الجُملَة لأنها عادةً لا تستطيع أن تخفّض التوتر السطحي في مثل هذه القيم شديدة الانخفاض.

في الوقت الحاضر تم اكتشاف تطبيقات جديدة للمستحلبات الدقيقة، منها: استخدامها كمادة محفّزة catalysis، تحضير جزيئات أصغر من الميكرون، في عمليات استخلاص سائل-سائل (معادن، بروتينات، إلخ...). جنباً إلى جنب مع التطبيقات الكلاسيكية في التنظيف والتشحيم، يظل المجال مهماً بدرجة كافية للفت انتباه العلماء.

مقارنة بين المستحلبات والمستحلبات الدقيقة:

المستحلبات الدقيقة Microemulsion	المستحلبات Emulsion
المستحلبات الدقيقة مستقرة من الناحية الديناميكية الحرارية، ويمكن أن يكون لها عمر غير محدود بشكل أساسي بافتراض عدم وجود تغيير في التركيب ودرجة الحرارة والضغط، ولا تميل إلى الانفصال.	تعتبر المستحلبات غير مستقرة من الناحية الديناميكية الحرارية، وقد تظل مستقرة لفترات طويلة من الزمن، لكن ستخضع في النهاية لفصل في الأطوار عند الوصول إلى الحد الأدنى من الطاقة الحرة.
على الحد الفاصل بين القسم الكاره للمذيب والمُحب للمذيب في الغرويات.	كارهة للمذيب lyophobic.
تكون المستحلبات الدقيقة شفافة لأن قطر قطيراتها أقل من ربع الطول الموجي للضوء، فهي تشتت القليل من الضوء.	معظمها معتمة (بيضاء) لأن الجزء الأكبر من قطراتها أكبر من الطول الموجي للضوء ومعظم الزيوت لها مؤشرات انكسار أعلى من الماء.
تتطور باستمرار بين هياكل مختلفة تتراوح من القطيرات مثل المذيلات المنتفخة swollen micelles إلى الهيكل الثنائي المستمر bi-continuous structure.	تتكون المستحلبات من قطرات كروية تقريباً من طور واحد مشتت في الآخر.
قطر القطرة 10–100 nm.	قطر القطرة 1–20 mm.
التعبئة الجزيئية فعالة.	التعبئة الجزيئية غير فعالة.

مزايا المستحلبات الدقيقة:

1. تعمل المستحلبات الدقيقة كمذيبات فائقة للدواء: حيث يمكنها إذابة الأدوية المحبة للماء hydrophilic والأدوية المحبة للدهون lipophilic بما في ذلك الأدوية غير القابلة للذوبان نسبياً في كل من المذيبات المحبة للماء والكارهة للماء، ويرجع ذلك إلى وجود نطاقات دقيقة ذات قطبية مختلفة داخل المذيب أحادي الطور.
2. الاستقرار الديناميكي الحراري والثباتية تسمح بالاستحلاب الذاتي؛ والذي خصائصه لا تتعلق بالعملية المتبعة.
3. الجُمل الحاوية على مستحلبات دقيقة لها عمر طويل.
4. عند استخدام المُستحلبات الدّقيقة في إيصال الدّواء فإنّه يتمنّع بفعّالية أعلى، مع استخدام جرعة كُليّة أقل وبالتالي التخفيف من الآثار الجانبية.
5. عملية تشكل مستحلبات دقيقة هي عملية عكوسة، قد تصبح غير مستقرة عند درجات حرارة منخفضة أو عالية ولكن عندما تعود درجة الحرارة إلى نطاق الاستقرار، يتم إصلاح المستحلب الدقيق.

عيوب المستحلبات الدقيقة:

1. ضرورة استخدام كميات كبيرة من العامل الفعّال على السطح لتثبيت القطيرات النانوية.
2. قدرة محدودة على الذوبان للمواد عالية الانصهار.
3. يجب أن تكون المادة الخافضة للتوتر السطحي غير سامّة لاستخدامها في التطبيقات الصيدلانية.
4. يتأثر استقرار المستحلب الدقيق بالظروف مثل درجة الحرارة ودرجة الحموضة، وتتغير هذه الظروف عند إعطاء المستحلب الدقيق للمرضى.

تحضير المستحلبات الدقيقة:

لقد ثبت جيداً أن كميات كبيرة من سائلين غير قابلين للامتزاج (مثل الماء والزيت) يمكن إدخالها في طور واحد (متجانس شكلياً ولكنه غير متجانس مجهرياً) عن طريق إضافة مادة خافضة للتوتر السطحي مناسبة أو عدة مواد خافضة للتوتر السطحي. يمكن أن يكون للمستحلبات الدقيقة

خصائص مميزة مثل التوتر السطحي شديد الانخفاض، والقدرة على إذابة كل من المركبات المائية والقابلة للذوبان في الزيت.

يمكن تحضيرها عن طريق إضافة ألكانولات alkanols قصيرة السلسلة الكربونية (بوتانول butanol، بنتانول pentanol وهكسانول hexanol) إلى مستحلبات حليبية milky emulsions لإنتاج محاليل شفافة تشتمل على جمل مبعثرة إما ماء في زيت (W/O) أو زيت في ماء (O/W) في غرويات مبعثرة نانوية (تقريباً 100 نانومتر).

تسمى الألكانولات السفلية خافضات للتوتر السطحي cosurfactants؛ لأنها تقلل التوتر السطحي بين الزيت والماء بما فيه الكفاية. يعتمد امتزاج الزيت والماء ومزدوجات الألفة amphiphile على التركيب العام الذي يكون خاصاً بالجملة.

يمكن أن تصف مخططات الأطوار الثلاثية والرابعة مظاهر الطور وهي ضرورية في دراسة المستحلبات الدقيقة.

تم تنظيم المعرفة بمظاهر الطور للمزائج الكاذبة الثلاثية (الماء / مزدوجات الألفة / الزيت) أو المزائج الرباعية (الماء / العامل الفعال على السطح / خافضات التوتر السطحي / الزيت). عند التراكيز المنخفضة من العامل الفعال على السطح، يوجد تسلسل من التوازن بين المراحل، يشار إليها عادةً بمراحل Winsor، والتي هي:

Winsor I (A-1): طورين، الطور السفلي من المستحلب الدقيق (زيت/ماء) في حالة توازن مع الزيادة من الزيت.

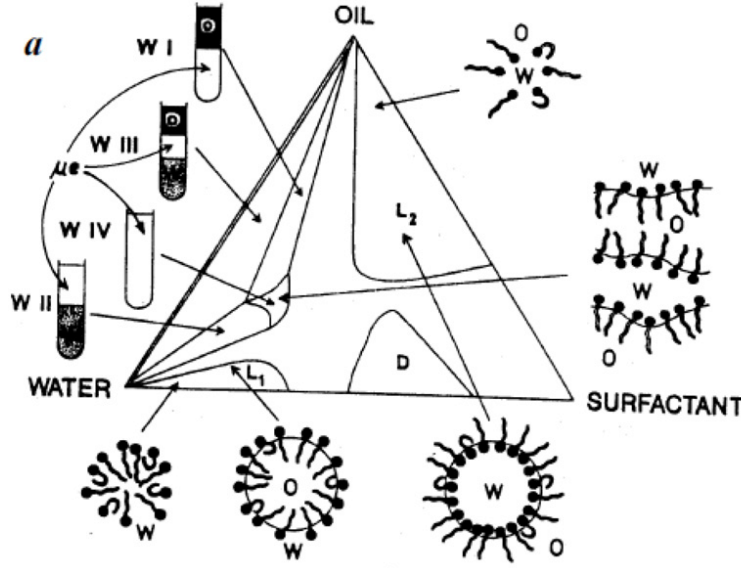
Winsor II (A-2): طورين، الطور العلوي من المستحلب الدقيق (ماء/زيت) في حالة توازن مع الماء الزائد.

Winsor III (A-3): ثلاثة أطوار، الطور الأوسط من المستحلب الدقيق (ماء/ زيت بالإضافة إلى زيت/ماء يسمى ثنائي الاتجاه bicontinuous) في حالة توازن مع فائض الزيت في الطور العلوي وفائض الماء في الطور السفلي.

Winsor IV (A-4): طور واحد، مزيج متجانس من الماء والزيت والمادة الخافضة للتوتر السطحي.

يمكن تحقيق التحويل البيني بين المراحل المذكورة أعلاه من خلال تعديل نسب المكونات.

من الممكن أيضاً وجود مرحلتين من المستحلب الدقيق في وقت واحد، إحداهما تلامس الماء والأخرى عند ملامسة الزيت. يمكن اعتبار هذا امتداداً لتصنيف Winsor الذي يشكل الفئة الخامسة. تم توضيح التمثيل المركب للسّمات المذكورة أعلاه لجُمْل تشكيل المستحلب الدقيق في الشكل 1.



الشكل 1

الخصائص المجهرية للمستحلبات الدقيقة:

يصعب وصف المستحلبات الدقيقة بشكل أساسي على النقيض من سهولة إنتاجها بسبب تنوع بنيتها الواسعة. لهذا السبب، غالباً ما يكون استخدام العديد من التقنيات مطلوباً لتوصيف جمل المستحلب الدقيق. يعد فهم الخصائص مطلباً مهماً لتحسين توصيل الدواء.

بالإضافة إلى ذلك، يجب فهم العوامل التي تؤثر على تحرر الدواء واستقراره وبنيتها من أجل تحديد الإمكانيات والقيود المفروضة على تركيبات المستحلبات الدقيقة.

تم استخدام مجموعة متنوعة من التقنيات، مثل التحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي النووي NMR، المطيافية spectroscopy، المقاومة الكهربائية electrical conductivity، والانتشار الذاتي selfdiffusion، وتشتت النيوترونات بزواوية صغيرة small-angle neutron scattering، وانتشار الضوء شبه المرن quasi-elastic light scattering، والتحليل الطيفي المفلور fluorescence spectroscopy، لتوصيف هذه الجُمْل.

المجهر Microscopy:

على الرغم من أن الفحص المجهرى المستقطب polarizing microscopy يؤكد الخواص البصرية لجمل المستحلبات الدقيقة، لا يمكن استخدام المجهر الضوئي التقليدي لدراسة هذه الجمل بسبب قطر حجم القطرة الصغير الذي يقل عادةً عن 150 نانومتر. ومع ذلك، فقد تم تطبيق المجهر الإلكتروني النافذ (TEM) جنباً إلى جنب مع تقنيات كسر التجميد freeze fracture techniques بنجاح لدراسة وتوصيف المستحلبات الدقيقة.

تعتبر حساسية بنية المستحلب الدقيق لدرجة الحرارة والإدخال المحتمل للقطع الاصطناعية التجريبية أثناء المعالجة مصدر قلق في هذا النهج. المشاكل الأخرى هي:

- 1- ارتفاع ضغط بخار المستحلبات الدقيقة، والذي لا يتوافق مع الضغوط المنخفضة المستخدمة في الفحص المجهرى.
- 2- قد تحفز الإلكترونات تفاعلات كيميائية مما يؤدي إلى تغيير بنية المستحلب الدقيق.
- 3- نقص التباين بين بيئة المستحلب الدقيق والبيئة المحيطة.

يتيح إدخال الغرف البيئية الخاضعة للرقابة بالإضافة إلى التحسينات في الثبات الحراري الآن تحقيق معدلات تبريد سريعة جداً للعينة دون تكوين بلورات. تسمح تقنيات Cryo-TEM (مجهر إلكتروني فائق البرودة) و freeze fracture-TEM، بالتخيل المباشر لهيكل المستحلب الدقيق مع مشاكل أقل في النتائج المصطنعة.

الرنين المغناطيسي النووي NMR:

الانتشار الذاتي هو الحركة العشوائية للجزيء في غياب أي تدرج تركيز، وتعكس هذه الحركة البيئة التي يتم فيها توطين الجزيء. إذا كان الجزيء محصوراً في مجمع قريب، مثل المذيلات micelles، فسيكون انتشاره الذاتي أقل بمرتين أو ثلاث مرات من معامل الانتشار الذاتي المتوقع في مذيب نقي.

لذلك، في مستحلبات ماء/زيت الدقيقة، يكون الانتشار الذاتي لجزيئات الماء بطيئاً، بينما يكون انتشار جزيئات الزيت مرتفعاً. على العكس من ذلك، بالنسبة لمستحلبات زيت في ماء الدقيقة تم العثور على العكس.

تظهر كل من جزيئات الزيت والماء في البنى ثنائية الاتجاه معاملات انتشار ذاتي عالية. تم وصف بنية المستحلب الدقيق باستخدام قياسات الانتشار الذاتي للمكونات، التي تم الحصول عليها عن

طريق تحويل بروتون فورييه proton Fourier لتحويل نبض صدى الرنين المغزلي المتدرج (PGSE NMR).

الموصلية Conductivity واللزوجة viscosity:

يمكن تحديد طبيعة المستحلب الدقيق والكشف عن ظواهر انقلاب الطور باستخدام الطرق الريولوجية التقليدية rheological methods وتحديد الموصلية conductivity. يوفر تحديد اللزوجة أيضاً معلومات مفيدة حول كيفية تأثير الأنظمة الغروانية colloidal systems على تحرير الدواء.

الأنظمة المحتملة الموجودة، على سبيل المثال: الحويصلات متعددة الطبقات، المذيلات العكسية الشبيهة بالعصا أو الدودة. للمستحلبات الدقيقة ذات الطور المستمر المائي قيم توصيل عالية، بينما للمستحلبات الدقيقة ذات الطور الزيتي المستمر فقيم توصيلها ضعيفة أو معدومة.

في السابق، تم إثبات أن المستحلبات الدقيقة قد تظهر أيضاً ظواهر الترشيح عند أجزاء حجم معينة من الماء (Φ_p) تسمى عتبة الترشيح.

عندما يكون القسم المائي أقل من Φ_p ، يتصرف النظام كعازل، بينما تزيد الموصلية الفعالة بشكل حاد عندما تكون قيم القسم المائي أعلى قليلاً من Φ_p .

تنتج هذه الخواص الكهربائية وفقاً لمفهوم الترشيح عن تفاعلات الجذب بين كريات الماء، التي تتميز بها الهياكل ثنائية الاتجاه.

التحليل الطيفي المفلور fluorescence spectroscopy:

يقيس التحليل الطيفي المفلور سهولة حركة جزيئات المسبار المفلور في المستحلبات الدقيقة. يتم التحكم في هذا عن طريق الانتشار diffusion، والذي يختلف عكسياً مع لزوجة الوسط ونوع المستحلب الدقيق.

في المستحلبات الدقيقة ذات الطور المستمر المائي، يتم منع انتشار التهيج بسبب الانتشار البطيء لجزيئات التآلق غير القابلة للذوبان في الماء (مثل البيرين pyrene).

من ناحية أخرى، يجب أن تنتج المستحلبات الدقيقة ذات الطور المستمر الزيتي إكسيمر excimer مماثل لتكوين الزيت النقي.

التوتر السطحي Interfacial tension:

يمكن دراسة مكونات وخصائص المستحلب الدقيق عن طريق قياس التوتر السطحي. ترتبط القيم الفائقة الانخفاض للتوتر السطحي بسلوك الطور، ولا سيما وجود طور خافض للتوتر السطحي أو مستحلبات دقيقة متوسطة الطور في حالة توازن مع الأطوار المائية والزيتية.

يمكن استخدام جهاز الإسقاط الدوراني Spinning-drop apparatus لقياس التوتر السطحي شديد الانخفاض. تُشتق التوترات السطحية من قياس شكل قطرة الطور منخفض الكثافة، وتدويرها في أنبوب شعري أسطواني مملوء بطور عالي الكثافة.

تكون قياسات التوصيل الكهربائي مفيدة للغاية لتحديد طبيعة الطور المستمر واكتشاف ظاهرة انقلاب الطور.

لوحظت زيادة حادة في الموصلية في جمل مستحلبات ماء في زيت الدقيقة (W/O) في القطع ذات الحجم المنخفض وتم تفسير هذا السلوك على أنه مؤشر على "سلوك الترشيح" "percolative behavior" أو تبادل الأيونات بين القطرات قبل صياغة الهياكل الثنائية المستمرة.

تعتبر القياسات العازلة وسيلة قوية لسبر كل من البنية والميزة الديناميكية لجُمل المستحلبات الدقيقة.

الآليات المحتملة لتحسين النقل الجلدي DERMAL / عبر الجلد :TRANSDERMAL

يعتبر نقل الأدوية عبر الجلد عملية معقدة وتتبع عدة طرق: عبر الخلايا transcellular، وبين الخلايا intercellular، والملحقات (من خلال الغدد العرقية أو بصيلات الشعر).

ومع ذلك، يتم التحكم في الجوانب الأساسية لآلية النقل هذه من خلال ثلاثة معايير فيزيائية كيميائية أساسية. تتكون هذه بشكل أساسي من معاملات الانقسام (K) والانتشار (D) والذوبان (C_s).

لتعزيز نقل الدواء عبر الجلد، يجب التلاعب بهذه المتغيرات واستهدافها. غالباً ما يُرى التآزر عندما تؤثر الصيغة على أكثر من واحدة من هذه المعلمات. فيما يلي بعض الآليات المحتملة التي يمكن من خلالها أن تحسن المستحلبات الدقيقة النقل الجلدي أو عبر الجلد.

تمسخ الكيراتين داخل الخلايا أو تعديل شكله:

تتفاعل مكونات المستحلبات الدقيقة مثل المواد الخافضة للتوتر السطحي مع الكيراتين في الخلايا المتقرنة corneocytes. لقد تم اقتراح أن تغلغل العامل الفعال على السطح في المطرس داخل الخلايا للطبقة المتقرنة، متبوعاً بالتفاعل والارتباط مع خيوط الكيراتين، قد يؤدي إلى اضطراب النظام داخل الخلية المتقرنة corneocyte. يؤدي هذا إلى زيادة معامل الانتشار وبالتالي زيادة النفاذية. فيما يتعلق بهذه الدراسة؛ لاحظ Gloor وآخرون أن قاعدة المستحلبات الدقيقة أظهرت بشكل ملحوظ تأثير حال للتقرن أعلى من حمض الساليسيليك (عامل حال للتقرن).

لوحظ أن نوع المستحلب الدقيق وطبيعة المكونات لهما تأثير كبير على النشاط الحال للتقرن keratolytic. هذا يفتح حقبة علاجية جديدة في مجال الأمراض الجلدية لإيصال الأدوية الموضعية.

تخلخل Perturbation وتمييع Fluidization الليبيدات ثنائية الطبقة:

لقد ثبت أن مكونات المستحلبات الدقيقة، مثل الأحماض الدهنية وإسترات الأحماض الدهنية، والعوامل الفعالة على السطح، مثل الكحول والجليكول، تزيد من النفاذية عن طريق خلخلة أو "تسييل" البنية الدهنية للجلد. يتم زيادة معامل الانتشار (D) للدواء حيث تشكل الجزيئات المعززة فجوات دقيقة داخل طبقات الدهون الثنائية، وبالتالي زيادة جزء الحجم الحر.

قام Changez وآخرون بمساعدة المجهر الإلكتروني النافذ TEM والمجهر الليزري الماسح النقطي confocal laser scanning microscopy (CLSM) بإثبات أن المستحلبات الدقيقة تؤدي إلى تخلخل دهون الجلد SC والتقاطعات داخل الخلايا.

إنشاء مجمعات سائلة واستخلاص دهون الجلد:

تتجمع الأطوار الزيتية مثل حمض الأوليك oleic acid، خاصةً بتراكيز عالية، داخل النطاقات الدهنية لإنشاء "مسام" قابلة للاختراق توفر مقاومة أقل لتوصيل الجزيئات القطبية. وقد تم إثبات هذه التأثيرات باستخدام مسعر المسح التبايني (DSC) differential scanning calorimetry لقياس درجة حرارة انتقال الطور، ودراسات الرنين المغزلي للإلكترون (ESR)، وتحويل فورييه للأشعة تحت الحمراء (FTIR) Fourier transform infrared، ومطياف رامان Raman spectroscopy، وقياس حيود الأشعة السينية x-ray diffractometry.

يمكن أن تستخلص المواد الخافضة للتوتر السطحي مثل الكحوليات الدهنية في الطبقة المتقرنة، وبالتالي تشكل قنوات مائية داخل الطبقة المتقرنة التي تزيد من النفاذية.

زيادة التقسيم Partitioning والذوبان Solubility في الطبقة المتقرنة:

تعمل العديد من المواد الخافضة للتوتر السطحي، مثل الإيثانول والبروبيلين غليكول وترانسكوتول transcutol و N-methyl pyrrolidone على زيادة تجزئة الدواء إلى الطبقة المتقرنة وقابليتها للذوبان داخلها وبالتالي زيادة معامل التقسيم. لقد ثبت أن المذيب القادر على تحويل معامل الذوبان (δ) للجلد أقرب إلى درجة الذوبان المعيارية سيزيد من قابلية الذوبان في الطبقة المتقرنة وبالتالي سيزيد التدفق.

زيادة النشاط الديناميكي الحراري للدواء:

من المعروف أن زيادة النشاط الديناميكي الحراري للدواء يزيد من إيصاله عبر الجلد. يحدث هذا عموماً عن طريق المذيبات المتطايرة، التي تترك المادة الدوائية في حالة مفرطة التشبع أو في حالة ديناميكية حرارية أكثر نشاطاً.

أبلغ Kemken وآخرون عن وسيلة الاستحلاب الدقيق الذاتية التي تتكون من نموذج محب للدهون مُذاب عند حد التشبع القريب في مزيج من المادة الخافضة للتوتر السطحي والزيت. تتحول هذه الجُملة الحاملة ذاتية الاستحلاب عند التطبيق الموضعي المُغلق إلى مستحلب دقيق عن طريق امتصاص الماء من الجلد. تقل قابلية ذوبان الدواء أثناء امتصاص الماء في الجُملة الحاملة، مما يؤدي إلى فرط التشبع والذي بدوره يؤدي إلى زيادة النشاط الديناميكي الحراري للدواء. تم تطبيق هذا النهج على إيصال الدواء عبر الجلد لحاصرات بيتا.

تدرج تركيز أعلى:

تؤدي قدرة المستحلبات الدقيقة على إذابة الدواء بكميات أعلى إلى بناء تدرج عالي التركيز يعزز نقل الدواء عبر الجلد.

النقل عبر الملحقات (أو الزوائد):

في الدراسات الحديثة، ثبت أن المستحلبات الدقيقة تتركز في الملحقات الجلدية مثل بصيلات الشعر، والتي قد توفر وسيلة جديدة لعلاج الأمراض مثل حب الشباب وفقدان الشعر في كامل أنحاء الجسم alopecia.

استخدام المستحلبات الدقيقة كنواقل ذكية جلدية / عبر الجلد:

عدد الدراسات التي تم الإبلاغ عنها حول فائدة المستحلبات الدقيقة هو الأعلى في حالات النقل الجلدية / عبر الجلد. تم دمج الأدوية التي تنتمي إلى عدة فئات علاجية في المستحلبات الدقيقة.

إيصال أدوية التخدير الموضعية:

يتم استخدام أدوية التخدير الموضعي لتخفيف الانزعاج عند الأطفال والبالغين أثناء بزل الوريد venepuncture وإدخال الكانيولا (القنينة) الوريدية venous cannulation، والقسطرة الوريدية intravenous catheterization، وأخذ عينات دم وخز الكعب الشعري عند الولدان. علاوةً على ذلك، فإن عدداً من العمليات الجراحية التي يتم إجراؤها على الآفات السطحية superficial lesions، مثل الخزعات الجلدية، والاستئصالات العميقة، والجراحات الكهربائية electrosurgical procedures، وحقن الكولاجين، وجراحة الليزر، تتطلب أيضاً استخدام التخدير الموضعي. ومؤخراً تم اكتشاف فائدتها في العلاج من آلام الأعصاب.

تتمثل الحاجة الحالية في الحصول على تركيبة مخدر موضعي سريعة المفعول وطويلة الأمد مع ما يصاحب ذلك من انخفاض في الامتصاص الجهازى للتخدير الموضعي. ومثل هذه الصيغة ستكون ذات فائدة سريرية كبيرة في تقليل الألم المرتبط بالإجراءات الطبية الواسعة.

ومع ذلك، فإن التركيبات المتاحة، مثل كريم EMLA® (مزيج سهل الانصهار يتكوّن من 2.0% ليدوكائين، 2.5% بربيلوكائين؛ Astra، Lakemedel، Sweden) أو جل Ametop® (المؤلف من 4% w/w أساس من الأميثوكائين amethocaine؛ Smith & Nephew، Dublin، Ireland)، لها عدد من العيوب، لا سيما المدة الطويلة بين التطبيق والتأثير المخدر والحاجة إلى استخدام ضماد عند استخدامها.

تشير تعليمات الاستخدام إلى أن الإجراءات المؤلمة يجب أن تتم فقط بعد 60 دقيقة عند تطبيق EMLA® 30 – 45 دقيقة بعد تطبيق Ametop®. علاوةً على ذلك، يجب تغطية كلا المستحضرين بفلم بلاستيكي ليكون فعالاً.

يبدو أن المستحلبات الدقيقة هي استراتيجية مناسبة نظراً لطبيعتها المخترقة، والتي قد توفر توصيلاً عميقاً للجلد لفترات طويلة، إلى جانب فترة تأخير قصيرة إلى حد كبير. مع هذا الأساس المنطقي، اكتشف الباحثون إمكانات المستحلبات الدقيقة في إيصال أدوية التخدير الموضعية مثل ليدوكائين lidocaine، بربيلوكائين prilocaine، تراتراكائين tratracone، وأميثوكائين amethocaine.

1. التقارير في المختبر In Vitro Reports:

الليدوكائين مخدر موضعي متوفر كأساس حر وملح هيدروكلوريد. من المعروف أن أساس الليدوكائين يشكل مزيج سهل الانصهار مع أساس بريلوكائين، ويشكل هذا المزيج سهل الانصهار مرحلة مبعثرة من كريم مستحلب EMLA®. ذكر Shukla وآخرون أنه بمساعدة المستحلبات الدقيقة يمكن زيادة تحميل الدواء من 5% (النسبة الموجودة في كريم EMLA®) إلى 20% مما قد يؤدي إلى عمل سريع بفضل تدرج تركيز أعلى عبر الجلد.

بحث Kreilgaard وآخرون في تأثير بنية ومكونات المستحلبات الدقيقة على إيصال الليدوكائين المحب للدهون وهيدروكلوريد بريلوكائين المحب للماء. تمت صياغة سلسلة من المستحلبات الدقيقة بتراكيب وبُنَى مختلفة (تحتوي على 4.8% بالوزن ليدوكائين و 2.4% بالوزن من بريلوكائين هيدروكلوريد)، وتم تقييم التدفق عبر الجلد لهذه الأدوية من المستحلبات الدقيقة بالمقارنة مع الصيغ التقليدية، مثل كريم ليدوكائين 5% (AstraZeneca، Xylocain®)، جل هيدروكلوريد الليدوكائين 2% (جل AstraZeneca، Xylocain®)، وكريم EMLA®.

تم إثبات أن التدفق عبر الجلد لليدوكائين وهيدروكلوريد بريلوكائين يختلف اختلافاً كبيراً وفقاً لكل من تكوين مركب المستحلب الدقيق المُطَبَّق وتركيز الدواء المُدمَج بالنسبة إلى حد التشبع لكل حامل. زادت المستحلبات الدقيقة المحسنة من التدفق عبر الجلد لليدوكائين حتى أربع مرات مقارنةً بمستحلب الزيت في الماء (ز/م) التقليدي، وزادت التدفق عبر الجلد لهيدروكلوريد بريلوكائين تقريباً 10 مرات مقارنة بالهيدروجيلات hydrogels.

كان التدفق يعتمد على قابلية ذوبان الدواء في المستحلب الدقيق وكذلك على قدرة تحرك الدواء في الجملة الحاملة. وجد أن قابلية ذوبان الأدوية في المستحلبات الدقيقة كانت أكبر مقارنة بقابلية الذوبان التي لوحظت مع المكونات الفردية للمستحلب الدقيق. أظهر الليدوكائين زيادة بنسبة 28% - 62% في قابلية الذوبان، وأظهر هيدروكلوريد بريلوكائين زيادة بنسبة 24% - 40%.

ترجع الزيادة الكبيرة في قابلية الذوبان إلى فلم العامل الفعال على السطح بين مرحلتي الزيت والماء التي تؤدي إلى مواقع ذوبان إضافية للأدوية، مقارنةً بالتنظيم الجزيئي للمواد الخافضة للتوتر السطحي. زاد التدفق عبر الجلد بسبب خاصية الذوبان العالية للمستحلبات الدقيقة، والتي تؤدي إلى تدرجات تركيز عالية.

تم العثور على علاقة خطية بين الانتشار الذاتي للأدوية في الجمل الحاملة والتدفق عبر الجلد. يقترح أنه مع وجود مكونات معينة، يمكن إبطاء إمكانات التوصيل عن طريق الجلد لمركبات المستحلب الدقيق عن طريق إعاقة الانتشار بسبب البنية الداخلية للمستحلب الدقيق، والذي قد يكون مفيداً في تقليل الامتصاص الجهازى.

بحث كل من Lee و Sintov و Shapiro في الاختلافات في التدفق عبر الجلد لأساس الليدوكائين وهيدروكلوريد الليدوكائين من جمليتي المستحلب الدقيق المختلفين. في حالة كل من المستحلبات الدقيقة، كان التدفق عبر الجلد لأساس الليدوكائين أكبر بكثير من تدفق هيدروكلوريد الليدوكائين، مما يشير إلى تأثير قابلية الدواء المحب للدهون على إيصال الدواء عبر الجلد.

علاوةً على ذلك، لاحظ Lee أيضاً أن معدل تغلغل أساس الليدوكائين وهيدروكلوريد الليدوكائين كان أكثر في المستحلبات الدقيقة O / W من مستحلبات W / O الدقيقة، مما يشير إلى تأثير بنية المستحلب الدقيق على إيصال الدواء. أظهرت جُمل المستحلبات الدقيقة التي أبلغ عنها Sintov و Shapiro أن التدفق عبر الجلد لليدوكائين كان أعلى بشكل ملحوظ بالنسبة للمستحلبات الدقيقة المكونة من PEG-40-stearate مقارنةً بتلك القائمة على زيت الخروع المهدرج PEG-40 ، مما يشير إلى تأثير نوع العامل الفعال على السطح في إيصال الدواء عبر الجلد.

قيم Yuan وآخرون في الآونة الأخيرة إمكانات المستحلب الدقيق الخالي من الكحول القائم على الليسيثين lecithin في إيصال عبر الجلد لأساس الليدوكائين. تم البحث في إمكانات المستحلبات الدقيقة O / W و W / O وثنائيات الاتجاه bicontinuous في تحسين التوصيل الجلدي لأساس الليدوكائين من قبل الباحثين. أشارت دراسات نفاذ الجلد في المختبر إلى أن المستحلبات الدقيقة W / O تفوقت على المستحلبات الدقيقة ثنائية الاتجاه O / W. لا تتفق هذه النتائج مع تلك التي لاحظها Lee وآخرون، الذين لاحظوا أن نفاذ الليدوكائين الجلدي كان أعلى بالنسبة للمستحلبات الدقيقة O / W. يمكن أن يُعزى الاختلاف في هذه الملاحظات إلى الاختلافات في مكونات المستحلب الدقيق وأيضاً بسبب الاختلاف في تنقل الدواء في جملة المستحلب الدقيق.

اكتشف Changez وآخرون إمكانات المستحلبات الدقيقة القائمة على الليسيثين lecithin في تحسين إيصال عبر الجلد لهيدروكلوريد تتراكائين tetracaine hydrochloride ومقارنته بمحلول هيدروكلوريد تتراكائين tetracaine hydrochloride solution. وقد لوحظ أن المستحلبات الدقيقة تقدم كميات أعلى بكثير من المحلول المائي، وكان معدل نفاذ التيتراكين يعتمد

على كمية الماء الموجودة في المستحلبات الدقيقة. بحث Escribano وآخرون في إمكانات المستحلبات الدقيقة في تحسين التوصيل الموضعي للأميثوكائين amethocaine، وتمت مقارنة النقل عبر جلد الإنسان مع الصيغة التجارية (جل® Ametop). كان معامل النفاذية والتدفق عبر الجلد والنسبة المئوية لتغلغل المستحلب الدقيق للأميثوكائين 1.5 مرة أعلى من تلك الموجودة في هلام الأميثوكائين التجاري.

2. التقارير في الجسم الحي In Vivo Reports:

مدد Kreilgaard وآخرون دراسات المختبر إلى دراسات في الجسم الحي في الفئران لدراسة معدل الامتصاص ومتوسط زمن تأخير الليدوكائين والبريلوكائين من المستحلبات الدقيقة، كريم® 5% Xylocain، جل® 2% Xylocain، كريم® EMLA في أدمة جلد الفئران. على غرار الفحوصات المخبرية لوحظت اختلافات كبيرة في معدل الامتصاص اعتماداً على تكوين جملة المستحلب الدقيق، مما يؤكد أهمية بنية المستحلب الدقيق الداخلي.

أدت تركيبة المستحلب الدقيق المحسن إلى زيادة كبيرة في توصيل الليدوكائين والبريلوكائين مقارنة بالصيغ التقليدية. ومن المثير للاهتمام، أن متوسط وقت التأخر لاختراق هذه الأدوية من المستحلب الدقيق كان أيضاً أقل بكثير من الصيغ التقليدية، مما يشير إلى أن المستحلبات الدقيقة سيكون لها تأثير أسرع. تم تمديد الأبحاث إلى تجربة بشرية صغيرة الحجم تمت فيها مقارنة المستحلبات الدقيقة لليدوكائين مع كريم® 5% Xylocain.

تم تقييم التكافؤ الحيوي الجلدي للتركيبات في ثمانية موضوعات فيما يتعلق بالمعايير الحركية الدوائية باستخدام تقنية التحاليل الدقيقة microdialysis technique. كما هو مبين في الدراسات الأولية في المختبر / في الجسم الحي، تم العثور على زيادة كبيرة في امتصاص الليدوكائين عند تطبيقه في جملة مستحلب دقيق مقارنة بكريم® 5% Xylocain.

أظهرت دراسة الحرائك الدوائية أنه تم امتصاص كمية أعلى بأربعة أضعاف من الليدوكائين في الجلد من المستحلب الدقيق بالنسبة لمستحلب O / W خلال فترة تطبيق مدتها 4 ساعات. ومن المثير للاهتمام، أنه لوحظ أيضاً انخفاض متوسط وقت التأخير.

قام Changez و Varshney بتقييم إمكانات المستحلبات الدقيقة المستندة إلى AOT في تحسين توصيل التتراكاين tetracaine عن طريق قياس التخدير الناتج في الفئران. أظهرت المستحلبات

الدقيقة تسكين موضعي أعلى (8 أضعاف) في الفئران مقارنةً بمحلول التتراكائين tetracaine. ولوحظ أيضاً أن تأثير المخدر يختلف باختلاف تركيبة الماء و AOT في تركيبات المستحلب الدقيق.

أدت الزيادة في الماء و AOT إلى تخدير أعلى. في دراسة أخرى، قاموا بتقييم إمكانات المستحلبات الدقيقة القائمة على الليسيثين lecithin في توصيل التتراكائين والنتائج المرتبطة بدراساتهم في المختبر الموصوفة سابقاً. تم إثبات أن كلا الصيغتين من المستحلب الدقيق آمان للاستخدام الموضعي.

قام Escribano وآخرون بتقييم النشاط المخدر للأميثوكائين amethocaine في المستحلبات الدقيقة مقارنةً بالصيغة التجارية في الجرذان مفرطة التآلم. ظهر نشاط مضاد لفرط الحساسية عند 4.2 و 13.8 دقيقة بعد تطبيق مستحلب الأميثوكائين amethocaine الدقيق والهلام، على التوالي. علاوةً على ذلك، كانت قيم AUC وغيرها من المعلومات المخدرة أعلى بشكل ملحوظ للمستحلبات الدقيقة مقارنةً بالصيغة التجارية. تُشير هذه النتائج إلى أن المستحلب الدقيق يمكن أن يكون صيغة قيمة لتحسين نفاذ الأميثوكائين amethocaine وبالتالي تخفيف الآلام بسرعة.

باختصار، تُظهر المستحلبات الدقيقة إمكانات كبيرة لتحسين إيصال أدوية التخدير الموضعي، كما أن تسويق Topicaïne® (جل مستحلب دقيق مكوّن من ليدوكائين 4%) كافٍ لإثبات فائدتها.

إيصال مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs):

يتم استخدام العوامل المضادة للالتهابات في العلاج الموضعي للالتهاب وكذلك لمواجهة التهاب المفاصل الروماتويدي الحاد والمزمن أو التهاب المفاصل، والتي تتطلب علاجاً منهجياً. ومع ذلك، فإن تناول معظم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية عن طريق الفم يتعرض لخطر شديد بسبب العيوب مثل قصر العمر النصفى (الذي يستلزم الإعطاء المتكرر)، والاستقلاب الكبدي الأول المرتفع، والآثار الجانبية المعوية المعوية الشديدة، مثل التهيج والتقرح. علاوةً على ذلك، فإن تناول مضادات الالتهاب غير الستيرويدية عن طريق الفم أمر صعب للغاية في حالات المرضى الذين يعانون بالفعل من قرحة المعدة. شجعت كل هذه العوامل الباحثين على التركيز على إيصال مضادات الالتهاب غير الستيرويدية عبر الجلد من أجل العلاج الجهازى، وقد تم الإبلاغ عن العديد من الأبحاث حول توصيل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية عبر الجلد.

تم بالفعل تسويق لصاقات عبر الجلد من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل ديكلوفيناك ثنائي إيثيل الأمونيوم diclofenac diethylammonium (بالاسم التجاري OXA SAT®، مختبرات Beta S.A. الأرجنتين)، مما يشير إلى إمكانات هذا النهج. نتيجة لمزاياها الجذابة، يبدو أن المستحلبات الدقيقة هي نهج مناسب لإيصال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.

1. التقارير في المختبر In Vitro Reports:

تمت دراسة الديكلوفيناك من قبل العديد من الباحثين لتوصيله عبر الجلد من مركبات المستحلب الدقيق. نُشرت الدراسة الأولى في عام 1995 من قبل Kriwet و Mueller-Goymann، اللذان صنعوا مجموعة متنوعة من البنى الغروية القائمة على الليسيثين lecithin من ديكلوفيناك ثنائي إيثيل الأمونيوم diclofenac diethylammonium، مثل الجسيمات الشحمية liposomes، والبلورات الصفائحية السائلة lamellar liquid crystals، والمستحلبات الدقيقة. من بين الجُمل الغروية المختلفة، أدت المستحلبات الدقيقة إلى تدفق أعلى بشكل ملحوظ عبر الجلد مقارنةً بالجُمل الأخرى.

درس Kweon وآخرون مؤخراً تغلغل ديكلوفيناك ثنائي إيثيل الأمونيوم من العديد من المستحلبات الدقيقة بتركيبات متفاوتة من جلد الفئران. لاحظوا أن نقل الديكلوفيناك كان يعتمد على كمية الطور المبعثر ونسبة العامل الفعال على السطح. كما تمت دراسة ديكلوفيناك الصوديوم من قبل عدد قليل من الباحثين. تم تصنيع المستحلبات الدقيقة من ديكلوفيناك الصوديوم القائمة على زيت فول الصويا ودرسوا تأثير العوامل الخافضة للتوتر السطحي المختلفة مثل n-propanol وكحول الأيزوبروبيل isopropyl alcohol في نقل الديكلوفيناك عبر جلد الأرانب. أظهرت المستحلبات الدقيقة إمكانات جيدة في توصيل الديكلوفيناك وعند تقييمها من خلال دراسات التشريح المرضي وجد أنها غير مهيجة.

قام كل من Sintov و Botner في دراسة أخرى بتقييم انتقال ديكلوفيناك الصوديوم عبر الجلد مقارنةً بمحلوله من خلال جلد الفئران وخنزير غينيا. وقد لوحظ أنه في جميع الحالات، أعطت المستحلبات الدقيقة كمّيات عالية بشكل ملحوظ من ديكلوفيناك، مقارنةً بكميات المحاليل.

قيّم Dreher وآخرون المستحلبات الدقيقة القائمة على الليسيثين lecithin والتي تحتوي على ديكلوفيناك و إندوميتاسين indomethacin للإيصال عبر جلد الإنسان. أشارت مقارنة معاملات

النفاذية ومعدلات نفاذية الديكلوفيناك والإندوميتاسين مع تلك الخاصة بمحاليل الأدوية في بالميتات الإيزوبروبيل isopropyl palmitate إلى أن المستحلبات الدقيقة أفضل في النتيجة. علاوةً على ذلك، تم الاستدلال على أن مركبات المستحلب الدقيق كانت جيدة التحمل في دراسات اختبار تهيج الجلد.

قام Rhee وآخرون بتقييم العديد من المستحلبات الدقيقة من كيتوبروفين متفاوتة في محتوى العامل الفعال على السطح والعامل الخافض للتوتر السطحي لفهم تأثير التركيبة على نقل الكيتوبروفين من خلال جلد الفئران. لوحظ أن الانخفاض في محتوى العامل الفعال على السطح والعامل الخافض للتوتر السطحي يؤدي إلى زيادة معدل النفاذية.

قد يكون هذا بسبب انخفاض قابلية ذوبان الكيتوبروفين في جملة المستحلب الدقيق مع انخفاض محتوى العامل الفعال على السطح، مما قد يؤدي إلى زيادة النشاط الديناميكي الحراري للكيتوبروفين مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى النفاذية. وقد لوحظ أيضاً أن إضافة معززات النفاذية (مثل التربينات terpenes) إلى المستحلبات الدقيقة تؤدي إلى زيادة أخرى في النفاذية. تم الإبلاغ عن ملاحظات مماثلة لمستحلبات أسيكولوفيناك aceclofenac الدقيقة.

Paolino وآخرون في بحث آخر؛ مستحلبات دقيقة مصنعة من مادة الليسيثين من كيتوبروفين مع وبدون حمض الأوليك (مُحسّن اختراق). أشارت الدراسات إلى أن مستحلبات كيتوبروفين الدقيقة أفضل من كريمات كيتوبروفين فيما يتعلق بقيم التدفق عبر جلد الإنسان. ومع ذلك، لم يلاحظوا أي تأثير ملحوظ لإضافة حمض الأوليك في المستحلبات الدقيقة على قيم تدفق الكيتوبروفين.

تم تصنيع المستحلبات الدقيقة المحملة بالبيريوكسيكام وتقييم تأثير محتوى الزيت ونسبة الفعال على السطح على تغلغل البيريوكسيكام من خلال جلد الفئران.

لوحظ أن معدل النفاذية يزداد مع زيادة الطور الزيتي وكذلك نسبة العامل الفعال على السطح إلى الخافض للتوتر السطحي. لاحظ Yuan وآخرون نتائج مماثلة لمستحلبات الميلوكسيكام الدقيقة. في الآونة الأخيرة، تم أيضاً إثبات قدرة المستحلبات الدقيقة على تحسين النقل عبر الجلد لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل الإيبوبروفين والسيليكوكسيب والروفيكوكسيب.

تريبتيوليد triptolide مركب ثلاثي أكسيد ثنائي التيربينويد المنقى من أصل عشبي وقد استخدم في العلاج السريري لالتهاب المفاصل الروماتويدي والصدفية وسرطان الدم عن طريق الفم أو الوريد. علاوةً على ذلك، فقد أظهر أيضاً أنشطة مثبّطة للمناعة ومضادة للسرطان ومضادة

للخصوبة antifertility. ومع ذلك، فإن الفائدة السريرية لهذا الدواء العشبي محدودة للغاية بسبب تفاعلاته الضارة الشديدة مثل الغثيان والقيء وآلام البطن والإسهال وقرحة الاثني عشر وتسمم نخاع العظام.

على الرغم من أن الإعطاء عن طريق الجلد تعد خياراً جذاباً لعقار تريبتوليد، إلا أن ميله إلى التسبب في تهيج شديد للجلد يمثل عقبة رئيسية أمام العلاج الموضعي.

قد يؤدي دمج تريبتوليد triptolide في المستحلب الدقيق إلى تقليل ملامسته للجلد، مما يؤدي إلى تحمّل أفضل مقروناً بتحسين الإيصال عبر الجلد.

مع هذا الأساس المنطقي، قام Chen وآخرون بصناعة مستحلب دقيق محمّل بالتريبتوليد وتقييم إمكاناته في التوصيل عبر الجلد مقارنةً بمحلول تريبتوليد.

كانت قيم التدفق والنفاذية لتريبتوليد من المستحلبات الدقيقة أعلى من 2 إلى 4 مرات من تلك الموجودة في المحاليل. ومن المثير للاهتمام، أن دراسات تهيج الجلد أشارت إلى أن المستحلبات الدقيقة المحملة بالتريبتوليد لم ينتج عنها أي تهيج واضح للجلد بعد 7 أيام، في حين أن محلول التريبتوليد أدى إلى تهيج كبير.

تدعم هذه الملاحظة الفرضية القائلة بأن التريبتوليد ظل مغلفاً في المستحلبات الدقيقة أثناء نقله عبر الجلد، مما منع تهيج الجلد.

تشير هذه الملاحظة إلى أن المستحلبات الدقيقة يمكن أن تكون مركبات مفيدة لتقليل تأثير المهيجات الموضعية مثل الديثرانول dithranol وحمض الريتينويك retinoic acid.

نوفيناميد الصوديوم Sodium nonivamide وهو أحد مشتقات الكابيسين capsaicin يُستخدم في علاج التهاب الروماتيزم وآلم الظهر وعرق النسا. وقد أظهر نشاط مضاد للألم أكبر بكثير مقارنةً بالكابيسين والإندوميتاسين.

تم مؤخراً تقييم إمكانات المستحلبات الدقيقة في تحسين التوصيل الموضعي لنوفيناميد الصوديوم sodium novinamide. أظهرت المستحلبات الدقيقة تأثيراً معزراً قوياً لإيصال الصوديوم نوفيناميد sodium novinamide عبر الجلد بزيادة 3.7 إلى 7.1 أضعاف مقارنةً بالمحلول المائي.

محتوى العامل الفعال على السطح في المستحلبات الدقيقة له تأثير كبير على التأخر الزمني لتغلغل نوفيناميد الصوديوم.

2. التقارير في الجسم الحي In Vivo Reports:

قام Sintov و Botner بتقييم الحرائك الدوائية للديكلوفيناك من 3 تركيبات، وهي مستحلب موضعي (Voltaren®)، مستحلب دقيق موضعي، وحقن تحت الجلد. ومن المثير للاهتمام، أن إعطاء المستحلب الدقيق عبر الجلد للفئران أدى إلى مستويات بلازما أعلى بمقدار 8 أضعاف من الديكلوفيناك عن تلك التي تم الحصول عليها بعد تطبيق Voltaren®.

علاوةً على ذلك، كانت مستويات بلازما الديكلوفيناك التي تم الحصول عليها خلال 4-8 ساعات بعد تطبيق المستحلب الدقيق مماثلة لمستويات ذروة البلازما التي تم الحصول عليها بعد الإعطاء تحت الجلد.

وصلت مستويات البلازما للديكلوفيناك بعد الإعطاء تحت الجلد إلى ذروتها عند 0.94 ميكروغرام / مل عند $t = 1$ ساعة وانخفضت بسرعة إلى 0.19 ميكروغرام / مل عند $t = 6$ ساعات، في حين أن إعطاء الديكلوفيناك عبر الجلد كمستحلبات دقيقة حافظ على مستويات ثابتة من 0.7 - 0.9 ميكروغرام / مل لمدة 8 ساعات على الأقل. لم يلاحظ أي تهيج للجلد في المستحلبات الدقيقة في جميع الحيوانات.

قام Bolzinger وآخرون بتقييم التوافر الحيوي لحمض النفلوميك niflumic acid في الإعطاء الموضعي من المستحلبات الدقيقة ذات التراكيز المتباينة (بتراكيز دوائية مختلفة) والتركيبية المسوّقة (مرهم® Nifluril 3%) كان المستحلب الدقيق لحمض النفلوميك (1%) مكافئاً بيولوجياً لـ 3% مرهم حمض النفلوميك.

قام Dalmora وآخرون بتقييم التأثير المضاد للالتهابات لـ 2 من المستحلبات الدقيقة (أحدهما يحتوي على بيروكسيكام [ME1] والآخر يحتوي على مركب بيروكسيكام سيكلودكسترين [ME2]) ومحلول بيروكسيكام في نموذج الورم الحبيبي القطني cotton granuloma model.

أظهر إعطاء المستحضرات تحت الجلد تثبيطاً كبيراً للالتهاب - 68.8% و 70.5% - بالنسبة لـ ME1 و ME2، على التوالي.

بينما أظهر محلول بيروكسيكام تثبيطاً بنسبة 42.2% فقط. علاوةً على ذلك، أدت المستحلبات الدقيقة إلى تأثير مضاد للالتهابات طويل الأمد، مما يوفر تثبيطاً لمدة 9 أيام بعد تناول جرعة مفردة.

في الآونة الأخيرة، تم توضيح مزايا المستحلبات الدقيقة داخل الجسم الحي أيضاً للسيليكونكسيب والروفيكونكسيب.

إيصال الأدوية المضادة للسرطان:

الميثوتريكسات Methotrexate هو عامل مضاد للأورام يعمل عن طريق معاكسة حمض الفوليك. كما أنه مفيد في علاج الصدفية والتهاب المفاصل الروماتويدي عند تناوله عن طريق الفم أو الحقن على مدى فترات طويلة من الزمن. ومع ذلك، فإن الاستخدام الجهازى لهذا الدواء يسبب العديد من الآثار الجانبية وأهمها التسمم الكبدي. سيكون من الأفضل إعطاء الميثوتريكسات عبر الطريق الجلدي لتقليل هذه التأثيرات.

المشكلة الرئيسية هي أن الدواء قابل للذوبان في الماء وغالباً ما يكون في صورة مؤينة عند درجة الحموضة الفيزيولوجية، لذا فإن قدرته على النقل اللافاعل passive diffusion محدودة. لذا سيكون المستحلب الدقيق نهجاً مناسباً لمثل هذه المركبات.

قيم Alvarez-Figueroa وآخرون الامتصاص عن طريق الجلد للميثوتريكسات من عدة مستحلبات دقيقة متفاوتة في التركيب. وقد لوحظ أن المستحلبات الدقيقة نجحت في إيصال الميثوتريكسات المحبة للماء في الجلد.

كان التدفق عبر الجلد أعلى في حالة المستحلبات الدقيقة O / W وكان يعتمد على تركيز الميثوتريكسات المدمج في المستحلبات الدقيقة.

5-فلورويوراسيل Fluorouracil-5 هو عامل مضاد للأورام يؤدي إلى تأثيرات شديدة على الجهاز الهضمي، وتأثيرات دموية، وتأثيرات عصبية، وقلبية عند الإعطاء في الوريد. كما يتم استخدامه موضعياً لعلاج التعدد الشعاعي multiple actinic وسرطان الخلايا القاعدية السطحية.

بالنظر إلى هذه النقاط، قرر Gupta وآخرون ضرورة وجود المستحلبات الدقيقة w/o القائمة على AOT من 5-فلورويوراسيل للإيصال الموضعي.

أدى دمج الدواء في المستحلبات الدقيقة إلى زيادة التدفق من 2 إلى 6 أضعاف مقارنةً بمحلولها المائي. علاوةً على ذلك، لاحظ الباحثون أن الماء وتراكيز AOT لها تأثير كبير على التدفق عبر الجلد للدواء من خلال جلد الفأر.

كشفت الدراسات الطيفية للانعكاس الكلي المخفف - تحويل فورييه Fourier بالأشعة تحت الحمراء (ATR-FTIR) Attenuated total reflectance-Fourier transform infrared أن المستحلب الدقيق يتفاعل مع أحد مكونات الجلد وتضطرب بنيته. كان مدى الاضطراب مرة أخرى يعتمد على تراكيز الماء و AOT في المستحلبات الدقيقة. أشارت دراسات السمية الجلدية الأولية إلى أن المستحلبات الدقيقة كانت آمنة للاستخدام الموضعي.

إيصال الأدوية المضادة للشيخوخة: Antiaging:

العوامل المضادة للشيخوخة هي بعض العوامل الموضعية الأكثر استخداماً وتتألف من مجموعة من الشقوق ذات البنى الكيميائية المختلفة. تتمتع المستحلبات الدقيقة بسبب سماتها المتأصلة بإمكانيات كبيرة في توصيل هذه الجزيئات.

ومع ذلك حتى الآن تم استكشاف المستحلبات الدقيقة لعدد قليل من العوامل المضادة للشيخوخة مثل حمض الأسكوربيك ومشتقات حمض الأسكوربيك وفيتامين E والريتينول.

حمض الأسكوربيك (فيتامين C) له تأثيرات فيزيولوجية مهمة على الجلد، مثل إزالة تصبغات الجلد، وتحفيز تشكيل الكولاجين، والنشاط المضاد للأكسدة ضد تكوين الجذور الحرة، وبالتالي له دور مضاد للشيخوخة.

على الرغم من حقيقة أن حمض الأسكوربيك له العديد من التأثيرات الإيجابية، إلا أن استخدامه في مستحضرات التجميل والمستحضرات الصيدلانية محدود بسبب ثباتيته المنخفض. لحل هذه المشكلة تم تصنيع مشتقات فيتامين C، مع عمل مماثل لحمض الأسكوربيك، ولكن مع استقرار كيميائي مُحسّن.

اثنان من المشتقات التي تستخدم على نطاق واسع في مستحضرات التجميل هما أسكوربيل بالميتات ascorbyl palmitate المحبة للدهون وفوسفات أسكوربيل الصوديوم sodium ascorbyl phosphate المحبة للماء، والتي تختلف في الاستقرار.

اكتشف Gasperlin وزملاؤه إمكانات المستحلبات الدقيقة في تحسين الاستقرار الكيميائي لكل من هذه المشتقات والإمكانات في الجسم الحي لمستحلبات أسكوربيل بالميتات ascorbyl palmitate الدقيقة في بحثين لاحقين.

قام الباحثون بدمج كل من المشتقات بتراكيز 0.25% - 2.00% وزن / وزن في المستحلبات الدقيقة O / W و W / O. تم فحص تأثير العديد من المعلمات على استقرار مشتق أسكوربيل بالميتات الأقل استقراراً، مثل التركيز الأولي، والموقع في المستحلب الدقيق، والأكسجين المذاب، وظروف التخزين.

كان للكمية المدمجة من أسكوربيل بالميتات تأثير كبير على نمط التحلل. أظهرت المستحلبات الدقيقة ذات التركيز الأعلى تحللاً أقل. يكون بالميتات الأسكوربيل في وجود الأكسجين أكثر استقراراً في المستحلبات الدقيقة W / O، والتي يمكن أن تُعزى إلى الحاجز البيني الذي يوفره المستحلب الدقيق W / O لانتشار الأكسجين.

على العكس من ذلك، يكون المركب أكثر استقراراً في المستحلبات الدقيقة O / W عند التفريغ degassing. تم تقييم ثبات كل من مشتقات حمض الأسكوربيك في المستحلبات الدقيقة O / W و W / O. لوحظ أن تركيز بالميتات الأسكوربيل انخفض بشكل ملحوظ بعد 28 يوماً (~ 65%) وكان معدل التحلل أكثر في مستحلب O / W مقارنةً بالمستحلب الدقيق W / O.

كما تم الافتراض سابقاً، في المستحلب الدقيق W / O، توجد الحلقة الحساسة للأكسدة في الطور المائي الداخلي وبالتالي فهي محمية جيداً، بينما في المستحلبات الدقيقة O / W تقع الحلقة في الطور المائي الخارجي حيث تكون أقل حماية، وبالتالي يفضل عملية التحلل.

ومن المثير للاهتمام أن فوسفات أسكوربيل الصوديوم sodium ascorbyl phosphate أظهر تحللاً أقل بكثير (حوالي 5%) في كل من المستحلبات الدقيقة.

قام الباحثون كذلك بتقييم فعالية المستحلبات الدقيقة المحملة بالميتات الأسكوربيل o/w و w/o فيما يتعلق بتنشيط تكوين الجذور الحرة في جلد الخنازير.

لوحظ أن نوع المستحلب الدقيق وتركيز بالميتات الأسكوربيل أثرت بشكل كبير على الفعالية، في حين أن وقت التطبيق لم يكن له أي تأثير على فعاليته.

تعطي المستحلبات الدقيقة o/w بالميتات الأسكوربيل للجلد أفضل بكثير من المستحلبات الدقيقة w/o. ومع ذلك، في كلا النوعين من المستحلبات الدقيقة، لوحظت أعلى فعالية مع أعلى تركيز من بالميتات الأسكوربيل.

أبلغ Radomska و Dobrucki عن العديد من تركيبات المستحلب الدقيق لإسترات الريتينول retinol esters والريتينول، وأظهرت التركيبات ثباتاً جيداً وتحمل الأسمولية.

إيصال الأدوية الخافضة للضغط:

تشتمل الأدوية الخافضة للضغط على مجموعة واسعة من الفئات الفرعية ذات الطبيعة الكيميائية وآليات العمل المختلفة. من بين الفئات الفرعية المختلفة تم دمج حاصرات بيتا وحاصرات قنوات الكالسيوم في المستحلبات الدقيقة.

تُظهر العوامل العلاجية من هاتين الفئتين فترة نصف عمر قصيرة، ودرجة عالية من الاستقلاب الكبدي الأول والعديد من الآثار الضارة، مما يجعلها اختيار مثالي لإيصالها عبر الجلد.

قام كل من Kreilgaard و Kemken في سلسلة من الأبحاث بتقييم إمكانات تراكيز المستحلب الدقيق في إيصال حاصرات بيتا مثل بوبرانولول وتيمولول. كما هو موضح سابقاً، سيكون الدواء في حالة مفرطة التشبع في المستحلبات الدقيقة.

تم تقييم النشاط الديناميكي الدوائي لتراكيز المستحلب الدقيق المحمَّلة بالدواء في الأرانب من خلال تقييم قمع تسرع القلب المستحث، وتمت مقارنة الفعالية مع اللصاقة عبر الجلد.

تفوّقت تراكيز المستحلب الدقيق على اللصاقة عبر الجلد فيما يتعلق ببدء ومدى التأثير الديناميكي الدوائي. بعد ذلك، حاول الباحثون إنشاء علاقة بين درجة فرط التشبع للدواء في المستحلب الدقيق والتدفق عبر الجلد. كما هو متوقع، لوحظ أن التدفق عبر الجلد يزداد مع درجة فرط التشبع.

قام Trotta وزملاؤه بالتحقيق في إمكانية وجود مستحلب دقيق في التوصيل عبر الجلد لحاصرات قنوات الكالسيوم مثل felodipine و nifedipine.

قاموا بتقييم تأثير (1) تكوين الطور المائي. (2) إضافة محسن اختراق؛ و (3) تركيز الطور الزيتي، العامل الهافض للتوتر السطحي، العامل الفعال على السطح، على التوصيل عبر الجلد للفلوديبيين felodipine و نيفيديبين nifedipine.

لوحظ أن وجود benzyl alcohol (خافض للتوتر السطحي) وتوين 20 (خافض للتوتر السطحي) وتراكيزهما كان لهما تأثير كبير على تدفق الأدوية عبر الجلد. علاوةً على ذلك، لوحظ أن إضافة Transcutol® و propylene glycol إلى المستحلبات الدقيقة عزز بشكل كبير توصيل النيفيديبين nifedipine عبر الجلد. ومع ذلك، يبدو أن Transcutol® متفوق على البروبيلين غليكول فيما يتعلق بالقدرة على زيادة التدفق عبر الجلد.

إيصال الستيروئيدات:

الستيروئيدات مثل هرمون الاستروجين والأندروجينات ومشتقاتها لها تأثيرات متنوعة على الجسم ولها علاقة في حالات مختلفة، بما في ذلك العلاج بالهرمونات البديلة.

معظم الستيروئيدات لها توافر حيوي ضعيف عن طريق الفم بسبب ارتفاع الاستقلاب بالمرور الأول (استراديول)، أو ضعف الذوبان في الماء والنفذية (البروجسترون)، أو كليهما (فيناسترايد finasteride). علاوةً على ذلك، فإن معظم الستيروئيدات تظهر العديد من التأثيرات غير المرغوبة عند إعطاؤها فمويًا.

لقد تغلبت المشتقات الحالية للستيروئيدات على بعض أوجه القصور المتعلقة بالتوافر البيولوجي ولكن ليس التأثيرات غير المرغوبة. إن فعالية هذه المكونات الستيروئيدية والمشاكل المرتبطة بعلاجها الحالي تجعلها خيار مثالي للإيصال عبر الجلد.

علاوةً على ذلك، فإن الستيروئيدات / نظائرها الستيروئيدية لها إمكانية في علاج الأمراض الجلدية مثل الثعلبة وحب الشباب لأن الجلد يعبر عن مستقبلات الستيروئيد. تتمتع المستحلبات الدقيقة بإمكانيات هائلة في توصيل هذه الجزيئات، على الرغم من عدم استكشافها على أكمل وجه.

هناك عدد قليل من الدراسات التي تتناول دراسات النفاذ في المختبر، ودراسة واحدة فقط استكشفت إمكانات الجسم الحي. ومع ذلك، نظراً لأن المستحلبات الدقيقة قد أثبتت إمكانية استهداف البصيلات الدهنية، فإننا نعتقد أنه يمكن بالتأكيد استكشافها لعلاج حب الشباب والثعلبة.

الاستراديول Estradiol هو هرمون الاستروجين الرئيسي الذي يمتص بشكل جيد عن طريق الفم ولكن استقلابه بالمرور الأول عالي. علاوةً على ذلك، فإن الآثار الضارة المرتبطة بالإعطاء الجهازي تتطلب العلاج عبر الجلد.

درست Peltola فائدة 6 مستحلبات دقيقة في تحسين التدفق عبر الجلد للإسترايول بالمقارنة مع محاليل استراديول في محلول الإيثانول والإيزوبروبانول والفوسفات. ومن المثير للاهتمام، في جلد الجثة البشرية، أن تركيبات المستحلبات الدقيقة أدت إلى تدفق استراديول كان أعلى بمقدار 200 إلى 700 ضعف من ذلك الذي لوحظ في المحاليل.

ومع ذلك ، فإن هذه الزيادة الهائلة في قيمة التدفق لم تكن بسبب النفاذية العالية ولكن بسبب التدرج عالي التركيز عبر الجلد. في الواقع، كان معامل نفاذية المستحلبات الدقيقة أقل من معامل الذوبان، لكن الزيادة في قابلية الذوبان كانت تقارب 1500 ضعف.

يوضح هذا بوضوح الآلية المختلفة لتحسين توصيل المستحلبات الدقيقة عبر الجلد كما ذكرنا سابقاً. في دراسة حديثة استكشف Biruss وزملاؤه، إمكانات المستحلبات الدقيقة القائمة على زيت الأوكالبتوس eucalyptus oil في توصيل 4 مشتقات ستيروئيدية عبر الجلد، وهي 17- β estradiol و cypoterone acetate و progesterone و finasteride من خلال جلد الخنازير.

تم تقييم معاملات الانتشار الذاتي للمشتقات الستيرويدية ومقارنتها بالتدفق عبر الجلد للجزيئات. لوحظ الارتباط الجيد بين قيم التدفق عبر الجلد ومعاملات الانتشار الذاتي. علاوةً على ذلك، أشارت الدراسة أيضاً إلى تأثير الخواص الفيزيائية والكيميائية للعقار على التدفق عبر الجلد لأن تكوين المستحلبات الدقيقة كان هو نفسه.

كانت السمة المثيرة للاهتمام في هذه الدراسة هي استخدام زيت أساسي مثل زيت الأوكالبتوس كطور مبعثر من المستحلبات الدقيقة.

يحتوي زيت الأوكالبتوس على cineole-1,8 كمكون رئيسي، وهو أيضاً معزز معروف للتغلغل. يبدو أن هذا نهج مثير للاهتمام. ومع ذلك، لوحظ أن تركيز المكونات في المستحلبات الدقيقة انخفض بنسبة 20% -40% خلال دراسات الثبات. على الرغم من عدم البحث في الأسباب، فإن هذه الملاحظة تثير القلق بشأن استخدام الزيوت الأساسية.

في دراسة أخرى عن المستحلبات الدقيقة الستيروئيدية، لوحظ أن نقل المكونات كان أكثر بكثير من أنظمة المستحلب الدقيق التي تحتوي على عوامل علاجية قريبة من تراكيز التشبع مقارنةً بالمحاليل المائية المُشبعة. لم يلاحظ الباحثون وجود علاقة قوية مع النشاط الديناميكي الحراري.

أظهر Lehmann وآخرون الإمكانات في الجسم الحي للمستحلبات الدقيقة المحملة بالهيدروكورتيزون مقارنةً بالمنتج المسوّق من خلال مقارنة تأثير التبييض في البشر الناتج عن التركيبات المختلفة.

ومن المثير للاهتمام، لوحظ أن المستحلب الدقيق O / W كان له تأثير تبييض أكبر بكثير من المستحلب الدقيق W / O والكريم المسوق. ومع ذلك، فقد أدى أيضاً إلى تهيج جلدي كبير عند الأشخاص مقارنةً بالتركيبات الأخرى.

يوضح هذا بوضوح الحاجة إلى تقييم تأثير المستحلبات الدقيقة من حيث التحمل. ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أن التحمل يخضع بشكل أساسي لطبيعة مكونات المستحلب الدقيق، وبالتالي من خلال الاختيار الدقيق للمكونات يمكن التغلب على هذا القيد.

إيصال الأدوية المضادة للبكتيريا والفطريات:

تتمتع المستحلبات الدقيقة بإمكانيات هائلة في التأثير العلاجي للالتهابات الفطرية والميكروبية في الجلد لعدة أسباب. المكونات الزيتية للمستحلبات الدقيقة مثل حمض الكابريليك caprylic acid وإسترات الكابريلات caprylate esters معروفة كموامل مضادة للجراثيم والفطريات. أظهرت المواد الخافضة للتوتر السطحي مثل poloxamers نشاطاً مضاداً للميكروبات ومن المعروف أنها تعكس مقاومة الفطريات للعوامل المضادة للفطريات مثل amphotericin B.

تعرف العوامل الفعالة على السطح مثل الكحولات بأنها عوامل مبيدة للجراثيم. باختصار، سيكون للمستحلبات الدقيقة نفسها نشاط مضاد للميكروبات و / أو مضاد للفطريات إذا تم اختيار المكونات المناسبة. علاوةً على ذلك، من المتوقع أن يكون لدمج العوامل المضادة للميكروبات والفطريات تأثير تآزري على الفعالية.

أظهر Al-Adham وآخرون أن المستحلبات الدقيقة تمتلك قدرات الحفظ الذاتي وكانت فعالة ضد مسببات الأمراض الجلدية الشائعة مثل المكورات العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* والزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*.

علاوةً على ذلك، أشارت دراسات TEM إلى أن هذا النشاط تم منحه بسبب تعطيل الغشاء للكائنات الحية الدقيقة. أظهر Fu وآخرون في بحث جديد أن المستحلبات الدقيقة كانت فعّالة ضد مسببات الأمراض الشائعة مثل الرشاشية السوداء *Aspergillus niger*، العصوية الرقيقة *Bacillus subtilis*، الإشريكية القولونية *Escheria coli*.

ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أنه لن يكون لجميع المستحلبات الدقيقة تأثير كبير في المجال المضادات للميكروبات أو الفطريات. فهي في الأساس وظيفة اختيار المكون. ومع ذلك، هناك حقيقة مثيرة للاهتمام وهي أن المستحلبات الدقيقة ستظهر عادةً نشاطاً مضاداً للميكروبات والفطريات أعلى من المكونات الفردية بنفس التركيزات، مما يشير إلى أهمية بنية المستحلب الدقيق.

على الرغم من تأثيراتها الكبيرة، لم يتم إثبات تأثيرها في الجسم الحي للمستحلبات الدقيقة في علاج التهابات الجلدية. ومع ذلك، هناك عدد قليل من الدراسات في المختبر حول المستحلبات الدقيقة، والتي تمت مناقشتها بمزيد من التفصيل.

حمض الأزيليك Azelaic acid جزيء نشط بيولوجياً يستخدم في علاج حب الشباب والعديد من اضطرابات الجلد، تم استخدامه لأول مرة على شكل مستحلبات دقيقة. نجح Gasco وآخرون في دمج حمض الأزيليك *azelaic acid* في المستحلب الدقيق بناءً على مكونات مقبولة موضعياً. كشفت دراسة مقارنة لملف التغلغل في المختبر لحمض الأزيليك *azelaic acid* من الهلام المُسَوَّق والهلام القائم على المستحلب الدقيق أن المواد الهلامية القائمة على المستحلب الدقيق حسّنت بشكل كبير نقل حمض الأزيليك *azelaic acid* عبر جلد الفأر الخالي من الشعر.

بالإضافة إلى ذلك، تمت دراسة تأثير معززات الاختراق مثل DMSO على نفاذ حمض الأزيليك من المواد الهلامية القائمة على المستحلبات الدقيقة. زاد نفاذ حمض الأزيليك مع زيادة محتوى DMSO. قام الباحثون في الدراسة التالية بالتحقيق في تأثير فرط التشبع على نفاذ حمض الأزيليك *azelaic acid* في المختبر.

لوحظ أن المستحلبات الدقيقة المفرطة المشبعة بحمض الأزيليك أظهرت انتقالاً أعلى للجلد لحمض الأزيليك مقارنةً بالمستحلبات الدقيقة التي تحتوي على حمض الأزيليك في حالة مذابة تماماً.

في الآونة الأخيرة، طوّر Biju وآخرون مستحلبات دقيقة من أجل تحسين المؤشر العلاجي لزيت شجرة الشاي *tea tree oil*، وهو زيت أساسي معروف بخصائصه المضادة للبكتيريا

والفطريات. يُعتقد أن المستحلبات الدقيقة تستهدف العقار في البنى الدهنية لتحسين علاج حب الشباب لأن زيت شجرة الشاي لديه القدرة على القضاء على الجراثيم مثل المكورات العنقودية الذهبية *S. aureus*، البكتيريا الكروية العنقودية الجلدية *S. epidermidis*، البكتيريا البروبونية العدية *P. acne*، التي تتم ملاحظتها عادةً في آفات حب الشباب.

تمت صياغة تركيبات مختلفة من زيت شجرة الشاي مثل المستحلبات الدقيقة والجسيمات الشحمية والمستحلبات المتعددة وتركيبية الطبقة الغروية. تم أيضاً تقييم تأثير الأس الهيدروجيني PH المختلف (5، 5.5، 6، 6.5، 7) وطرق التركيب على النشاط المضاد للميكروبات لزيت شجرة الشاي.

ومن المثير للاهتمام، أن الأس الهيدروجيني والتركيبية قد أثروا على النشاط المضاد للميكروبات لزيت شجرة الشاي. أظهرت جميع التركيبات أعلى نشاط مضاد للميكروبات عند $PH = 5.5$ وأظهرت المستحلبات الدقيقة لزيت شجرة الشاي أعلى نشاط مضاد للميكروبات مقارنةً بالتركيبات الأخرى.

علاوةً على ذلك، وأظهر تحليل زيت شجرة الشاي أن المستحلبات الدقيقة يمكن أن توفر أكبر كمية من زيت شجرة الشاي مقارنةً بتركيبية الليبوزومات والمستحلب المتعدد لزيت شجرة الشاي. قام Viyoch في بحث آخر بتقييم إمكانات المستحلبات الدقيقة لزيت الريحان basil oils المختلفة للنشاط المضاد للميكروبات في المختبر ضد البكتيريا البروبونية العدية *P. acne*. لوحظ أن المستحلبات الدقيقة لزيت الريحان الحلو sweet basil oil كانت أكثر نشاطاً من المستحلبات الدقيقة للريحان المقدس holy basil، مما يشير إلى تأثير تركيبة الزيت على النشاط المضاد للميكروبات.

فوسفات الكليندامايسين Clindamycin phosphate هو عامل مضاد للجراثيم شائع آخر يستخدم في علاج حب الشباب. تم تصنيع المستحلبات الدقيقة المعتمدة على AOT و butanol و IPM، وتم تقييم قدرتها على تحسين نفاذ فوسفات الكليندامايسين في المختبر. أظهرت المستحلبات الدقيقة تغلغلاً كبيراً في المختبر لفوسفات الكليندامايسين clindamycin phosphate عبر الأدمة مقارنةً بمحلول الكليندامايسين الذي يحتوي على 70% كحول.

لوحظ أن تغلغل الكليندامايسين كان أعلى من المستحلبات الدقيقة من نمط o/w بالمقارنة مع المستحلبات الدقيقة من نمط w/o. بالإضافة إلى ذلك، تأثر التغلغل أيضاً بنسبة AOT إلى البوتانول .butanol.

قامت García-Celma وآخرون أولاً بفحص ذوبان العديد من العوامل المضادة للفطريات في مستحلبات دقيقة تعتمد على بولي سوربات 80 (polysorbate 80)، ولكن لم يتم اختبار الفعالية المخبرية. مؤخراً، قام El-Laithy و El-Shaboury بتقييم المستحلبات الهلامية الدقيقة للفلوكونازول fluconazole مقارنةً بالأوليوجل oleogels من حيث نفاذيته في الجلد في المختبر من خلال جلد الفأر والنشاط المضاد للفطريات في المختبر.

وقد لوحظ أن المواد الهلامية الدقيقة كانت متفوقة على الأوليوجل oleogels فيما يتعلق بالنفاذ في الجلد في المختبر والنشاط المضاد للفطريات في المختبر. يلزم إجراء دراسات مكثفة لتحديد فائدة المستحلبات الدقيقة في علاج التهابات السطحية والجلدية العميقة.

إيصال مشتقات Methylxanthine:

تستخدم مشتقات الميثيل زانثين Methylxanthine مثل الثيوفيلين وأمينوفيلين في علاج اضطرابات الجهاز التنفسي مثل الربو والنفخ emphysema وضيق التنفس واضطراب الانسداد الرئوي المزمن COPD عن طريق الفم أو الوريد.

ومع ذلك، فإن المؤشر العلاجي الضيق للثيوفيلين والآثار الجانبية الكثيرة مثل الغثيان والقيء وعدم انتظام دقات القلب والصداع والنوبة المرتبطة بالعلاج الحالي دفعت الباحثين إلى استخدام إيصال الأدوية عبر الجلد.

قام Zhao وزملاؤه في دراسة مقارنة أجريت على الأرانب، بتقييم الحرائك الدوائية لمستحلبات الثيوفيلين الدقيقة المطبقة عبر الجلد ومحاليل الثيوفيلين الفموية. كانت المنطقة الواقعة تحت المنحنى (AUC) التي تم الحصول عليها باستخدام مستحلبات الثيوفيلين الدقيقة أعلى بمقدار 1.65 مرة من تلك الموجودة في المحلول الفموي.

علاوة على ذلك، كانت تراكيز بلازما الثيوفيلين جيدة في النافذة العلاجية، مما يشير إلى أن الآثار الضارة لن تكون معدومة أو ضئيلة، في حين أن المحلول الفموي أدى إلى أن يكون التركيز أعلى من النافذة العلاجية، مما يشير إلى احتمالية حدوث العديد من الآثار الضارة.

قام Wang وزملاؤه في الآونة الأخيرة بتقييم إمكانات الزيوت الأساسية (زيت النعناع وزيت إكليل الجبل) والزيوت الثابتة (زيت الجوجوبا وزيت جنين الذرة وزيت الزيتون) في تحسين نفاذ الأمينوفيلين.

أظهر زيت الجوجوبا أعلى احتمالية لتحسين تغلغل الأمينوفيلين. علاوة على ذلك، أظهرت المستحلبات الدقيقة القائمة على زيت الجوجوبا وزيت بذرة الذرة تفوقاً فيما يتعلق بالامتصاص عن طريق الجلد للأمينوفيلين.

إيصال الببتيدات:

يعد توصيل الجزيئات الكبيرة عبر الجلد مهمة صعبة للغاية. هناك عدد قليل من الأبحاث التي تصف إمكانات المستحلبات الدقيقة في توصيل الببتيدات العلاجية.

السيكلوسبورين أ (Cyclosporin A) عبارة عن أوليغوبيبتيد حلقي oligopeptide غير قطبي يتكون من 11 حمضاً أمينياً. وهو مثبط مناعي تم استخدامه سريرياً لعلاج إدارة الالتهابات واضطرابات الجلد مثل الصدفية psoriasis.

ومع ذلك، فقد لوحظ أن الإعطاء الجهازى طويل الأمد للـ Cyclosporin A ينتج عنه تأثيرات ضارة، مثل نقص الصباغ hypochromic، ورم حبيبي granulomatous، والتهاب الكبد hepatitis، وتلف الخلايا الأنبوبية الكلوية القريبة proximal renal tubular cell.

وقد أدى هذا العيب إلى استكشاف الأبحاث باستخدام السيكلوسبورين A لتحقيق تثبيط المناعة المحلي.

في الماضي، فشلت العديد من تركيبات السيكلوسبورين A الموضعية التقليدية في علاج الصدفية مقارنةً بالتطبيق الجهازى أو داخل الأدمة بسبب ضعف نفاذها عبر الطبقة المتقرنة.

من أجل العلاج الفعال لمرض الصدفية، يجب أن يصل السيكلوسبورين إلى الخلايا التائية الموجودة في طبقات الأدمة العليا. في ضوء ذلك، يمكن أن تكون المستحلبات الدقيقة نهجاً مثيراً للاهتمام لتوصيل السيكلوسبورين A.

قام Liu وآخرون بتقييم إمكانات المستحلبات الدقيقة على أساس AOT و polysorbate 85 و IPM في تحسين التوصيل الجلدي للسيكلوسبورين أ. ومن المثير للاهتمام، أن المستحلبات الدقيقة ذات الصلة أظهرت نفاذاً أعلى بمقدار 10 أضعاف للسيكلوسبورين A مقارنةً بمعلق السيكلوسبورين A.

قام Wohlrab وزملاؤه، في تجربة سريرية بتقييم قدرة المستحلبات الدقيقة على علاج الصدفية المزمنة ذات اللويحات. تبين أن مستحلب السيكلوسبورين الدقيق يمكن مقارنته بالمعايير العلاجية التي تحتوي على كالسيبوتريول calcipotriol وبيثاميثازون 17-فاليورات bethamethasone-17-valerate.

أسيئات ديزموبريسسين Desmopressin acetate هو نظير فاسوبريسين اصطناعي يستخدم في السيطرة على الناعور (A haemophilia)، ومرض von Willebrand، والنزيف الغزير haemorrhage، والبول الليلي، ومرض السكري الكاذب.

قارن Getie بين إمكانات المستحلب الدقيق من نمط ماء في زيت W/O وكريم ثنائي الطور amphiphilic cream لتحسين تغلغل أسيئات ديزموبريسسين desmopressin acetate في طبقات الجلد المختلفة.

على الرغم من عدم وجود فرق في الكمية الإجمالية المخترقة في النوعين، إلا أن نوع المستحضر قد أثر بشكل واضح على ترسب الدواء في الجلد.

تم الحصول على كميات أكبر من الديزموبريسسين في الطبقات العليا، وخاصة في الطبقة المتقرنة، عندما تم وضع الكريم، بينما لوحظ وجود كمية أكبر بكثير من الديسموبريسسين في طبقات الجلد العميقة وفي الحجرة المستقبلية لخلايا فرانز Franz diffusion cells بالنسبة للمستحلبات الدقيقة.

إيصال لقاحات الـ DNA :

اكتسبت لقاحات الحمض النووي اهتماماً كبيراً في السنوات الأخيرة، وهي مفضلة على اللقاحات التقليدية بسبب العديد من المزايا، مثل استقرار أفضل، وفعالية من حيث التكلفة للتصنيع والتخزين، والسلامة، وإمكانية تقديم مولدات ضد متعددة على البلازميد الواحد.

حتى وقت قريب، كان يُعتقد أن الطريق العضلي فعال في توصيل لقاحات الحمض النووي، لكن الدراسات الحديثة التي أجريت على البدائيات والبشر أثارت القلق بشأن فاعلية هذه اللقاحات لأن النتائج كانت متغيرة. قد يكون جلد الإنسان موقعاً مثالياً للقاح لأن الجلد يحتوي على خلايا لانغرهانس Langerhans cells، وهي خلايا متغصنة غير ناضجة وهي أقوى خلايا تقديم المستضد.

ومع ذلك، يجب اجتياز حاجز الطبقة المتقرنة من أجل تحقيق التلقيح الموضعي. أظهرت الطرق مثل الحقن داخل الأدمة، والحقن اللفافة الخالية من الإبر needle-free jet injections، لكن فائدتها محدودة. يمكن أن تكون المستحلبات الدقيقة بمثابة نهج مثير للاهتمام للتلقيح الموضعي بمساعدة لقاحات الدنا. أثبت Cui وزملاؤه في بحثين لاحقين، بنجاح إمكانات المستحلبات الدقيقة للتلقيح الموضعي.

استخدم كلا البحثين الفلوروكربون في مستحلبات الإيثانول الدقيقة التي تحتوي على البلازميدات ذات الأهمية. في بحثهم الأول، قاموا بتغليف البلازميدات التي تحتوي على محفز CMV وجين مستقبل-galactosidase أو محفز CMV وجين luciferase.

أجريت دراسات في الجسم الحي على الفئران لتقييم تعبير DNA البلازميد plasmid DNA (pDNA) في جلد الفئران وأيضاً الاستجابات المناعية. أظهر التطبيق الموضعي للمستحلبات الدقيقة pDNA زيادات كبيرة في الاستجابات المناعية وتعبير luciferase و β -galactosidase بالمقارنة مع محاليل pDNA. زاد عيار المصل IgG و IgA المحدد بمقدار 45 و 1000 مرة مع المستحلبات الدقيقة.

في بحث آخر، قام الباحثون بتقييم إمكانات المستحلبات الدقيقة في التوصيل الموضعي للقاح الدنا المشفر للبروتين للمستضد الواقي من الجمرة الخبيثة anthrax protective antigen (PA).

تم تغليف بلازميد pGPA في المستحلبات الدقيقة، وتمت مقارنة قيم عيار IgG المضادة لـ PA التي تم الحصول عليها بعد العلاج الموضعي باستخدام مستحلب دقيق مع تلك التي تم الحصول عليها بمحلول pGPA وعلاج اللقاح القياسي تحت الجلد.

كانت عيارات مضادات IgG (antiPA IgG) التي تم الحصول عليها باستخدام المستحلبات الدقيقة أعلى بكثير من تلك الموجودة في محاليل pGPA ولكنها كانت أقل من العلاج القياسي. لا تزال الأبحاث المكثفة مطلوبة في هذا المجال المثير للاهتمام.

إعطاء المستحلبات الدقيقة عن طريق الفم:

ركز تقييم المستحلبات الدقيقة للإعطاء عن طريق الفم على استخدامها المحتمل لإيصال الببتيدات / البروتينات، وعلى وجه الخصوص السيكلوسبورين.

تُعطى هذه الصيغة بشكل عام على شكل كبسولة رقيقة تحتوي على محلول زيتي من الدواء ومواد خافضة للتوتر السطحي. يتحول إلى مستحلب دقيق في البيئة المائية (أي في المعدة والأمعاء الدقيقة). إنه يحاكي مذيلات الملح الصفراوية، والتي تلعب دوراً مهماً في امتصاص الأدوية ضعيفة الذوبان، وبالتالي يمكن تحسين امتصاص هذه الأدوية بشكل كبير.

أظهر كل من Tarr و Yalkowsky امتصاصاً معوياً مُحسناً في الفئران من خلال تقليل حجم قطرات المستحلب عن طريق المجانسة. نتائج هذه الدراسة مُدعّمة من خلال إثبات التوافر البيولوجي العالي بشكل ملحوظ للسيكلوسبورين عند تناوله باستخدام مستحلبات دقيقة من نمط ماء في زيت.

حضّرَ Formariz صيغة مهمة من المستحلب الدقيق. تظهر نتائج هذا العمل أنه من الممكن الحصول على مستحلب دقيق من نمط o / w مثبت بواسطة عامل خافض للتوتر السطحي مختلط مؤلف من فوسفاتيديل كولين phosphatidylcholine / إيومولجين eumulgin / أوليات الصوديوم sodium oleate. أدى دمج دوكتوروبيسين doxorubicin في جملة المستحلب الدقيق إلى زيادة حجم القطرات لجميع تراكيز العوامل الفعالة على السطح المستخدمة.

كان من الممكن أن نستنتج أن المستحلب الدقيق الذي تم فحصه يمكن أن يكون ناقل دواء واعد للغاية لإعطاء الدوكسوروبيسين doxorubicin.

تم اقتراح جمل توصيل الأدوية ذاتية الاستحلاب Self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDSs) و SEDDSs لتحسين التوافر البيولوجي للأدوية ضعيفة الذوبان. SMEDDSs عبارة عن مزيج من الأدوية (عادةً ما تكون غير قابلة للذوبان في الماء) والدهون والمواد الخافضة للتوتر السطحي والعوامل الفعالة على السطح. تشكل SMEDDSs مستحلبات دقيقة مع حجم جزيئي >100 نانومتر عند تعرضها للأوساط المائية في ظل ظروف التحريض الخفيف أو الحركة الهضمية التي يمكن مواجهتها في الجهاز الهضمي. تقدم الصيغة الذاتية للمستحلب الدقيق الدواء بشكل مذاب بشكل مفيد، ويوفر حجم القطرة الصغير الناتج مساحة سطح بينية كبيرة لتحرر الدواء وامتصاصه.

بالإضافة إلى ذلك، فإن المكونات المحددة لـ SMEDDSs تعزز النقل للمفاوي المعوي intestinal lymphatic transport للأدوية. تشمل الآليات الرئيسية زيادة سيولة الغشاء لتسهيل الامتصاص عبر الخلايا، وفتح الوصلات الضيقة للسماح بالنقل المجاور للخلايا، وتنشيط P-gp و / أو CYP450 مع المواد الخافضة للتوتر السطحي لزيادة التركيز داخل الخلايا ووقت الوجود، وتحفيز إنتاج البروتين الشحمي lipoprotein / الكيلوميكرون chylomicron مع الدهون.

تم تعزيز الامتصاص الفموي للعديد من الأدوية بواسطة SMEDDSs التي تستخدم آلية واحدة أو مشتركة. SEDDSs عبارة عن مزيج من الزيت والمواد الخافضة للتوتر السطحي التي تحتوي على الدواء، وتشكل تلقائياً مستحلبات من نمط زيت في ماء o / w في وسط مائي تحت التحريض الخفيف.

يختلف سلوك الامتصاص أيضاً باختلاف نوع العامل الفعال على السطح؛ ففي حال استخدام Tween 80 فإن الامتصاص سريع جداً، لكن الصيغة القائمة على HCO-60 أظهرت امتصاص ضعيف. وعند استخدام BL-9EX (بولي أوكسي إيثيلين ألكيل الإيتر) لم يلاحظ وجود امتصاص. في هذه الدراسة، يبدو أن تلف الغشاء المخاطي المعوي مشكلة مهمة مرتبطة بتركيبات المستحلب الدقيق لأنها تحتوي على كمية كبيرة نسبياً من العامل الفعال على السطح.

عند استخدام Tween 80 و HCO-60 كانت السمية خفيفة على الأعضاء، لكن استخدام BL-9EX تسبب في أضرار جسيمة.

تم إجراء دراسة أخرى مثيرة للاهتمام بواسطة Sha وآخرون. وكان الهدف من هذه الدراسة هو التحقق من تأثير SMEDDSs جديدتين تحتويان على Labrosol على وصلات ضيقة tight junctions، مع ممددات مختلفة. تم تقييم السمية الخلوية لـ SMEDDSs وتأثير المواد الخافضة للتوتر السطحي على نشاط الميتوكوندريا لخلايا Caco-2 باستخدام مقايصة MTT (3-4,5) (dimethylthiazol-2-yl)-2,3-diphenyl tetrazolium bromide).

تعتمد طريقة القياس اللوني هذه على إرجاع حلقة رباعي الزوليوم لـ MTT بواسطة نازعات الهيدروجين في الميتوكوندريا، مما ينتج عنه فورمازان أزرق blue formazan يمكن قياسه بالطيف الضوئي؛ كمية الفورمازان الناتجة تتناسب مع عدد الخلايا القابلة للحياة. أظهرت النتائج أن SMEDDS سالبة الشحنة مع الممددات المختلفة لم يكن لها أي تأثير على المقاومة الكهربائية عبر الظهارة، ولكنها زادت بشكل كبير من نفاذية المانيتول.

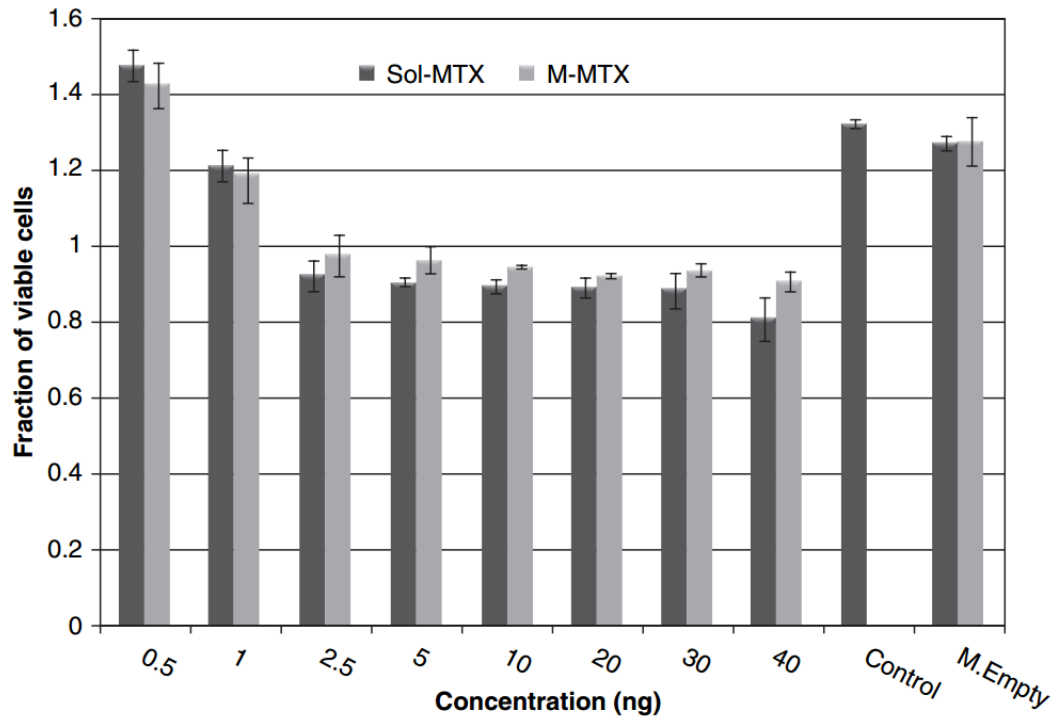
يتعلق أبرز مثال على SMEDDS بالإعطاء الفموي للسيكلوسبورين A (CsA)، ولا سيما تركيبة Neoral® (Novartis). يشيع استخدام CsA (وهو مادة غير ببتيدية محبة للدهون) كمثبط للمناعة في عمليات الزرع. تستخدم تركيبة Neoral مزيجاً مركزاً من العامل الفعال على السطح يعتمد على طول السلسلة المتوسطة من الغليسريد الجزئي، وزيت ثلاثي الغليسريد وطول متوسط السلسلة.

يتم تحديد التكافؤ الحيوي للتركيبات العامة عن طريق قياس بارامترات الحرائك الدوائية لدى متطوعين أصحاء. من المعروف أن امتصاص CsA والتعرض يختلفان بين المتطوعين الأصحاء ومتلقي الزرع. لذلك، قد يكون اختبار التكافؤ الحيوي غير كافٍ لضمان التكافؤ العلاجي. في إحدى الدراسات، سعى الباحثون إلى مقارنة فعالية السيكلوسبورين العام (ArpimmuneME، RPG Life) مقابل Neoral® Sandimmune لدى مرضى زراعة الكلية. وخلص إلى أن استخدام شكل عام من المستحلب الدقيق من CsA يوفر كبت مناعي آمن وفعال مقارنةً مع Sandimmune Neoral عندما تم إجراء مراقبة الأدوية بمستويات C2.

تتمثل المشكلة الأكثر أهمية في جمل المستحلبات الدقيقة في نقص التحمل البيولوجي للسواغات، مثل العامل الفعال على السطح وخافض التوتر السطحي. فحص Karasulu وآخرون مستحلباً

دقيقاً للميثوتريكسات (M-MTX) methotrexate ومحلول منه (Sol-MTX) في نموذج بيئي بيولوجي.

لهذا الغرض، تم استخدام نموذج استنبات الخلايا المعدية المعوية (Caco-2 cell line) للبحث في التأثيرات السامة للخلايا للحامل البوليميري وتأثيره على سلامة الخلية أحادية الطبقة. كشفت نتائج الفحص اللوني أنه بالنسبة لجميع تراكيز المستحلب الدقيق الفارغة، بقيت الطبقات الأحادية للخلية >95% قابلة للحياة، مما يشير إلى أن هذه الجمل تمتلك سمية خلوية منخفضة جداً (الشكل 2).



الشكل 2. فحوصات السمية الخلوية لخلايا Caco-2 المعالجة باستخدام Sol-MTX و M-MTX والمستحلب الدقيق الفارغ (بدون تحميل دواء) بتركيز مختلف. تم قياس الصلاحية عن طريق اختبار MTT. تمثل القيم متوسط ثلاث تجارب مستقلة (يعني $n = 3, S.D. \pm$).

M-MTX: Methotrexate microemulsion, **Sol-MTX:** Methotrexate solution.

تم إجراء تجارب الجدوى Caco-2 باستخدام M-MTX و Sol-MTX بنفس التراكيز. بعد احتضان الخلايا باستخدام Sol-MTX لمدة 3 أيام، تم منع تكاثر خلايا Caco-2 بشكل كبير (تم تحديده بواسطة اختبار Tukey؛ $p < 0.05$) بطريقة تعتمد على الجرعة، إلى حد $38.11 \pm 3.90\%$ عند أعلى تركيز 40 نانوغرام / 75 ميكرو لتر.

كما هو معروض في الشكل 2، تم العثور على الاختلافات بين جدوى الخلايا لـ M-MTX و Sol-MTX اختلافاً كبيراً عند تطبيقها على ANOVA، وفقاً لتصميم عشوائي مضروب 2×8 ($p = 0.016$ ، $\alpha = 0.05$ ، الطاقة = 0.695).

عندما تم تحميل M-MTX في جملة المستحلب الدقيق، كانت السمية على الخلايا أقل بكثير بالمقارنة مع Sol-MTX ($p < 0.05$)؛ ومع ذلك، لم يكن هذا التأثير معتمداً على الجرعة.

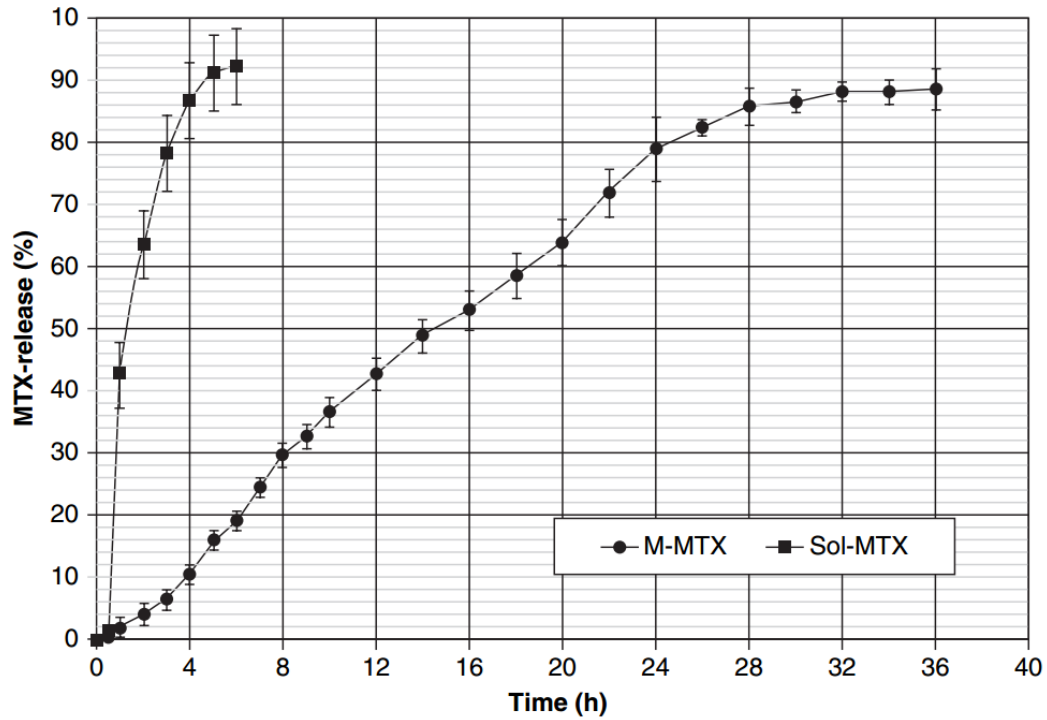
من الواضح أن M-MTX لم يكن له تأثير مضاد للتكاثر عند أدنى تركيز وهو نانوغرام / 75 ميكرو لتر. عند معدلات ممددة من M-MTX المطبقة على خلايا Caco-2 من 2.5 - 40 نانوغرام / 75 ميكرو لتر، تم منع تكاثر خلايا Caco-2، ولكن لا يمكن تحديد فرق كبير بواسطة اختبار Dunnett عند هذه التراكيز ($p > 0.05$).

أظهرت نتائج الفحص اللوني أنه بالنسبة لتراكيز M-MTX، بقيت الطبقات الأحادية الخلية > 72.11% قابلة للحياة، مما يشير إلى أن هذه الجُمْل تمتلك سمية خلوية منخفضة جداً مقارنةً مع Sol-MTX (61.89%).

في الختام، تركيبة المستحلب الدقيق لـ MTX كان لها تأثير سام للخلايا ضئيل على خلايا Caco-2 عند مقارنتها مع Sol-MTX. لذلك، من الممكن أن يرتبط التطبيق العلاجي لـ M-MTX بانخفاض السمية الخلوية في الخلايا الطبيعية، ومن المتوقع حدوث آثار جانبية منخفضة.

تم أيضاً فحص سلوك تحرر MTX في المختبر من مستحلب دقيق ومحلول باستخدام طريقة أنبوب غسيل الكلى. أظهر سلوك تحرر MTX من مستحلب دقيق تحرراً بطيئاً ومستمرّاً لمدة 36 ساعة، واستمر إطلاق MTX من المحلول لمدة 6 ساعات (الشكل 3).

قد يشير هذا إلى أن معدل إطلاق MTX من المستحلب الدقيق يمكن التحكم فيه بواسطة هذه الصيغة.



الشكل 3. يوضح الشكل تحرر الميثوتريكسات من مستحلب دقيق ومن محلول ($n = 3$). تمثل كل قيمة المتوسط \pm S.D.

M-MTX: Methotrexate microemulsion, **Sol-MTX:** Methotrexate solution

المستحلبات الدقيقة للإيصال الحقني والعيني والرئوي:

يعتبر الإعطاء الحقني للمواد ضعيفة الذوبان خاصة عن طريق الحقن الوريدي مشكلة رئيسية في صناعة الأدوية، وقد تم استخدام العديد من تقنيات الذوبان في الماضي.

تتمتع المستحلبات الدقيقة أيضاً بإمكانيات كبيرة كمركبات وريدية للأدوية ضعيفة الذوبان بسبب قدرتها العالية على الذوبان. ومع ذلك، فإن المستحلبات الدقيقة المقبولة صيدلانياً والمصممة للإعطاء عن طريق الوريد لم تتم صياغتها وتمييزها مؤخراً فحسب، بل تم اختبارها أيضاً في الجسم الحي للاستجابة الديناميكية المتجانسة.

كان العيب الرئيسي في المستحلبات الدقيقة هو التراكيز العالية من العامل الفعال على السطح المطلوبة وأنواع الأطوار الزيتية المستخدمة. أظهرت بعض الدراسات الحديثة أن المستحلبات الدقيقة يمكن صياغتها باستخدام ثلاثي الغليسريد متوسط السلسلة كمكون غير قطبي، مع فسفاتيديل

كولين phosphatidylcholine وكحول قصير السلسلة (C3 أو C4) كمعامل خافض للتوتر السطحي وعامل فعال على السطح، على التوالي.

الكحول المؤلف من ثلاث ذرات كربون أو أربع ذرات غير مقبول للاستخدام الوريدي، على عكس الدهون الثلاثية متوسطة السلسلة والفوسفاتيديل كولين phosphatidylcholine التي تستخدم في المستحلبات الوريدية التغذوية.

تم تقديم جملة مستحلب دقيق مقبولة صيدلانياً مكونة من ثلاثي الغليسريد متوسط السلسلة وتمييزه من حيث سلوك الطور والبنية المجهرية والقدرة على الذوبان والتأثيرات في الجسم الحي بعد الإعطاء الوريدي للفئران الواعية.

يمكن إعطاء هذا المستحلب الدقيق عن طريق التسريب في الوريد للفئران الواعية بجرعة تصل إلى 0.5 مل / كغ دون إحداث أي تأثير كبير على التوازن الحمضي القاعدي وغازات الدم والكهارل في البلازما. الاستنتاج الرئيسي الذي يمكن استخلاصه من هذا العمل هو أنه من الممكن صياغة مستحلب دقيق للمركبات المقبولة صيدلانياً.

طوّر Kang وآخرون مستحلباً دقيقاً من باكليتاكسيل paclitaxel محضر بواسطة SMEDDS، وهو مزيج من باكليتاكسيل paclitaxel، تتراغليكول tetraglycol، كريموفور ELP (Cremophor ELP) ولابرافيل 1944 (Gattefosse)، ومستحلب باكليتاكسيل يحتوي على poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) من أجل تأمين تحرر مضبوط للباكليتاكسيل. أظهر باكليتاكسيل نشاطاً كبيراً ضد الأورام المختلفة.

حقن باكليتاكسيل هي في الوقت الحاضر شكل الجرعات الوحيد المتاح للاستخدام السريري (Taxol®؛ Bristol-Myers Squibb)، وهو محلول باكليتاكسيل في 50% كريموفور EL و 50% كحول. تم البحث في مجموعة متنوعة من الأساليب لتجنب استخدام كريموفور EL لإيصال باكليتاكسيل بفاعلية علاجية عالية، مثل الجسيمات الشحمية، والأغلفة النانوية والمستحلبات الحقنية. أنظمة إيصال الأدوية هذه لها عيوب.

الجسيمات الشحمية لها عمر تخزيني ضعيف وتحميل غير كافٍ للأدوية المحبة للدهون. تتميز الأغلفة النانوية بكفاءة تحميل ضعيفة وترتبط بمشكلة التخلص من المذيبات المتبقية. المستحلبات ليست مناسبة للإيصال الحقني للأدوية المضادة للسرطان، بسبب سرعة إطلاقها. من بين طرق الاستحلاب، جدرة بالملاحظة SMEDDS. أثبتت النتائج التي تم الحصول عليها من أحد

الاستقصاءات إمكانية استخدام المستحلبات الدقيقة التي تتضمن PLGA للتحرر المستمر للأدوية المحبة للدهون مثل باكليتاكسيل. في هذه الدراسة، أظهر سلوك تحرر باكليتاكسيل من مستحلب دقيق يحتوي على PLGA نمطاً ثنائي الطور يتميز بإطلاق أولي سريع خلال أول 48 ساعة، متبوعاً بإطلاق أبطأ ومستمر لمدة 144 ساعة، على عكس إطلاق باكليتاكسيل من مستحلب دقيق بدون PLGA (مدة 24 ساعة).

كانت هذه النتيجة مماثلة لتلك الخاصة بالنشاط المضاد للورم في المختبر من باكليتاكسيل من مستحلب دقيق يحتوي على PLGA ضد خلايا سرطان الثدي البشري MCF7، وقد عززت هذه الصيغة النشاط المضاد للورم في الجسم الحي مقارنةً مع المستحلب الدقيق بدون PLGA ضد SKOV-3 خلية سرطان المبيض البشري في نموذج للفئران.

تم وصف المستحلبات الدقيقة في الدراسات على أنها ناقلات الأدوية للجزيئات القابلة للذوبان في الماء للتوصيل عن طريق الفم أو العضل. في حالة المستحلبات الدقيقة من نمط ماء في زيت، يعد انعكاس الطور خاصية مثيرة للاهتمام، ويمكن استخدام المستحلبات الدقيقة الناتجة عن ذلك لإيصال الدواء حقناً.

لقد وجد أن المستحلبات الدقيقة من نمط ماء في زيت w/o يمكن بسهولة قلبها إلى مستحلبات دقيقة من نمط زيت في ماء w/o و/أو مستحلب متعدد من نمط ماء/زيت/ماء w/o/w عند التمديد في طور مائي زائد.

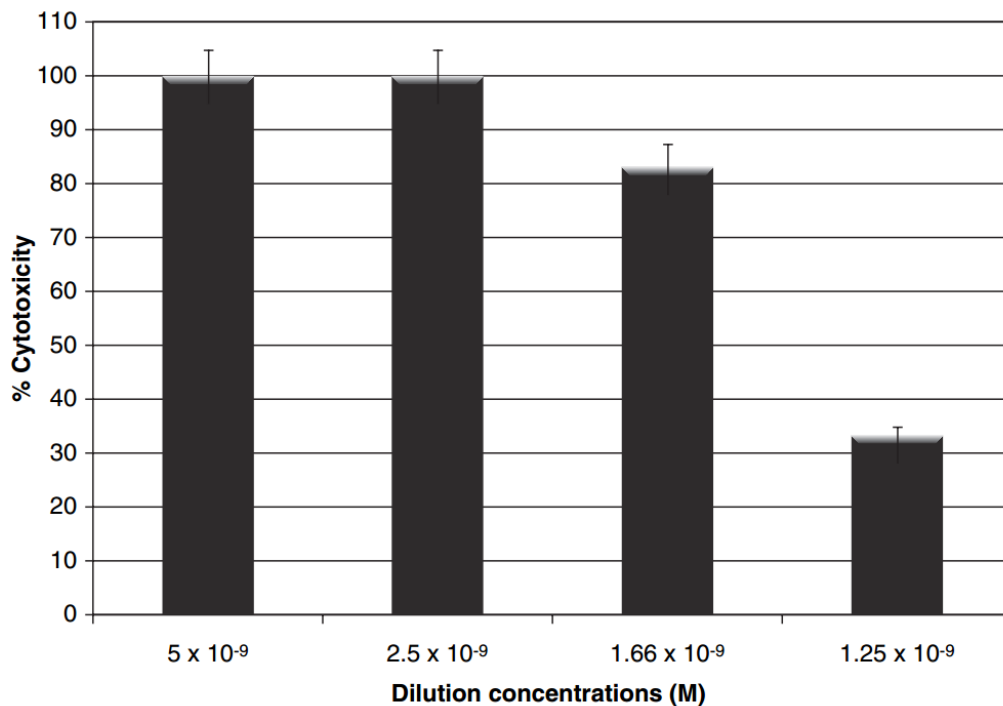
تم تحضير مستحلب دقيق للإعطاء عن طريق الحقن لثلاثي أكسيد الزرنيخ (As₂O₃-M) للحقن داخل الرحم، وتمت مقارنة تأثيره التثبيطي على خلايا سرطان الثدي البشرية (MCF-7) مع تلك الموجودة في محلول الدواء. يتكون المستحلب الدقيق من زيت فول الصويا كطور زيتي، ومزيج من Span 80 و Brij 58 كمواضع خافضة للتوتر السطحي، والإيثانول المطلق كمادة فعالة على السطح، وماء مقطر ثنائي يحتوي على محلول As₂O₃ كطور مائي.

احتوت تركيبة المستحلب الدقيق على 5×10^{-6} مولار As₂O₃، وتم تعديل الأس الهيدروجيني لـ As₂O₃-M إلى 7.35 ± 0.1 ، ولوحظ الاستقرار الكيميائي الفيزيائي للصيغة. كانت التركيبة مستقرة جسدياً لمدة 12 شهراً عند درجة حرارة الغرفة عند حفظها في أمبولة، وكذلك بعد التعقيم عند 110 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة.

تم فحص التأثيرات المضادة للورم لـ As_2O_3 -M في خلايا MCF-7. لقد تم إثبات أن As_2O_3 -M له تأثير سام للخلايا على خلايا سرطان الثدي، وكان هذا التأثير أكبر بكثير من تأثير محاليل As_2O_3 العادية. أظهرت تركيبات المستحلب الدقيق الممددة بمقدار ~ 3000 مرة والمحملة بـ 5×10^{-6} مول As_2O_3 تأثيراً ساماً للخلايا.

نتيجة لذلك، وجد أن هذا التركيز المخفف ($\sim 1.6 \times 10^{-9}$ مولار) أكثر فعالية 1000 مرة من محاليل As_2O_3 العادية (5×10^{-6} مولار).

يوضح الشكل 4 أن شكل المستحلب الدقيق $\sim 1.6 \times 10^{-9}$ مولار من As_2O_3 مارس تأثيراً شديداً السمية للخلايا وقتل 80% من الخلايا السرطانية. تم تحديد فرق كبير باستخدام اختبار Scheffe's F-test ($p < 0.05$). وفقاً لدراسات السمية الخلوية في المختبر، يمكن استنتاج أنه عندما تم دمج As_2O_3 في المستحلب الدقيق، فإنه يثبط نمو خلايا الورم.



الشكل 4. السمية الخلوية للخلايا السرطانية المُعاملة مع As_2O_3 -M. تم تقييم السمية الخلوية عن طريق اختبار استبعاد صبغة التريتان الزرقاء بعد زرع 72 ساعة. كل نقطة عبارة عن متوسط \pm S.D.

للحقن المباشر للعديد من العوامل المضادة للسرطان في الأورام مزايا عديدة تفوق الإعطاء الجهازي. على سبيل المثال: يمكن حقن جرعات أقل في موقع الورم لتقليل الآثار الجانبية. ومع ذلك، فإن معظم العوامل المضادة للسرطان تتكون من جزيئات صغيرة ويكون إزالتها داخل الورم سريعاً نسبياً.

للتغلب على هذه المشكلة، تم استخدام أنظمة حاملة للدهون بسبب خصائصها المفضلة كمستودع دواء قابل للتحلل البيولوجي biodegradable. وبالتالي، فإن خصائص التأثير الموضعي لتركيبات حاملات الدهون بعد الحقن داخل الورم أصبحت قضية مهمة في إيصال الدواء.

في الختام، تم اقتراح أن التراكيز المنخفضة لتركيبات المستحلب الدقيق المحملة بـ As_2O_3 يمكن أن تكون فعالة في الخلايا MCF-7، وتوفر جملة As_2O_3 -M ثباتاً أكبر وعمر تخزين أطول عند مقارنته بالمستحلبات الأخرى.

توفر كل من القرنية والغشاء المخاطي للأنف إمكانية إعطاء دواء بسيط ومريح. تم الإبلاغ مؤخراً عن تطوير مستحلبات دقيقة من نمط w/o و o/w للاستخدام العيني. لم ينتج عن تقطير المستحلب الدقيق 8 مرات يومياً لمدة 5 أيام في 4 الأرانب أي تهيج أو التهاب، كما أن القرنية وظهارتها لم تتأثر. قطرات العين هي الشكل الجرعي الأكثر استخداماً للإعطاء العيني، ويعتبر الكلورامفينيكول chloramphenicol أحد أكثر الأدوية فعالية في القطرة.

ومع ذلك، فإن قطرات العين كنظم توصيل الأدوية لها عيوب عديدة، مثل التوافر البيولوجي المنخفض جداً للأدوية، والتي يجب امتصاصها في هذا الموقع ويجب استخدامها عدة مرات في اليوم. بالإضافة إلى ذلك، فإن المكون الفعال الكلورامفينيكول له قابلية ذوبان منخفضة جداً في الماء، ويتحلل بسهولة. في هذا المجال، قام LV وآخرون بتطوير صيغة مثيرة للاهتمام. في دراسة أخرى، تم فحص مستحلب دقيق مكون من Span 80، Tween 20، isopropyl myristate كنظام محتمل لإيصال الدواء من أجل قطرات العين.

الجملة مهمة لأن جميع مكوناتها من الدرجة الممتازة بحيث يكون المستحلب الدقيق خالي تقريباً من السمية والتهيج. تم فحص انتقال الطور باستخدام قياسات التوصيل الكهربائي electrical conductivity measurements.

تم تحديد موقع جزيئات الكلورامفينيكول في تركيبات المستحلب الدقيق عن طريق تشتت الضوء الديناميكي والتحليل الطيفي بالرنين المغناطيسي النووي (^1H NMR spectroscopy). تم التحقق من ثباتها من خلال الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC. أشارت النتائج إلى زيادة ملحوظة في استقرار الكلورامفينيكول في تركيبة المستحلب الدقيق.

درست دراسة أخرى مستحلباً دقيقاً يحتوي على بيلوكاربين pilocarpin، تم تطويره باستخدام Brij 35P و Span 80 كمواضع خافضة للتوتر السطحي، والبروبانول كعامل فعال على السطح، وزيت فول الصويا soybean oil كطور زيتي.

كان المستحلب الدقيق الاختباري غير مهيج في عيون الأرانب ولوحظ تأثير ديناميكي دوائي مطوّل في الجسم الحي مقارنةً بالدواء المعطى كمحلول بسيط أو جل.

يتم فحص مركبات الفلوروكربونات الصافية من أجل توصيل الأدوية والجينات إلى الرئة، مما يثير الاهتمام في مستحلبات عكسية من الماء في الفلوروكربون كنظم توصيل للمواد النشطة بيولوجياً المحبة للماء إلى الرئة.

في إحدى هذه الدراسات، تم فحص قدرة سلسلة من مزدوجات الألفة المشبعة بالفلورو المؤكل مع مجموعة رأس قطبية ثنائية الفوسفات.

تم العثور على F8H11DMP للسماح بالحصول على مستحلبات مستقرة من الماء في الفلوروكربون ومستحلب دقيق.

سمحت هذه الدراسة باختيار F8H11DMP كخيار مستحلب مرشح لتحضير مستحلبات-water in-perflourooctyl bromide، حيث أسفرت عن مستحلبات أكثر دقة وتشتت بشكل ضيق وأكثر استقراراً من أي من FnHmDMPs الأخرى التي تم فحصها.

تم الحصول على مجموعة كاملة من المستحلبات الكبيرة والصغيرة والميكروية العكسية في water in-perflourooctyl bromide باستخدام F8H11DMP.

المستحلبات الدقيقة التجميلية :Cosmetic microemulsions

يمكن العثور على تطبيقات المستحلبات الدقيقة في مستحضرات التجميل في العديد من براءات الاختراع والمقالات البحثية حول تركيبات العناية بالبشرة والعناية بالشعر ومنتجات العناية الشخصية. إلى جانب المزايا العامة مثل المظهر الجيد، والاستقرار الديناميكي الحراري، وقوة الذوبان العالية، وسهولة التحضير، يمكن أن توفر المستحلبات الدقيقة المنتج التجميلي ليكون أكثر كفاءة واستقراراً.

سننكّم عن بعض تطبيقات المستحلبات الدقيقة في مستحضرات التجميل، خاصةً في منتجات العناية بالبشرة.

Alpha-tocopherol (alpha-T) هو مكوّن نشط يستخدم على نطاق واسع في منتجات العناية بالبشرة. كمضاد للأكسدة؛ فهو يقضي على العوامل المؤكسدة القوية والجذور الحرة ويدمرها، وهي عوامل مهمة في عمليات شيخوخة الجلد.

تم فحص تغلغلها من أنظمة التوصيل المختلفة، مثل المحلول البسيط، والج، والمستحلبات، والمستحلبات الدقيقة باستخدام نموذج جلد خنزير يوكاتان الصغير micro-Yucatan pig في المختبر. أشارت النتائج إلى أن المستحلب الدقيق كان أفضل نظام توصيل موضعي لـ alpha-T مقارنةً بالأنظمة الأخرى المدروسة.

يمكن استخدام قوة الذوبان العالية للمستحلبات الدقيقة لتحضير المنتجات السائلة الشفافة للمواد منخفضة الذوبان. تم تحضير المستحلبات الدقيقة من نمط o/w كمركبات شفافة لواقيات الشمس، أو كافور 4-ميثيل بنزيلدين 4-methylbenzilidene camphor، أو أوكتيل ميثوكسيسينامات octyl methoxycinnamate.

تم استخدام ليسيثين الصويا Soya lecithin، وديسيل بولي جلوكوز decylpolyglucose، وسيكلوميثيكون cyclomethicone، والمنثول menthol، والألانتوين allantoin، وستيريل ميثيكون stearyl methicone كتركيبات مستحلبات دقيقة.

كان هناك تقرير بأن المستحلبات الدقيقة الواقية من الشمس توفر ملمساً جيداً للبشرة وتأثيراً مقاوماً للماء ولا تعطي ملمساً دبقاً وسهولة الانتشار (المدّ).

يقال أنه يمكن تحضير اللايكوبين Lycopene، وهو مضاد للأكسدة منخفض الذوبان في كل من الماء والزيت، في شكل سائل شفاف عن طريق المستحلبات الدقيقة. كانت كفاءة الذوبان في المستحلبات الدقيقة المحتوية على زيت الجوجوبا jojoba oil والماء وكحول polyoxyethylene-10EO-oleyl (Brij 96V)، والهكسانول أعلى من تلك الموجودة في كل مكون نقي. على الرغم من أن دمج اللايكوبين Lycopene في المستحلبات الدقيقة قد غير شكل قطرات المستحلب الدقيق من الشكل الكروي إلى الخيطي، إلا أن المنتجات لا تزال شفافة وجذابة للاستخدامات التجميلية.

لا تعمل تراكيب المستحلبات الدقيقة على تحسين كفاءة المنتج كما هو موضح أعلاه فحسب، بل تعمل أيضاً على تعزيز استقرار المكونات النشطة. على سبيل المثال، كان الثبات الضوئي للأشعة فوق البنفسجية بالأربوتين arbutin وحمض الكوجيك kojic acid (عوامل مبيضة) أعلى في المستحلبات الدقيقة التي تشتمل على الليسيثين lecithin وغلوكوزيد ألكيل alkyl glucoside كمزدوجات ألفة مقارنةً بالمحاليل المائية.

لصياغة نظام مستحلب دقيق مثالي لمادة فعالة، يجب مراعاة العوامل التي تؤثر على ثبات المنتج. يساهم نوع المستحلبات الدقيقة في استقرار المكونات الفعالة. على سبيل المثال، كان بالميتات الأسكوربيل ascorbyl palmitate أكثر ثباتاً في المستحلبات الدقيقة من نمط w/o من o/w لأن الحلقة للمكون الفعال الذي كان حساساً للأكسدة والموجودة في الطور المائي كانت محمية في قطرات المستحلب الدقيق.

ومع ذلك، فإن عوامل أخرى مثل التركيز الأولي للمكون الفعال والأكسجين والضوء أثرت أيضاً على ثبات بالميتات الأسكوربيل ascorbyl palmitate في جملة المستحلب الدقيق. على عكس بالميتات الأسكوربيل، كان فوسفات أسكوربيل الصوديوم sodium ascorbyl phosphate ثابتاً في كلا النوعين من المستحلبات الدقيقة. تمت دراسة المستحلبات الدقيقة لفوسفات أسكوربيل الصوديوم لخصائص الإعطاء الموضعي.

أظهرت دراسات التحرر أن أنواع المستحلب الدقيق قد تأثرت بالكمية المنبعثة من فوسفات أسكوربيل الصوديوم، أي أنه تم تحرر كمية أقل من فوسفات أسكوربيل الصوديوم من السمحلب الدقيق من نمط w/o أقل من o/w.

أوضح الباحثون أن موقع فوسفات أسكوربيل الصوديوم في المستحلبات الدقيقة أثر بشكل كبير على تحرره. علاوةً على ذلك، تم العثور على طبيعة المستحلبات الدقيقة لتكون معلم حاسم لتغلغل أي مكون فعال من خلال أدمة بشرية مفصولة بالحرارة.

إلى جانب الإبلاغ عنها كمقالات بحثية، تم تقديم معلومات حول تطبيقات المستحلبات الدقيقة في مستحضرات التجميل كبراءات اختراع. على سبيل المثال، يمكن البحث عن أكثر من 4000 براءة اختراع تتعلق بالمستحلبات الدقيقة التجميلية من www.freepatentsonline.com في حزيران 2007.

بالإضافة إلى ذلك، تم إطلاق بعض المستحلبات الدقيقة التجميلية كمنتجات تجارية في شكل سائل مرطب مكثف، وزيت ترطيب للجسم.

بشكل عام، تحتاج المستحلبات الدقيقة إلى تراكيز عالية من العامل الفعال على السطح وخافض للتوتر السطحي لتقليل التوتر السطحي وزيادة مرونة الفيلم، على التوالي.

لذلك، فإن احتمال تهيج الجلد أو تسميته مرتفع أيضاً اعتماداً على خصائص العامل الفعال على السطح و/أو العامل الخافض للتوتر السطحي.

تم تطوير مواد خام جديدة لاستخدامها كمادة خافضة للتوتر السطحي و / أو عامل فعال على السطح في تركيبات المستحلب الدقيق من أجل إعطاء مستحضرات التجميل كفاءة أكبر مع سمية أقل.

على سبيل المثال، يمكن استخدام pentyl rhamnoside، المصنّع عن طريق الأستلة المباشرة ل-rhamnose مع كحول البنثيل بوجود حمض ptoluene sulfonic، كعامل فعال على السطح في جملة مستحلب الدقيق للماء، و isooctane (الطور الزيتي)، و cetyl pyridinium bromide (مادة خافضة للتوتر السطحي).

إنها مادة متوافقة حيويًا ومنخفضة السمية. تم تقييم المواد الخافضة للتوتر السطحي الخفيفة بيولوجياً، مثل الغلiserيدات التي تحتوي على إيثوكسيل ethoxyl، لقدرتها على تثبيت المستحلبات الدقيقة التجميلية.

لنلاحظ أن العامل الفعال على السطح المدروس PEG8 caprylic/capric glyceride أو poly(glyceryl-6-dioleate)، لا يمكنه تثبيت المستحلبات الدقيقة، في حين أن مزيج من العوامل الفعالة على السطح يمكن أن توفر استحلاباً دقيقاً.

تعتمد تراكيز البداية لمزيج العوامل الفعالة على السطح التي يمكن أن تشكل مستحلبات دقيقة على أنواع الزيت في الجمل. في الوقت الحاضر، تم تطوير مواد خام جديدة لأغراض التجميل. على سبيل المثال، تم تطوير بولي أوكسي إيثيلين / بولي أوكسي بروبيلين ثنائي ميثيل إيتير (EPDME)، وهو عبارة عن بوليمر مشترك عشوائي من أكسيد الإيثيلين وأكسيد البروبيلين، لاستخدامه في العناية بالبشرة نظراً لخصائصه المرطبة.

الخلاصة:

تعتبر المستحلبات الدقيقة واحدة من أفضل الاختيارات كنظام جديد لتوصيل الأدوية بسبب عمرها الافتراضي الطويل، وتحسين إذابة الدواء مع سهولة التحضير والإعطاء. المستحلبات الدقيقة مستقرة ديناميكياً حرارياً وتشكل محاليل سائلة متجانسة بصرياً للزيت والماء ومزدوجات الألفة. ظهرت المستحلبات الدقيقة كوسيلة جديدة لإيصال الأدوية التي تسمح بالتححرر المضبوط أو المستدام للأدوية العينية، عبر الجلد، الموضعية، عبر الأدمة، والحقن. يمكن تمييز المستحلبات الدقيقة بسهولة عن المستحلبات العادية من خلال لزوجتها المنخفضة وشفافيتها واستقرارها الديناميكي الحراري بدقة أكبر. تحتوي المستحلبات الدقيقة على مجموعة كبيرة من التطبيقات والاستخدامات مثل الأدوية والكيمائيات الزراعية والتقانة الحيوية والأغذية ومستحضرات التجميل والتطبيقات التحليلية وإزالة السموم البيئية وما إلى ذلك.

Abstract:

Microemulsions are one of the best candidates as novel drug delivery system because of their long shelf life, improved drug solubilization with ease of preparation and administration. Microemulsions are thermodynamically stable and optically isotropic liquid solutions of oil, water and amphiphile. They have emerged as novel vehicles for drug delivery which allow controlled or sustained release for ocular, percutaneous, topical, transdermal, and parenteral administration of medicaments. Microemulsions can be easily distinguished from normal emulsions by their low viscosity, transparency and more accurately their thermodynamic stability. Microemulsions have great range of applications and uses such as in pharmaceuticals, agrochemicals, biotechnology, food, cosmetics, analytical applications, environmental detoxification etc.

- (1) Journal search results - Microemulsions. (1988). *Accounts Of Chemical Research*, 21(7), 255 - 256.
- (2) AN OVERVIEW OF NEW DRUG DELIVERY SYSTEM: MICROEMULSION. (2012). *Asian Journal Of Pharmaceutical Science & Technology*, 2(1), 10.
- (3) Vyas SP, Khar RK. Submicron emulsions, eds. Targeted and Controlled Drug Delivery—Novel Carrier Systems. New Delhi, India: CBS Publishers; 2002, 282 – 02.
- (4) Shaji J, Reddy MS. Microemulsion as drug delivery system. *Pharma times*, 36(7), 2004, 17-24.
- (5) Kunieda H, Asaoka H, Shinoda K. J. Phys. Chem, 92, 1988, 185.
- (6) AN OVERVIEW OF NEW DRUG DELIVERY SYSTEM: MICROEMULSION. (2012). *AN OVERVIEW OF NEW DRUG DELIVERY SYSTEM: MICROEMULSION*, 2(1), 3.
- (7) Bellare JR, Haridas MM, Li XJ. Characterization of microemulsions using fast freeze fracture and cry-electron microscopy. In Kumar P, Mittal KL. (ed.) *Handbook of microemulsion science and technology*. Marcel Dekker, New York, 1999, 411–35.
- (8) Danino D, Bernheim-Groswasser A, Talmon Y. Digital cryogenic transmission electron microscopy: an advanced tool for direct imaging of complex fluids. *Colloids and surfaces: A physicochemical and engineering aspects*, 113–22, 2001, 183–85.
- (9) Carlfors J, Blute I, Schmidt V. Lidocaine in microemulsions: A dermal delivery system. *J Dispers Sci Technol*, 12, 1991, 467–82.
- (10) Rushforth DS, Sanchez-Rubio M, Santos- Vidals LM, Wormuth KR, Kaler EW, Cuevas R, Puig JE. Structural study of onephase microemulsions. *J Phys Chem*, 90, 1986, 6668–73.

- (11) Lagourette B, Peyrelasse J, Boned C, Clausse M. Percolative conduction in microemulsion type systems. *Nature*, 281, 1979, 60–61.
- Thevenin MA, Grossiord JL, Poelman MC. Sucrose esters/cosurfactant microemulsion systems for transdermal delivery: Assessment of bicontinuous structures. *Int J Pharm*, 137, 1996, 177–86.
- (12) Bhattacharya S, Stokes JP, Kim MW, Huang JS. Percolation in an oil-continuous microemulsion. *Phys Rev Lett*, 55, 1985, 1884.
- (13) Subramanian N, Ghosal SK, Moulik SP. Enhanced in vitro percutaneous absorption and in vivo anti-inflammatory effect of a selective cyclooxygenase inhibitor using microemulsion. *Drug Dev Ind Pharm*, 31, 2005, 405–16.
- (14) Vyas SP, Khar RK. Submicron emulsions, eds. Targeted and Controlled Drug Delivery—Novel Carrier Systems. New Delhi, India: CBS Publishers; 2002, 282 – 02.
- (15) *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 24(6), 547–596 (2007)
- (16) Expert Opin. Drug Deliv. (2008) 5(1):119-135
- (17) Boonme, P. (2007). Applications of microemulsions in cosmetics. *Journal Of Cosmetic Dermatology*, 6, 223 - 228.