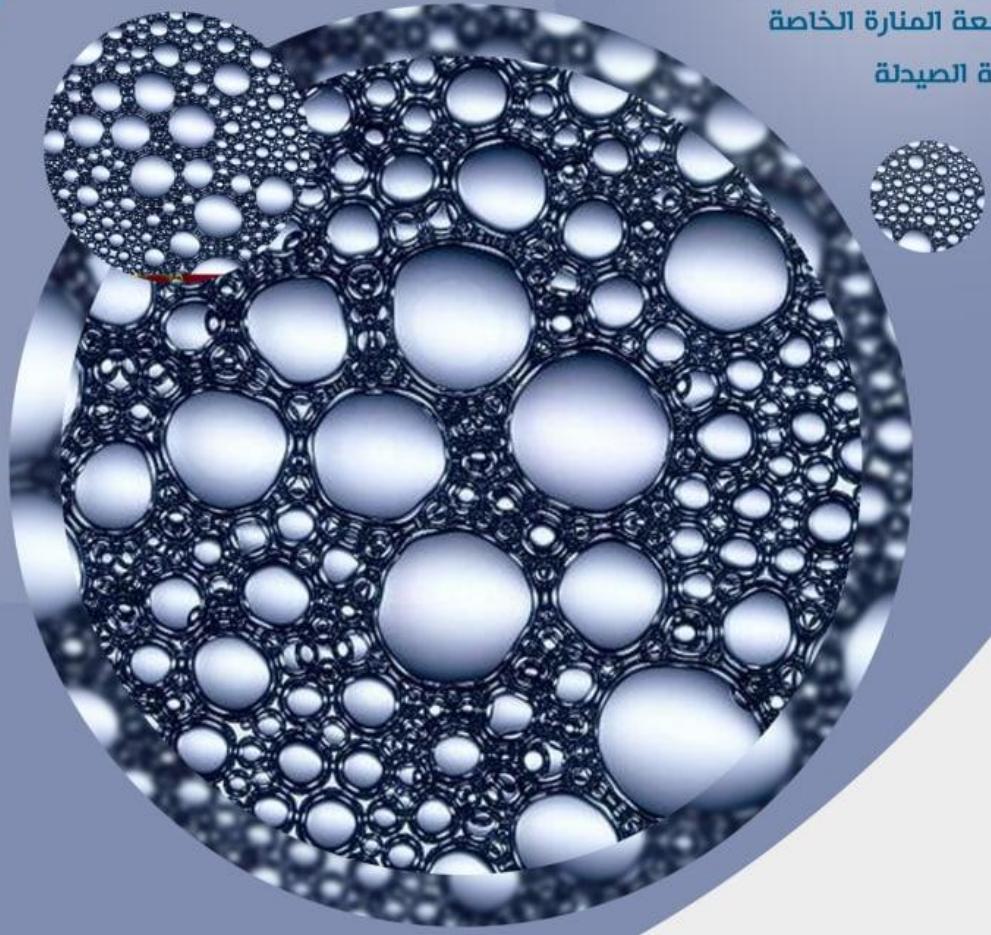




جامعة
المنارة

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



دراسة أعدت لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية
بعنوان

المستحبات الدقيقة: أنظمة صيدلانية حديثة في توصيل الأدوية

إعداد
ميار منذر ديوب

إشراف الدكتورة
كندا درويش

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 المجهريّة للمستحلبات الدقيقة:
11.....	المجهر : Microscopy
11.....	الرنين المغناطيسي النووي : NMR
12.....	الموصلية : conductivity والزوجة : viscosity
12.....	التحليل الطيفي المفلور : fluorescence spectroscopy
13.....	التوتر السطحي : Interfacial tension
14.....	الآليات المحتملة لتحسين النقل الجلدي : TRANSDERMAL / عبر الجلد DERMAL
14.....	تمسخ الكيراتين داخل الخلايا أو تعديل شكله:
15.....	تخخل : Perturbation وتمييع : Fluidization للبييدات ثنائية الطبقة:
15.....	إنشاء مجموعات 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 الزوجات):
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 الستيروئيدية (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 الستيروئيدات:

32.....	إيصال الأدوية المضادة للبكتيريا والفطريات:
35.....	إيصال مشتقات Methylxanthine
36.....	إيصال البيتيدات:
38.....	إيصال لقاحات DNA
39.....	إعطاء المستحلبات الدقيقة عن طريق الفم:
44.....	المستحلبات الدقيقة للايصال الحقي والعيني والرئوي:
50.....	المستحلبات الدقيقة التجميلية Cosmetic microemulsions
54.....	الخلاصة:
54.....	Abstract:
55.....	المراجع:

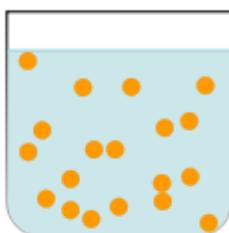
تعريف المستحلبات:

(A)

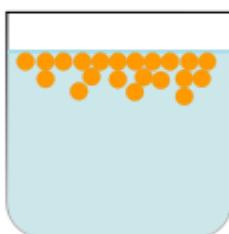


المستحلب هو خليط من مادتين سائلتين أو أكثر عادةً ما يتعدى مزجمهم، مثل الزيت والماء. المستحلبات جزء من فئة عامة من نظام الطورين للمادة يسمى بالغرانوليات **colloids**. بالرغم أن مصطلح المادة الغرانولية والمستحلب تستخدمان عادةً بالتبادل، مصطلح المستحلب ينبغي أن يستخدم عندما يكون الطور المبعثر والطور المستمر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

(B)

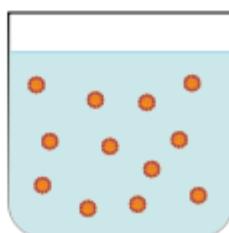


(C)



أما المستحلب في الصيغة فهو شكل صيدلاني سائل لزج ذو مظهر حليبي معدّ للاستعمال الداخلي عن طريق الفم. يتكون من طورين يتم توزيع أحدهما داخل الآخر لتكوين المستحلب. وباستعمال عامل الاستحلب، يسمى السائل المعلق بشكل قطرات بالطور المبعثر، أو الطور الداخلي، أما السائل الذي تتبعثر فيه قطرات الدقيقة فيسمى بالطور المستمر، أو الطور المُبعثّر، أو الطور الخارجي.

(D)



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 المبعثّر. ثانياً: يستطيعان تكوين مستحلب الماء في الزيت، حيث أن الماء هو الطور المبعثر والزيت هو الطور الخارجي. ومن تشكيل المستحلبات المتعددة **Multiple Emulsions** أيضاً، تتضمن مستحلب "الماء في مستحلب الزيت بالماء" أو مستحلب "الزيت في مستحلب 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 قطرات صغير جداً، عادةً A100، أصغر بحوالي 100 مرة من أحجام قطرات المستحلبات النموذجية. لهذا السبب، تعتبر المستحلبات الدقيقة شفافة نسبياً translucid. عادةً ما تتصرف مثل السوائل 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 تحول التشتت dispersion entropy، وبالتالي تقليل الطاقة الحرّة للجملة. غالباً ما يكون من الضروري استخدام مادة خافضة للتوتر السطحي في هذه الجمل لأنها عادةً لا تستطيع أن تخفض 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 (معدن، بروتينات، الخ ...). جنباً إلى جنب مع التطبيقات الكلاسيكية في التنظيف والتشحيم، يظل المجال مهمًا 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 الحرية.
على الحد الفاصل بين القسم الكاره للمذيب والمُحب للمذيب في الغرويات.	كارهة للمذيب lyophobic .
تكون المستحلبات الدقيقة شفافة لأن قطراتها 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 هيكلين مختلفين تتراوح من القطيرات مثل المذيلات المنتفخة swollen bi-micelles إلى الهيكل الثنائي المستمر .continuous structure	ت تكون المستحلبات من قطرات كروية تقريباً من طور واحد مشتت في الآخر.
قطر القطرة 10–100 nm.	قطر القطرة 1–20 mm.
النوعية الجزيئية فعالة.	النوعية الجزيئية غير فعالة.

مزایا 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 المتبعه.
3. الجمل الحاوية على مستحلبات دقيقة لها عمر طويل.
4. عند استخدام **المستحلبات الدقيقة** في إيصال الدواء فإنه يتمتع بفعالية أعلى، مع استخدام جرعة كليلة أقل وبالتالي التخفيف من الآثار الجانبية.
5. عملية تشكيل مستحلبات دقيقة هي عملية عكوسية، 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 الفعال على السطح لتنشيط القطيرات النانوية.
2. قدرة محدودة على الذوبان للمواد عالية الانصهار.
3. يجب أن تكون المادة الخافضة للتوتر السطحي غير سامة 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 الأكانولات alkanols قصيرة السلسلة الكربونية (بوتanol milky butanol، بنتانول pentanol وهكسanol hexanol) إلى مستحلبات طبيعية emulsions لإنتاج محليل شفاف تشمل على جمل مبعثرة إما ماء في زيت (W/O) أو زيت في ماء (O/W) في غرويات مبعثرة نانوية (نحو 100 نانومتر).

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

يمكن أن تصنف مخططات الأطوار الثلاثية والرابعية مظاهر الطور وهي ضرورية في دراسة المستحلبات الدقيقة.

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

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

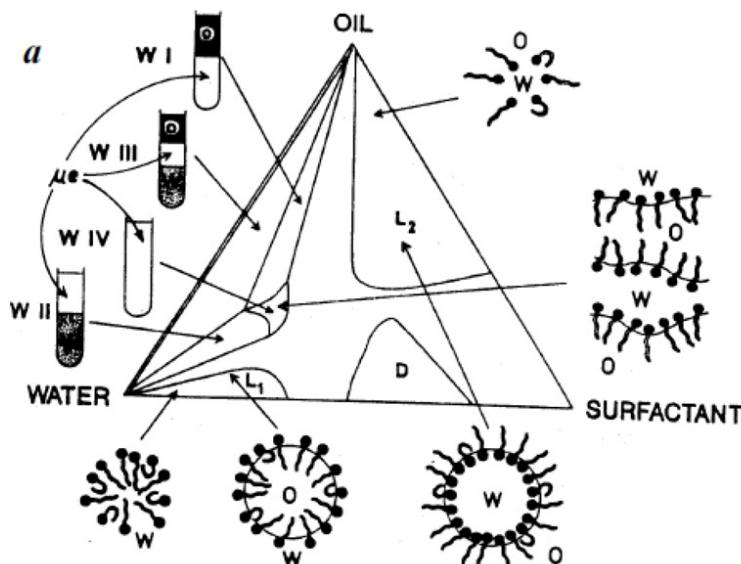
II Winsor II (A-2): طورين، الطور العلوي من المستحلب الدقيق (ماء/زيت) في حالة توازن مع الماء الزائد.

III 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.

IV 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 للسمات المذكورة أعلاه لجمل 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 وبنيته 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 small-angle neutron selfdiffusion، وتشتت النيوترونات بزاوية صغيرة quasi-elastic light scattering، والتحليل الطيفي scattering، وانتشار الضوء شبه المرن fluorescence spectroscopy، لتوصيف هذه الجمل.

المجهر :Microscopy

على الرغم من أن الفحص المجهي المستقطب polarizing microscopy يؤكد الخواص البصرية لجمل المستحلبات الدقيقة، لا يمكن استخدام المجهر الضوئي التقليدي لدراسة هذه الجمل بسبب قطر 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 المجهي.
- 2- قد تحفز الإلكترونات تفاعلات كيميائية مما يؤدي إلى تغيير بنية المستحلب الدقيق.
- 3- نقص التباين بين بنية المستحلب الدقيق والبيئة المحيطة.

يتتيح 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 البيئية التي يتم فيها توطين الجزيء. إذا كان الجزيء محصوراً في مجمع قريب، مثل المذيلات micelles، فسيكون انتشاره الذاتي أقل بمرتين أو ثلاثة 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 البنية 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 بعض 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 المستحلبات 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 الترشيج.

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

تنتج هذه الخواص الكهربائية وفقاً لمفهوم الترشيج 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 الطبيعي لجزئيات التألق غير القابلة للذوبان في الماء (مثل البيرين pyrene).

من ناحية أخرى، يجب أن تنتج المستحلبات الدقيقة ذات الطور المستمر الزيتي إكسимер 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. تُستنقذ التوترات السطحية من قياس شكل قطرة الطور المنخفض 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 الموصولة 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 الفطارات قبل صياغة الهياكل الثانية المستمرة.

تعتبر القياسات العازلة وسيلة قوية لسر كل من البنية والميزة الديناميكية لجمل 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_i).

لتعزيز نقل الدواء عبر الجلد، يجب التلاعب بهذه المتغيرات واستهدافها. غالباً ما يُرى التأثير 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:

تفاعل 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، متبعاً 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).

للحظ 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 Fluidization وتمييع Perturbation للبييدات ثنائية الطبقة:

لقد ثبت أن مكونات المستحلبات الدقيقة، مثل الأحماض الدهنية وإسترولات الأحماض الدهنية، والعوامل الفعالة على السطح، مثل الكحول والجليكول، تزيد من الفاذية عن طريق خلخلة أو "تسبييل" 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 وأخرون بمساعدة المجهر الإلكتروني النافذ TEM والمجهر الليزري الماسح النقطي CLSM confocal laser scanning microscopy بإثبات أن المستحلبات الدقيقة تؤدي إلى تخلخل دهون الجلد SC والتقطاعات داخل الخلايا.

إنشاء مجتمعات سائلة واستخلاص دهون الجلد:

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

يمكن أن تستخلص المواد الخفاضة للتوتر السطحي مثل الكحوليات الدهون في الطبقة المتقرنة، وبالتالي تشكل قنوات مائية داخل الطبقة المتقرنة التي تزيد من الفاذية.

زيادة التقسيم Solubility والذوبان Partitioning في الطبقة المتقرنة:

تعمل العديد من المواد الخفاضة للتوتر السطحي، مثل الإيثanol والبروبيلين غليكول وترانسكوتول N-methyl pyrrolidone و transcutol على زيادة تجزئة الدواء إلى الطبقة المتقرنة وقابليتها للذوبان داخلها وبالتالي زيادة معامل التقسيم. لقد ثبت أن المذيب قادر 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 التسخين أو في حالة ديناميكية حرارية أكثر نشاطاً.

أبلغ Kemken وأخرون عن وسيلة الاستحلاب الدقيق الذاتية التي تتكون من نموذج محب للدهون مذاب عند حد التسخين القريب في مزيج من المادة الخافضة للتوتر السطحي والزيت. تتحول هذه الجملة الحاملة ذاتية الاستحلاب عند التطبيق الموضعي المغلق إلى مستحلب دقيق عن طريق امتصاص الماء من الجلد. نقل قابلية ذوبان الدواء أثناء امتصاص الماء في الجملة الحاملة، مما يؤدي إلى فرط التسخين والذي بدوره يؤدي إلى زيادة النشاط الديناميكي الحراري للدواء. تم تطبيق هذا النهج على إيصال الدواء عبر الجلد لحاصلات 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 .aloepacia

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 تنتهي إلى عدة فئات علاجية في المستحلبات الدقيقة.

إيصال أدوية التخدير الموضعية:

يتم استخدام أدوية التخدير الموضعي لتخفيض الانزعاج عند الأطفال والبالغين أثناء بزل الوريد venepuncture وإدخال الكانيولا (الفنية) الوريدية venous cannulation، والقسطرة الوريدية intravenous catheterization، وأخذ عينات دم وخر الكعب الشعري عند الولدان. علاوةً على ذلك، فإن عدداً من العمليات الجراحية التي يتم إجراؤها على الآفات السطحية superficial lesions، مثل الخز عات 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 الجهازي 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 يتكون من 2.0% ليدوکائين، 2.5% بريلوكائين؛ Astra، Lakemedel Sweden) أو جل Ametop® (المؤلف من 4% amethocaine أساس من الأمينوكائين، Dublin ، Smith & Nephew؛ Ireland)، لها عدد من العيوب، لا سيما المدة الطويلة بين التطبيق والتأثير المخدر وال الحاجة إلى استخدام ضماد عند استخدامها.

تشير تعليمات الاستخدام إلى أن الإجراءات المؤلمة يجب أن تتم فقط بعد 60 دقيقة عند تطبيق ELMA® 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 المخترق، 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 ليدوکائين lidocaine، بريلوكائين prilocaine، تراتراكائين tratracaine، وأميٹوكائين amethocaine.

1. التقارير في المختبر :In Vitro Reports

الليدوکائين مخدر موضعي متوفّر كأساس حر وملح هيدروكلوريد. من المعروف أن أساس الليدوکائين يشكّل مزيج سهل الانصهار مع أساس بريلوکائين، ويشكّل هذا المزيج سهل الانصهار مرحلة مبكرة من كريم مستحلب EMLA®. ذكر Shukla EMLA® وأخرون أنه بمساعدة المستحلبات الدقيقة يمكن زيادة تحميم الدواء من 5% (النسبة الموجودة في كريم EMLA®) إلى 20% مما قد يؤدي إلى عمل سريع بفضل تدرج تركيز أعلى عبر الجلد.

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

تم إثبات أن التدفق عبر الجلد للليدوکائين وهيدروكلوريد بريلوکائين يختلف اختلافاً كبيراً وفقاً لكل من تكوين مركب المستحلب الدقيق المطبق وتركيز الدواء المدمج بالنسبة إلى حد التشبع لكل حامل. زادت المستحلبات الدقيقة المحسنة من التدفق عبر الجلد لليدوکائين حتى أربع مرات مقارنة بمستحلب الزيت في الماء (زم) التقليدي، وزادت التدفق عبر الجلد لهيدروكلوريد بريلوکائين تقريباً 10 مرات مقارنة بالهيدروجيلاط 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 الليدوکائين زيادة بنسبة 28% - 62% في قابلية الذوبان، وأظهر هيدروكلوريد بريلوکائين زيادة بنسبة 24% - 40%.

ترجع الزيادة الكبيرة في قابلية الذوبان إلى فلم العامل الفعال على السطح بين مرحلتي الزيت والماء التي تؤدي إلى موقع 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 الجهازي.

بحث كل من Lee و Sintov و Shapiro في الاختلافات في التدفق عبر الجلد لأساس الليدوكائين وهيدروكلوريد الليدوكائين من جملتي 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 W / O من مستحلبات O / W الدقيقة، مما يشير إلى تأثير بنية المستحلب الدقيق على إيصال الدواء. أظهرت جمل 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 مقارنة بتلك القائمة على زيت الخروع المهدرج 40 ، مما يشير إلى تأثير نوع العامل الفعال على السطح في إيصال الدواء عبر الجلد.

في Yuan وآخرون في الآونة الأخيرة إمكانات المستحلب الدقيق الحالي من الكحول القائم على الليسيثين lecithin في الإيصال عبر الجلد لأساس الليدوكائين. تم البحث في إمكانات المستحلبات الدقيقة W / O وثنائيات الاتجاه bicontinuous في تحسين التوصيل الجلدي لأساس الليدوكائين من قبل الباحثين. أشارت دراسات نفاذ الجلد في المختبر إلى أن المستحلبات الدقيقة O / W تفوقت على المستحلبات الدقيقة ثنائية الاتجاه و W / O. لا تتفق هذه النتائج مع تلك التي لاحظها Lee وآخرون، الذين لاحظوا أن نفاذ الليدوكائين الجلدي كان أعلى بالنسبة للمستحلبات الدقيقة W / O. 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 الإيصال عبر الجلد لهيدروكلوريد تتراكائين tetracaine hydrochloride ومقارنته بمحلول هيدروكلوريد تتراكائين tetracaine hydrochloride solution. وقد لوحظ أن المستحلبات الدقيقة تقدم كميات أعلى بكثير من محلول المائي، وكان معدل نفاذ التيتراكائين 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 الليدوکائين والبريلوكائين من المستحلبات الدقيقة، كريم EMLA[®] 2%， جل[®] Xylocain[®] 5%， كريم Xylocain[®] 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 الليدوکائين والبريلوكائين مقارنة بالصيغ التقليدية. ومن المثير للاهتمام، أن متوسط وقت التأخير 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 لليدوکائين مع كريم Xylocain[®] 5%.

تم تقييم التكافؤ الحيوي الجلدي للتركيبيات 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 الليدوکائين عند تطبيقه في جملة مستحلب دقيق مقارنة ب الكريم Xylocain[®] 5%.

أظهرت دراسة الحرائق الدوائية أنه تم امتصاص كمية أعلى بأربعة أضعاف من الليدوکائين في الجلد من المستحلب الدقيق بالنسبة لمستحلب W / O 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 التراكائين tetracaine عن طريق قياس التخدير الناتج في الفئران. أظهرت المستحلبات

الدقيقة تسكين موضعي أعلى (8 أضعاف) في الفئران مقارنةً بمحلول التراكائين 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 بتقديم إمكانات المستحلبات الدقيقة القائمة على الليسيثين lecithin في توصيل التراكائين والنتائج المرتبطة بدراساتهم في المختبر الموصوفة سابقاً. تم إثبات أن كلا الصيغتين من المستحلب الدقيق آمنان للاستخدام الموضعي.

قام Escribano وأخرون بتقديم النشاط المخدر للأميثوكائين amethocaine في المستحلبات الدقيقة مقارنةً بالصيغة التجارية في الجرذان مفرطة التأمل. 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. تشير 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® Topicaine (جل مستحلب دقيق مكون من ليدوكائين 4%) كافٍ لإثبات فائدتها.

إيصال مضادات الالتهاب الستيروئيدية (NSAIDs):

يتم استخدام العوامل المضادة للالتهابات في العلاج الموضعي لالتهاب وكذلك لمواجهة التهاب المفاصل الروماتويدي الحاد والمزمن أو التهاب المفاصل، والتي تتطلب علاجاً منهجياً. ومع ذلك، فإن تناول معظم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية عن طريق الفم يتعرض لخطر شديد بسبب العيوب مثل قصر العمر النصفي (الذي يستلزم الإعطاء المتكرر)، والاستقلاب الكبدي الأول المرتفع، والأثار الجانبية المعدية الشديدة، مثل التهيج والتقرح. علاوةً على ذلك، فإن تناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية 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 الستيروئيدية عبر الجلد من أجل العلاج الجهازي، وقد تم الإبلاغ عن العديد من الأبحاث حول توصيل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية عبر الجلد.

تم بالفعل تسويق لصاقات عبر الجلد من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل ديكلوفيناك ثبائي 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 ديكلوفيناك 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 ثبائي إيثيل الأمونيوم diclofenac diethylammonium، مثل الجسيمات الشحمية liposomes، والبلورات الصفائحية السائلة lamellar liquid crystals، والمستحلبات الدقيقة. من بين الجمل الغروية المختلفة، أدت المستحلبات الدقيقة إلى تدفق أعلى بشكل ملحوظ عبر الجلد مقارنةً بالجمل الأخرى.

درس Kweon وأخرون مؤخرًا تغلغل ديكلوفيناك ثبائي إيثيل الأمونيوم من العديد من المستحلبات الدقيقة بتركيزات متفاوتة من جلد الفئران. لاحظوا أن نقل ديكلوفيناك 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 ودرسووا تأثير العوامل الخافضة للتوتر السطحي المختلفة مثل n-propanol وكحول الأيزوبروبيل isopropyl alcohol في نقل ديكلوفيناك عبر جلد الأرانب. أظهرت المستحلبات الدقيقة إمكانات جيدة في توصيل ديكلوفيناك 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 وتخزير عينيا. وقد لوحظ أنه في جميع الحالات، أعطت المستحلبات الدقيقة كميات عالية بشكل ملحوظ من ديكلوفيناك، مقارنةً بكميات المحاليل.

قيّم Dreher وأخرون المستحلبات الدقيقة القائمة على الليسيثين lecithin والتي تحتوي على ديكلوفيناك وإندوبيتايسين indomethacin لإيصال 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 أسيكلوفيناك aceclofenac الدقيقة.

Paolino وآخرون في بحث آخر؛ مستحلبات دقيقة مصنعة من مادة الليسيثين من كيتوبروفين مع وبدون حمض الأوليك (محسن اخترار). 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 المحمّلة بالبيروكسيكام وتقييم تأثير محتوى الزيت ونسبة الفعال على السطح على تغلغل البيروكسيكام من خلال جلد الفئران.

للحظ 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 والروفيوكسيب.

تريبتوليد triptolide مركب ثلاثي أكسيد ثلائي 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 مثبتة للمناعة ومضادة للسرطان ومضادة

للخصوصية 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 تريبيتوليد، إلا أن ميله إلى التسبب في تهيج شديد للجلد يمثل عقبة رئيسية أمام العلاج الموضعي.

قد يؤدي دمج تريبيتوليد triptolide في المستحلب الدقيق إلى تقليل ملامسته للجلد، مما يؤدي إلى تحمل أفضل مقاروناً بتحسين الإيصال عبر الجلد.

مع هذا الأساس المنطقي، قام Chen وأخرون بصناعة مستحلب دقيق محمّل بالتربيتوليد وتقدير إمكاناته في التوصيل عبر الجلد مقارنةً بمحلول تريبيتوليد.

كانت قيم التدفق والنفاذية لتربيتوليد 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 المحمّلة بالتربيتوليد لم ينتج عنها أي تهيج واضح للجلد بعد 7 أيام، في حين أن محلول التريبيتوليد أدى إلى تهيج كبير.

تدعم هذه الملاحظة الفرضية القائلة بأن التريبيتوليد 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 لقليل تأثير المهيجهات الموضعية مثل الديثرانول dithranol وحمض الريتينويك retinoic acid.

نويناميد الصوديوم Sodium nonivamide وهو أحد مشتقات الكابسيسين capsaicin يستخدم في علاج التهاب الروماتيزم وألم الظهر وعرق النساء. وقد أظهر نشاط مضاد للألم أكبر بكثير مقارنةً بالكابسيسين والإندوميتاسين.

تم مؤخراً تقييم إمكانات المستحلبات الدقيقة في تحسين التوصيل الموضعي لنويناميد الصوديوم sodium novinamide. أظهرت المستحلبات الدقيقة تأثيراً معززاً قوياً لإيصال الصوديوم نويناميد 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 التأثر الزمني للتغلغل نوفيناميد الصوديوم.

2. التقارير في الجسم الحي :**In Vivo Reports**

قام Sintov و Botner بتقييم الحرائق الدوائية للديكلوفيناك من 3 تركيبات، وهي مستحلب موضعى (Voltaren®)، مستحلب دقيق موضعى، 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 التوازن الحيوي لحمض النفلوميك niflumic acid في الإعطاء الموضعى من المستحلبات الدقيقة ذات التراكيز المتباينة (بتراكيز دوائية مختلفة) والتركيبة المسوقة (مرهم Nifluril® 3%) كان المستحلب الدقيق لحمض النفلوميك (1%) مكافئاً بيولوجياً لـ 3% مرهم حمض النيفلوميك.

قام Dalmora وآخرون بتقييم التأثير المضاد للالتهابات لـ 2 من المستحلبات الدقيقة (أحدهما يحتوى على بيروكسيكام [ME1] والأخر يحتوى 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 ME2 و ME1، على التوالي.

بينما أظهر محلول بيروكسيكام تثبيطاً بنسبة 42.2% 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 للسيليكوكسيب والروفيوكسيب.

إيصال الأدوية المضادة للسرطان:

الميثوتريكسات Methotrexate هو عامل مضاد للأورام يعمل عن طريق معاكسة حمض الفوليك. كما أنه مفيد في علاج الصدفية والتهاب المفاصل الروماتوидي عند تناوله عن طريق الفم أو الحقن على مدى فترات طويلة من الزمن. ومع ذلك، فإن الاستخدام الجاهزي 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 وأخرون 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 W / O وكان يعتمد على تركيز الميثوتريكسات المدمج في المستحلبات الدقيقة.

5-فلورويراسييل Fluorouracil هو عامل مضاد للأورام يؤدي إلى تأثيرات شديدة على الجهاز الهضمي، وتآثيرات دموية، وتآثيرات 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-فلوروبيوراسيل للإيصال الموضعي.

أدى دمج الدواء في المستحلبات الدقيقة إلى زيادة التدفق من 2 إلى 6 أضعاف مقارنةً بمحولها 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 مرّة 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 وتنتألف من مجموعة من الشروق ذات البني الكيميائية المختلفة. تتمتع المستحلبات الدقيقة بسبب سماتها المتصلة 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 ثباتاته المنخفض. لحل هذه المشكلة تم تصنيع مشتقات فيتامين C، مع عمل مماثل لحمض الأسكوربيك، ولكن مع استقرار كيميائي محسن.

اثنان من المشتقات التي تستخدم على نطاق واسع في مستحضرات التجميل هما أسكوربيل بالميتاب 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 بالميتاب ascorbyl palmitate الدقيقة في بحثين لاحقين.

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

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

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

كما تم الافتراض سابقاً، في المستحلب الدقيق O / W، توجد الحلقة الحساسة للأكسدة في الطور المائي الداخلي وبالتالي فهي محمية جيداً، بينما في المستحلبات الدقيقة W / O 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 تحلاً أقل بكثير (حوالي 5%) في كل من المستحلبات الدقيقة.

قام الباحثون كذلك بتقييم فعالية المستحلبات الدقيقة المحمّلة بالميتاب الأسكوربيل W/O و O/W فيما يتعلق بتنبيط تكوين الجذور الحرة في جلد الخنازير.

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

تعطي المستحلبات الدقيقة 0% بالميتات الأسكوربييل للجلد أفضل بكثير من المستحلبات الدقيقة 0%. ومع ذلك، في كلا النوعين من المستحلبات الدقيقة، لوحظت أعلى فعالية مع أعلى تركيز من بالميتات الأسكوربييل.

أبلغ Dobrucki و Radomska 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 Kemken و Kreilgaard 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 التشبّع في المستحلبات الدقيقة.

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

توقفت تراكيز المستحلب الدقيق على اللصاقة عبر الجلد فيما يتعلق بيده ومدى التأثير الديناميكي الدوائي. بعد ذلك، حاول الباحثون إنشاء علاقة بين درجة فرط التشبّع للدواء في المستحلب الدقيق والتذبذب عبر الجلد. كما هو متوقع، لوحظ أن التذبذب عبر الجلد يزداد مع درجة فرط التشبّع.

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

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

للحظ أن وجود benzyl alcohol (خافض للتوتر السطحي) وتوبين 20 (خافض للتوتر السطحي) وتراكيزهما كان لهما تأثير كبير على تدفق الأدوية عبر الجلد. علاوةً على ذلك، لوحظ أن إضافة propylene glycol و Transcutol® إلى المستحلبات الدقيقة عزز بشكل كبير توصيل النيفيديبين nifedipine عبر الجلد. ومع ذلك، يبدو أن Transcutol® متوفّق 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 (استراديل)، أو ضعف الذوبان في الماء والنفاذية (البروجسترون)، أو كليهما (فيناسترايد finasterisde). علاوةً على ذلك، فإن معظم الستيروئيدات تظهر العديد من التأثيرات غير المرغوبة عند إعطاؤها فموياً.

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.

الاستراديوول 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 للإستراديول بالمقارنة مع محليل استراديوول في محلول الإيثانول والإيزوبروبانول والفوسفات. ومن المثير للاهتمام، في جلد الجثة البشرية، أن تركيبات المستحلبات الدقيقة أدت إلى تدفق استراديوول كان أعلى بمقدار 200 إلى 700 ضعف من ذلك الذي لوحظ في محليل.

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 -progesterone acetate و cyproterone acetate و estradiol و finasteride. يوضح هذا بوضوح الآلية المختلفة لتحسين توصيل المستحلبات الدقيقة عبر الجلد كما ذكرنا سابقاً.

تم تقييم معاملات الانتشار الذاتي للمشتقات الستيروئيدية 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 المميزة للاهتمام في هذه الدراسة هي استخدام زيت أساسى 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 المشبعة. لم يلاحظ الباحثون وجود علاقة قوية مع النشاط الديناميكي الحراري.

أظهر Lehmann وآخرون الإمكانيات في الجسم الحي للمستحلبات الدقيقة المحمّلة بالهييدروكورتيزون مقارنةً بالمنتج المسوّق من خلال مقارنة تأثير التبييض في البشر الناتج عن التركيبات المختلفة.

ومن المثير للاهتمام، لوحظ أن المستحلب الدقيق W / O كان له تأثير تبييض أكبر بكثير من المستحلب الدقيق O / W وال الكريم المسوّق. 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 كعوامل 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 تآزرى 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* و *Pseudomonas aeruginosa* والزانة الزنجارية.

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 فعالة ضد مسببات الأمراض الشائعة مثل الرشاشية السوداء *Bacillus niger*, العصوية الرقيقة *Aspergillus niger*, الإشريكية القولونية *Escherichia coli* *subtilis*.

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 الالتهابات الجلدية. ومع ذلك، هناك عدد قليل من الدراسات في المختبر حول المستحلبات الدقيقة، والتي تمت مناقشتها بمزيد من التفصيل.

حمض الأزيلييك Azelaic acid جزيء نشط بيولوجيًّا يستخدم في علاج حب الشباب والعديد من اضطرابات الجلد، تم استخدامه لأول مرة على شكل مستحلبات دقيقة. نجح Gasco وآخرون في دمج حمض الأزيلييك azelaic acid في المستحلب الدقيق بناءً على مكونات مقبولة موضعياً. كشفت دراسة مقارنة لملف التغلف في المختبر لحمض الأزلييك azelaic acid من الهلام المُسُوق والهلام القائم على المستحلب الدقيق أن المواد الهرامية القائمة على المستحلب الدقيق حسنت بشكل كبير نقل حمض الأزيلييك azelaic acid عبر جلد الفأر الخالي من الشعر.

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

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

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

والفطريات. يعتقد أن المستحلبات الدقيقة تستهدف العقار في البُنى 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 البروبيونية العدية *P. acne*, التي تم ملاحظتها عادةً في آفات حب الشباب.

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

ومن المثير للاهتمام، أن الأُس الهيدروجيني والتركيبة قد أثروا على النشاط المضاد للميكروبات لزيت شجرة الشاي. أظهرت جميع التركيبات أعلى نشاط مضاد للميكروبات عند $\text{PH} = 5.5$ 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 بتركيبة الليبوزومات والمستحلب المتعدد لزيت شجرة الشاي.

قام Viyoch في بحث آخر بتقييم إمكانات المستحلبات الدقيقة لزيوت الريحان basil oils المختلفة للنشاط المضاد للميكروبات في المختبر ضد البكتيريا البروبيونية العدية *P. acne*. لوحظ أن المستحلبات الدقيقة لزيت الريحان الحلو sweet basil oil كانت أكثر نشاطاً من المستحلبات الدقيقة لزيت الريحان المقدس holy basil، مما يشير إلى تأثير تركيبة الزيت على النشاط المضاد للميكروبات.

فوسفات الكلينداميسين 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 الكلينداميسين في المختبر. أظهرت المستحلبات الدقيقة تغلغاً كبيراً في المختبر لفوسفات الكلينداميسين clindamycin phosphate عبر الأدمة مقارنةً بمحلول الكلينداميسين الذي يحتوي على 70% كحول.

لواحتظ أن تغسل الكلينداميسين كان أعلى من المستحلبات الدقيقة من نمط 0/w بالمقارنة مع المستحلبات الدقيقة من نمط 0/w. بالإضافة إلى ذلك، تأثر التغسل 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 مقارنة بالأوليوجل oleogels من حيث نفاذته في الجلد في المختبر من خلال جلد الفأر والنشاط المضاد للفطريات في المختبر.

وقد لواحتظ 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 الالتهابات السطحية والجلدية العميقه.

إيصال مشتقات :Methylxanthine

تستخدم مشتقات الميثيل زانثين Methylxanthine مثل الثيو فيلين وأمينوفيلين في علاج اضطرابات الجهاز التنفسى مثل الربو والثفاخ emphysema وضيق التنفس واضطراب الانسداد الرئوي المزمن COPD عن طريق الفم أو الوريد.

ومع ذلك، فإن المؤشر العلاجي الضيق للثيو فيلين والأثار الجانبية الكثيرة مثل الغثيان والقيء وعدم انتظام دقات القلب والصداع والتوبة المرتبطة بالعلاج الحالى دفعت الباحثين إلى استخدام إيصال الأدوية عبر الجلد.

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

علاوة على ذلك، كانت تراكيز بلازما الثيو فيلين 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 تغلف الأمينوفيلين. علاوة على ذلك، أظهرت المستحلبات الدقيقة القائمة على زيت الجوجوبا وزيت بذرة الذرة تفوقاً فيما يتعلق بالامتصاص عن طريق الجلد للأمينوفيلين.

إيصال الببتيدات:

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

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

ومع ذلك، فقد لوحظ أن الإعطاء الجهازي طويل الأمد للـ Cyclosporin A ينتج عنه تأثيرات ضارة، مثل نقص الصباغ granulomatous، ورم حبيبي hypochromic، والتهاب الكبد hepatitis، وتلف الخلايا الأنبوية 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 الجهازي 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 وأخرون بتقييم إمكانات المستحلبات الدقيقة على أساس AOT و polysorbate 85 و IPM في تحسين التوصيل الجلدي للسيكلوسبورين A. ومن المثير للاهتمام، أن المستحلبات الدقيقة ذات الصلة أظهرت نفاذًا أعلى بقدر 10 أضعاف للسيكلوسبورين A مقارنةً بمعلّق 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-valerate .bethamethasone-17-valerate

أسيتات ديزموبريسين Desmopressin acetate هو نظير فاسوبريسين اصطناعي يستخدم في السيطرة على الناعور A (von Willebrand haemophilia A)، ومرض العزير haemorrhage، وال بواسال الليلي، ومرض السكري الكاذب.

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

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

تم الحصول على كميات أكبر من الديزموبريسين في الطبقات العليا، وخاصة في الطبقة المتقرنة، عندما تم وضع الكريم، بينما لوحظ وجود كمية أكبر بكثير من الديسموبريسين في طبقات الجلد العميقة وفي الحجرة المستقبلة 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 يعتقد 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 لانغرهانز Langerhans cells، وهي خلايا متخصصة غير ناضجة وهي أقوى خلايا تقديم المستضد.

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

استخدم كلاً البحرين 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 لقاح الدنا المشفر للبروتين المستضد الواقي من الجمرة الخبيثة (PA) anthrax protective antigen.

تم تغليف بلازميد pGPA في المستحلبات الدقيقة، وتمت مقارنة قيم عيار IgA 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 السيكلوسبيورين.

ُعطى هذه الصيغة بشكل عام على شكل كبسولة رقيقة تحتوي على محلول زيتى 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 معيناً محسّناً في الفئران من خلال تقليل حجم قطرات المستحلب عن طريق المجانسة. نتائج هذه الدراسة مدعمة من خلال إثبات التوافر البيولوجي العالي بشكل ملحوظ للسيكلوسبيورين عند تناوله باستخدام مستحلبات دقيقة من نمط ماء في زيت.

حضرَ Formariz صيغة مهمة من المستحلب الدقيق. تظهر نتائج هذا العمل أنه من الممكن الحصول على مستحلب دقيق من نمط W / 0 مثبت بواسطة عامل خافض للتوتر السطحي مخالط مؤلف من فوسفاتيديل كوليں / phosphatidylcholine / إيمولجين eumulgin / أوليات sodium oleate. أدى دمج دوكسوروبيسين 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 واحد للغاية لإعطاء الدوكسوروبيسين doxorubicin.

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

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

تم تعزيز الامتصاص الفموي للعديد من الأدوية بواسطة SMEDDS التي تستخدم آلية واحدة أو مشتركة. SEDDS عبارة عن مزيج من الزيت والمواد الخافضة للتوتير السطحي التي تحتوي على الدواء، وتشكل تلقائياً مستحلبات من نمط زيت في ماء w / 0 في وسط مائي تحت التحرير 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 المعدني المعوي مشكلة مهمة مرتبطة بتركيبيات 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 أضرارٍ جسيمة.

تم إجراء دراسة أخرى مثيرة للاهتمام بواسطة Sha وأخرون. وكان الهدف من هذه الدراسة هو التحقق من تأثير SMEDDSs جديدين تحتويان على Labrosol على وصلات ضيقة tight junctions، مع مددات مختلفة. تم تقييم السمية الخلوية لـ SMEDDSs وتأثير المواد الخاضة للتوتر السطحي على نشاط الميتوكوندريا لخلايا Caco-2 باستخدام مقاييس MTT (4,5-3 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 المددات المختلفة لم يكن لها أي تأثير على المقاومة الكهربائية عبر الظهارة، ولكنها زادت بشكل كبير من نفاذية المانيتول.

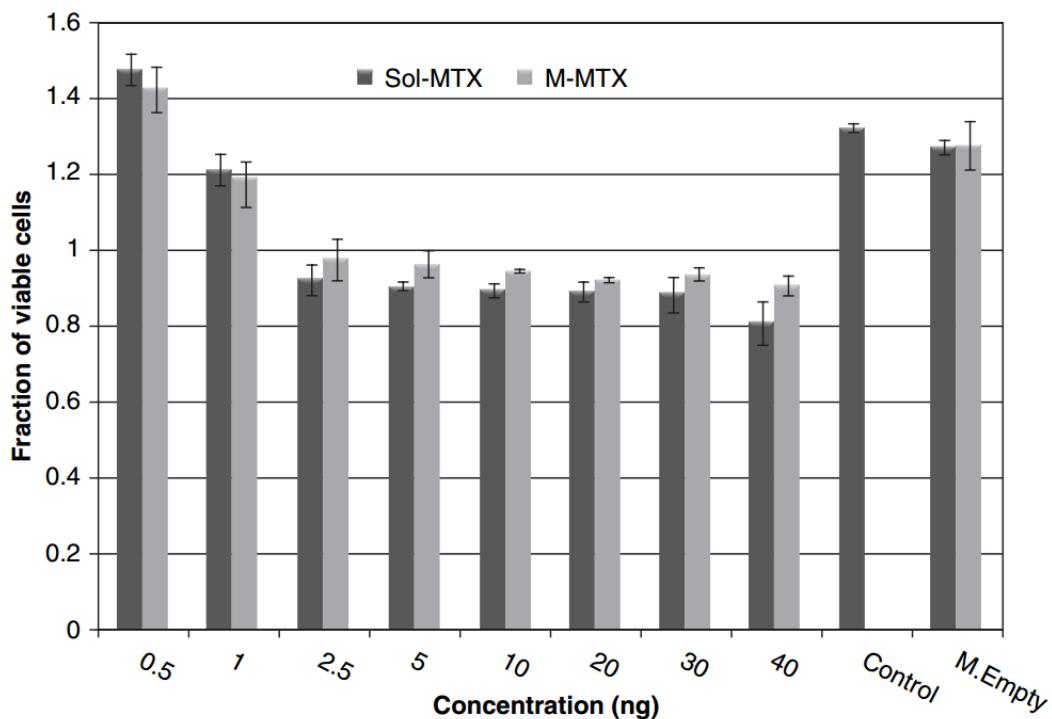
يتلخص أبرز مثال على SMEDDS بالإعطاء الفموي للسيكلوسبورين A (CSA)، ولا سيما تركيبة Neoral® (Novartis). يُشيع استخدام CSA (وهو مادة غير ببتيدية محبة للدهون) كمثبط للمناعة في عمليات الزرع. تستخدم تركيبة Neoral مزيجاً مركزاً من العامل الفعال على السطح يعتمد على طول السلسلة المتوسطة من الغليسيريد الجزئي،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

يتم تحديد التكافؤ الحيوي للمركبات العامة عن طريق قياس بaramترات الحرائق الدوائية لدى متظوعين أصحاء. من المعروف أن امتصاص CSA والتعرض يختلفان بين المتظوعين الأصحاء ومتلقي الزرع. لذلك، قد يكون اختبار التكافؤ الحيوي غير كافٍ لضمان التكافؤ العلاجي. في إحدى الدراسات، سعى الباحثون إلى مقارنة فعالية السيكلوسبورين العام (ArpimuneME، RPG Life) مقابل Neoral® Sandimmune لـ CSA 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.

تمثل المشكلة الأكثر أهمية في جمل المستحلبات الدقيقة في نقص التحمل البيولوجي للسواغات، مثل العامل الفعال على السطح وخافض التوتر السطحي. فحسب Karasulu وأخرون مستحلباً

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

لهذا الغرض، تم استخدام نموذج استنبات الخلايا المعدية المعوية (Caco-2 cell line) للبحث في التأثيرات السامة للخلايا للحاميل البوليمرية 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 تحويل دواء) بتركيز مختلف. تم قياس الصلاحية عن طريق اختبار MTT. تمثل القيم متوسط ثلاثة تجارب مستقلة (يعني $n = 3$, S.D. \pm).

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

تم إجراء تجارب التجارب الجدوى Caco-2 باستخدام Sol-MTX و M-MTX بنفس التركيز. 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 ميكرولتر.

كما هو موضح 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.

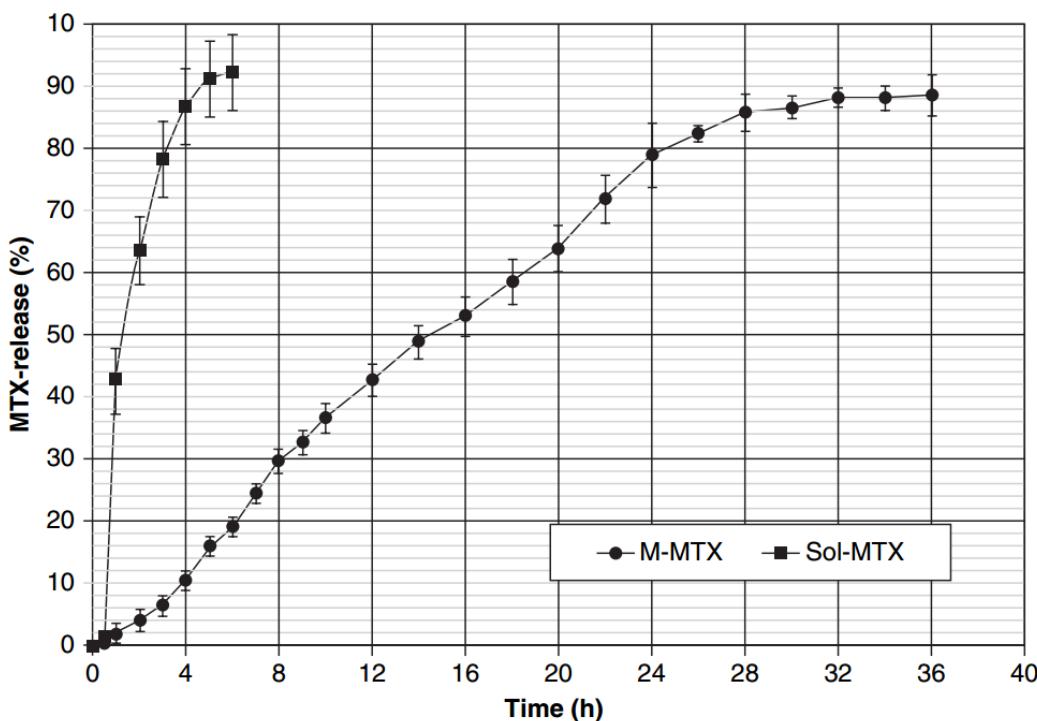
من الواضح أن M-MTX لم يكن له تأثير مضاد للتكاثر عند أدنى تركيز وهو نانوغرام / 75 ميكرولتر. عند معدلات ممدة من M-MTX المطبقة على خلايا Caco-2 من 2.5 - 40 نانوغرام / 75 ميكرولتر، تم منع تكاثر خلايا Caco-2، ولكن لا يمكن تحديد فرق كبير بواسطة اختبار Dunnett عند هذه التركيزات ($p > 0.05$).

أظهرت نتائج الفحص اللوني أنه بالنسبة لتركيز M-MTX، بقيت الطبقات الأحادية الخلية $< 72.11\%$ قابلة للحياة، مما يشير إلى أن هذه الجمل تمتلك سمية خلوية منخفضة جداً مقارنة 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 سمية الخلية في الخلايا الطبيعية، ومن المتوقع حدوث آثار جانبية منخفضة.

تم أيضاً فحص سلوك تحرر MTX في المختبر من مستحلب دقيق و محلول باستخدام طريقة أنبوب غسيل الكلى. أظهر سلوك تحرير MTX من مستحلب دقيق تحرراً بطيئاً ومستمراً لمدة 36 ساعة، واستمر إطلاق MTX من محلول 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 .S.D. \pm المتوسط.

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 ثلاثة ذرات كربون أو أربع ذرات غير مقبول للاستخدام الوريدي، على عكس الدهون الثلاثية متوسطة السلسلة والfosfatidyl كولين phosphatidylcholine التي تستخدم في المستحلبات الوريدية التغذوية.

تم تقديم جملة مستحلب دقيق مقبولة صيدلانياً مكونة من ثلاثي الغليسيريد متوسط السلسلة وتمييزه من حيث سلوك الطور والبنية المجهريّة والقدرة على النوبان والتأثيرات في الجسم الحي بعد الإعطاء الوريدي للفئران الوعائية.

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

طّور Kang وآخرون مستحلباً دقيقاً من باكليتاكسيل paclitaxel محضر بواسطة SMEDDS، وهو مزيج من باكليتاكسيل paclitaxel، تتراغليكول tetraglycol، كريموفور ELP (Cremophor ELP) ولايرافيل (Lipafil 1944) ومستحلب باكليتاكسيل يحتوي على poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA). أظهر باكليتاكسيل نشاطاً كبيراً ضد الأورام المختلفة.

حقن باكليتاكسيل هي في الوقت الحاضر شكل الجرعات الوحيدة المتاحة للاستخدام السريري (Bristol-Myers Squibb؛ Taxol®)، وهو محلول باكليتاكسيل في 50% كريموفور EL 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 وتحمّل غير كافٍ للأدوية المحبة للدهون. تتميز الأغلفة النانوية بكتفافة تحمل ضعيفة وترتبط بمشكلة التخلص من المذيبات المتبقية. المستحلبات ليست مناسبة للإيصال الحقني للأدوية المضادة للسرطان، بسبب سرعة إطلاقها. من بين طرق الاستحلاب، جديرة باللاحظة SMEDDS. أثبتت النتائج التي تم الحصول عليها من أحد

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

كانت هذه النتيجة مماثلة لتلك الخاصة بالنشاط المضاد للورم في المختبر من باكليناكسيل 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 الفئران.

تم وصف المستحلبات الدقيقة في الدراسات على أنها ناقلات الأدوية لجزيئات 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 حقنياً.

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 وأو مستحلب متعدد من نمط ماء/زيت/w/o عند التمدد في طور مائي زائد.

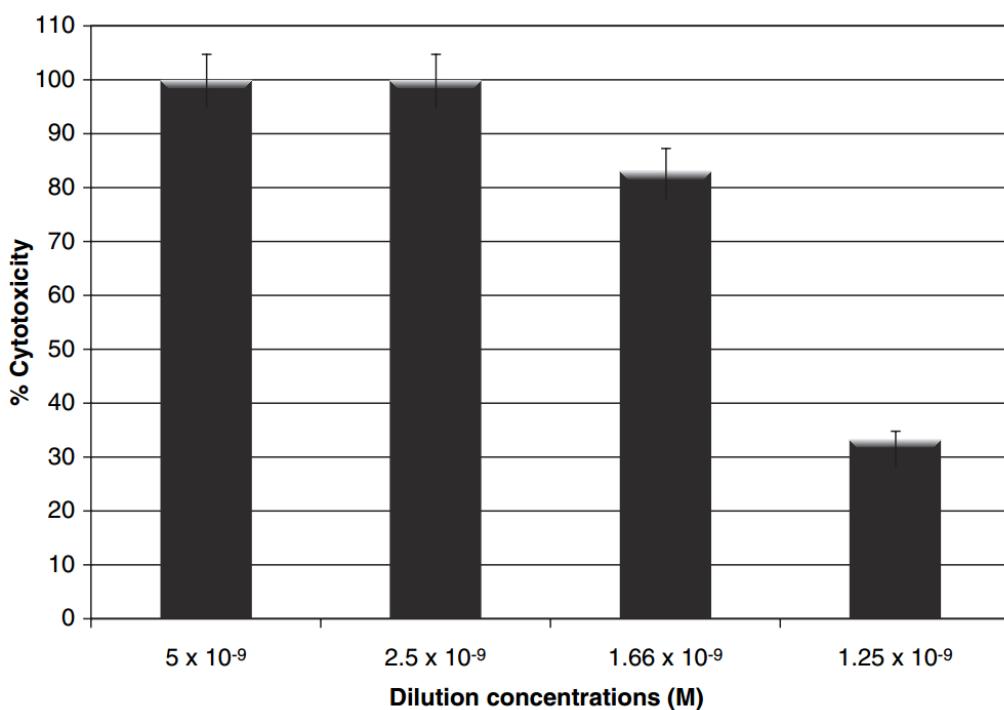
تم تحضير مستحلب دقيق للإعطاء عن طريق الحقن لثلاثي أكسيد الزرنيخ (As2O3-M) للحقن داخل الرحم، وتمت مقارنة تأثيره التثبيطي على خلايا سرطان الثدي البشرية (MCF-7) مع تلك الموجودة في محلول الدواء. يتكون المستحلب الدقيق من زيت فول الصويا كطور زيتى، ومزيج من 58 Brij و 80 Span كمواد خافضة للتوتر السطحي، والإيثانول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

احتوت تركيبة المستحلب الدقيق على 5×10^{-6} مولار As₂O₃، وتم تعديل الأس الهيدروجيني لـ As₂O₃-M إلى 0.1 ± 7.35 ، 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 -MCF-7 في خلايا MCF-7. لقد تم إثبات أن As_2O_3 -MCF-7 أقوى من As_2O_3 العادي. أظهرت تركيبات المستحلب الدقيق الممددة بمقدار ~ 3000 مرة والمحمّلة بـ 5×10^{-10} مول As_2O_3 تأثيراً ساماً للخلايا.

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

يوضح الشكل 4 أن شكل المستحلب الدقيق $\sim 1.6 \times 10^{-9}$ مolar 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 يبطئ نمو خلايا الورم.



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

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

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

في الختام، تم اقتراح أن التراكيز المنخفضة لتركيبيات المستحلب الدقيق المحمولة بـ As_2O_3 يمكن أن تكون فعالة في الخلايا MCF-7، وتتوفر جملة $\text{As}_2\text{O}_3\text{-M}$ ثباتاً أكبر وعمر تخزين أطول عند مقارنته بالمستحلبات الأخرى.

توفر كل من القرنية والغشاء المخاطي للأنف إمكانية إعطاء دواء بسيط ومرير. تم الإبلاغ مؤخراً عن تطوير مستحلبات دقيقة من نمط 0/0 و 0/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 وظهرتها لم تتأثر. قطرات العين هي الشكل الجرعي الأكثر استخداماً للإعطاء العيني، ويعتبر الكلورامفينيكول chloramphenicol أحد أكثر الأدوية فعاليةً 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، ويتحلله بسهولة. في هذا المجال، قام Lv وأخرون بتطوير صيغة مثيرة للاهتمام. في دراسة أخرى، تم فحص مستحلب دقيق مكون من Span 80، Tween 20، isopropyl myristate نظام 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 H NMR spectroscopy¹ (H¹). 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 كمواد خافضة للتوتر السطحي، والبروبانول كعامل فعال على السطح، وزيت فول الصويا soybean oil كطور زيتى.

كان المستحلب الدقيق الاختباري غير مهيّج في عيون الأرانب ولوحظ تأثير ديناميكي دوائي مطؤل في الجسم الحي مقارنة بالدواء المعطى ك محلول 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 المحبّة للماء إلى الرئة.

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

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

سمحت هذه الدراسة باختيار F8H11DMP كخيار مستحلب مرشح لتحضير مستحلبات-water in-perflourooctyl bromide وأكثر استقراراً من أي من FnHmDMPS الأخرى التي تم فحصها.

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

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، وقوّة الذوبان العالية، وسهولة التحضير، يمكن أن توفر المستحلبات الدقيقة المنتج التجميلي ليكون أكثر كفاءة واستقراراً.

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

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

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

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

تم استخدام ليسينين الصويا Soya lecithin، وديسيل بولي جلوكوز decylpolyglucose، وسيكلوميتيكون cyclomethicone، والمنثول menthol، والألانتون allantoin، وستيريل ميتيكون stearyl methicone كتركيبيات مستحلبات دقيقة.

كان هناك تقرير بأن المستحلبات الدقيقة الواقية من الشمس توفر ملمساً جيداً للبشرة وتؤثراً مقاوِماً للماء ولا تعطي ملمساً دبقاً وسهلة الانتشار (المد).

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 الخطي، 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 وغلوکوزید الکیل 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 بالميتاب الأسكوربييل ascorbyl palmitate أكثر ثباتاً في المستحلبات الدقيقة من نمط 0/w من 0/w لأن الحلقة للمكون الفعال الذي كان حساساً للأكسدة الموجودة 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 بالميتاب الأسكوربييل ascorbyl palmitate في جملة المستحلب الدقيق. على عكس بالميتاب الأسكوربييل، كان فوسفات أسكوربييل الصوديوم sodium ascorbyl phosphate ثابتاً في كلا النوعين من المستحلبات الدقيقة. تمت دراسة المستحلبات الدقيقة لفوسفات أسكوربييل الصوديوم لخصائص الإعطاء الموضعى.

أظهرت دراسات التحرر أن أنواع المستحلب الدقيق قد تأثرت بالكمية المنبعثة من فوسفات أسكوربييل الصوديوم، أي أنه تم تحرر كمية أقل من فوسفات أسكوربييل الصوديوم من المستحلب الدقيق من نمط 0/w أقل من w/o.

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 أDMAة 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، وزيوت ترطيب للجسم.

بشكل عام، تحتاج المستحلبات الدقيقة إلى تراكيز عالية من العامل الفعال على السطح وخاصض 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 وأو 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 لـ I-rhamnose مع كحول البنطيل بوجود حمض p-toluene sulfonic، كعامل فعال على السطح في جملة مستحلب الدقيق للماء، و isoctane (الطور الزيتي)، و cetyl pyridinium bromide (مادة خافضة للتوتر السطحي).

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

لوحظ 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 استحلاضاً 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 إيتر (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 لتوسيع الأدوية بسبب عمرها الافتراضي الطويل، وتحسين إذابة الدواء مع سهولة التحضير والإعطاء. المستحلبات الدقيقة مستقرة ديناميكياً حرارياً وتشكل محليل سائلة متجانسة بصرياً للزيت والماء ومزدوجات الألفة. ظهرت المستحلبات الدقيقة كوسيلة جديدة لإيصال الأدوية التي تسمح بالتحرر 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 والكيماويات 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.

المراجع:

- (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-Groszasser 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.