

ALI LAHKO Z DOSTAVNIMI SISTEMI IZBOLJŠAMO UČINKOVITOST VITAMINOV IN MINERALOV?

CAN THE DELIVERY SYSTEMS IMPROVE THE EFFICACY OF VITAMINS AND MINERALS?

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Špela Zupančič, mag. farm.
prof. dr. Mirjana Gašperlin, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: spela.zupancic@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Vitamini in minerali so nujno potrebni za razvoj in delovanje človeškega telesa. Danes poznamo 13 vitaminov, ki jih najpogosteje razdelimo v dve skupini. Med lipofilne vitamine štejemo vitamine A, D, E in K ter njihove analoge, medtem ko so hidrofilni vitamin C in vitamini skupine B (slika 1). Mi-

POVZETEK

Vitamini in minerali so nujno potrebni za delovanje človeškega telesa in preprečevanje bolezni. Zaželeno je, da potrebno količino zaužijemo z uravnoteženo in raznovrstno hrano. V primerih, ko pa to ni mogoče, so na voljo v obliki zdravil, prehranskih dopolnil in kozmetičnih izdelkov. Trenutno na tržišču še vedno prevladujejo klasične farmacevtske oblike, kot so tablete, kapsule, šumeče tablete in praški za peroralno uporabo. Zaradi problematične stabilnosti, slabše topnosti in biološke uporabnosti vitaminov in mineralov pa se razvijajo napredni dostavni sistemi, med katerimi so najpomembnejši liposomi, mikro- in nanoemulzije, samo(mikro)emulgirajoči sistemi, trdni in nanostrukturirani lipidni nanodelci, ki predstavljajo enega izmed načinov za izboljšanje učinkovitosti vitaminov in mineralov.

KLJUČNE BESEDE:

zdravila, prehranska dopolnila, kozmetični izdelki, lipidni dostavni sistemi, nanodostavni sistemi

ABSTRACT

Vitamins and minerals are essential for the functioning of human body and the prevention of diseases. It is desirable to consume an adequate amount with balanced and varied food. However, when this is not possible, they are available as medicinal products, nutritional supplements and cosmetics. Conventional dosage forms, such as tablets, capsules, effervescent tablets and powders for oral use are currently still predominant on the market. Due to the challenging stability, low solubility and bioavailability there is a need to improve the efficacy of vitamins and minerals. One possible way is development of novel advanced delivery systems, the most important among which are liposomes, micro- and nanoemulsions, self(micro)emulsifying systems, solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid nanocarriers.

KEY WORDS:

nutritional supplements, medicines, cosmetics, lipid-based delivery systems, nanodelivery systems

nerale pa razdelimo glede na količino potrebnega vnosa le-teh, in sicer na makro- in mikroelemente (slika 1). Ker so vitamini in minerali vpleteni v praktično vse procese v telesu,



VITAMINI		MINERALI	
Lipofilni <ul style="list-style-type: none"> • vitamin A • vitamin D • vitamin E • vitamin K 	Hidrofilni <ul style="list-style-type: none"> • vitamin C • tiamin (B₁) • riboflavin (B₂) • niacin (B₃) • pantotenska k. (B₅) • piridoksal (B₆) • biotin (B₇) • folna k. (B₉) • kobalamin (B₁₂) 	Makroelementi <ul style="list-style-type: none"> • fosfor (P) • kalcij (Ca) • kalij (K) • klorid (Cl) • magnezij (Mg) • natrij (Na) 	Mikroelementi <ul style="list-style-type: none"> • baker (Cu) • cink (Zn) • fluorid (F) • jod (I) • krom (Cr) • mangan (Mn) • molibden (Mo) • selen (Se) • železo (Fe)

Slika 1. Osnovna razdelitev vitaminov in mineralov.

Figure 1. Basic classification of vitamins and minerals.

lahko pomanjkanje enega ali več vitaminov in mineralov vodi v številne patologije, kot so kardiovaskularne bolezni, osteoporoza, različne maligne bolezni, anemije, težave s strjevanjem krvi in zmanjšanje imunske odpornosti (1).

2 VITAMINI IN MINERALI V PREHRANSKIH DOPOLNILIH, ZDRAVILIH IN KOZMETIČNIH IZDELKIH

Ker vitaminov in mineralov naše telo večinoma ne more sintetizirati, jih je potrebno v telo vnašati, za kar največkrat zadostuje vitaminsko bogata in uravnotežena prehrana. Priporočeni dnevni vnos vitaminov in mineralov je običajno nizek in odvisen od številnih dejavnikov, kot so spol, starost, nosečnost in bolezni, predpisan pa je s strani Evropske agencije za varnost hrane (EFSA) in Nacionalnega inštituta za javno zdravje Republike Slovenije. V sedanjem času hiter način življenja, priročnost predpripravljenih jedi, uživanje hranilno revne hrane ali alternativna prehrana, ki izključuje posamezno živilo ali več posameznih skupin živil (npr. vegetarijanstvo in veganstvo), predstavljajo tveganje za zmanjšan vnos nekaterih vitaminov in mineralov (1). Večje tveganje za pomanjkanje esencialnih hranil imajo tudi nosečnice, dojenčki, otroci, starejši, kadilci, ljudje s prenizkim dnevnim kalorijskim vnosom in ljudje s črevesnimi boleznimi (2). Ob pomanjkanju vitaminov in mineralov le-te lahko dodajamo tudi v obliki prehranskih dopolnil, zdravil ali kozmetičnih izdelkov.

ALI STE VEDELI?

- Na svetovnem nivoju izmed vseh vitaminov najpogosteje primanjkuje vitamina A, kar vodi do slepote in drugih očesnih bolezni, med minerali pa je najbolj kritično pomanjkanje železa in joda, kar se kaže v anemiji in golšavosti (1).

2.1 PREHRANSKA DOPOLNILA

Prehranska dopolnila so definirana kot živila, katerih namen je dopolnjevati običajno prehrano. Po Pravilniku o prehranskih dopolnilih (Uradni list RS, št. 66/13) so to koncentrirani viri posameznih ali kombiniranih hranil ali drugih snovi s hranilnim ali fiziološkim učinkom, ki se dajejo v promet v farmacevtskih oblikah tako, da se jih lahko uživa v odmerjenih majhnih količinskih enotah. V prehranskih dopolnilih se smejo uporabljati samo vitaminske/mineralne snovi ali njihove kemijske oblike iz seznamov Prilog I in II Uredbe Komisije (ES) 1170/2009. Ne sme se jim pripisovati zdravilnih učinkov oz. jih predstavljati kot zdravilo, prav tako pa potrošniki od njih ne smejo in ne morejo pričakovati učinkov, ki izboljšujejo bolezni in bolezenska stanja.

2.2 ZDRAVILA

Za zdravljenje bolezni, ki nastanejo zaradi pomanjkanja vitaminov in mineralov, se morajo uporabljati zdravila, ki imajo dokazano varnost, kakovost in učinkovitost. Za ra-

zliko od prehranskih dopolnil vsebujejo vitamine in minerale v večjih odmerkih. Za pomoč pri razlikovanju med obema kategorijama izdelkov je v *Smernicah za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov*, ki jih je pripravila Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) marca 2018 (3), priporočeno, da vitaminski in mineralni izdelki v farmacevtskih oblikah, ki se ne opredelijo kot zdravila, ne vsebujejo višjih dnevnih odmerkov, kot so določeni v tabelah 1 in 2 teh smernic. Dodatna razlika med obema kategorijama izdelkov je tudi ta, da je pri zdravilih vsebnost vitaminov in mineralov določena in strogo nadzorovana preko državne in evropske zakonodaje, medtem ko jo v prehranskih dopolnilih zelo redko nadzorujejo državni organi (4).

2.3 KOZMETIČNI IZDELKI

Vitamini so tudi pogosta sestavina kozmetičnih izdelkov, ki se nanašajo na zunanje dele človeškega telesa in učinkujejo le lokalno, ne pa tudi sistemsko, kakor je to možno pri zdravilih ali prehranskih dopolnilih. Koža je najbolj zunanji del našega telesa in tako izpostavljena visoki stopnji oksidativnega stresa, ki ga sprožajo reaktivne kisikove spojine, katerih najpomembnejši vir nastanka je UV-svetloba. Reaktivne kisikove spojine in intenzivni nastanek radikalov sta pomembno vključena v proces staranja kože, kožnih ne-

pravilnosti in kožnih bolezni. Dermalno nanešeni vitamini so zato zelo učinkoviti za zaščito kože pred oksidativnim stresom (5).

3 POSEBNE LASTNOSTI VITAMINOV IN MINERALOV POMEMBNE ZA RAZVOJ DOSTAVNIH SISTEMOV

3.1 VITAMINI

Vitamini veljajo za zelo nestabilne molekule. Njihova občutljivost na različne dejavnike, kot so pH medija, prisotnost kisika, svetloba in povišana temperatura, pa ni enoznačna (preglednica 1), saj se strukturno med seboj zelo razlikujejo. Niacin in biotin veljata med vitamini za najbolj stabilna (1). Način absorpcije vitaminov v gastrointestinalnem traktu (GIT) je zelo odvisen od njihovih fizikalno-kemijskih lastnosti. Hidrofilni vitamini se raztopijo v tekočini v GIT; od tam se absorbirajo z od natrijevih ionov odvisno olajšano difuzijo s pomočjo prenašalnih proteinov, ki so lahko specifični za posamezen vitamin (npr. specifični prenašalci za riboflavin – RFVT-1, RFVT-2 in RFVT-3) ali nespecifični in lahko prenašajo več različnih vitaminov (npr. multivitaminski prenašalec (SMVT) prenaša biotin, pantotensko in lipoično ki-

Preglednica 1. Vpliv različnih dejavnikov na stabilnost vitaminov (1).

Table 1. The influence of various factors on the stability of vitamins (1).

Vitamin	Neutralen medij	Kisel medij	Alkalen medij	Zrak/kisik	Svetloba	Povišana temperatura
vitamin A	S	N	S	N	N	N
vitamin D	S	S	N	N	N	N
vitamin E	S	S	S	N	N	N
vitamin K	S	N	N	S	N	S
vitamin C	N	S	N	N	N	N
tiamin (B ₁)	N	S	N	N	S	N
riboflavin (B ₂)	S	S	N	S	N	N
niacin (B ₃)	S	S	S	S	S	S
pantotenska kislina (B ₅)	S	N	N	S	S	N
piridoksal (B ₆)	S	S	S	S	N	N
biotin (B ₇)	S	S	S	S	S	N
folna kislina (B ₉)	N	N	N	N	N	N
kobalamin (B ₁₂)	S	S	S	N	N	S

S – stabilen, N – nestabilen



sline). V kolikor je v lumnu prisotna večja koncentracija vitaminov, pa se le-ti absorbirajo s pasivno difuzijo. V nasprotju s hidrofilinimi pa lipofilni vitamini izkazujejo slabo topnost v vodi, kar omejuje njihovo direktno absorpcijo (1, 6). Posledično se običajno raztopijo v maščobah, ki smo jih zaužili. Tako se v zgornjem GIT tvori emulzija z maščobo kot notranjo fazo. Te maščobne kapljice so prevelike, da bi se dovolj približale absorpcijskim površinam tankega črevesja, kar je potrebno za difuzijo teh snovi v hidrofobne mejne membrane celic črevesne sluznice. Iz želodčne slinavke se izloči encim lipaza, ki razgradi trigliceride v monogliceride oz. v glicerol in proste maščobne kisline, ki skupaj z žolčnimi kislinami delujejo kot emulgatorji. Ko je dosežena zadostna količina produktov prebave maščob in sproščenih žolčnih kislin, se spontano tvorijo mešani miceli, ki imajo v svoji hidrofobni notranjost ujete lipofilne vitamine. Zaradi svoje majhne velikosti se miceli lahko približajo želodčni sluznici, kjer omogočajo difuzijo vitaminov v ali preko membrane enterocitov s pasivno difuzijo ali z olajšano difuzijo s pomočjo ustreznih prenašalnih proteinov (6).

3.2 MINERALI

Minerali se nahajajo v različnih oblikah soli z različnimi topnostmi. Na splošno so bolj primerne organske kot anorganske soli, saj slednje velikokrat dražijo steno GIT in se slabše absorbirajo. Nekateri minerali se primarno absorbirajo s specifičnimi prenašalnimi proteini, medtem ko drugi s pasivnim transportom skozi tesne stike in njihov aktivni transport postane pomemben šele ob uživanju hrane z manjšo vsebnostjo minerala. Absorpcijo mineralov lahko zmanjšuje tvorba v vodi netopnih soli in koordinacijskih spojin, poleg tega pa tudi prisotnost nekaterih kovinskih ionov (1).

4 KLASIČNI DOSTAVNI SISTEMI

Pri izdelavi farmacevtskih oblik z vitamini in minerali se torej srečamo z različnimi izzivi, med katerimi so najpomembnejši preprečitev kemijske razgradnje vitaminov med shranjevanjem in po aplikaciji, izboljšanje topnosti lipofilnih vitaminov ter povečanje biološke uporabnosti tako vitaminov kot mineralov. Za pripravo zdravil ali prehranskih dopolnil s temi hranili se uporabljajo enaki farmacevtsko-

tehnološki postopki kot za druge nestabilne in slabo vodotopne učinkovine. Glede na Centralno bazo zdravil (7) se vitamini in minerali za peroralno uporabo najpogosteje nahajajo v neobloženih, obloženih, žvečljivih, šumečih in disperzibilnih tabletah, trdih in mehkih kapsulah, praških za peroralno raztopino, peroralnih kapljicah v obliki emulzije ter sirupih. Zavedeni pa so še v obliki raztopine za injiciranje, praška za raztopino za infundiranje, koncentrata za raztopino za infundiranje, kapljic za oko v obliki raztopine in gela za oko. Povečana stabilnost vitaminov je v večini dosežena z nadzorom količine kisika med izdelavo in shranjevanjem, modifikatorji pH, zmanjšanjem količine vode v pripravku ter dodatkom antioksidantov in kelirajočih sredstev (8).

Na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani se v skupini prof. dr. Roberta Rožkarja intenzivno ukvarjajo z vrednotenjem vsebnosti in stabilnosti vitaminov v različnih zdravilih in prehranskih dopolnilih. Ugotovili so, da ima veliko testiranih pripravkov, vključno z raztopinami, tabletami in kapsulami, večjo vsebnost vitaminov kot je predpisana (tudi preko 150 %), da se s tem nadomesti izgubo med proizvodnjo in shranjevanjem (9, 10). Čeprav so vitamini obravnavani kot varne snovi, pa prekomerne količine lahko vodijo v hipervitaminoze in motnje, ki iz tega izvirajo. V tem pogledu so bolj problematični lipofilni vitamini, še zlasti vitamina A in D, ki se lahko kopičita v maščobnem tkivu (11). Dodatno proizvajalci le redko deklarirajo rok uporabe odprtega izdelka. Farmacevti pogosto svetujejo pacientom, da predvsem tekoče formulacije z vitaminom D₃ shranjujejo v hladilniku, študija pa je pokazala, da so le-te obdržale 90 % deklarirane vrednosti vsaj eno leto shranjevanja pri sobni temperaturi (10).

Vitamini so običajno stabilnejši v trdnih farmacevtskih oblikah v primerjavi s tekočimi, ki vsebujejo vodo (8, 10). Posledično lahko k povečevanju stabilnosti prispeva tudi ustrezna ovojnina. En tak praktičen primer prihaja s področja kozmetike, kjer so za vitamin C razvili inovativno dvoprekatno ovojnino – vitamin C v prahu se nahaja v delu vsebnika, ki je ločen od ostalih sestavin. Tako se stabilnost izdelka precej poveča, saj se vitamin C raztopi šele, ko uporabnik prvič uporabi izdelek (12).

ALI STE VEDELI?

- Veliko pripravkov, vključno z raztopinami, tabletami in kapsulami, vsebujejo večjo vsebnost vitaminov kot je zavedena na ovojninu (tudi preko 150 %).

5 POTENCIAL NAPREDNIH DOSTAVNIH SISTEMOV ZA POVEČANO STABILNOST IN BIOLOŠKO UPORABNOST VITAMINOV IN MINERALOV

Na trgu obstaja veliko formulacij z vitamini, ki so vgrajeni v klasične farmacevtske oblike, saj so le-te praviloma enostavne za izdelavo in relativno poceni. Učinkovitost teh pripravkov pa je pogosto vprašljiva zaradi neugodnih fizikalno-kemijskih in biofarmaceutskih lastnosti, kot so nizka topnost, slaba permeabilnost in/ali visoka nestabilnost. Eden od načinov zaščite vitaminov in izboljšane dostave na mesto delovanja je njihova vgraditev v različne koloidno-disperzne sisteme. Zaradi sestave imajo lipidni dostavni sistemi velik potencial za izboljšano stabilnost, povečano topnost in absorpcijo lipofilnih vitaminov. Omogočajo hkratno vgradnjo tako lipofilnih kot hidrofilnih vitaminov in mineralov, s svojo sestavo pa podpirajo naraven proces absorpcije lipofilnih vitaminov. Večina lipidnih dostavnih sistemov spada med nanodostavne sisteme, ki zaradi svoje velikosti omogočajo hitrejše raztapljanje slabo topnih snovi, večjo mukoadhezijo na črevesno sluznico in povečano absorpcijo vgrajene komponente ali celotnega nanodostavnega sistema (13). Nanodostavni sistemi pa so lahko izdelani tudi iz polimerov, kjer je prednost le-teh, da lahko s svojim polimernim ovojem zaščitijo vgrajen vitamin pred neželenimi kemijskimi reakcijami in omogoča nadzorovano sproščanje (13).

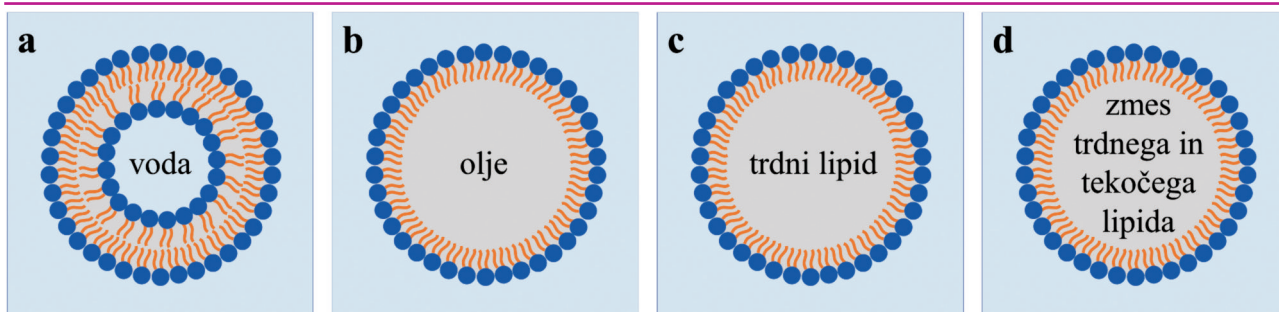
5.1 LIPOSOMI

V zadnjih letih se je na tržišču pojavilo veliko število prehranskih dopolnil, ki vsebujejo vitamine in minerale, vgrajene

ALI STE VEDELI?

- Lipidni dostavni sistemi s svojo sestavo podpirajo naraven proces absorpcije lipofilnih vitaminov in s tem povečajo njihovo biološko uporabnost.
- Nanodostavni sistemi omogočajo hitrejše raztapljanje slabo topnih snovi, izkazujejo večjo mukoadhezijo na črevesno sluznico in povečano absorpcijo vgrajene komponente ali celotnega nanodostavnega sistema.

v liposome. Liposomi so vezikli, sestavljeni iz fosfolipidov, ki se ponavadi samozdružujejo v enega ali več koncentričnih lipidnih dvoslojev (slika 2a). V splošnem jih delimo na manjše enoslojne (20–100 nm), večje enoslojne (100–800 nm) in večslojne (100–4000 nm) liposome. Lipofilni vitamini se vgradijo v lipidni dvosloj, medtem ko je hidrofilne vitamine in minerale težje vgraditi v liposome in se v idealni situaciji nahajajo predvsem v vodnem mediju v osrednjem delu liposoma. Običajno se liposomom dodaja holesterol, ki spremeni fluidnost fosfolipidnega dvosloja in s tem vpliva na zadrževanje hidrofilne molekule v notranjosti liposoma ter poveča njihovo stabilnost v prisotnosti bioloških tekočin (14). Največja prednost liposomov je biokompatibilnost zaradi njihove podobnosti z biološkimi membranami (15, 16). Za peroralno uporabo se liposomi uporabljajo predvsem zaradi večje kemijske stabilnosti, izboljšane topnosti in biološke uporabnosti vitaminov (15, 16). Številne študije so na primeru raznovrstnih učinkovin pokazale, da so konvencionalni liposomi, ki so sestavljeni iz fosfolipidov in holesterola, dovzetni za škodljive učinke želodčnega soka, žolčnih kislin in lipaze trebušne slinavke, ki povzročajo njihov razpad. Pri tem ostanejo lipofilne učinkovine ujete v ostanke liposomov, ki se skupaj z žolčnimi kislinami preuredijo v mešane micele, medtem ko se hidrofilne učinko-



Slika 2. Shematska predstavitev naprednih dostavnih sistemov: (a) liposom, (b) nanoemulzija, (c) trdni in (d) nanostrukturirani lipidni nanodelec.
Figure 2. Schematic presentation of advanced delivery systems: (a) liposome, (b) emulsion, (c) solid lipid nanoparticles, and (d) nanostructured lipid nanocarrier.

vine iz notranjosti liposomov sprostijo v zunanji medij. Majhna količina liposomov, ki ostane intaktna med prebavnimi procesi, se lahko preko celic M absorbira v limfni sistem. Stabilnost liposomov v GIT in večjo absorpcijo v njih vgrajenih učinkovin pa lahko povečamo z modifikacijo lipidne sestave liposomov (npr. dodatki žolčnih kislin – bilosomi), dodatkom polimernih oblog (npr. hitosan, pektin, Eudragit L100), pegilacijo in/ali povečano viskoznostjo notranjosti liposomov (17). Primer takšne formulacije so liposomi z modificiranim hidrofobnim hitosanom, v katere so raziskovalci vgradili železov sulfat v masnem razmerju mineral : lipid = 1 : 100 (18). Liposomi s hitosanom so izkazovali večje zadrževanje in penetracijo skozi mukus (19), absorpcija železa v celice iz takšnih liposomov pa je bila za 1,5-krat večja v primerjavi s samim železovim sulfatom (18). Trenutno je na voljo zelo malo kliničnih študij, s katerimi bi ocenili realno učinkovitost vitaminov in mineralov, vgrajenih v liposome. Davis in sodelavci (15) so proučevali biološko uporabnost vitamina C v liposomih iz naravnih fosfolipidov in ugotovili, da je bila biološka uporabnost 4 g vitamina C vgrajenega v liposome ($10,3 \pm 0,8$ mg/dL h) značilno večja od nevgrajenega ($7,6 \pm 0,4$ mg/dL h), vendar pa razlika ni nujno klinično zelo pomembna.

Liposomi so odlični dostavni sistem za dermalno dostavo vitaminov (20), medtem ko lahko z liposomom podobnimi vezikli dostavimo vitamine v globlje plasti kože ali celo transdermalno (21, 22). Tako poznamo transferosome, ki poleg fosfolipidov vsebujejo površinske aktivne snovi, kot npr. Tween 20, niosome, zgrajene iz neionogenih površinsko aktivnih snovi in holesterola, ter etosome, ki so po sestavi podobni liposomom, vendar namesto vode vsebujejo približno 30 % etanola. Vsem omenjenim veziklom je skupno, da so bolj elastični, kar je dokazano pomembna lastnost za lažjo penetracijo skozi kožo, sam mehanizem pa še ni povsem poznan (22, 23). Liposomi se zaradi povečanega prehajanja učinkovin v kožo, podaljšanega sproščanja in vlaženja kože trenutno uporabljajo v številnih kozmetičnih izdelkih na tržišču (24).

Čeprav so liposomi znani že od 1964, se je število izdelkov z vitamini in minerali povečalo šele v zadnjih letih, in to predvsem zaradi metod izdelave, ki so prenosljive v industrijsko merilo, kot so na primer visokotlačna homogenizacija in različne tehnologije injiciranja etanolnih raztopin fosfolipidov v vodne raztopine (17).

5.2 MIKROEMULZIJE

Mikroemulzije so bistrice, termodinamsko stabilne disperzije vodne in oljne faze, stabilizirane z medfaznim filmom emul-

gatorja in običajno tudi koemulgatorja. Transparentnost je posledica velikosti kapljic, ki so ponavadi manjše od 100 nm. Nastanejo spontano, osnovna zahteva za njihov nastanek pa je zelo nizka medfazna napetost med oljem in vodo, kar zahteva velike količine površinsko aktivnih snovi. Kot dostavni sistemi izkazujejo številne prednosti, saj lahko vanje zaradi njihove specifične zgradbe vgradimo tako vodotopne kot tudi lipofilne vitamine z namenom povečanja topnosti, hitrosti in obsega absorpcije učinkovine, doseganja prirejenega sproščanja, zaščite nestabilne učinkovine, zmanjšanja variabilnosti biološke uporabnosti ter zakrivanja neprijetnega vonja. Glavna prednost v primerjavi s klasičnimi emulzijami pa je njihova termodinamska stabilnost (25, 26). Mikroemulzije so najprimernejše za peroralno in dermalno uporabo (27). Ko jih naneseemo na kožo, interagirajo z roženo plastjo, povzročene strukturne spremembe v lipidnem dvosloju pa olajšajo penetracijo snovi skozi kožo. Zaradi tega delujejo kot pospeševalci dermalne absorpcije. Za nanos na kožo je zelo pomembno povečevanje viskoznosti, kar najpogosteje dosežemo z dodajanjem zgoščeval, ki ustrezno spremenijo reološko obnašanje sistema, ne da bi pri tem vplivali na preostale lastnosti mikroemulzij. Druga možnost pa je optimizacija sestave mikroemulzije, saj se pri določenem deležu ustreznih sestavin spontano tvorijo lamelarne strukture z visoko viskoznostjo (28).

Primernost mikroemulzij kot dostavnih sistemov za vitamine (29) smo proučevali tudi na Katedri za farmacevtsko tehnologijo na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani. Odkrili smo, da lahko z vgradnjo v notranjo vodno fazo mikroemulzij V/O povečamo stabilnost vitamina C, z uporabo obratnega tipa mikroemulzij pa povečamo fotostabilnost vitamina E. Dodatno lahko zaradi različnega okolja v mikroemulzije vgradimo istočasno oba vitamina, kar je z vidika podpore fiziološki antioksidativni obrambi nedvomno koristno (30). Prav tako smo pokazali, da istočasna vgradnja vitamina C in E poveča stabilnost obeh vitaminov, pri čemer so se izkazali najboljše bolj viskozni sistemi (31).

5.2 NANOEMULZIJE

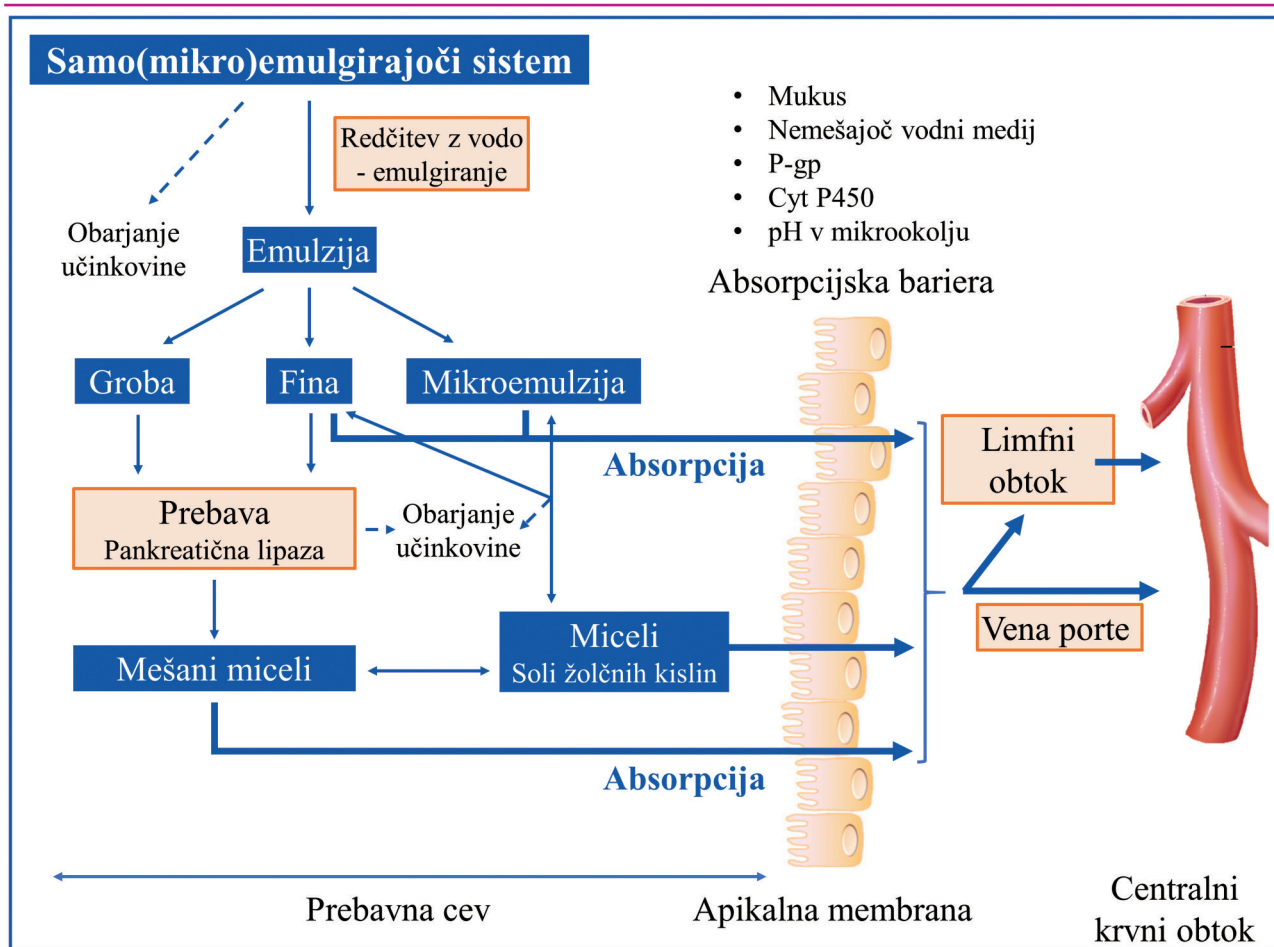
Nanoemulzije so definirane kot bistrice disperzije s podobno velikostjo kapljic in strukturno urejenostjo kot mikroemulzije (< 100 nm); zaradi visoke kinetične stabilnosti pa njihov spontan nastanek ni mogoč, temveč je nujno potreben vnos energije. Večinoma so tipa O/V, vsebujejo pa bistveno manj površinsko aktivnih snovi kot mikroemulzije (slika 2b). Za njihovo pripravo je pomemben vrstni red dodajanja sestavin. Čeprav obstajajo konceptualne razlike med mikro- in nanoemulzijami, npr. značilno je, da se mikrostruktura

nanoemulzij po redčenju z vodo ohranja, kar za mikroemulzije ne velja, pa v literaturi ta dva sistema pogosto zamenjujejo zaradi enakega velikostnega razreda kapljic (32). Pri *in vivo* raziskavi so ugotovili, da se je vitaminu E, vgrajenemu v nanoemulzijo, povečala biološka uporabnost za 3-krat v primerjavi z emulzijo in za 1,6-krat v primerjavi z mehкими kapsulami (26).

5.3 SAMO(MIKRO)EMULGIRAJOČI SISTEMI

Samo(mikro)emulgirajoči sistemi (S(M)ES) so skupina lipidnih sistemov (*angl. lipid based drug delivery systems*), ki so v zadnjem času izredno aktualni kot perspektivni in učinkoviti pristopi za izboljšanje slabe vodotopnosti učinkovin (33). S(M)ES so izotropne zmesi lipidov, površinsko aktivnih snovi,

enega ali več hidrofilnih topil ali koemulgatorjev in učinkovine, ki v stiku z vodnim medijem ob rahlem mešanju hitro in spontano tvorijo mikroemulzije tipa O/V (34). Natančen mehanizem samo(mikro)emulgiranja zaenkrat še ni popolnoma potrjen. Predlagana je razlaga, po kateri samo(mikro)emulgiranje poteče, kadar je sprememba entropije zaradi dispergiranja večja od energije, potrebne za povečanje površine ob dispergiranju. Prosta energija je v tem primeru negativna oz. zelo nizko pozitivna, zato (mikro)emulzija nastane spontano oz. že ob rahlem mešanju (34, 35). Učinkovina, vgrajena v S(M)ES, je pri prehodu skozi GIT ves čas raztopljena v drobnih oljnih kapljicah ali pa se nahaja v mešanih micelih. Absorpcija je odvisna od več dejavnikov, predvsem od vrste lipidov in razmerja med njimi ter emulgatorjem, koncentracije emulgatorja ter velikosti in naboja kapljic. Usoda S(M)ES po peroralnem vnosu



Slika 3. Shematski prikaz usode S(M)ES po peroralnem vnosu in možni vplivi sistema na absorpcijo vgrajenih učinkovin, povzeto po (36).
Figure 3. Schematic presentation of S(M)ES behaviour after oral application and possible influence of the system on the absorption of incorporated drugs (36).



in možni vplivi sistema na absorpcijo vgrajenih učinkovin so shematsko prikazani na sliki 3 (36).

S(M)ES so najpogosteje raziskovani lipidni dostavni sistemi za povečevanje absorpcije vitaminov. Večina S(M)ES z vitamini je bilo raziskovanih v obliki tekočih formulacij, polnjenih v trde ali mehke želatinske kapsule. Ker so tekoče oblike slabše stabilne, otežen je transport in omejena izbira končnih farmacevtskih oblik, so trenutno zelo aktualni pristopi za solidifikacijo teh formulacij (26, 37). *In vivo* študije na številnih vitaminih in njihovih derivatih, vgrajenih v S(M)ES, so pokazale, da je bila biološka uporabnost le-teh izboljšana za od 1,4- do 11,8-krat v primerjavi s komercialno dostopnim produktom ali kontrolo (26).

5.4 TRDNI LIPIDNI NANODELCI IN NANOSTRUKTURIRANI LIPIDNI DELCI

Trdni lipidni nanodelci spadajo med nanodostavne sisteme, kjer je sredica delcev zgrajena iz lipidov, trdnih pri sobni in telesni temperaturi, ter stabilizirana z različnimi stabilizatorji, kot so fosfolipidi in poloksameri (slika 2c). Izdelani so lahko iz biokompatibilnih in biorazgradljivih lipidov naravnega ali sinteznega izvora brez uporabe organskih topil, uporabljajo pa se predvsem za vgradnjo lipofilnih vitaminov (26). Njihova prednost je podaljšano sproščanje (38), povečana biološka uporabnost (39) in stabilnost vitaminov (40). Poleg vgradnje lipofilnih vitaminov so raziskovalci v trdne lipidne nanodelce vgradili tudi železov sulfat z namenom zmanjšanja draženja črevesne sluznice, ki ga povzroča neabsorbirano železo (41). Za lažji nanos trdnih lipidnih nanodelcev na kožo so le-ti običajno vgrajeni v hidrogel ali kremo. V študijah so raziskovalci dokazali, da trdni nanodelci z vgrajenima vitamini A in K na koži povzročijo okluzijski učinek, kar vodi v večjo hidratacijo kože in dodatno izboljšano penetracijo lipofilnega vitamina v roženo plast (38, 40). Dodatno so nanodelci izboljšali kemijsko stabilnost vitamina A med 6-mesečnim shranjevanjem pri različnih temperaturah, vendar pa delnega razpada vitamina niso mogli preprečiti s samim dostavnim sistemom in bi za to morali dodati dodatne antioksidante (40).

Kljub številnim prednostim pa imajo trdni lipidni nanodelci tudi določene slabosti. V sredici nanodelca se nahaja kristalinični lipid, ki pusti le malo prostora za vgradnjo vitaminov, kar vodi do nizkih vsebnosti aktivnih sestavin v dostavnem sistemu. Dodatno lahko med shranjevanjem vitamini kristalizirajo na površino nanodelca, kar lahko zmanjša njihovo stabilnost in spremeni (upočasni ali pospeši) hitrost sproščanja. Za rešitev obeh težav lahko izdelamo nanodelce, kjer je sredica sestavljena tako iz trdnih

kot iz tekočih lipidov. S tem se v kristalinično rešetko lipida uvedejo številne nepravilnosti, kar poveča količino vgrajene aktivne komponente. Take nanodostavne sisteme imenujemo nanostrukturirani lipidni nanodelci (slika 2d) in predstavljajo drugo generacijo lipidnih nanodelcev (26). Razmerje med tekočimi in trdnimi lipidi je zelo pomembno, saj vpliva na porazdelitev vitamina v lipidnem delcu, njegovo stabilnost in hitrost sproščanja, odvisno pa je od vsake formulacije posebej (26, 42). Nanostrukturirani lipidni nanodelci se podobno kot trdni lipidni nanodelci raziskujejo predvsem za peroralno (43) in dermalno uporabo (44).

5.5 POLIMERNI NANODELCI

Polimerni nanodelci so trdni koloidni delci z velikostjo v območju od 10 do 1000 nm. Za njihovo izdelavo običajno izberemo biorazgradljive in biokompatibilne polimere, kot so alginat, hitosan, derivati škroba, polimlečna in poliglukolna kislina. Učinkovino lahko vgradimo v polimerno ogrodje, fizično adsorbiramo ali kemijsko vežemo na površino nanodelcev. Med pozitivne lastnosti polimernih nanodelcev štejemo njihovo biorazgradljivost, netoksičnost, povečano topnost učinkovine, nadzorovano sproščanje, ciljano dostavo v celice in dobro stabilnost vgrajene učinkovine med shranjevanjem. Posledično imajo nanodelci velik potencial za dostavo številnih učinkovin, proteinov ali genetskega materiala v različne organske sisteme (45). V primerjavi z drugimi naprednimi dostavnimi sistemi, predstavljenimi v tem članku, pa so bili za dostavo vitaminov in mineralov proučevani manjkrat. V večini objavljenih raziskav, ki zajemajo polimerne nanodelce in vitamine, poročajo, da so nanodelci omogočili nadzorovano sproščanje in povečano stabilnost vitaminov (8, 16, 38, 46), vendar ne nudijo vsi polimerni nanodelci enake zaščite. Vitamin E, vgrajen v polikaprolaktanske nanodelce, je tako ostal stabilen eno leto (38), medtem ko ga je v nanodelcih iz modificiranega škroba razpadlo kar 50 % (46). Velikokrat pa so vitamini kot ligandi vezani na površino nanodelcev z vgrajenimi drugimi učinkovinami in se ne uporabljajo za prehranske namene, temveč omogočajo večji prevzem nanodelcev iz črevesja ali ciljano zdravljenje raka (8, 47).

6 SKLEP

Na trgu obstaja veliko formulacij z vitamini in minerali, ki so večinoma vgrajeni v klasične farmacevtske oblike, saj so

le-te enostavne za izdelavo in relativno poceni. Kljub številnim izdelkom pa še vedno ostajajo izzivi, kot so problematična stabilnost vitaminov ter slaba topnost in nizka biološka uporabnost vitaminov in mineralov. S sledečim se uspešneje spopadajo napredni dostavni sistemi, med katerimi bi izpostavili liposome, mikro- in nanoemulzije, samo(mikro)emulgirajoče sisteme ter trdne lipidne, nanostrukturirane lipidne in polimerne nanodelce. Največ naprednih dostavnih sistemov je prisotnih v kozmetičnih izdelkih, v prehranskih dopolnilih pa v zadnjem času zasledimo predvsem v liposome vgrajene vitamine. Zaradi manjka kliničnih testiranj in strogih regulatornih zahtev zdravil z vitamini in minerali, vgrajenimi v napredne dostavne sisteme, na trgu še ni, so pa predmet intenzivnega znanstvenega raziskovanja in jih zato pričakujemo v bližnji prihodnosti.

7 VIRI

- Peterlin Mašič L, Obreza A, Vovk T, editors. *Minerali, vitamini in druge izbrane snovi*. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2020.
- Combs GF, McClung JP. Chapter 4 - Vitamin Deficiency. In: Combs GF, McClung JP, editors. *The Vitamins (Fifth Edition)*; Academic Press; 2017. p. 59-78.
- Smernice za opredelitev izdelkov, ki lahko hkrati sodijo v opredelitev zdravila in izdelka, ki je predmet drugih predpisov za uporabo pri ljudeh [Internet]. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke [Različica marec 2018]. Available from: https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZHPD/Smernice_za_opredelitev_izdelkov_marec_2018.pdf.
- Kreft S, Pravst I, Klinc I, Tuš M, Selak M, Prevodnik T. Kriteriji za izbor rastlinskih prehranskih dopolnil za prodajo v lekarni. *Farm vestnik*. 2018;69:283-99.
- Manela-Azulay M, Bagatin E. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol*. 2009;27(5):469-74.
- Combs GF, McClung JP. Chapter 3 - General Properties of Vitamins. In: Combs GF, McClung JP, editors. *The Vitamins (Fifth Edition)*; Academic Press; 2017. p. 33-58.
- Centralna baza zdravil [Internet]. Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje [updated 2020 September 10; cited 2020 Sep 10]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView).
- Carita AC, Fonseca-Santos B, Shultz JD, Michniak-Kohn B, Chorilli M, Leonardi GR. Vitamin C: One compound, several uses. *Advances for delivery, efficiency and stability*. *Nanomedicine*. 2019;24:102117.
- Temova-Rakuša Ž, Srečnik E, Roškar R. Novel HPLC-UV method for simultaneous determination of fat-soluble vitamins and coenzyme Q10 in medicines and supplements. *Acta Chim Slov*. 2017;64(3):523-9.
- Temova Rakuša Ž, Roškar R. Shelf life after opening of prescription medicines and supplements with vitamin D3 for paediatric use. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(2):115-9.
- Combs GF, McClung JP. Chapter 5 - Vitamin Needs and Safety. In: Combs GF, McClung JP, editors. *The Vitamins (Fifth Edition)*; Academic Press; 2017. p. 79-106.
- Eucerin. [Internet] Eucerin Hyaluron-Filler Vitamin C Booster. [cited 2020 Mar 26] Available from: <https://www.eucerin.si/izdelki/hyaluron-filler/vitamin-c-booster>.
- Katouzian I, Jafari SM. Nano-encapsulation as a promising approach for targeted delivery and controlled release of vitamins. *Trends Food Sci Tech*. 2016;53:34-48.
- Kočevar Glavač N, Kristl J. Ciljana dostava učinkovin v tumorske celice z liposomi. *Farm vestnik*. 2005;56(3):202-6.
- Davis JL, Paris HL, Beals JW, Binns SE, Giordano GR, Scalzo RL, et al. Liposomal-encapsulated Ascorbic Acid: Influence on Vitamin C Bioavailability and Capacity to Protect Against Ischemia-Reperfusion Injury. *Nutr Metab Insights*. 2016;9:25-30.
- Gupta R, Behera C, Paudwal G, Rawat N, Baldi A, Gupta PN. Recent Advances in Formulation Strategies for Efficient Delivery of Vitamin D. *AAPS PharmSciTech*. 2018;20(1):11.
- He H, Lu Y, Qi J, Zhu Q, Chen Z, Wu W. Adapting liposomes for oral drug delivery. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(1):36-48.
- Zariwala MG, Bendre H, Markiv A, Farnaud S, Renshaw D, Taylor KM, et al. Hydrophobically modified chitosan nanoliposomes for intestinal drug delivery. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:5837-48.
- Takeuchi H, Matsui Y, Yamamoto H, Kawashima Y. Mucoadhesive properties of carbopol or chitosan-coated liposomes and their effectiveness in the oral administration of calcitonin to rats. *J Control Release*. 2003;86(2-3):235-42.
- Fočo A, Gašperlin M, Kristl J. Investigation of liposomes as carriers of sodium ascorbyl phosphate for cutaneous photoprotection. *Int J Pharm*. 2005;291(1-2):21-9.
- Ascenso A, Raposo S, Batista C, Cardoso P, Mendes T, Praca FG, et al. Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transthesosomes. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:5837-51.
- Sharma M. Chapter 18 - Transdermal and Intravenous Nano Drug Delivery Systems: Present and Future. In: Mohapatra SS, Ranjan S, Dasgupta N, Mishra RK, Thomas S, editors. *Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems*; Elsevier; 2019. p. 499-550.
- Zorec Sterle B, Zupančič Š, Kristl J, Pavšelj N. Combinations of nanovesicles and physical methods for enhanced transdermal delivery of a model hydrophilic drug. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;127:387-97.
- Soni V, Chandel S, Jain P, Asati S. Chapter 5 - Role of liposomal drug-delivery system in cosmetics. In: Grumezescu AM, editor. *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics*; William Andrew Publishing; 2016. p. 93-120.
- Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000;45(1):89-121.
- Hsu CY, Wang PW, Alalaiwe A, Lin ZC, Fang JY. Use of lipid nanocarriers to improve oral delivery of vitamins. *Nutrients*. 2019;11(1).
- Ita K. Progress in the use of microemulsions for transdermal and dermal drug delivery. *Pharm Dev Technol*. 2017;22(4):467-75.



28. Rozman B, Zvonar A, Falson F, Gašperlin M. Temperature-sensitive microemulsion gel: an effective topical delivery system for simultaneous delivery of vitamins C and E. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(1):54-61.
29. Gašperlin M, Gosenca M. Main approaches for delivering antioxidant vitamins through the skin to prevent skin ageing. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011;8(7):905-19.
30. Rozman B, Gašperlin M, Tinois-Tessoneaud E, Pirot F, Falson F. Simultaneous absorption of vitamins C and E from topical microemulsions using reconstructed human epidermis as a skin model. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;72(1):69-75.
31. Rozman B, Gašperlin M. Stability of vitamins C and E in topical microemulsions for combined antioxidant therapy. *Drug Deliv*. 2007;14(4):235-45.
32. Kalepu S, Manthina M, Padavala V. Oral lipid-based drug delivery systems – an overview. *Acta Pharm Sin B*. 2013;3(6):361-72.
33. Feeney OM, Crum MF, McEvoy CL, Trevaskis NL, Williams HD, Pouton CW, et al. 50 years of oral lipid-based formulations: Provenance, progress and future perspectives. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;101:167-94.
34. Pouton CW, Porter CJ. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60(6):625-37.
35. Gursoy RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed Pharmacother*. 2004;58(3):173-82.
36. Zvonar Pobirk A, Gašperlin M, Kristl J. Samo(mikro)emulgirajoči sistemi - alternativen pristop za izboljšanje biološke uporabnosti lipofilnih učinkovin. *Farm vestnik*. 2008;59(5):263-8.
37. Mandić J, Zvonar Pobirk A, Vrečer F, Gašperlin M. Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective. *Int J Pharm*. 2017;533(2):335-45.
38. Pople PV, Singh KK. Development and evaluation of topical formulation containing solid lipid nanoparticles of vitamin A. *AAPS PharmSciTech*. 2006;7(4):91.
39. Abuasal BS, Lucas C, Peyton B, Alayoubi A, Nazzal S, Sylvester PW, et al. Enhancement of intestinal permeability utilizing solid lipid nanoparticles increases gamma-tocotrienol oral bioavailability. *Lipids*. 2012;47(5):461-9.
40. Dingler A, Blum RP, Niehus H, Muller RH, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN/Lipopearls)--a pharmaceutical and cosmetic carrier for the application of vitamin E in dermal products. *J Microencapsul*. 1999;16(6):751-67.
41. Zariwala MG, Elsaid N, Jackson TL, Corral Lopez F, Farnaud S, Somavarapu S, et al. A novel approach to oral iron delivery using ferrous sulphate loaded solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm*. 2013;456(2):400-7.
42. Pan Y, Tikekar RV, Nitin N. Distribution of a model bioactive within solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers influences its loading efficiency and oxidative stability. *Int J Pharm*. 2016;511(1):322-30.
43. Zai K, Hirota M, Yamada T, Ishihara N, Mori T, Kishimura A, et al. Therapeutic effect of vitamin D3-containing nanostructured lipid carriers on inflammatory bowel disease. *J Control Release*. 2018;286:94-102.
44. Saez V, Souza IDL, Mansur CRE. Lipid nanoparticles (SLN & NLC) for delivery of vitamin E: a comprehensive review. *Int J Cosmet Sci*. 2018;40(2):103-16.
45. Yadav HKS, Almokdad AA, shaluf SIM, Debe MS. Chapter 17 - Polymer-Based Nanomaterials for Drug-Delivery Carriers. In: Mohapatra SS, Ranjan S, Dasgupta N, Mishra RK, Thomas S, editors. *Nanocarriers for Drug Delivery*: Elsevier; 2019. p. 531-56.
46. Hategekimana J, Masamba KG, Ma J, Zhong F. Encapsulation of vitamin E: effect of physicochemical properties of wall material on retention and stability. *Carbohydr Polym*. 2015;124:172-9.
47. Sanchez-Rodriguez C, Palao-Suay R, Rodriganez L, Aguilar MR, Martin-Saldana S, San Roman J, et al. alpha-Tocopheryl Succinate-Based Polymeric Nanoparticles for the Treatment of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Biomolecules*. 2018;8(3).