

VPLYV KOSOLVENTOV NA LIBERÁCIU LIEČIVA INDOMETACÍNU Z KARBOPOLOVÝCH GÉLOV S OBSAHOM MIKROEMULZIE

MIROSLAVA ŠPAGLOVÁ, MARIÁN ŽABKA,
MÁRIA ČUCHOROVÁ, LENKA STARÝCHOVÁ
a MÁRIA VITKOVÁ

*Katedra galenickej farmácie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Komenského, Odbojárov 10, 832 32 Bratislava
spaglova@fpharm.uniba.sk*

Došlo 4.3.13, prepracované 15.1.14, prijaté 27.2.14.

**Rukopis byl zařazen k tisku v rámci placené služby
určeného publikování.**

Kľúčové slová: mikroemulzia, enhancer, indometacín,
kosolvent, liberácia *in vitro*, Carbopol 71-G NF

Úvod

Mikroemulzie sú číre, termodynamicky stále, makroskopicky homogénne a opticky izotropné koloidné disperzie oleja vo vode (o/v) alebo vody v oleji (v/o), stabilizované medzifázovými vrstvami amfifilných látok¹.

Využitie mikroemulzií ako liekového systému inicioval poznatok Hoara a Schulmana (1943), ktorí postrehli zmenu zafarbenia mliečnej emulzie zloženej z vody, oleja a tenzidu po pridaní kotenzidu. Po titrácii hexanolom došlo k vyčisteniu pôvodne mliečnej emulzie za vzniku stabilného systému, ktorý neskôr nazvali mikroemulziou^{2,3}. Toto pomenovanie im zostalo dodnes, napriek nedostatočnej interpretácii veľkosti častíc. Veľkosť dispergovaných kvapiek vnútornej fázy je totiž v rozmedzí od 1–150 nm, preto sa tieto systémy často nesprávne označujú ako nanoemulzie. Nanoemulzie s veľkosťou častíc od 200 do 600 nm nie sú termodynamicky stále⁴, môžu však vykazovať dlho trvajúcu kinetickú stabilitu. Pripravujú sa za použitia nižších koncentrácií tenzidu a vysoko energetických metód, napr. vysoko-šmykového miešania, vysoko-tlakovej homogenizácie, ultrazvukových generátorov⁵. Samomikroemulgujúce liekové systémy SMEDDS obsahujú olejovú fázu a tenzid, s obsahom alebo bez obsahu kotenzidu a tvoria mikroemulzie až po zriedení vodnou fázou. Toto zriedenie poskytuje vznik presýteného systému s vyšším chemickým potenciálom a vyššou hnacou silou pre transdermálne uvoľňovanie liečiva⁶.

Mikroemulzie sú vhodnými vehikulami liečiv kvôli ich schopnosti zvyšovať rozpustnosť liečiv ťažko rozpustných vo vode, ako aj zlepšovať biologickú dostupnosť po topickej alebo transdermálnej aplikácii⁷. Vyznačujú sa výhodnými vlastnosťami, ako je termodynamická stálosť, malá veľkosť častíc, jednoduchá príprava, nízka viskozita

a veľká povrchová plocha zabezpečujúca výraznú solubilizáciu schopnosť mikroemulzií⁸. Hoci sa mikroemulzie osvedčili ako bezpečné vehikulá pre topickú i perorálnu aplikáciu liečiv, štúdie mikroemulzných vehikul pre intravenózne podanie boli vykonané zatiaľ len na zvieracích modeloch^{9,10}. Ako topicky aplikované vehikulá môžu mikroemulzie zvýšiť lokálne a systémové uvoľňovanie liečiva rôznymi mechanizmami. Ich štruktúra a zloženie im umožňuje inkorporovať väčšie množstvo liečiva ako konvenčné topicke liekové formy – masti, krémy, gély a locióny¹¹. S cieľom úpravy viskozity pre zlepšenie topickej aplikácie mikroemulzií sa do nich často pridávajú gélotvorné látky, ako napr. karbomér, xantánová guma, karagénan a pod.^{12,13}.

Mikroemulzie môžu pozitívne ovplyvniť rozpustnosť liečiv ťažko rozpustných vo vode vďaka jemnej rozptýlenej olejovej fáze. A napokon môžu modifikovať bariéru funkciu kože v závislosti od ich zloženia¹⁴.

Medzi liečivá ťažko rozpustné vo vode patrí aj indometacín, nesteroidné antiflogistikum odvodené od kyseliny aryloctovej. Indometacín bol prvýkrát syntetizovaný v roku 1963 v laboratóriách Merck Shen¹⁵. Ide o biely alebo žltý kryštalický prášok, prakticky nerozpustný vo vode, mierne rozpustný v liehu 96 % (cit.^{16a}). Pôsobí ako inhibítor oboch izoforiem cyklooxygenázy – COX1 a COX2 s vyššou selektivitou pre COX1, čím blokuje syntézu prostaglandínov, ktoré zohrávajú dôležitú úlohu pri vzniku bolesti, zápalu a horúčky. Transdermálne sa aplikuje pri ochoreniach, ako sú reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída a osteoartróza. Perorálna terapia indometacínom je veľmi účinná, ale jeho klinické použitie je limitované vznikom potenciálnych nežiaducich účinkov, ako je nefrotoxicita, podráždenie a ulcerácia gastrointestinálneho traktu⁷.

Cieľom práce bola formulácia topickeho vehikula na báze karbopolových gélov pre ťažko rozpustné liečivo indometacín a zhodnotenie vplyvu mikroemulzie a kosolventov použitých pri príprave gélov na liberáciu liečiva.

Experimentálna časť

V práci sa ako modelové, vo vode ťažko rozpustné liečivo, používal indometacín; kyselina [1-(4-chlórbenzoyl)-5-metoxi-2-metyldiol-3-yl]octová (min. 98 %, Merck KGaA, Darmstadt, Nemecko). Na prípravu tlmivého roztoku bol použitý dihydrogénfosforečnan draselný p.a. (min. 98 %), hydrogénfosforečnan disodný dodekahydrát p.a. (min. 98 %) a chlorid sodný p.a. (min. 98 %) (CentralChem, Bratislava, SR). Gélotvornou látkou na prípravu topickeho vehikula pre uvoľňovanie liečiva bol Carbopol 71-G NF (Noveon, Cleveland, USA). Hromadne vyrábaný Indometacínový gél 1 % (VULM, Bratislava, SR) bol použitý ako komparatívna vzorka. Tween 80 (polyoxyetylén-sorbitan monooleát; CentralChem, Bratislava, Slovensko) bol použitý ako tenzid v ME a izopropylmyristát (98 %; Sigma Aldrich Steinheim, Nemecko) ako olejová fáza. Na prípravu karbopolových

Tabuľka I

Zloženie karbopolových gélov – hmotnosti zložiek (g) na prípravu 50 g gélu

Zložka	A	B	C	D	E
Carbopol 71 G NF	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Glycerol	–	12,5	–	–	–
Etanol 60 %	–	–	23,76	–	–
Propylénglykol	–	–	–	23,76	–
Na ₂ CO ₃ 10 %	–	–	–	–	23,76
NaOH 10 %	2,23	2,23	2,23	2,23	2,23
Čistená voda	47,52	35,02	23,76	23,76	23,76

gélou sa používali rôzne kosolventy – glycerol 85 %, etanol 99,6 %, propylénglykol 99,5 % a soli – hydroxid sodný p.a. (min. 98 %) a uhličitan sodný dekahydrát p.a. (min. 99 %) (všetky zakúpené v CentralCheme, Bratislava, Slovensko). Izopropylalkohol (min. 99,7%; Sigma Aldrich, Steinheim, Nemecko) bol použitý na rozpúšťanie liečiva vo vzorkách bez obsahu mikroemulzie a ako kotenizid v ME.

Carbopol 71-G NF sa v množstve 0,5 hm.% suspendoval za stáleho miešania v polovičnom množstve dispergujúceho prostredia. Dispergujúcim prostredím bola voda, alebo voda s prídavkom kosolventov etanolu, glycerolu, propylénglykolu alebo s prídavkom elektrolytu uhličitanu sodného. Po pridaní 10% roztoku hydroxidu sodného sa disperzia neutralizovala na pH 6–7 za vzniku gélovej štruktúry a následne sa gél doplnil na požadované množstvo dispergujúcim prostredím. Zloženie gélov je uvedené v tab. I. Na stanovenie tokových vlastností gélov sa použil rotačný viskozimeter Viscotester, typ VT 500 (Gebruder Haake Berlin, Nemecko)¹⁷.

Mikroemulzia bola pripravená zmiešaním tenzidu a kotenizidu v pomere 2:1, pretrepaním s izopropylmyristátom (15 hm.%) na elektromagnetickej miešačke (MM 2A Praha, ČR) a následnou titráciou s destilovanou vodou (30 hm.%).

Mikroemulzia bola bližšie charakterizovaná z hľadiska veľkosti častíc vnútornej fázy pomocou Zetasizer Nano NS ZEN3600 (Malvern Instruments Ltd, USA). Vyhodnotili sa aj jej ďalšie základné fyzikálne vlastnosti – pH, povrchové napätie, merná hmotnosť, viskozita. Povrchové napätie mikroemulzií sa stanovilo stalagmometrickou metódou váženia kvapiek. Merná hmotnosť bola zistená pyknometrickým stanovením podľa SL1 (cit.^{16c}). Na meranie viskozity bol použitý Oswaldov kapilárny viskozimeter a na zistenie pH sa použil pH meter – Checker (Woonsocket, USA). Výsledky meraní, teda základné vlastnosti mikroemulzie sú zhrnuté v tab. II.

Liečivo v množstve zodpovedajúcom 1 % vzorky sa rozpustilo v mikroemulznom systéme. Disperzia sa miešala do rozpustenia IND a vzniku homogénnej disperzie za mierne zvýšenej teploty. Následne sa do mikroemulzie s rozpusteným liečivom vmiešal gél (pomer ME – gél = 1:4). V prípade prípravy porovnávacích vzoriek sa namiesto mikroemulzie na rozpustenie IND použilo rozpúšťadlo izopropylalkohol.

Tabuľka II

Fyzikálna charakterizácia mikroemulzie

Charakteristika	Hodnota
Veľkosť častíc, nm	127,6
Stupeň polydisperzity	0,279
pH	7,6 ± 0,1
Merná hmotnosť, g cm ⁻³	0,944 ± 0,001
Viskozita, mPa s	25,6 ± 0,685
Povrchové napätie, mN m ⁻¹	28,52 ± 0,002

Rýchlosť uvoľňovania liečiva z pripravených gélov sa stanovovala pomocou liberačného prístroja s Franzovými komôrkami¹⁸. Komôrky s priemerným objemom 28,88 ± 1,8 ml sa naplnili tlmivým roztokom, ktorý sa nechal vytemperovať na teplotu 32 °C. Liberačný prístroj pozostáva z donorovej časti, ktorú predstavujú sklené kolóny, na ktorých je uchytená semipermeabilná membrána Nephrophan¹⁹ (VEB Filmfabrik, Wolfen, Nemecko) s difúznou plochou 2,15 cm². Akceptorovú časť tvoria komôrky naplnené tlmivým roztokom, do ktorého sa liečivo uvoľňuje. V stanovených časových úsekoch (15, 30, 45, 60, 90, 120, 180 a 360 min) sa z akceptorovej časti prístroja odoberalo 5 ml roztoku a chýbajúci objem sa doplnil tlmivým roztokom. V odoberatých vzorkách sa spektrofotometricky (spektrofotometer UV/VIS, Philips PV 9625 Unicam Ltd, Cambridge, VB) stanovila absorbancia pri vlnovej dĺžke zodpovedajúcej danému liečivu (320 nm) oproti porovnávaciemu tlmivému roztoku. Mólový absorpčný koeficient $\epsilon = 225,26$ bol experimentálne stanovený a koncentrácia $c = A / \epsilon \cdot l$ [mol l⁻¹] vypočítaná podľa SL1 (cit.^{16d}). Vykonali sa 4 paralelné merania a vo výpočtoch sa použil ich aritmetický priemer.

Výsledky a diskusia

Transport liečiva kožou z mikroemulzie je obvykle lepší ako z mastí, gélov alebo krémov. Uľahčený transport liečiv spočíva v ich dokonalom rozpustení v mikroemulzii, čím sa dosiahne ich relatívne vysoká koncentrácia. Liečivo tak nadobudne štruktúrne vlastnosti mikroemulzie. Dispergovaná fáza môže fungovať aj ako zásobník, ktorý umožňuje udržiavať takmer konštantnú koncentráciu v kontinuálnej fáze. Okrem toho, niektoré zložky mikroemulzie môžu účinkovať ako urýchľovače penetrácie, ale aj vlastná mikroemulzná štruktúra zabezpečuje rýchlejšiu penetráciu a transdermálny prechod²⁰.

Študovaná ME bola bližšie charakterizovaná hodnotením jej základných fyzikálnych parametrov, ktoré sú uvedené v tab. II. Stanovením skúšky elektrickej vodivosti bola ME vyhodnotená ako ME typu o/v. Priemerná veľkosť rozptýlených kvapiek vnútornej olejovej fázy stanovená analyzátorom Zetasizer bola 127,6 nm a stupeň polydisperzity 0,279. ME bola uskladnená pri laboratórnej teplote a teplote 4 °C po dobu 3 mesiacov a v priebehu

Tabuľka III

Hodnoty viskozity karbopolových gélov ($t = 20\text{ }^{\circ}\text{C}$; $D = 6,45\text{ s}^{-1}$)

Gél	Viskozita [Pa s]
Karbopol	6,982
Karbopol (Gly)	11,058
Karbopol (PG)	9,312
Karbopol (EtOH)	6,986
Karbopol (Na_2CO_3)	6,980
Indometacinový gél 1 % (HVL)	37,250

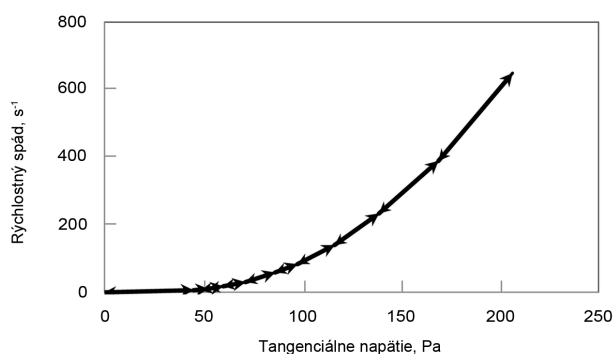
tohto obdobia bol vizuálne kontrolovaný jej vzhľad pravidelne po 7 dňoch. ME po uplynutí 3 mesiacov nevykazovala prítomnosť zrážal, koalescencie ani rozbitia fáz.

Ako vehikulum pre dispergovanie liečiva rozpusteného v ME bol na základe optimálnych vlastností zvolený karbopolový gél. Mikroemulzná štruktúra umožňuje suspendovaným časticiam dispergovanie a stabilitu po dostatočne dlhý čas.

Karboméry, syntetické vysokomolekulárne polyméry kyseliny akrylovej, dispergované vo vode tvoria kyslé koloidné roztoky s nízkou viskozitou, ktorá sa po neutralizácii podstatne zvyšuje, čím vznikajú vysoko viskózne gély. Najvyššiu viskozitu vykazujú pri hodnotách pH 6 až 11. Pri hodnotách pH nižších ako 3 a vyšších ako 12 alebo po pridaní silných elektrolytov viskozita gélov klesá²¹. Viskozita karbopolových gélov bola modifikovaná pridaním kosolventov (propylénglykol, glycerol), ktoré viskozitu gélov zvyšovali a pridaním elektrolytu (uhličitan sodný), ktorý ju mierne znižoval (tab. III).

Rotačným viskozimetrom namerané hodnoty sa použili na výpočet základných reologických parametrov gélov – tangenciálneho napätia a viskozity. Závislosť tangenciálneho napätia (Pa) od rýchlostného spádu (s^{-1}) graficky znázorňuje reogram. Všetky pripravené karbopolové gély vykazovali pseudoplastický tok. Ide o polotuhé systémy, ktorých priebeh tokových kriviek sa s časom nemení. U pseudoplastických systémov zdanlivá viskozita klesá vplyvom pôsobiaceho šmykového namáhania. To sa vysvetľuje tým, že pri rastúcej rýchlosti sa nesymetrické častice kvapaliny usporiadajú pozdĺžne v smere toku, čo spôsobuje zníženie trenia, a teda aj zdanlivej viskozity. Pre ilustráciu je na obr. 1 uvedený reogram karbopolového gélu bez kosolventov. Pre vzájomné porovnanie kvality vehikul kvapalných a polotuhých topických liekov boli viskozitné merania gélov uskutočnené pri teplote $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ podľa SL1 (cit.^{16c}). Z hľadiska aplikácie je pseudoplastický tok vhodným pre aplikáciu na kožu.

Liberačné profily IND porovnávajúce uvoľňovanie liečiva z mikroemulzných a samotných gélov s obsahom rôznych kosolventov sú znázornené na obr. 2–6. Liberácia liečiva bola podporená prítomnosťou ME takmer z každého gélu okrem gélu s obsahom glycerolu. Pozitívny vplyv ME na liberáciu liečiva je výsledkom hydrofilno-

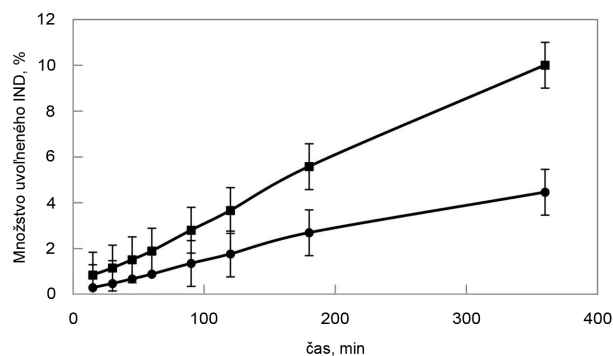


Obr. 1. Reogram karbopolového gélu; stúpajúce otáčky (→), klesajúce otáčky (←)

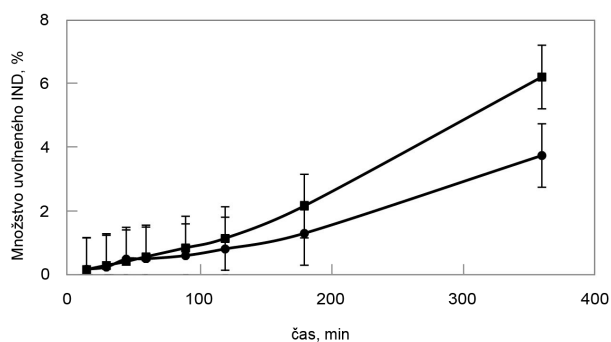
lipofilného zloženia ME, ktoré zvyšuje aktivitu v systéme. ME je schopná redukovať medzipovrchové napätie medzi vehikulom a semipermeabilnou membránou, čo má za následok rýchlejšiu liberáciu. Mikroemulzná štruktúra bola pravdepodobne po pridaní gélu narušená, avšak jej solubilizračné schopnosti zabezpečili ľahkú rozpustnosť ťažko rozpustného IND v karbopolovom hydrogéli. Systém sa slabo zakalil, boli pozorované kvapôčky veľkosti do troch mikrometrov. Do akej miery došlo k premene mikroemulznej formy na emulznú vyžaduje ďalšie štúdium. Uvedená zmena by pri potenciálnej aplikácii na kožu nebola na závädu.

Pre zjednodušenie porovnávania liberácie liečiva v prostredí ME a zo samotného gélu sa zistil pomer zlepšenia (P)²², vyjadrujúci podiel množstva uvoľneného liečiva z mikroemulzie a z gélu po šiestich hodinách.

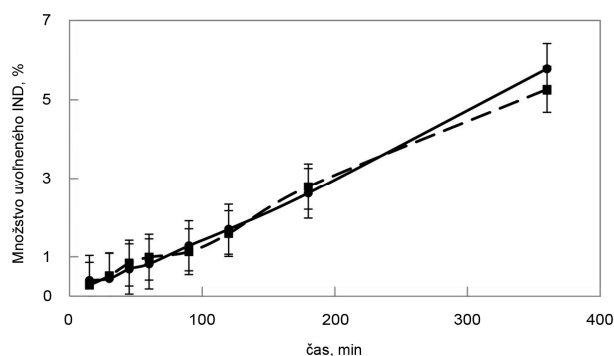
Vplyv ME bol najvýraznejší vo vodnom karbopolovom géli ($P = 2,24$). Pozitívny vplyv ME bol zaznamenaný aj v prípade karbopolového gélu s obsahom elektrolytickej zložky (Na_2CO_3) znižujúcej viskozitu ($P = 1,87$), a tiež karbopolových gélov s obsahom kosolventov etanolu ($P = 1,66$) a propylénglykolu ($P = 1,39$). Mierne negatívny vplyv na liberáciu liečiva mala ME jedine v karbopolovom géli s obsahom glycerolu ($P = 0,91$). Berúc do úvahy výsledky reologického hodnotenia gélov, možno konštatovať



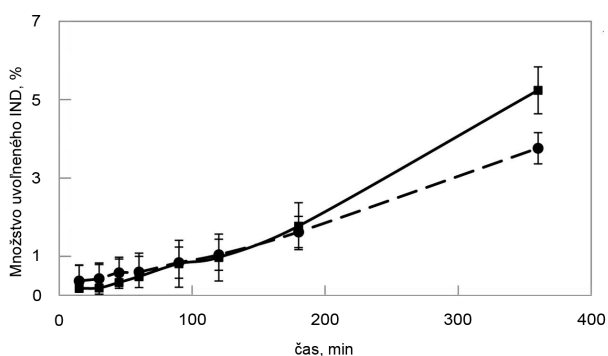
Obr. 2. Liberčný profil IND z karbopolového gélu s ME (■) a bez ME (●)



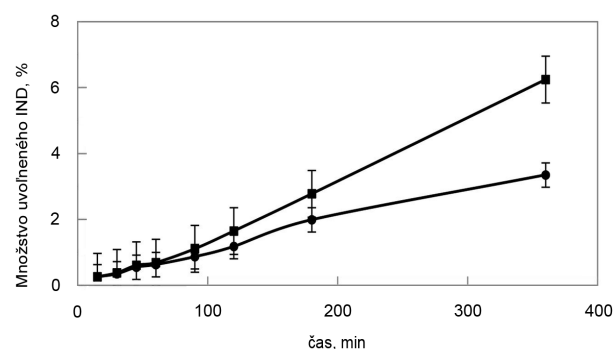
Obr. 3. Liberačný profil IND z karbopolového gélu (kosolvent – etanol) s ME (■) a bez ME (●)



Obr. 5. Liberačný profil IND z karbopolového gélu (kosolvent – glycerol) s ME (■) a bez ME (●)



Obr. 4. Liberačný profil IND z karbopolového gélu (kosolvent – propylénglykol) s ME (■) a bez ME (●)

Obr. 6. Liberačný profil IND z karbopolového gélu (Na₂CO₃) s ME (■) a bez ME (●)

vať, že spomalenie uvoľňovania liečiva mohlo byť spôsobené aj vyššou viskozitou systémov.

Pre porovnanie sa vykonala skúška liberácie liečiva z hromadne vyrábaného 1% indometacínového gélu (pozri obr. 7). Z gélu sa uvoľnilo malé množstvo liečiva (2,15 % za 6 h), čo možno vysvetliť viac než 3-násobne vyššou viskozitou gélu v porovnaní s pripraveným karbopolovým gélom s obsahom glycerolu. Množstvá liečiva uvoľnené po 6 h z jednotlivých gélov za prítomnosti a neprítomnosti ME sú znázornené graficky (obr. 7).

Na základe výsledkov Studentovho t-testu možno konštatovať, že štatisticky významný rozdiel je medzi dátami pre karbopolový gél bez obsahu kosolventov a elektrolytu ($P = 0,017$), pre ostatné prípady bola hodnota $P > 0,05$. Z uvedeného vyplýva, že mikroemulzia plní funkciu enhancera liberácie IND najlepšie v prostredí čistého karbopolového hydrogélu.

Záver

Práca hodnotí vplyv mikroemulzného systému a kosolventov na uvoľňovanie indometacínu z dermálneho gélového základu štúdiom liberácie cez semipermeabilnú membránu v podmienkach *in vitro*. Z výsledkov vyplýva,

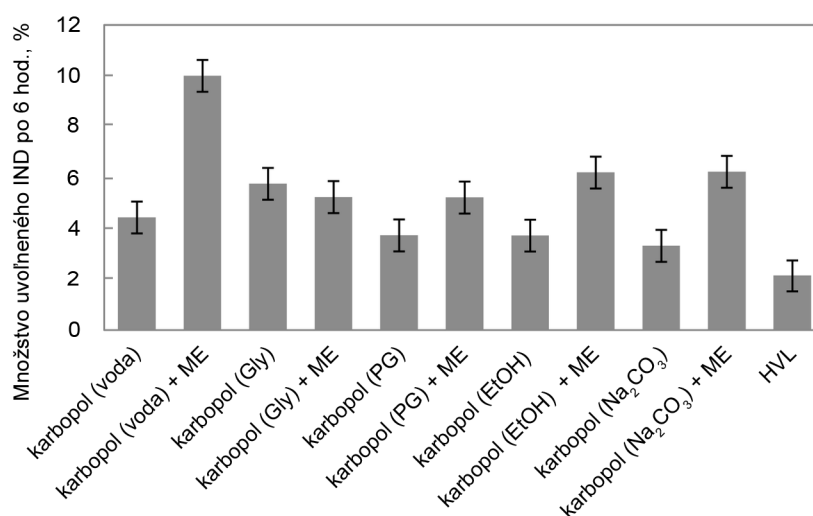
že mikroemulzia umožňuje solubilizáciu indometacínu v géli a zvyšuje liberáciu liečiva. Najvýraznejší nárast množstva uvoľneného liečiva bol z vodného karbopolového gélu s mikroemulziou oproti gélu bez obsahu mikroemulzie. Mikroemulzia urýchlila uvoľňovanie liečiva výraznejšie z menej viskózných gélov oproti gélom s vyššou viskozitou.

Zoznam symbolov

ME	mikroemulzia
IND	indometacín
PG	propylénglykol
Gly	glycerol
EtOH	etanol
HVL	hromadne vyrábaný liek
SMEDDS	self-microemulsifying drug deliver systems
SL-1	Slovenský liekopis 1
P	pomer zlepšenia liberácie

LITERATÚRA

1. Kahlweit M.: J. Phys. Chem. 99, 1281 (1995).
2. Venable R. L.: J. Am. Oil Chem. Soc. 62, 128 (1985)
3. Lawrence M. J., Rees G. D.: Adv. Drug Delivery Rev.



Obr. 7. Sumární graf – uvolněné množství IND z jednotlivých gélov s ME a bez ME po 6 h

- 45, 89 (2000)
- Joe M. M., Brandeeba K., Parthasarathi R., Sivakumar P. K., Chauhan P. S., Tipayano S., Benson A.: *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.* **43**, 172 (2012).
 - Solé I., Solans C., Maestro A., González C., Gutiérrez J. M.: *J. Colloid Interface Sci.* **376**, 133 (2012).
 - Maghraby G. M.: *Colloids Surf., B* **75**, 595 (2010).
 - Chen L., Tan F., Wang J., Liu F.: *Pharmazie* **67**, 319 (2012).
 - Pakpayat N., Nielloud F., Fortuné R., Tourne-Peteilh C., Villarreal A., Grillo L., Bataille B.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **72**, 444 (2009).
 - Žabka M., Benková M.: *Pharmazie* **50**, 703 (1995).
 - Morey T. E., Varsney M., Flint J. A., Seubert Ch. N., Smith W. B., Bjoraker D. G., Shah D. O., Dennis D. M.: *J. Nanopart. Res.* **6**, 159 (2004).
 - Žabka M., Muller R. H., Hildebrand G. E.: *Moderné lieky vo farmaceutickej technológii*. Slovak Academic Press, Bratislava 1999.
 - Zhu W., Guo Ch., Yu A., Gao Y., Cao F., Zhai G.: *Int. J. Pharm.* **378**, 152 (2009).
 - Chen H., Chang X., Du D., Li J., Xu H., Yang X.: *Int. J. Pharm.* **315**, 52 (2006).
 - Baroli B., Lopez-Quintela M. A., Delgado-Charro M. B., Fadda A. M., Blanco-Mendez J.: *J. Controlled Release* **69**, 209 (2000).
 - Borovanský A., Beneš L.: *Farmaceutická chemie*. Veterinární a farmaceutická univerzita, Brno 2000.
 - Slovenský liekopis*. a) s. 2345, b) s. 555, c) s. 50, d) s. 74, e) s. 56. Svornosť, Bratislava 2001.
 - Haake Thermostate Viskosimeter: Návod na použitie, str. 1–64 (1992).
 - Franz T. J.: *J. Invest. Dermatol.* **64**, 190 (1975).
 - Richter T., Keipert S.: *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **58**, 137 (2004).
 - Žabka M., Škoviera F.: *Acta Fac. Pharm. Univ. Comenianae Tomus L*, 147 (2003).
 - Rabišková M.: *Moderní léčivé formy pro orální a perorální aplikaci*. Univerzita Komenského, Bratislava 2009.
 - Okur N. O., Apaydin S., Yavasoglu N. U. K., Yavasoglu A., Karasulu H.Y.: *Int. J. Pharm.* **416**, 136 (2011).

M. Špaglová, M. Žabka, M. Čuchorová, L. Starýchová, and M. Vitková (*Department of Galenic Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Comenius University, Bratislava*): **Effect of Cosolvents on the Liberation of Indomethacin from Carbopol Gels Containing Microemulsions**

The study deals with the formulation of a topical vehicle containing microemulsion for indomethacin as a model of a poorly soluble drug. The effects of the microemulsion and cosolvents, used for the preparation of vehicles containing Carbopol gels on the liberation of indomethacin was evaluated. Microemulsions containing isopropyl myristate as the oil phase were prepared and their basic physical parameters including the size and polydispersity were determined. Rheological properties of Carbopol gels were evaluated. The viscosity of the gels was modified by adding cosolvents – propylene glycol, glycerol, ethanol – and Na carbonate as an electrolyte. The drug liberation from gel vehicles through a semipermeable membrane was studied. The presence of the microemulsion and cosolvents affects the permeation rate and the amount of liberated drug. The microemulsion acts as an accelerator of indomethacin liberation in less viscous Carbopol gels.