

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS / FARMANGUINHOS / CTM
ESPECIALIZAÇÃO EM TECNOLOGIAS INDUSTRIAIS FARMACÊUTICAS

RAQUEL GOELZER MACHADO DOS SANTOS

SISTEMAS AUTOEMULSIFICANTES:
UMA ALTERNATIVA VIÁVEL PARA A VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS POUCO
SOLÚVEIS EM ÁGUA

Rio de Janeiro
2013

RAQUEL GOELZER MACHADO DOS SANTOS

**SISTEMAS AUTOEMULSIFICANTES:
UMA ALTERNATIVA VIÁVEL PARA A VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS
POUCO SOLÚVEIS EM ÁGUA**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para a obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Helvécio V. A. Rocha

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Medicamentos e Fitomedicamentos/ Farmanguinhos / FIOCRUZ - RJ

S231s

Santos, Raquel Goelzer Machado dos

Sistemas autoemulsificantes: uma alternativa viável para a
veiculação de fármacos pouco solúveis em água. / Raquel Goelzer
Machado dos Santos. – Rio de Janeiro, 2013.

XII, 85f. : il. 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Helvécio V.A. Rocha

Monografia (especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos –
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologias Industriais
Farmacêuticas, 2013.

Bibliografia: f. 78-85

1. "Formulações de base lipídica". 2. "Sistemas de base lipídica".
3 "Sistemas autoemulsificantes. 4. "Sistemas autonanoemulsificantes". I.
Título.

CDD 615.1

RAQUEL GOELZER MACHADO DOS SANTOS

**SISTEMAS AUTOEMULSIFICANTES:
UMA ALTERNATIVA VIÁVEL PARA A VEICULAÇÃO DE FÁRMACOS
POUCO SOLÚVEIS EM ÁGUA**

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

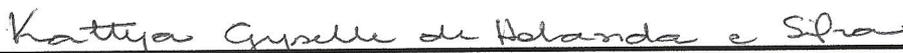
Orientador: Prof. Dr. Helvécio V. A. Rocha

BANCA EXAMINADORA



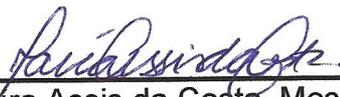
Prof. Helvécio Vinícius Antunes Rocha, Doutorado, Farmanguinhos/FIOCRUZ

Orientador



Profa. Katty Gyselle de Holanda e Silva, Pós-doutorado, Faculdade de

Farmácia – UFRJ



Profa. Maira Assis da Costa, Mestrado, Farmanguinhos/FIOCRUZ

Data da aprovação: 14/10/2013

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Helvécio e MSc. Livia, obrigado pela dedicação e pela paciência com que orientaram este trabalho.

Ao meu noivo pelo incentivo, pela paciência, pela compreensão e pelo grande apoio nos momentos mais difíceis.

Aos professores, à coordenação e aos funcionários do programa de Especialização *Latu Sensu* em Tecnologias Industriais Farmacêuticas pela oportunidade de participar do curso, pelos conhecimentos transmitidos e por toda ajuda fornecida.

A mente que se abre a uma nova idéia jamais voltará ao seu tamanho original.

Albert Einstein

RESUMO

Sistemas autoemulsificantes (SEDDS) são sistemas de liberação de fármacos de base lipídica e consistem numa mistura isotrópica (homogênea) de óleos (lipídios naturais ou sintéticos), surfactantes e cossolventes. Ao serem diluídos em água, sob fraca agitação, são capazes de formar finas emulsões de óleo em água. Este tema foi escolhido devido a sua relevância tecnológica, comercial e terapêutica. A maioria dos fármacos e dos candidatos a fármaco não apresentam alta solubilidade e/ou alta permeabilidade quando são administrados pela via oral. Adicionalmente, alguns podem sofrer degradação enzimática ou serem expulsos do organismo por bombas de efluxo, resultando em absorção inadequada e baixa biodisponibilidade. Os sistemas autoemulsificantes podem solucionar estas questões por diversos mecanismos, como manter o fármaco em solução dentro do lúmen e aumentar a permeabilidade das membranas intestinais. Devido aos seus diversos mecanismos, estes sistemas podem ser utilizados para veicular fármacos de todas as categorias do Sistema de Classificação Biofarmacêutica. O objetivo deste trabalho foi apresentar os sistemas autoemulsificantes e mostrar como eles podem ser uma alternativa vantajosa e viável para a formulação de fármacos pouco solúveis em água. Para isto, foi realizada uma revisão bibliográfica deste tema na literatura científica e também em outras fontes, como livros e *sites* de órgãos oficiais nacionais e internacionais. Os SEDDS, assim como outros sistemas de liberação de fármacos, possuem algumas desvantagens, no entanto, sua capacidade de aumentar a biodisponibilidade, sua variabilidade, sua aplicabilidade e a disponibilidade de produtos no mercado com esta tecnologia confirmam sua viabilidade como alternativa para veicular fármacos pouco solúveis em água.

Palavras-chave: “formulações de base lipídica”, “sistemas de base lipídica”, “sistemas autoemulsificantes”, “sistemas automicroemulsificantes”, “sistemas autonanoemulsificantes”.

ABSTRACT

The Self-Emulsifying Systems are a lipid-based drug delivery system which consists in a isotropic (homogeneous) mixture of oils (natural or synthetic lipids), surfactants and co-solvents. When dispersed in water, under mild agitation, they form fine oil-in-water emulsions. This theme was chosen due to its technological, commercial and therapeutic relevance. Most drugs and drug candidates do not have high solubility and/ or high permeability when orally administered. Additionally, some of them may suffer enzymatic degradation or may be eliminated by efflux transporter systems such resulting in an inadequate absorption and low bioavailability. SEDDS can solve these issues through various mechanisms such as keeping the drug in solution inside the intestinal lumen and enhancing the intestinal permeability. Due to their various mechanisms, SEDDS can be used to vehicle and to solve problems of drugs from all the classes of the Biopharmaceutical Classification System. The objective of this work was to present the Self-Emulsifying Systems and to show how they can be a viable and advantageous alternative for formulating poorly water soluble drugs. For developing this work, a review of this subject in the scientific literature was performed and also in other sources such as books and websites of national and international agencies. SEDDS, like other drug delivery systems, have some drawbacks, however, its ability to increase the bioavailability, its variability, its applicability and the availability in the market of products with this technology confirm that it is viable alternative to vehicle poorly water soluble drugs.

Keywords: *lipid based formulations*”, *lipid based systems* “*self-emulsifying system*”, “*self-microemulsifying system*” e “*self-nanoemulsifying system*”.

Lista de Figuras

- Figura 01:** Sistema de Classificação Biofarmacêutica. O eixo das abscissas (x) mostra o volume (ml) necessário para dissolver a maior dose do fármaco em uma faixa de pH 1-7,5. O eixo das ordenadas (y) mostra a permeabilidade definida através de ensaios *in vitro* ou *in vivo*.....**2**
- Figura 02:** Possíveis estratégias de formulação para modificar as características de solubilidade e permeabilidade dos fármacos das classes II, III e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica.....**4**
- Figura 03:** Diagrama ternário de fases hipotético de um sistema óleo/surfactante/água e suas várias possíveis regiões.....**44**
- Figura 04:** Diagrama pseudoternário hipotético que mostra as possíveis fases formadas em um sistema composto por óleo/surfactante/água.....**44**
- Figura 05:** Representação esquemática das estruturas mais encontradas em misturas de água, óleo e surfactantes.....**46**
- Figura 06:** Representação esquemática das microestruturas mais encontradas.....**46**
- Figura 07:** Efeito do fármaco fenoprofeno no comportamento de fases.....**48**
- Figura 08:** Fluxograma da metodologia usual de preparação de sistemas autoemulsificantes e a possível formação de micro e nanoemulsões após diluição em água.....**50**
- Figura 09:** Fórmulas estruturais do pró-fármaco cefpodoxima proxetil e do metabólito ativo cefpodoxima.....**73**

Lista de Tabelas

Tabela 01: Lipídios Comumente Utilizados em Formulações de SEDDS e suas Propriedades.....	17
Tabela 02: Emulsificantes Comumente Empregados na Formulação de SEDDS e seus Valores de HLB.....	22
Tabela 03: Coemulsificantes Comumente Utilizados em Formulações de SEDDS e seus Valores de HLB.....	23
Tabela 04: Formulações de SEDDS Positivamente Carregados Descritas na Literatura.....	25
Tabela 05: Sistema de Classificação das Formulações Lipídicas: Características, Vantagens e Desvantagens.....	26
Tabela 06: Composição Típica dos Vários Tipos de Formulações Lipídicas.....	26
Tabela 07: Fatores que Afetam a Escolha dos Excipientes em Formulações de Base Lipídica.....	30
Tabela 08: Formulações de SEDDS Disponibilizadas no Mercado, suas Composições, Solubilidade do Fármaco, Forma Farmacêutica e Recomendações de Estocagem.....	44
Tabela 9: Formulações de SEDDS Disponibilizadas no Mercado, Fármaco, Forma Farmacêutica e Indicações.....	45

Lista de Abreviaturas

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CTM – Complexo Tecnológico de Medicamentos

E471 – *European Food Additive*

EHL – Equilíbrio Hidrofílico Lipofílico

EMA – *European Medicines Agency*

EP – *European Pharmacopoeia*

FCC – *Food Chemicals Codex*

FDA – *Food and Drug Administration*

FDA IIG – *FDA Inactive Ingredient Guide*

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

GRAS – *Generally Recognized as Safe*

HLB – *Hidrofílic-Lipofílico Balance*

JSFA – *Japanese Standards for Food Additives*

MHRA – *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*

PEG – Polietilenoglicol

SCB – Sistema de Classificação Biofarmacêutica

SEDDS – *Self-Emulsifying Drug Delivery Systems*

SMEDDS – *Self Microemulsifying Drug Delivery Systems*

SNEDDS – *Self Nanoemulsifying Drug Delivery Systems*

TIF – Tecnologias Industriais Farmacêuticas

TPGS – D-alfa-tocoferil polietilenoglicol 1000 succinato

UK – *United Kingdom*

USFA – *United States Food Administration*

USP-NF – United States Pharmacopeia – National Formulary

SUMÁRIO

1. Introdução.....	1
2. Justificativa.....	7
3. Objetivos.....	9
3.1. Objetivos Gerais.....	9
3.2. Objetivos Específicos.....	9
4. Metodologia.....	9
5. Sistemas autoemulsificantes.....	11
5.1. Definições.....	11
5.2. Composição.....	12
5.2.1. Lipídios.....	13
5.2.2. Emulsificantes.....	25
5.2.3. Cossolventes.....	29
5.2.4. Excipientes usados em tipos especiais de SEDDS.....	30
5.2.4.1. SEDDS supersaturados.....	30
5.2.4.2. SEDDS carregados positivamente.....	31

5.2.4.3. SEDDS sólidos.....	32
5.3. Classificação dos Sistemas Lipídicos (Classificação de Pouton).....	33
5.4. Formulação e fabricação.....	36
5.4.1. Formulação, ferramentas e considerações.....	36
5.4.2. Produção de SEDDS.....	49
5.4.3 Produção de SEDDS sólidos.....	58
5.4.3.1. Enchimento de cápsulas com formulações autoemulsificantes líquidas ou semissólidas.....	59
5.4.3.2. Spray drying.....	60
5.4.3.3. Adsorção a carreadores sólidos.....	61
5.4.3.4. Granulação por fusão (melt granulation).....	61
5.4.3.5. Extrusão por fusão (Melt extrusion) / extrusion spheronization... 	62
5.5. Caracterização dos Sistemas Autoemulsificantes.....	63
5.5.1. Avaliação de diagrama de equilíbrio de fases.....	63
5.5.2. Turbidimetria.....	64
5.5.3. Determinação do tamanho de gotícula.....	64

5.5.4. Medição do potencial zeta.....	65
5.5.5. Microscopia Eletrônica.....	65
5.5.6. Dispersibilidade da formulação.....	67
5.5.7. Tempo de emulsificação.....	68
5.5.8. Tempo de liquefação.....	69
5.6. Aumento na Biodisponibilidade.....	69
5.7. Exemplos.....	72
6. Discussão.....	75
7. Conclusões.....	79
8. Referências.....	80

1. Introdução

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010, p. 388), biodisponibilidade é definida como a velocidade e a extensão da absorção de um fármaco, a partir de uma forma farmacêutica que se torna disponível, para exercer o efeito farmacológico pretendido. A biodisponibilidade oral consiste na fração sistêmica (obtida por via oral) calculada em relação à dose administrada por via intravascular, cuja biodisponibilidade é, por definição, igual a 100%. Quando o aproveitamento da dose por via oral não é completo, a perda pode estar relacionada às características do fármaco ou da formulação (Farmacopeia Brasileira, 2010).

A biodisponibilidade oral de um fármaco depende de diversos fatores, como: solubilidade e capacidade de dissolução do fármaco nos fluidos intestinais, estabilidade do mesmo nesses fluidos, assim como permeabilidade através das membranas entéricas, a suscetibilidade ao metabolismo entérico e hepático (realizado por enzimas, como as da família do citocromo P450) e também a capacidade de interagir com bombas de efluxo, como com a glicoproteína P (SINGH et al., 2009).

De acordo com Amidon e colaboradores (1995), a dissolução dos fármacos administrados por via oral nos fluidos intestinais é um pré-requisito para que sejam absorvidos e exerçam seus efeitos terapêuticos. É importante notar que cerca de 50% dos fármacos disponíveis no mercado e aproximadamente 40% dos candidatos a fármaco apresentam baixa hidrofiliabilidade e, conseqüentemente, baixa solubilidade em água (GURSOY, BENITA, 2004; TANG et al., 2008; SINGH et al., 2009).

Singh e colaboradores (2009) explicam que a baixa solubilidade em água desses compostos diminui sua absorção e, conseqüentemente, sua biodisponibilidade oral, pois, para eles, a taxa de absorção é controlada principalmente pela solubilidade e pela dissolução dos mesmos nos fluidos do trato gastrointestinal.

Em 1995, Amidon e colaboradores propuseram o Sistema de Classificação Biofarmacêutica. De acordo com essa proposta, a taxa e a

extensão de absorção de um fármaco contido em uma forma farmacêutica de liberação imediata dependem de dois parâmetros fundamentais: a solubilidade do fármaco em água e a sua permeabilidade através das membranas entéricas (YU et al., 2002). A partir desses parâmetros, os fármacos foram divididos em 4 classes biofarmacêuticas, a saber: classe I: fármacos que apresentam alta solubilidade e alta permeabilidade; classe II: fármacos com baixa solubilidade e alta permeabilidade; classe III: fármacos com alta solubilidade e baixa permeabilidade e classe IV: fármacos com baixa solubilidade e baixa permeabilidade, conforme ilustra a Figura 1.

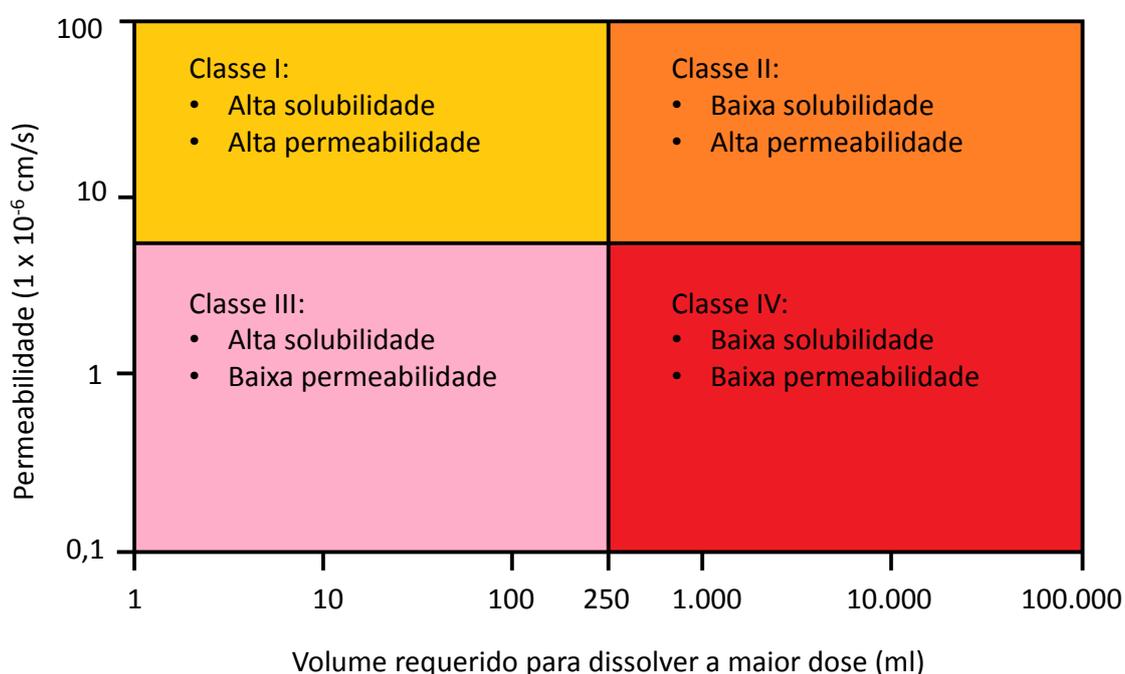


Figura 1: Sistema de Classificação Biofarmacêutica. O eixo das abscissas (x) mostra o volume (mL) necessário para dissolver a maior dose do fármaco em uma faixa de pH 1-7,5. O eixo das ordenadas (y) mostra a permeabilidade definida através de ensaios *in vitro* ou *in vivo*. Adaptada de CHAKRABORTY et al., 2009.

A Figura 1 também ilustra através dos eixos das abscissas e ordenadas, as condições de solubilidade e permeabilidade que um fármaco precisa ter para ser encaixado em cada uma das classes. Uma substância é considerada altamente solúvel quando sua maior dose contida em uma forma farmacêutica de liberação imediata é solúvel em 250 mL ou menos de meio aquoso em uma faixa de pH entre 1,0 a 7,5. Do contrário, o fármaco é considerado pobremente

solúvel. Já para ser considerado altamente permeável, o fármaco precisa sofrer 90% de absorção no intestino (YU et al., 2002).

Substâncias pouco solúveis em água costumam pertencer à classe II ou à classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BANSAL et al., 2008 e AMIDON et al., 1995). Substâncias da classe IV, não só possuem baixa solubilidade em água, como também apresentam baixa permeabilidade através das membranas entéricas. Portanto, fármacos pertencentes a essas classes poderão apresentar problemas de biodisponibilidade se estratégias para aumentar sua dissolução do meio intestinal não forem adotadas, embora os fármacos da classe IV possam passar a se comportar como fármacos da classe III, por também apresentarem baixa permeabilidade (POUTON, 2006; CHAKRABORTY et al., 2009; AMIDON et al., 1995).

Nos últimos anos, diversas estratégias têm sido estudadas e utilizadas para aumentar a biodisponibilidade de fármacos pobremente solúveis em água, como a modificação das propriedades físico-químicas do fármaco e o desenvolvimento de novos sistemas de liberação oral (GURSOY; BENITA, 2004; TANG; SUN, HE, 2007; MAHMOUD; BENDAS, MOHAMED, 2009). Segundo Pouton (2006), existem diversas estratégias de formulação que podem ser utilizadas para aumentar a biodisponibilidade dos fármacos da classe II, seja por aumentar a solubilidade e a taxa de dissolução ou por apresentar e manter o fármaco em solução dentro do lúmen intestinal.

Conforme já explicado anteriormente, os fármacos de classe IV podem ter a solubilidade melhorada por uma formulação, mas, ainda assim, a biodisponibilidade pode continuar comprometida pela baixa permeabilidade dos mesmos através das membranas (POUTON, 2006; CHAKRABORTY et al., 2009). Ainda de acordo com Pouton (2006), a estratégia mais poderosa para os fármacos de classe IV seria retorná-los à fase de otimização da estrutura e escolher uma contendo propriedades físico-químicas mais adequadas, nem sempre a mais viável, entretanto.

A Figura 2 apresenta algumas das estratégias já empregadas com o objetivo de aumentar a solubilidade e/ou a permeabilidade dos fármacos de cada classe. Entre elas, há sistemas de liberação de fármacos desenvolvidos

para veicular fármacos pouco solúveis em água, como os sistemas de base lipídica, os sistemas nanotecnológicos, os sistemas autoemulsificantes e as formulações amorfas, ou até uma combinação de algumas dessas abordagens (KAWABATA et al. 2011).

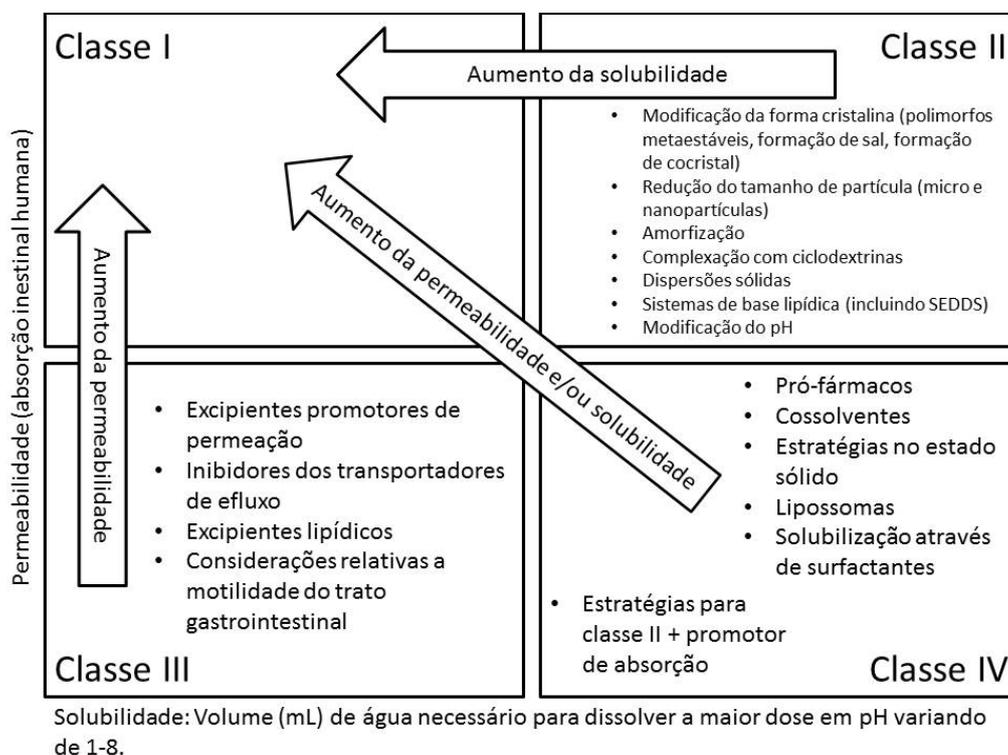


Figura 1: Possíveis estratégias de formulação para modificar as características de solubilidade e permeabilidade dos fármacos das classes II, III e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Adaptada de BANSAL et al., 2008 e de KAWABATA et al., 2011.

Entre os sistemas de liberação oral de fármacos, há aqueles de base lipídica que, dentre outras, têm sido uma das estratégias mais estudadas para resolver o problema da baixa solubilidade e biodisponibilidade dos fármacos. Sistemas de base lipídica são formulações contendo lipídios sintéticos ou naturais como veículo (MAHMOUD; BENDAS, MOHAMED, 2009; WANG et al., 2009; HUMBERSTONE; CHARMAN, 1997). Estas podem ser soluções, suspensões, emulsões, micro e nanoemulsões, lipossomas, sistemas autoemulsificantes (incluindo automicro e autonanoemulsificantes) e dispersões sólidas (WANG et al., 2009; HUMBERSTONE; CHARMAN, 1997). Esses

sistemas têm como vantagem proporcionar uma melhoria da dissolução dos fármacos, evitando dissolução lenta e incompleta; facilitando a formação de fases solubilizadas, a partir das quais a absorção pode ocorrer, isto é, eles têm a capacidade de disponibilizar o fármaco em solução no intestino (POUTON, 2006; HUMBERSTONE; CHARMAN, 1997).

As formulações de base lipídica aumentam a biodisponibilidade dos fármacos pouco solúveis em água por diversos mecanismos, mimetizando o efeito proporcionado pelos alimentos, uma vez que o aumento da biodisponibilidade proporcionado pelos alimentos geralmente é atribuído aos lipídios ingeridos (HUMBERSTONE; CHARMAN, 1997; PORTER; CHARMAN, 2001; ODEBERG et al., 2003). Os mecanismos pelos quais essas formulações lipídicas aumentam a absorção desses fármacos ainda não são completamente conhecidos, mas os propostos são: aumento da solubilidade do fármaco no lúmen, alteração (redução) no trânsito gástrico, aumento da permeabilidade através das membranas do trato gastrointestinal e estimulação do transporte linfático intestinal, principalmente para os fármacos muito lipofílicos (O'DRISCOLL; GRIFFIN, 2008; PORTER; CHARMAN, 2001; ODEBERG et al., 2003).

Assim, com este tipo de formulação, o modo como o fármaco alcança a circulação sistêmica nem sempre é através da veia porta, pode ocorrer o transporte direto para a circulação sistêmica através do sistema linfático intestinal, evitando o efeito de primeira passagem pelo fígado (HUMERSTONE; CHARMAN, 1997, O'DRISCOLL, 2002). Além de evitar o efeito de primeira passagem, outra vantagem do transporte através do sistema linfático é a possibilidade de vetorização de fármacos para o tratamento de doenças conhecidas por se espalharem através do sistema linfático, como linfomas e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (VYAS; SHAHIWALA, AMIJI, 2008).

As características dos lipídios que compõem a formulação influenciam de forma significativa na extensão da absorção do fármaco quando o transporte linfático intestinal contribui significativamente para a biodisponibilidade oral (HUMERSTONE, CHARMAN, 1997). As substâncias absorvidas através da

linfa intestinal geralmente são transportadas no núcleo lipídico das lipoproteínas intestinais. Assim, os veículos lipídicos aumentam o transporte linfático de fármacos lipofílicos quando estimulam a produção de quilomícrons (lipoproteínas plasmáticas responsáveis pelo transporte dos lipídios absorvidos pelo intestino) (HUMERSTONE, CHARMAN, 1997). Outra vantagem do uso de formulações de base lipídica é a possibilidade de proteção contra a degradação do fármaco por enzimas presentes no trato gastrointestinal (DATE, NAGARSENKER, 2007).

Os sistemas autoemulsificantes (SEDDS), um tipo de sistema de base lipídica, são o objeto de estudo deste trabalho. Estes sistemas são misturas homogêneas (isotrópicas) de óleos naturais ou sintéticos, surfactantes ou solventes hidrofílicos e cossurfactantes ou cossolventes. Ao sofrerem diluição e leve agitação, estas misturas formam finas emulsões óleo em água (O/A). Quando administrados por via oral, estes sistemas espalham-se facilmente no trato gastrointestinal, e a motilidade do estômago e do intestino proporciona a agitação necessária para o processo de autoemulsificação (GURSOY, BENITA, 2004; MAHMOUD; BENDAS, MOHAMED, 2009). Portanto, SEDDS são diferentes dos sistemas emulsionantes comuns que precisam de forças intensas de agitação para a formação de uma emulsão (POUTON, 1985; SHAH et al., 1994).

Fármacos que apresentam solubilidade adequada na combinação de lipídios/surfactantes/cossurfactantes podem ser veiculados neste tipo de sistema. Estes podem proporcionar um aumento da taxa e da extensão da absorção de fármacos pouco solúveis em água, resultando em perfis plasmáticos mais reprodutíveis. Dos sistemas de liberação de base lipídica, os autoemulsificantes são uma das opções mais atraentes para a veiculação de fármacos hidrofóbicos para administração por via oral (GURSOY, BENITA, 2004; MAHMOUD; BENDAS, MOHAMED, 2009; WANG et al., 2009).

De acordo com Pouton (1985), esses sistemas foram utilizados por muitos anos na indústria de herbicidas e pesticidas, pois muitas dessas substâncias apresentam baixa solubilidade em água, o que dificultava a formulação em soluções aquosas concentradas. A obtenção de soluções

concentradas dessas substâncias era necessária para se evitar o transporte de grandes volumes. As misturas autoemulsificantes contendo herbicidas, solventes orgânicos e surfactantes produziam soluções concentradas que podiam ser facilmente dispersas em água no local da plantação antes da aspersão.

Os assuntos abordados nesta monografia sobre os sistemas autoemulsificantes são: os tipos de sistemas autoemulsificantes (incluindo suas definições), sua composição química (principais excipientes utilizados, classes, propriedades e usos), as técnicas de formulação até a fabricação e exemplos de usos desses sistemas encontrados na literatura e no mercado. Além disso, também são expostas as vantagens e desvantagens desse tipo de sistema de liberação em relação a outros sistemas, assim como a aplicabilidade industrial.

2. Justificativa

Para a escolha do tema, levou-se em consideração a relevância tecnológica, comercial e terapêutica dos sistemas autoemulsificantes. Nos últimos anos tem aumentado o número de novas entidades químicas em que a baixa solubilidade em água é a principal barreira para a biodisponibilidade. Além disso, estima-se que 40% das novas entidades químicas em desenvolvimento possuam solubilidade em água muito baixa. Assim, os sistemas capazes de melhorar a absorção e a biodisponibilidade dessas substâncias tendem a se tornar cada vez mais importantes nos próximos anos (BANSAL et al., 2008; O'DRISCOLL, GRIFFIN, 2008; PORTER et al., 2008).

A via oral é a preferida e mais popular via de administração de fármacos, por ser mais conveniente para o paciente (MAHMOUD; BENDAS, MOHAMED, 2009; WANG et al., 2009). Assim, formas farmacêuticas para administração oral continuam a dominar o mercado, correspondendo a 50% do total deste. Estima-se que o mercado farmacêutico cresça ao ano cerca de 9%, sendo 7,8% atribuídos aos sistemas de liberação para administração oral, o que corresponde a um mercado de 36,5 bilhões de dólares (BANSAL et al., 2008). Esses valores demonstram a importância econômica que os sistemas

autoemulsificantes podem apresentar no futuro, uma vez que são formulações destinadas à administração por via oral.

O desenvolvimento de uma formulação oral capaz de promover a absorção adequada de um fármaco muito pouco solúvel em água geralmente é um grande desafio para o formulador. Entre os obstáculos estão o número limitado de opções de tecnologias de liberação e os testes de dissolução cada vez mais complexos e com pouca correlação com a condição *in vivo*. Estas dificuldades muitas vezes são suficientes para interromper-se o desenvolvimento de estruturas novas quando estas apresentam problemas de solubilidade (BANSAL et al., 2008).

A tecnologia envolvida no preparo de sistemas autoemulsificantes é comercialmente viável, eficiente, conveniente e flexível, sendo uma alternativa muito atraente para veicular fármacos ou novos compostos cuja absorção é limitada pela taxa de dissolução. Já foram disponibilizados no mercado farmacêutico medicamentos baseados em sistemas autoemulsificantes, como Neoral[®] (ciclosporina A), Sandimmune[®] (ciclosporina A), Norvir[®] (ritonavir), Vesanoïd[®] (tretinoína), Rocaltrol[®] (calcitriol), Convulex[®] (ácido valpróico), Aptivus[®] (tipranavir), Fortovase[®] (saquinavir), Agenerase[®] (amprenavir) e outros exemplos citados mais adiante, o que comprova a viabilidade e a relevância dessa tecnologia (BANSAL et al., 2008; PORTER et al., 2008; WADHWA; NAIR, KUMRIA, 2011).

Fármacos muito pouco solúveis em água, como os das classes II e IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), apresentam problemas de baixa biodisponibilidade oral, elevada variação intra e interindividual e farmacocinética não linear. A baixa biodisponibilidade oral tem como consequência concentrações plasmáticas variáveis e pouco controladas, assim como efeitos variados do fármaco (BANSAL et al., 2008). Os sistemas autoemulsificantes aumentam a biodisponibilidade oral e reduzem a variação plasmática dos fármacos (BANSAL et al., 2008), o que significa maior segurança do medicamento para os pacientes. Além disso, se a formulação proporcionar maior biodisponibilidade, uma menor dose de fármaco pode ser utilizada (POUTON, 2000), o que diminui os riscos de eventos adversos.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Apresentar os sistemas de liberação autoemulsificantes, incluindo o processo de formulação, e mostrá-los como uma alternativa vantajosa e viável para a formulação de fármacos muito pouco solúveis em água.

3.2. Objetivos Específicos

- Definir os sistemas autoemulsificantes, incluindo os tipos especiais, como os sistemas automicroemulsificantes e autonanoemulsificantes.
- Identificar os principais excipientes utilizados nas formulações desses sistemas, suas classes, propriedades e usos.
- Descrever as técnicas de preparo de sistemas autoemulsificantes.
- Descrever as técnicas de avaliação de sistemas autoemulsificantes.
- Levantar na literatura exemplos interessantes de utilização desses sistemas.
- Identificar as vantagens e desvantagens dos sistemas autoemulsificantes como sistemas de liberação de fármacos.

4. Metodologia

O desenvolvimento do tema foi feito através de pesquisa e revisão bibliográfica, principalmente de artigos científicos. A pesquisa foi feita através do portal de periódicos da Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) e também através das bases científicas de dados ScienceDirect[®] (Elsevier), SpringerLink[®] (Metapress), SciELO e Web of Science (Thomson Scientific).

A busca de artigos científicos sobre o tema nessas bases foi feita utilizando termos ou expressões-chave em Inglês, como “*self-emulsifying system*”, “*lipid based formulations*” e “*self-nanoemulsifying system*”. Os

resultados das buscas foram, algumas vezes, filtrados para mostrarem apenas artigos publicados de 2000 até o ano atual, visando evitar artigos desatualizados. O filtro não foi aplicado quando foi necessário procurar referências importantes mencionadas nos artigos mais atuais.

Quando necessário pesquisar por um tópico mais específico pertinente ao tema, utilizou-se a busca avançada usando termos considerados mais adequados para a pesquisa do tópico. As pesquisas foram feitas selecionando-se conjuntos de bases científicas divididas por áreas do conhecimento. Os conjuntos de bases selecionados nesse trabalho foram: “Ciências da Saúde”, “Multidisciplinares” e “Ciências Agrárias”.

Os resultados das buscas foram analisados inicialmente através da correlação entre os títulos e os resumos dos artigos com o tema do trabalho. Quando não houve correlação, o artigo não foi separado para leitura. Os artigos em que havia correlação foram lidos, fichados e organizados de acordo com o tópico do trabalho em que eram mais relevantes. Os trechos ou tópicos mais importantes de cada artigo foram marcados para facilitar a consulta em momentos posteriores. No caso de artigos de revisões extensas, estes também foram fichados e tiveram seu conteúdo marcado e dividido de acordo com os assuntos abordados no trabalho, também para facilitar a consulta em momentos posteriores. Os conteúdos selecionados dos artigos serviram na construção do texto.

Além de artigos científicos, também foram utilizados na construção do texto informações oriundas de livros, de *sites* de órgãos oficiais nacionais (ANVISA) e internacionais (FDA, EMA e MHRA) e também de *sites* de empresas fabricantes de medicamentos com sistemas autoemulsificantes, de bulas de medicamentos, de patentes e também de informações oriundas da base de dados de substâncias químicas ChemSpider, disponibilizada pela Royal Society of Chemistry.

5. Sistemas autoemulsificantes

Sistemas autoemulsificantes podem também ser chamados de pré-concentrados de emulsão (LI et al., 2005). O termo sistemas autoemulsificantes é amplo e define sistemas capazes de formar espontaneamente emulsões de poucos nanômetros a vários micrômetros (SINGH et al., 2009; MAHMOUD; BENDAS; MOHAMED, 2009). Formulações autoemulsificantes convencionais formam uma dispersão límpida no trato gastrointestinal. As dispersões formadas apresentam tamanho de gotícula inferior a 5 μm e, dependendo do tamanho das gotículas formadas, pode ocorrer a formação de uma micro ou de uma nanoemulsão (KOMMURU et al., 2001; SINGH et al., 2009; BALAKRISHNAN, et al, 2009; SHAH et al., 1994).

5.1. Definições

Microemulsões: são um tipo de sistema de liberação de fármacos composto por água, óleo e surfactante que forma um filme interfacial estabilizando os dois líquidos imiscíveis, criando uma solução líquida termodinamicamente estável, de baixa tensão interfacial, opticamente isotrópica, límpida ou translúcida e com tamanho de gotícula menor que 100 ou 50 nm (LAWRENCE; REES, 2012; FANUN, 2012; GIBAUD; ATTIVI, 2012;). São produzidos por métodos que empregam pouca energia (LAWRENCE; REES, 2012). Adicionalmente, esses sistemas podem ser classificados como microemulsões água em óleo, microemulsões bicontínuas e microemulsões óleo em água, dependendo da microestrutura formada (FANUN, 2012)

Nanoemulsões: são um tipo de sistema de liberação de fármacos composto por água, óleo e surfactante que formam uma solução transparente/translúcida. São sistemas que não possuem estabilidade termodinâmica, mas sim estabilidade cinética e podem sofrer floculação, coalescência e/ ou maturação de Ostwald (SOLANS; SOLÉ, 2012; TADROS et al., 2004). Além disso, são produzidas por métodos que empregam grande quantidade de energia

(SOLANS, SOLÉ, 2012). De acordo com Solans e Solé (2012), não existe um consenso sobre o tamanho das gotículas em uma nanoemulsão e os tamanhos mais citados na literatura variam de 20 nm até 100, 200, 300 ou no máximo 500nm, baseando-se nas propriedades óticas da mistura e no seu uso pretendido (GUTIÉRREZ et al., 2008; GIBAUD; ATTIVI, 2012).

Sistemas autoemulsificantes: são um tipo de sistema de liberação de fármacos cuja formulação consiste numa mistura isotrópica de fármaco, lipídios (naturais ou sintéticos), emulsificantes e também cossolventes/coemulsificantes hidrofílicos que após fraca agitação, formam finas emulsões óleo em água (CONSTANTINIDES, 1995; SINGH et al., 2009; GURSOY; BENITA, 2004; POUTON, 1985; SHAH et al. 1994).

Sistemas automicroemulsificantes: são um tipo de sistema autoemulsificante cuja formulação é composta por uma mistura de fármaco, surfactante, óleo e cossurfactante / cossolvente capaz de formar gotículas o/a de mesmo tamanho que aquelas observadas em microemulsões. microemulsões transparentes com tamanho de gotícula menor que 100 ou 50 nm (LAWRENCE; REES, 2012; SPRUNK; STRACHAN; GRAF, 2012; SINGH et al., 2009; MAHMOUD; BENDAS; MOHAMED, 2009).

Sistemas autonanoemulsificantes: são um tipo de sistema autoemulsificante cuja formulação é composta por uma mistura de fármaco, surfactante, óleo, cossurfactante / cossolvente capaz de formar gotículas de o/a de mesmo tamanho que aquelas observadas em nanoemulsões (SINGH et al., 2009; RAO; SHAO, 2008; DATE; NAGARSENKER, 2007; WANG et al., 2009; SOLANS; SOLÉ, 2012; GUPTA; CHAVHAN; SAWANT, 2011; ELNAGGAR; MASSIK, ABDALLAH, 2009).

Sistemas autoemulsificantes supersaturados: são uma classe de sistemas autoemulsificantes cuja formulação apresenta quantidade reduzida de surfactantes e apresenta também um polímero inibidor de precipitação, solúvel

em água. A formulação desses sistemas visa gerar e manter *in vivo* um estado supersaturado metaestável em que a precipitação do fármaco é evitada ou minimizada (SINGH et al., 2009; TANG; SUN; HE, 2007).

Sistemas autoemulsificantes positivamente carregados: são um tipo de sistema autoemulsificante cuja formulação é capaz de formar gotículas positivamente carregadas (catiônicas) *in vivo* por apresentar em sua composição um agente indutor de carga positiva (SINGH et al., 2009; TANG; SUN; HE, 2007).

Sistemas autoemulsificantes sólidos: são formas farmacêuticas autoemulsificantes sólidas obtidas através do encapsulamento direto de formulações autoemulsificantes líquidas ou semissólidas; também podem ser obtidas (principalmente) através da transformação de formulações líquidas ou semissólidas em partículas sólidas empregando diversas técnicas de solidificação (*spray-drying* – secagem por aspersão, *granulação por fusão e extrusão por fusão*). As partículas obtidas podem, então, ser processadas em formas farmacêuticas sólidas, como *pellets* e comprimidos autoemulsificantes (SINGH et al., 2009; BANSAL et al., 2008; JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008; TANG; SUN; HE, 2007; KOHLI et al., 2010).

5.2. Composição

Por definição, a formulação de sistemas autoemulsificantes apresenta os seguintes componentes: lipídios (naturais ou sintéticos), emulsificantes (surfactantes) e cossolventes ou coemulsificantes. Além desses, a fórmula pode apresentar ainda, outros excipientes, como aditivos (antioxidantes), e o fármaco.

Segundo descrito por Tang, Sun e He (2007), os excipientes da formulação são geralmente selecionados da lista de ingredientes geralmente reconhecidos como seguros (GRAS – Generally Recognized as Safe), publicada pelo *Food and Drug Administration* (FDA). Abaixo estão descritas as principais funções de cada classe de excipiente, as considerações no momento da escolha e os excipientes mais utilizados de cada classe.

5.2.1. Lipídios

Os lipídios são componentes essenciais para a formulação de SEDDS, pois auxiliam na solubilização dos fármacos lipofílicos, facilitam o processo de autoemulsificação e também aumentam a fração de fármaco transportado para a circulação sistêmica através do sistema linfático. Essas propriedades podem levar ao aumento da absorção do fármaco no trato gastrointestinal e dependem da natureza molecular do lipídio escolhido (GURSOY; BENITA, 2004; SINGH et al., 2009; WADHWA; NAIR; KUMRIA, 2011).

Os triglicerídeos, triésteres de glicerol com ácidos graxos, são tipos de lipídios utilizados na formulação de SEDDS. Podem ser classificados como triglicerídeos de cadeia curta, de cadeia média e de cadeia longa. Os triglicerídeos de cadeia curta contêm cadeias de ácidos graxos com menos de cinco carbonos, já os de cadeia longa contêm ácidos graxos com mais de doze carbonos (HAUSS, 2007) e, por fim, os de cadeia média contêm ácidos graxos com seis a doze carbonos. Exemplos de triglicerídeos de cadeia longa são: ácido capríco (C6:0), ácido caprílico (C8:0), ácido cáprico (C10:0) e ácido láurico (C12:0) (MARTEN; PFEUFFER; SCHREZENMEIR, 2006). Na formulação de SEDDS, são utilizados triglicerídeos de cadeia média e de cadeia longa com diferentes graus de saturação (GURSOY; BENITA, 2004), embora os de cadeia curta e média sejam mais fáceis de emulsificar do que os de cadeia longa (WADHWA; NAIR; KUMRIA, 2011).

Lipídios naturais (não modificados) da dieta, como os óleos (triglicerídeos) vegetais, podem ser usados na composição do veículo lipídico e são a escolha mais lógica e preferencial para a formulação por não apresentarem problemas de segurança. No entanto, estes lipídios não são muito utilizados devido à baixa capacidade de dissolver grandes quantidades de fármacos lipofílicos e à relativa dificuldade em promover autoemulsificação eficiente (SINGH et al., 2009; GURSOY; BENITA, 2004; POUTON; PORTER, 2008; GERSHANIK; BENITA, 2000).

Os triglicerídeos de óleos vegetais são normalmente ingeridos na alimentação, são totalmente digeridos e absorvidos e não apresentam

problemas de toxicidade. As cadeias de ácidos graxos que compõem a estrutura são geralmente insaturadas, e podem ser diferentes umas das outras, em relação à composição e ao tamanho. Os tipos e as proporções dos ácidos graxos esterificados dependem da origem vegetal do óleo (POUTON; PORTER, 2008).

A presença de ácidos graxos insaturados em moléculas de triglicerídeos torna-os suscetíveis à degradação por oxidação. Uma das soluções encontradas para esse problema é o uso de triglicerídeos de cadeia média, que são saturados e, portanto, resistentes à oxidação (POUTON; PORTER, 2008; MARTEN; PFEUFFER; SCHREZENMEIR, 2006). Outra solução é o uso de triglicerídeos sinteticamente hidrogenados (modificados), que têm o grau de insaturação reduzido para conferir ao lipídio maior resistência à degradação oxidativa (HAUSS, 2007). Por fim, podem ser utilizados aditivos na formulação, antioxidantes lipossolúveis que evitam essa degradação (POUTON; PORTER, 2008).

Os triglicerídeos apresentam elevada lipofilicidade e baixa capacidade solvente, o que os torna mais adequados para a veiculação de fármacos potentes ou de fármacos com coeficiente de partição ($\log P$) maior do que 4, isto é, altamente lipofílicos. A capacidade solvente desses lipídios geralmente depende da concentração efetiva dos grupos éster presentes. Assim, triglicerídeos de cadeia média costumam possuir capacidade solvente maior do que a de triglicerídeos de cadeia longa, o que torna o uso dos primeiros mais comum em formulações lipídicas (POUTON 2000; POUTON; PORTER, 2008). Além do uso de triglicerídeos de cadeia média, outra forma de aumentar a capacidade solvente da formulação é através da mistura dos triglicerídeos com outros excipientes oleosos, como mono e diglicerídeos mistos (POUTON 2000). De acordo com Wadhwa, Nair e Kumria (2011), é mais difícil que apenas um componente lipídico apresente propriedades ótimas com relação a emulsificação e liberação do fármaco.

A partir da hidrólise parcial de triglicerídeos produz-se uma grande variedade de glicerídeos mistos que são excipientes contendo diversas proporções de monoglicerídeos, diglicerídeos e triglicerídeos. A composição

química dos glicerídeos mistos depende não só da origem do triglicerídeo de partida, como também da extensão da hidrólise produzida (POUTON; PORTER, 2008).

Vale a pena ressaltar que é necessário um cuidado com os nomes desses excipientes, pois aqueles referidos como monoglicerídeos contêm também quantidades substanciais de di e triglicerídeos. Assim, a ficha técnica do fabricante deve ser sempre consultada (POUTON; PORTER, 2008).

Os glicerídeos mistos são considerados materiais parcialmente digeridos, por serem similares aos produtos de degradação natural dos triglicerídeos. A principal diferença é que o produto de degradação natural dos triglicerídeos é o 2-monoglicerídeo e não o 1-monoglicerídeo, produzido pela hidrólise química. Os glicerídeos mistos podem ser utilizados nas formulações juntamente com os triglicerídeos ou podem ser utilizados como alternativa a estes. Os glicerídeos mistos são considerados excipientes seguros e constam na lista GRAS (POUTON, 2000).

Glicerídeos mistos de cadeia longa e de cadeia média são excipientes de uso comum em formulações de base lipídica. Geralmente são solventes mais adequados para fármacos do que os triglicerídeos (com exceção para fármacos altamente lipofílicos). Nas formulações autoemulsificantes, auxiliam na promoção da miscibilidade e da emulsificação. Glicerídeos mistos de cadeia média apresentam capacidade solvente para fármacos ainda maior do que os de cadeia longa, assim como maior habilidade de promover emulsificação e menor susceptibilidade à oxidação (POUTON; PORTER, 2008).

Óleos (triglicerídeos) modificados ou hidrolisados de cadeia média e longa, com graus variáveis de saturação ou hidrólise, são bastante utilizados, pois formam bons sistemas emulsificantes com um grande número de surfactantes aprovados para administração oral e apresentam maior capacidade de solubilizar os fármacos. Além dessas vantagens, sob o ponto de vista da formulação, esses óleos também apresentam vantagens sob o ponto de vista fisiológico, uma vez que seus produtos de degradação assemelham-se aos produtos finais da digestão intestinal dos óleos naturais (SINGH et al., 2009; GURSOY; BENITA, 2004; GERSHANIK; BENITA, 2000).

Além dos triglicerídeos e dos glicerídeos mistos, há uma grande variedade de materiais oleosos relacionados que são úteis na formulação de SEDDS, como ésteres de propilenoglicol, ésteres formados entre ácidos graxos e alcoóis graxos. Outros excipientes oleosos mais polares, tradicionalmente tratados como surfactantes hidrofóbicos, como Spans 80 e 85 (ésteres graxos de sorbitan, altamente lipofílicos), também são alternativas interessantes para aumentar a capacidade solvente e a dispersibilidade da formulação. Estes compostos são bastante similares, em termos de propriedades físicas, aos glicerídeos mistos e aos ésteres de propilenoglicol, podendo desempenhar o papel de óleo hidrofílico na formulação (POUTON; PORTER, 2008; GERSHANIK; BENITA, 2000).

Na formulação de SEDDS costuma-se utilizar principalmente óleos que contenham ácidos graxos saturados, como os ácidos caprótico, caprílico, láurico e mirístico (SINGH et al., 2009). Na Tabela 1 estão listados alguns dos lipídios mais utilizados na formulação de SEDDS, juntamente com a descrição das suas composições, propriedades (equilíbrio lipofílico-hidrofílico e ponto de fusão) e potenciais funções na formulação (SINGH et al., 2009). A escolha do(s) lipídio(s) adequado(s) para a formulação pode ser feita levando-se em consideração a composição, as funções na formulação, o estado físico e o equilíbrio lipofílico-hidrofílico (HLB) (SINGH et al., 2009).

A Tabela 1 mostra que os lipídios (mono, di ou triglicerídeos e derivados) mais comumente utilizados na formulação de SEDDS apresentam valor de HLB entre 1 e 6. Já os lipídios que são misturas de mono, di e triglicerídeos com ésteres de ácidos graxos de polietilenoglicol (PEG) apresentam valor de HLB entre 3 e 18 (SINGH et al., 2009).

As primeiras formulações autoemulsificantes desenvolvidas utilizavam principalmente triglicerídeos de cadeia média, devido as suas propriedades, como maior fluidez, maior capacidade de solubilização e maior habilidade de promover autoemulsificação (GERSHANIK; BENITA, 2000). No entanto, novos derivados semissintéticos de cadeia média estão progressiva e eficazmente substituindo-os nas formulações de SEDDS (GURSOY; BENITA, 2004).

Esses excipientes lipídicos semissintéticos são geralmente preparados pela combinação química de ácidos graxos ou de glicerídeos saturados de cadeia média oriundos de óleos vegetais naturais (não modificados) com uma ou mais entidades químicas hidrofílicas (HAUSS, 2007). Eles são definidos como compostos anfifílicos com propriedades surfactantes (GURSOY; BENITA, 2004) e também são conhecidos por formarem bons sistemas emulsificantes com surfactantes aprovados para administração oral (SINGH et al., 2009). Eles estão disponíveis como excipientes farmacêuticos para o desenvolvimento de formulações orais (HAUSS, 2007).

Tabela 1: Exemplos de Lipídios Comumente Utilizados em Formulações de SEDDS e suas Propriedades. Adaptado de MULLERTZ et al., 2010; SARPAL; PAWAR; BANSAL, 2010; SINGH et al., 2009; ASH; ASH, 2004; ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009.

Excipiente	Composição química	Nome comercial (Fornecedor)	Ponto de fusão (°C)	HLB	Possível (is) uso(s)	Status Regulatório
Mono-, Di- e Triglicerídeos						
Triacetato de glicerila (triacetina)	Éster trissubstituído do ácido acético (2:0) com glicerol	Captex 500 P (Abitec Co) Triacetic (Sigma-Aldrich)	-78		Solubilizante, veículo	
Tributirato de glicerila	Éster trissubstituído do ácido butírico (4:0) com glicerol	Tributyryn (Sigma-Aldrich)	-75		Solubilizante, veículo	
Mono e dicaprato de glicerila	Ésteres mono e dissubstituídos do ácido capríco (10:0) com glicerol	Capmul MCM C-10 (Abitec Co)	40-41		Solubilizante, emulsificante, coemulsificante	
Tricaprato de glicerila (tricaprina)	Éster trissubstituído do ácido capríco (10:0) com glicerol	Captex 1000 (Abitec Co) Tricaprin (Sigma-Aldrich)	31-32		Solubilizante, veículo	
Mono e dicaprilato de glicerila	Ésteres mono e dissubstituídos do ácido caprílico (8:0) com glicerol	Capmul MCM C-8 (Abitec Co) Inwitor 742 (Sasol)	30-34 20-25	6 3-4	Solubilizante, emulsificante e coemulsificante	
Tricaprilato de glicerila (tricaprilina)	Éster trissubstituído do ácido caprílico (8:0) com glicerol	Captex 8000 (Abitec Co) Neobee 895 (Stepan) Tricaprylin (Sigma-Aldrich)	9-10		Solubilizante, veículo	
Mono e di caprilato/caprato de glicerila	Ésteres mono e dissubstituídos dos ácidos caprílico (8:0) e capríco (10:0) com glicerol	Capmul MCM (Abitec Co) Inwitor 742 (Sasol)	25-30	3-4	Solubilizante, veículo, emulsificante, coemulsificante	GRAS, FDA IIG

Tri caprilato/ caprato de glicerila (triglicerídeos de cadeia média)	Miglyol 810 (Sasol)	Solubilizante, veículo para formulações de cápsulas	1	-5	GRAS, FDA IIG	
	Miglyol 812N (Sasol)					
	Miglyol 812 (Sasol)					
	Neobee (1053) (Stepan)					
	Neobee M5 (Stepan)					
	Captex 300 (Abitec Co)					
	Captex 355 (Abitec Co)					
	Crodamol GTCC (Croda)					
	Labrafac CC (Gattefossé)					
	Labrafac Lipófilo (Gattefossé)					
Ésteres trissubstituídos dos ácidos caprílico (8:0) e cáprico (10:0) com glicerol	Estasan GT8-60 3575 (Uniqema)					
	Estasan GT-65 3577 (Uniqema)					
	Estasan GT8-70 3579 (Uniqema)					
	Ésteres trissubstituídos dos ácidos caprílico (8:0), cáprico (10:0) e láurico (12:0) com glicerol	Captex 350 (Abitec Co)	Líquido		Solubilizante, veículo	
Tri caprilato/ caprato/ linoleato de glicerila	Ésteres trissubstituídos dos ácidos caprílico (8:0), cáprico (10:0) e linoléico (18:2) com glicerol	Líquido		Solubilizante		

Tri caprilato/ caprato/ estearato de glicerila	Ésteres trissubstituídos dos ácidos caprílico (8:0), cáprico (10:0) e esteárico (18:0) com glicerol	Softisan 378 (Sasol)	39-42	Solubilizante
Tri caprilato/ caprato/ succinato de glicerila	Ésteres trissubstituídos dos ácidos caprílico (8:0), cáprico (10:0) e succínico com glicerol	Miglyol 829 (Sasol)	Líquido	Solubilizante
Monolaurato de glicerila	Éster monossustituído de ácido láurico (12:0) com glicerol	Stepan GML (Stepan) Imwitor 312 (Sasol)	56-60	3 - 4 Solubilizante, emulsificante para emulsões A/O
Dilaurato de glicerila	Éster dissustituído de ácido láurico (12:0) com glicerol	Stepan GDL (Stepan)	30	4 Solubilizante, emulsificante
Trilaurato de glicerila (trilaurina)	Éster trissubstituído de ácido láurico (12:0) com glicerol	Dynasan 112 (Sasol) Trilaurin (Sigma-Aldrich)	45-47	Solubilizante, veículo, lubrificante, agente de liberação modificada
Monolinoleato de glicerila	Éster monossustituído do ácido octadecadienóico (18:2) com glicerol	Maisine 35-1 (Gattefossé)	Líquido	3 Solubilizante, veículo para formulações de cápsulas
Trimiristato de glicerila (trimiristina)	Éster trissubstituído do ácido mirístico (14:0) com glicerol	Dynasan 114 (Sasol) Trimysitin (Sigma-Aldrich)	56-57	Solubilizante, veículo, lubrificante, agente de liberação modificada
Monoleato de glicerila	Éster monossustituído do ácido oléico (18:1) com glicerol	Capmul GMO (Abitec Co) Peceol (Gattefossé) Drewmulse GMO (Stepan)	24	3 Emulsificante, solubilizante, agente molhante, veículo para formulações de cápsulas

Mono e Dioléato de glicerila	Ésteres mono e dissubstituídos dos ácidos oléico (18:1) com glicerol	Capmul GMO-50 (Abitec Co) Capmul GMO-K (Abitec Co)	14-19	3-4	Solubilizante, emulsificante	GRAS, EP, USP-NF
Óleo de coco fracionado	Triglicérides de ácidos graxos C8	Viscoleo (DS Industries ApS)		-	Emulsificante, solubilizante	
Glicérides caprílico/cáprico	Mono e Diglicérides de C8 e C10 com traços de triglicérides	Imwitor 988 (Sasol)	Líquido/semissólido	3,8	Agente emulsificante, solubilizante	USP-NF, Ph. Eur, JClC
Excipiente	Composição química	Nome comercial (Fornecedor)	Ponto de fusão (°C)	HLB	Possível (is) uso(s)	Status Regulatório
Misturas de Mono-, Di- e Triglicérides com Ésteres Graxos de Polietilenoglicóis						
Propilenoglicol dicaprilocaprato	Diésteres dos ácidos caprílico (C8:0) e cáprico (C10:0) com glicerol e propilenoglicol	Labrafac PG (Gattefossé)	Líquido	2	Veículo, solubilizante	USFA, JSFA, EP
PEG-4 gliceril caprilato/caprato	Ésteres dos ácidos caprílico (C8:0) e cáprico (C10:0) com glicerol e PEG 200	Labrafac HydroWL 1219 (Gattefossé)	Líquido	5	Veículo, surfactante e solubilizante	
PEG-6 gliceril caprilato/caprato	Ésteres dos ácidos caprílico (C8:0) e cáprico (C10:0) com glicerol e PEG 300	Softigen 767 (Sasol) Acconon CC-6 (Abitec Co)	Líquido	18	Veículo, surfactante solúvel em água, solubilizante, coemulsificante	

PEG-6 gliceril linoleato	Ésteres mono-, di- e trissubstituídos do ácido linoléico com glicerol e mono- e diésteres de PEG 300	Labrafil M 2125 CS (Gattefossé)	Líquido	3-4	Veículo, solubilizante, veículo para cápsulas de gelatina mole, coemulsificante, fase oleosa ou co-surfactante em microemulsões	EP, FDA IIG, USP-NF
PEG-8 gliceril caprilato/caprato	Ésteres mono-, di- e trissubstituídos dos ácidos caprílico (C8:0) e cáprico (C10:0) com glicerol e mono- e diésteres de PEG-400	Labrasol (Gattefossé) Acconon MC-8 (Abitec Co)	Líquido	14	Veículo, solubilizante e surfactante para microemulsões	EP, USP-NF, FDA IIG
PEG-32 gliceril laureato	Ésteres mono-, di- e trissubstituídos dos ácidos caprílico (C8:0) e cáprico (C10:0) com glicerol e mono- e diésteres de PEG-1500, podendo conter PEG e glicerol livres	Gelurice 44/14 (Gattefossé) Acconon C-44 (Abitec Co)	42-48	14	Solubilizante, veículo semissólido de matriz de cápsula, emulsificante para SMEDDS semissólidos	EP, USP-NF, FDA IIG
PEG-35 óleo de rícino (polioxil 35 óleo de rícino, USP/NF)	Mistura de PEG ricinoleato de glicerila (35 mols de óxido de etileno por mol de óleo de rícino) com ésteres graxos de PEG, PEGs livres e glicerol etoxilado	Cremophor EL (BASF) Etocas 35 NF (Croda)	Líquido	12-14	Surfactante não iônico solúvel em água, veículo, solubilizante, emulsificante	USP-NF, FDA IIG

PEG-40 óleo de rícino	PEG ricinoleato de glicerila com 40 mols de óxido de etileno por mol de óleo de rícino	Marlower R-40 (Sasol)	Líquido	13	Veículo, solubilizante e emulsificante	
PEG-40 óleo de rícino hidrogenado	PEG ricinoleato hidrogenado de glicerila com 40 mols de óxido de etileno por mol de óleo de rícino	Cremophor RH-40 (BASF)	16-26	14-16	Solubilizante, surfactante não iônico solúvel em água, emulsificante, agente molhante	EP, USP-NF, FDA IIG
Excipiente	Composição química	Nome comercial (Fornecedor)	Ponto de fusão (°C)	HLB	Possível (is) uso(s)	Status Regulatório
Ésteres Graxos de Poligliceróis						
Oleato de poliglicerol-3	Éster de triglicerol e ácido oléico [18:1(9)]	Caprol 3GO (Abitec Co)	Líquido	6,5	Surfactante, solubilizante, veículo, emulsificante	
Dioleato de poliglicerila-3	Diéster de triglicerol e ácido oléico [18:1(9)]	Plurol oleique CC 497 (Gattefosse)	Líquido	6	Surfactante, solubilizante, veículo, emulsificante, veículo para cápsulas	
Estearato de poliglicerila-3	Éster de triglicerol e ácido esteárico (18:0)	Caprol 3GS (Abitec Co)	Sólido	7	Surfactante, solubilizante, emulsificante	
Di-isoestearato de poliglicerila-3	Diéster de triglicerol e ácido isoesteárico (18:0)	Plurol oleique CC 497 (Gattefosse)	Líquido	6-7	Surfactante, solubilizante, veículo, emulsificante	
Dioleato de poliglicerila-6	Diéster de hexaglicerol e ácido oléico [18:1(9)]	Caprol MPGO (Abitec Co) Plurol Oleique (Gattefosse)	Líquido	10	Surfactante, solubilizante, veículo, emulsificante, lubrificante, inibidor de cristalização	

E471 - European Food Additive; EP - European Pharmacopoeia; FDA IIG - FDA Inactive Ingredient Guide; GRAS - Generally Recognized as Safe; USP-NF - United States Pharmacopoeia - National Formulary; UK - United Kingdom; USFA - United States Food Administration; FCC - Food Chemicals Codex; JSFA - Japanese Standards for Food Additives

5.2.2. Emulsificantes

Os emulsificantes são componentes necessários para as formulações de SEDDS. As moléculas de emulsificantes contêm um grupo polar em uma extremidade, muitas vezes referenciado como “cabeça” polar da molécula, e também uma região apolar, chamada de “cauda” apolar, que possui um volume molecular maior do que a outra região, principalmente quando esta é iônica (LAWRENCE; REES, 2000). São surfactantes e, por terem natureza anfifílica, podem dissolver quantidades relativamente grandes de fármacos hidrofóbicos (SINGH et al., 2009). Diversos compostos com propriedade surfactante podem ser utilizados na formulação de SEDDS (GURSOY; BENITA, 2004). Os dois principais fatores determinantes na escolha dos mesmos são o HLB e a segurança ou toxicidade (SINGH et al., 2009).

Emulsificantes de origem natural são os compostos de primeira escolha no desenvolvimento de SEDDS por serem considerados mais seguros do que os sintéticos. No entanto, os surfactantes de origem natural são raramente utilizados devido à capacidade limitada de autoemulsificação (SINGH et al., 2009, GURSOY; BENITA, 2004, TANG; SUN; HE, 2007). Os galactolipídios são um exemplo de emulsificante de origem natural e já foram utilizados em formulações autoemulsificantes de ciclosporina (TANG; SUN; HE, 2007). Os galactolipídios são lipídios polares não iônicos similares aos fosfolipídios e, assim como estes, possuem boas propriedades emulsificantes. Este emulsificante pode ser encontrado nas membranas dos cloroplastos das plantas verdes e naturalmente faz parte da dieta humana (TANG; SUN; HE, 2007; ODEBERG et al., 2003).

A toxicidade é um fator importante na escolha dos surfactantes, pois todos são potencialmente irritantes ou pouco tolerados, devido a efeitos inespecíficos sobre membranas biológicas. Surfactantes lipofílicos penetram nas membranas biológicas tornando-as mais fluidas, enquanto que surfactantes hidrofílicos têm o potencial de solubilizar os componentes das membranas. Porém, existem diferenças entre os tipos de tensoativos com relação à toxicidade (POUTON; PORTER, 2008).

Geralmente, os surfactantes iônicos são mais tóxicos que os surfactantes não iônicos, sendo que os catiônicos são mais tóxicos do que os aniônicos e os aniônicos são mais tóxicos do que os não iônicos (POUTON; PORTER, 2008). Os surfactantes mais recomendados para a formulação de sistemas autoemulsificantes são os não iônicos, por serem considerados menos tóxicos, menos hemolíticos e menos irritantes às superfícies celulares, além de tenderem a manter o pH próximo ao valor fisiológico (GURSOY; BENITA, 2004; ODEBERG et al., 2003, POUTON; PORTER, 2008; KUMAR; RAJESHWARRAO, 2011).

Tensoativos não iônicos podem ser comparados entre si com relação à toxicidade. Geralmente, surfactantes volumosos, como polissorbatos ou óleos vegetais polietoxilados, são menos tóxicos do que os surfactantes de cadeia simples. Além disso, os que contêm grupos éster em sua estrutura são considerados menos tóxicos do que os que contêm grupos éter, uma vez que o grupo funcional do tipo éter não é passível de digestão (POUTON; PORTER, 2008). Apesar de serem menos tóxicos do que os tensoativos iônicos, os não iônicos podem provocar aumento da fluidez e mudanças reversíveis na permeabilidade intestinal (GURSOY; BENITA, 2004; SINGH et al., 2009; BAILLIE; AL-ASSADI; FLORENCE, 1989).

Exemplos de surfactantes não iônicos bastante utilizados são: glicerídeos poliglicolizados etoxilados, polioxietileno 20 oleato (Tween 80) (GERSHANIK; BENITA, 2000; GURSOY; BENITA, 2004; TANG; SUN; HE, 2007; LAWRENCE; REES, 2000), poli (óxido de etileno) – poli (óxido de propileno) e copolímeros como Pluronic F127 (SINGH et al., 2009).

Outra vantagem do uso de tensoativos não iônicos sob o ponto de vista da formulação é a sua maior resistência aos eletrólitos e a variações no pH. Alguns tensoativos não iônicos, como os n-alquil éteres de poli(óxido de etileno) dispensam o uso de cossolventes, tornando o estudo do comportamento de fases mais simplificado, conforme será discutido mais adiante. No entanto, a biodegradabilidade de alguns surfactantes não iônicos tem gerado preocupação com relação à toxicidade de longo termo,

especialmente quando o uso pretendido da formulação é crônico (LAWRENCE; REES, 2000).

Além de preferencialmente serem não iônicos, os surfactantes utilizados na formulação de SEDDS devem ter valor de HBL relativamente elevado para conferir alta propriedade autoemulsificante à formulação (SINGH et al., 2009). Os surfactantes com essas características promovem a formação imediata de gotículas de óleo em água e/ou o rápido espalhamento da formulação no meio aquoso (SINGH et al., 2009; TANG et al., 2008), evitando a precipitação do fármaco e mantendo o mesmo solubilizado por um longo período no local de absorção, o que é importante para uma absorção efetiva (SINGH et al., 2009; TANG et al., 2008).

A concentração de surfactante necessária para obter uma formulação de SEDDS estável pode variar de 30 a 60% (m/m), uma vez que pode ser necessário dissolver grandes quantidades de fármaco (SINGH et al., 2009; TANG et al., 2008). A concentração a ser utilizada para promover a autoemulsificação deve ser bem determinada, pois grandes concentrações dessas substâncias podem causar irritação no trato gastrointestinal (TANG et al., 2008).

Existe uma relação entre o tamanho da gotícula formada e a concentração do surfactante utilizado (SINGH et al., 2009; TANG et al. 2008). Em geral, o aumento da concentração de surfactante leva à diminuição do tamanho médio das gotículas. Este fenômeno pode ser atribuído à estabilização das gotículas de óleo pela localização das moléculas de surfactante na interface óleo-água (SINGH et al., 2009). As misturas de lipídios com elevadas proporções de surfactantes e cossurfactantes podem levar à formação de sistemas automicroemulsificantes (SMEDDS) (TANG et al. 2008). No entanto, em alguns casos, o aumento da concentração de surfactante pode chegar a níveis críticos e levar ao aumento do tamanho médio das gotículas (SINGH et al., 2009; TANG et al., 2008).

Outros exemplos de surfactantes disponíveis comercialmente e com elevado potencial de utilização em formulações de SEDDS estão na Tabela 2.

A maioria desses compostos apresentam valores de HLB entre 4 e 14 (SINGH et al., 2009).

Tabela 2: Exemplos de Emulsificantes Comumente Empregados na Formulação de SEDDS e seus Valores de HLB. Fonte: Adaptado de MULLERTZ et al., 2010; SARPAL; PAWAR; BANSAL, 2010; SINGH, B. et al., 2009.

Excipiente	HLB	Nome comercial	Fabricante / Fornecedor	Status Regulatório
PEG-4 lauril éter	9,7	Brij-30	Atlas / ICI	
PEG-6 óleo de milho	4	Labrafil M 2125 CS	Gattefosse	EP, USP-NF, FDA IIG
PEG-6 óleo de semente de damasco	4	Labrafil M 1944 CS	Gattefosse	EP, USP-NF, FDA IIG
PEG-8 glicerídeos caprílico/cáprico	14	Labrasol	Gattefosse	EP, USP-NF, FDA IIG
PEG-8 glicerídeos caprílico/cáprico	>10	Labrafac CM 10	Gattefosse	
Copolímeros polioxietileno-polioxipropileno	18-23	Pluronic F 127	BASF	
PEG-8 óleo de milho	6-7	Labrafil WL 2609 BS	Gattefosse	
L-a-fosfatidilcolina	4-9	Lecithin	Alfa Aesar	
PEG-20 monoleato de sorbitana	15	Tween 80	Atlas / ICI	GRAS, EP, USP-NF, FDA IIG
PEG-20 trioleato de sorbitana	11	Tween 85	Atlas / ICI	
PEG-20 monolaurato de sorbitana	17	Tween 20	Atlas / ICI	GRAS, EP, USP-NF, FDA IIG
PEG-20 triestearato de sorbitana	11	Tween 65	Atlas / ICI	
PEG-25 óleo de rícino hidrogenado	11	Simulsol 1292 Cerex	Seppic Auschem SpA	
PEG-25 trioleato	11	Tagat TO	Goldschmidt	
PEG-35 óleo de rícino	12-14	Cremophor-EL Cremophor-ELP	BASF	USP-NF, FDA IIG
PEG-35 óleo de rícino hidrogenado	13	Cremophor RH40	BASF	
PEG-40 óleo de rícino hidrogenado	13	Cremophor RH40	BASF	EP, USP-NF, FDA IIG
Monoleato de sorbitana	4,3	Span 80	Atlas / ICI	
Monoleato de glicerila	3-4	Peceol	Gattefosse	
Óleo de rícino etoxilado	12-15	Emulphor EI-620	Rhodia	
Polímero de metiloxirano com oxirano	12-18	Pluronic L-64	BASF	

E471 - European Food Additive; EP - European Pharmacopoeia; FDA IIG - FDA Inactive Ingredient Guide; GRAS - Generally Recognized as Safe; USP-NF - United States Pharmacopoeia - National Formulary

5.2.3. Cossolventes

Os cossolventes utilizados nas formulações de SEDDS devem ser adequados para administração oral e devem auxiliar na dissolução tanto do surfactante hidrofílico quanto do fármaco na base lipídica (TANG et al., 2008). Esses compostos costumam ser utilizados pois, segundo alguns autores (HUMERSTONE; CHARMAN, 1997; POUTON, 1997; LAWRENCE; REES, 2000; LI et al., 2005), eles auxiliariam na redução da tensão superficial ao estabilizar o filme formado entre as duas fases. Os cossolventes comumente utilizados são etanol, polietilenoglicol (PEG) e propilenoglicol (PG) (SINGH et al., 2009). Esses solventes orgânicos apresentam uma limitação ao uso, que é o risco de evaporarem da formulação e causarem a precipitação do fármaco dentro das cápsulas de gelatina mole ou dura. Assim, procura-se não utilizar cossolventes voláteis, como o álcool, para evitar esse tipo de problema. Porém, nem sempre estas formulações possuem boa capacidade de dissolver o fármaco lipofílico (TANG et al., 2008). O uso nas formulações de cossolventes mais recentemente lançados, como o Transcutol e o Glycofurol, apresenta vantagens frente aos cossolventes tradicionais, como maior estabilidade e menor volatilidade (SINGH et al., 2009). Na Tabela 3 estão listados os cossolventes (coemulsificantes) comumente utilizados nas formulações de SEDDS.

Tabela 3: Exemplos de Coemulsificantes Comumente Utilizados em Formulações de SEDDS e seus Valores de HLB. Adaptado de MULLERTZ et al., 2010; SARPAL; PAWAR; BANSAL, 2010; SINGH et al., 2009.

Excipiente	HLB	Nome comercial	Fabricante / Fornecedor	Status Regulatório
Dioleato de poliglicerila-6	6	Plurol oleique CC 497	Gattefossé	
		Caprol 6G20	Abitec Co	
		Hodag PGO-62	Calgene	
Monoleato de sorbitana	4,3	Span 80	Atlas / ICI	
Monolaurato de propilenoglicol	5	Lauroglycol 90	Gattefossé	USFA, FCC, EFA, JSFA, UFA, USP-NF
Monolaurato de propilenoglicol	4	Lauroglycol FCC	Gattefossé	USFA, FCC, EFA, JSFA, UFA, USP-NF
PEG-60 óleo de rícino hidrogenado	14	HCO-60	Nikko	
Lauril sulfato de sódio	40	SLS	Canadian Alcolac	
Copolímero em bloco de óxido de etileno e óxido de propileno	12-18	Pluronic L44	BASF	
Dietilenoglicol monoetil éter	-	Transcutol P Carbitol	Gattefossé Dow Chemicals	EP, USP-NF, FDA IIG
Caprilato de glicerila	5-6	Capmul MCM-C8	Abitec	
PEG-6 óleo de semente de damasco	4	Labrafil 1944	Gattefossé	
Dimetil isossorbida	-	Arlasolve DMI	Atlas / ICI	
Polímero de metiloxirano com oxirano	12-18	Pluronic L64	BASF	
Glicerídeos caprílico/cáprico	5-6	Akoline MCM	Aarhuskarishamn	
Poloxamer 188	29	Lutrol F68	BASF	

E471 - *European Food Additive*; EP - *European Pharmacopoeia*; FDA IIG - *FDA Inactive Ingredient Guide*; GRAS - *Generally Recognized as Safe*; USP-NF - *United States Pharmacopoeia - National Formulary*; USFA - *United States Food Administration*; FCC - *Food Chemicals Codex*; JSFA - *Japanese Standards for Food Aditives*

5.2.4. Excipientes usados em tipos especiais de SEDDS

5.2.4.1. SEDDS supersaturados

A formulação de SEDDS supersaturados contém quantidades reduzidas de surfactantes e um polímero inibidor de precipitação do fármaco. O inibidor gera e mantém um estado supersaturado metaestável do fármaco *in vivo*. Esse agente inibidor de precipitação é um polímero solúvel em água de diversas origens, como a celulósica (BANSAL et al., 2008). Hidroxipropilmetilcelulose de diversos graus de viscosidade é reconhecida por sua capacidade de inibir a cristalização e manter o estado supersaturado por longos períodos de tempo.

5.2.4.2. *SEDDS carregados positivamente*

Como já explicado anteriormente, SEDDS carregados positivamente são um tipo de sistema autoemulsificante cuja formulação é capaz de proporcionar a formação de gotículas positivamente carregadas. A vantagem de desenvolver formulações deste tipo é que o potencial apical das células absorptivas do intestino, assim como o de outras células do organismo, é negativo (GERSHANIK; BENITA, 2000). Assim, a atração eletrostática entre as gotículas positivas da formulação e a superfície apical dos enterócitos permite que estas liguem-se muito mais às células absorptivas do que as gotículas de uma formulação de SEDDS comum, que possuem carga superficial negativa (GERSHANIK; BENITA, 2000). Essa maior adesão facilita a absorção do fármaco e melhora sua biodisponibilidade.

A carga positiva presente nas gotículas da formulação é gerada por um componente indutor. A oleilamina é o componente lipídico indutor de carga positiva mais utilizado na maioria das formulações de SEDDS positivamente carregados, não só por ser considerada um excipiente seguro (pertence à lista GRAS), como também por ser capaz de induzir um potencial zeta na superfície das gotículas na faixa de 30 a 35 mV. Este potencial proporciona a eficiente formação de um sistema emulsionado estável. Além da oleilamina, alguns estudos também já utilizaram estearilamina e quitosana (SINGH et al., 2009). As gotículas contendo estearilamina possuem um potencial zeta na faixa de 22 a 26 mV enquanto que as gotículas que contêm quitosana possuem potencial na faixa de 20 a 23 mV. O problema desses dois indutores de carga positiva é a concentração de utilização de cada um. A estearilamina só pode ser utilizada até a concentração de 0,5% (m/m) devido à sua citotoxicidade; a quitosana também só pode ser utilizada até 0,5% (m/m), pois em concentrações maiores praticamente não apresenta efeito sobre a carga da gotícula (SINGH et al., 2009).

Além do componente indutor, outros lipídios também são utilizados na formulação. Um dos mais comuns é o oleato de etila. A Tabela 4 mostra alguns

exemplos de formulações de SEDDS positivamente carregados já estudadas e seus componentes (SINGH et al., 2009):

Tabela 4 – Exemplos de Formulações de SEDDS Positivamente Carregados Descritas na Literatura. Adaptado de SINGH et al., 2009.

Fármaco	Óleos/Lipídios utilizados	Surfactantes/ Cosurfactantes utilizados	Indutor de carga positiva
Carvedilol	Lauroglicol	Gelucire 44/14 e Tween 20	Oleilamina
Ciclosporina A	Etil oleato	Tween 80, Dithiotreitol e Etanol	Oleilamina
Corante fluorescente DilC ₁₈	Etil oleato	Polissorbato 80	Oleilamina
Lovastatina	Gelucire 50/13	Cremophor EL	Oleilamina
Progesterona	Etil oleato	Tween 80 e PEG 300	Oleilamina
Vinpocetina (SMEDDS)	Labrafac e ácido oléico	Cremophor EL e Transcutol P	Oleilamina

5.2.4.3. SEDDS sólidos

Os SEDDS sólidos podem ser obtidos por diferentes técnicas, conforme mostrado mais adiante no tópico “formulação e fabricação”. Dependendo da técnica empregada, são usados diferentes tipos de excipientes na composição (BANSAL et al., 2008). Segundo Bansal e colaboradores. (2008), a produção de *pellets* é a forma mais comum de obter SEDDS sólidos; então, muitos dos excipientes citados a seguir estão relacionados à produção de *pellets*.

Muitos pesquisadores utilizam celulose microcristalina para a obtenção de *pellets* através do método de extrusão, devido à sua grande capacidade de reter água e à sua elasticidade, que ajudam no processo de extrusão. Além disso, esse excipiente também influencia na dureza e na esfericidade dos *pellets*. Em alguns casos, também se utiliza lactose com a celulose microcristalina na obtenção de *pellets* não só por extrusão/esferonização, como também por granulação via úmida em granulador de alto cisalhamento (*high-shear*) (BANSAL et al., 2008; YI et al., 2008).

Nos artigos disponíveis sobre a obtenção de *pellets* através do processo de extrusão e esferonização, alguns autores utilizaram misturas de celulose microcristalina com hidroxipropilcelulose pouco substituída (L-HPC) (BANSAL et al., 2008; THO; KLEINEBUDDE; SANDE, 2001). Outros utilizaram celulose

em pó como o agente formador de *pellets* (KUENTZ; LEUENBERGER; KOLB 1999; KLEINEBUDDE, 1993a, b). Os *pellets* obtidos apresentaram maior porosidade e capacidade de liberação do seu conteúdo quando comparados com aqueles feitos com celulose microcristalina. No entanto, a celulose microcristalina é o excipiente mais comumente utilizado para este tipo de processo.

Na técnica de extrusão por fusão (*melt granulation* ou *melt pelletization*), alguns aglutinantes fundíveis que podem ser utilizados são PEG, Gelucire, monoestearato de glicerol e ácido esteárico (JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008; BANSAL et al., 2008).

5.3. Classificação dos Sistemas Lipídicos (Classificação de Pouton)

Pouton (2000) propôs uma classificação dos sistemas de base lipídica. Essa classificação leva em consideração o tipo e a quantidade dos excipientes presentes na formulação. Dependendo das proporções de óleos (lipídios), surfactantes hidrofóbicos, surfactantes hidrofílicos e cossolventes presentes na formulação lipídica, esta pode ser classificada em tipo I, II, IIIA, IIIB ou IV (SINGH et al., 2009; POUTON, 2000). As Tabelas 5 e 6 resumem de forma eficiente as características de cada tipo de formulação.

Tabela 5: Sistema de Classificação das Formulações Lipídicas: Comportamento, Características, Vantagens e Desvantagens. Adaptado de POUTON; PORTER, 2008.

Tipo de formulação	Componentes	Características	Vantagens	Desvantagens
Tipo I	Óleos sem surfactantes (ex.: tri-, di- e monoglicerídeos).	Formulação não dispersível, requer digestão.	Componentes geralmente reconhecidos como seguros (GRAS); Excelente compatibilidade com cápsulas.	Formulação apresenta baixa capacidade solvente, exceto se o fármaco for altamente lipofílico.
Tipo II	Óleos e surfactantes insolúveis em água.	SEDDS se formam sem conter componentes solúveis em água.	Baixa probabilidade de perda da capacidade solvente durante a dispersão.	Dispersão O/A turva (tamanho de partícula 0,25-2µm).
Tipo III	Óleos, surfactantes, cossolventes (Excipientes solúveis e insolúveis em água).	SEDDS/ SMEDDS formados com componentes solúveis em água.	Dispersões límpidas ou praticamente límpidas; Absorção do fármaco sem digestão.	Possível perda da capacidade solvente durante a dispersão; Formulação menos facilmente digerida.
Tipo IV	Surfactantes solúveis em água e cossolventes (sem óleos).	Formulação dispersa para formar uma solução micelar.	Formulação possui boa capacidade solvente para muitos fármacos.	Provável perda da capacidade solvente durante a dispersão; Pode não ser digerível.

Tabela 6: Composição Típica dos Vários Tipos de Formulações Lipídicas. Adaptado de SINGH et al., 2009.

Componentes/ Atributos	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIA	Tipo IIIB	Tipo IV
Triglicerídeos ou glicerídeos mistos	100%	40%-80%	40%-80%	<20%	-
Surfactantes insolúveis em água	-	20%-60%	-	-	0%-20%
Surfactantes solúveis em água	-	-	20%-40%	20%-50%	30%-80%
Cossolventes hidrofílicos	-	-	0%-40%	20%-50%	0%-50%
Tamanho da partícula da dispersão (nm)	Grosseira.	100%-250%	100%-250%	50%-100%	-
Significância da dispersão em meio aquoso	Importância limitada.	Capacidade solvente não é afetada.	Alguma perda da capacidade solvente.	Mudanças significantes de fase e perda potencial da capacidade solvente.	-
Significância da digestibilidade	Requisito crucial.	Não é crucial, mas é provável ocorrer.	Não é crucial, mas pode ser inibida.	Não é requerida e é improvável de ocorrer.	-
Características	Formulação não dispersível, requer digestão.	SEDDS sem componentes solúveis em água.	SEDDS/ SMEDDS com componentes solúveis em água.	SMEDDS com componentes solúveis em água e baixo conteúdo de óleo.	Formulação livre de óleo composta por surfactantes e cossolventes.
Vantagens	Formulação com excipientes geralmente reconhecidos como seguros (GRAS); Formulação simples; Excelente compatibilidade com cápsulas.	Baixa probabilidade de perda da capacidade solvente durante a dispersão.	Dispersão límpida ou praticamente límpida; Absorção do fármaco sem digestão.	Dispersão límpida; Absorção do fármaco sem digestão.	Boa capacidade solvente para muitos fármacos; Formulação dispersa para solução micelar.
Potenciais problemas	Formulação possui baixa capacidade solvente, exceto se o fármaco for altamente lipofílico.	Dispersão turva de óleo em água (O/A).	Possível perda da capacidade solvente durante a dispersão; Formulação menos facilmente digerida.	Provável perda da capacidade solvente durante a dispersão.	Perda da capacidade solvente durante a dispersão; Pode não ser digerível.

As formulações do tipo I são misturas lipídicas sem surfactantes e cossurfactantes (SINGH et al., 2009). Portanto, são veículos altamente lipofílicos e mais adequados para fármacos potentes ou para fármacos de maior lipofilicidade ($\log P > 4$) (POUTON, 2000). As formulações do tipo I são, geralmente, soluções de fármacos em triglicerídeos e/ou glicerídeos mistos e só formam dispersões grosseiras (com maior tamanho de gotícula) no intestino, por causa da ação de enzimas digestivas e dos sais biliares que levam à formação de micelas mistas (POUTON, 2000).

Os sistemas autoemulsificantes podem ser classificados nos tipos II, IIIA e IIIB, dependendo das quantidades dos componentes (POUTON, 2000; POUTON, 2006). As formulações do tipo II são misturas de óleos com surfactantes lipofílicos ($HLB < 12$) formando sistemas capazes de autoemulsificar de forma eficiente, gerando dispersões de dimensões coloidais (POUTON, 2000). A inclusão do surfactante não só aumenta a capacidade solvente da formulação, como também promove a emulsificação em soluções

aquosas em leve agitação. Geralmente, concentrações de surfactante acima de 25% são capazes de promover a autoemulsificação. No entanto, não se deve utilizar concentrações muito elevadas (maiores que 65%, geralmente) nesse tipo de sistema pois, dependendo dos materiais envolvidos, o processo de emulsificação pode ser comprometido pela formação de géis viscosos de cristal líquido na interface da fase oleosa com a fase aquosa (POUTON, 2000).

As formulações do tipo III, além dos óleos e surfactantes hidrofílicos (HLB > 12), podem conter também cossolventes hidrofílicos. Como já visto anteriormente, por definição, os sistemas autoemulsificantes apresentam esses três componentes. Nos sistemas desse tipo, quando são utilizadas concentrações elevadas de surfactante (maiores que 40%) ou misturas de cossolventes com surfactantes, é possível a obtenção de dispersões com gotículas muito pequenas (menores que 100 nm de diâmetro) em condições de leve agitação. Formulações desse tipo possuem boa capacidade solvente para fármacos com log P intermediário ($2 < \log P < 4$). A principal diferença entre as formulações IIIA e IIIB é que as formulações do tipo IIIB contêm maior proporção de componentes hidrofílicos do que a IIIA, conforme pode ser observado na Tabela 6 (POUTON, 2000).

As formulações do tipo IV são uma tendência recente de formulações de base lipídica, pois são extremamente hidrofílicas e não contêm óleos, contêm apenas surfactantes e cossolventes, formando sistemas micelares ao se dispersarem. A vantagem desse tipo de formulação é a boa capacidade solvente para fármacos que são hidrofóbicos, mas não são lipofílicos. Um exemplo desse tipo de formulação é a do fármaco amprenavir (Agenerase[®]) (POUTON, 2006). Em alguns casos, fármacos com elevado log P calculado também puderam ser veiculados neste tipo de formulação, como o fenofibrato (Fenogal[®]) e o tipranavir (Aptivus[®]) (MÜLLERTZ et al., 2010; MU; HOLM; MÜLLERTZ, 2013). No entanto, as elevadas concentrações de agentes tensoativos podem causar irritações locais no trato gastrointestinal, tornando a formulação pouco tolerável, principalmente se a sua finalidade é o uso crônico (POUTON, 2006). As formulações desse tipo também são consideradas como sistemas autoemulsificantes (SINGH et al., 2009, POUTON, 2006).

O sistema de classificação criado por Pouton tem como objetivo ajudar a identificar características críticas de desempenho dos sistemas lipídicos, assim como ajudar a identificar as formulações mais adequadas para determinados fármacos, de acordo com suas propriedades físico-químicas (POUTON, 2006; POUTON; PORTER, 2008). Além disso, segundo Pouton e Porter (2008), essa classificação também poderia proporcionar uma interpretação mais rápida de estudos *in vivo* com essas formulações. Muitos autores planejaram o desempenho e determinaram as concentrações das formulações autoemulsificantes que desenvolveram baseando-se nessa classificação dos sistemas de base lipídica.

5.4. Formulação e fabricação

5.4.1. Formulação, ferramentas e considerações

O processo de autoemulsificação depende da natureza e da proporção dos excipientes da formulação, da concentração do surfactante e da temperatura em que o processo ocorre. Apenas combinações bem específicas de excipientes levam a sistemas autoemulsificantes eficientes (GURSOY; BENITA, 2004). Assim, para a preparação de um veículo autoemulsificante adequado para o fármaco de interesse, é necessário fazer as seguintes avaliações (BANSAL et al., 2008; KOMMURU et al., 2001; PATEL; VAVIA, 2007):

- Avaliação da solubilidade do fármaco em vários potenciais componentes da formulação.
- Avaliação da área em que ocorre o fenômeno da autoemulsificação no diagrama de fases.
- Avaliação da distribuição do tamanho das gotículas da emulsão formada após a autoemulsificação.

A seleção dos excipientes adequados é de grande importância para a formulação de um veículo autoemulsificante eficiente (BANSAL et al., 2008). No item “Composição”, foram explicadas algumas das considerações feitas no momento da escolha dos lipídios, emulsificantes e dos coemulsionantes que devem ser utilizados no desenvolvimento da formulação de sistemas autoemulsificantes. A Tabela 7 apresenta um resumo dos principais fatores levados em consideração na escolha dos excipientes para uma formulação de base lipídica e que também são válidos para formulações autoemulsificantes.

Tabela 7: Fatores que Afetam a Escolha dos Excipientes em Formulações de Base Lipídica. Adaptado de POUTON, PORTER, 2008.

Fatores
Questões regulatórias - irritabilidade, toxicidade, conhecimento e experiência
Capacidade solvente
Miscibilidade
Estado físico na temperatura ambiente (ex.: ponto de fusão)
Capacidade de autodispersão e papel na promoção da autodispersão da formulação
Digestibilidade e destino dos produtos de digestão
Compatibilidade com a cápsula
Pureza, estabilidade química
Custo dos materiais

A toxicidade não é apenas uma preocupação relativa ao princípio ativo. Atualmente, já é reconhecido que excipientes não são substâncias inertes e que, inclusive, podem ser tóxicas em potencial. Interações podem ocorrer entre os excipientes e o ativo ou entre os excipientes e a embalagem, ou ainda entre os excipientes e o meio biológico circundante (CHEN, 2008). Os excipientes utilizados na formulação não devem ser irritantes e não devem apresentar problemas de toxicidade aguda ou crônica (POUTON, 1985).

O FDA publicou a lista de substâncias que são geralmente reconhecidas como seguras (GRAS) e ao longo dos anos mantém outra lista chamada de *Inactive Ingredient Guide* (IIG) para os excipientes que foram aprovados e

incorporados em produtos comercializados. Este guia é útil, na medida em que proporciona uma base de dados de excipientes permitidos com o nível de dosagem máximo pela via de administração ou forma de dosagem para cada excipiente. Ambas as listas, GRAS e IIG, podem ser utilizadas pela indústria como guias no desenvolvimento de novas formulações (CHEN, 2008).

Um importante ponto a ser levado em consideração na escolha dos excipientes é a miscibilidade entre si, para que formem uma mistura líquida monofásica (homogênea) e límpida à temperatura ambiente (KOMMURU et al., 2001). O veículo autoemulsificante deve ter grande capacidade de solubilizar o fármaco para que não ocorra a precipitação do mesmo *in vivo*, durante a diluição da formulação no lúmen intestinal (PATEL; VAVIA, 2007; POUTON, 2000). Assim, os excipientes (lipídios, surfactantes e cossurfactantes) selecionados devem apresentar grande capacidade de solubilizar o fármaco, assegurando a manutenção do mesmo em solução quando ocorrer a dispersão da formulação (PATEL; VAVIA, 2007; KOMMURU et al., 2001; GURSOY; BENITA, 2004; SINGH et al., 2009).

Portanto, um importante critério de seleção dos excipientes é a capacidade de solubilizar o fármaco de interesse. Os excipientes nos quais o fármaco apresenta elevados valores de solubilidade são escolhidos preferencialmente (PATEL; VAVIA, 2007). Além da questão do risco de precipitação, a escolha de componentes com grande capacidade de solubilizar o fármaco também é importante para possibilitar a incorporação de grandes quantidades do mesmo na formulação, o que é especialmente importante quando a dose do ativo é elevada (DATE; NAGARSENKER, 2007; KOMMURU et al., 2001; POUTON, 2000).

A escolha dos surfactantes e cossurfactantes também leva em consideração a eficiência na emulsificação (DATE; NAGARSENKER, 2007). Segundo Pouton (2000), o uso de surfactantes lipofílicos com HLB menor que 12 em uma formulação lipídica pode não só aumentar a sua capacidade solvente, como também promover a autoemulsificação em meio aquoso após fraca agitação, resultando em dispersões coloidais (POUTON, 2000). No entanto, o surfactante lipofílico escolhido deve ter hidrofiliabilidade suficiente para

dissolver-se e formar micelas no meio aquoso; se não, ficará como uma fase dispersa junta ou separada dos componentes oleosos (POUTON, 2000).

Por outro lado, Kommuru e colaboradores (2001) afirmam que surfactantes lipofílicos com HLB menor que 10 são capazes de promover alguma emulsificação dos componentes lipídicos de uma formulação, mas as emulsões resultantes são normalmente bem grosseiras (em termos de tamanho das gotículas formadas) e pouco úteis. Já surfactantes hidrofílicos com valor de HLB maior que 10 são melhores em proporcionar emulsões com gotículas menores (mais finas) e mais uniformes, que são mais propensas a saírem rapidamente do estômago. Porém, Kommuru e colaboradores (2001) ressaltam que, na maioria dos casos, é a mistura correta de surfactantes de HLB alto e baixo que leva à formação de emulsões (microemulsões) estáveis após a exposição à água.

Pouton (2000) também afirma que o uso de surfactantes hidrofílicos com HLB elevado ($HLB > 12$) em formulações lipídicas pode gerar sistemas autoemulsificantes que formam dispersões bem finas em condições de leve agitação (POUTON, 2000). Ainda segundo este mesmo autor e também Li e colaboradores (2005), essas dispersões finas podem ser formadas apenas com o uso de grandes quantidades de surfactante (40% m/m, por exemplo) ou podem também ser obtidas através do uso de surfactantes e cossolventes solúveis em água.

Os cossolventes adequados aumentam a espontaneidade da emulsificação (DATE; NAGARSENKER, 2007; BANSAL et al., 2008) e também a capacidade dos surfactantes de formarem micro e nanoemulsões (POUTON, 2000; DATE; NAGARSENKER, 2007; BANSAL et al., 2008), pois ajudam a diminuir a tensão interfacial entre água e o óleo e tornam a película interfacial formada pelas moléculas de surfactante mais flexível, suficiente para a formação de micro e nanoemulsões (KOMMURU et al., 2001; BANSAL et al., 2008; LI et al., 2005). Quando a formulação apresenta apenas um surfactante e não apresenta cossurfactantes, uma película rígida de surfactante é formada ao redor dos lipídios da formulação e micro ou nanoemulsões são formadas apenas em uma determinada faixa de concentração do surfactante. No entanto,

quando cossolventes são usados, emulsões finas podem ser formadas em uma faixa maior de concentração (BANSAL et al., 2008).

De acordo com Pouton (2000), as formulações que apresentam componentes solúveis em água (surfactantes e cossolventes hidrofílicos) podem ser referidas como sistemas automicroemulsificantes, devido à claridade ótica que pode ser alcançada com esses sistemas. O uso de surfactantes hidrofílicos e de cossolventes solúveis em água também aumenta a capacidade solvente da formulação para fármacos com log P intermediário ($2 < \log P < 4$).

O problema de utilizar excipientes solúveis em água, como alguns tipos de cossolventes alcoólicos de baixa massa molar, é que estes tendem a sair da fase oleosa e a dissolverem-se na fase aquosa durante a dispersão (LI et al., 2005; POUTON 2000; HUMBERSTONE; CHARMAN; 1997). O resultado dessa separação pode ser um comportamento de fases alterado, a separação das fases e ainda a perda da capacidade solvente da formulação que, como consequência, aumenta o risco de precipitação parcial do fármaco no momento da dispersão (LI et al., 2005). A extensão da precipitação depende das características físico-químicas do fármaco e também de quão hidrofílica é a formulação (POUTON, 2000).

Além da seleção dos excipientes, a determinação das proporções destes na mistura também é importante, pois nem todas as combinações proporcionam a formação de um veículo autoemulsificante adequado (BANSAL et al., 2008; KOMMURU et al., 2001; ABDALLA; KLEIN; MADER, 2008). As características do fármaco e a dose a ser incorporada são parâmetros críticos no momento do desenvolvimento de uma formulação de SEDDS. O uso de misturas de lipídios de diferentes polaridades e de misturas de emulsificantes possibilita otimizar este tipo de formulação para um determinado fármaco (ABDALLA; KLEIN; MADER, 2008).

A identificação das concentrações ideais de cada excipiente, através da identificação da região autoemulsificante é feita pela construção de diagramas de fase ternários ou pseudoternários (KOMMURU et al., 2001). Esses

diagramas permitem a identificação de regiões autoemulsificantes e/ou a identificação de outros tipos de dispersões (GURSOY; BENITA, 2004).

Um diagrama ternário de fases é uma representação gráfica do comportamento de fase de um sistema de três componentes em função da proporção destes (SINGH et al., 2009), isto é, ele permite visualizar como uma mistura comporta-se de acordo com a variação da concentração de cada um dos três componentes (LAWRENCE; REES, 2000). O diagrama pode ser montado manualmente ou através de *softwares*, como PCP Disso 3.0 ou Tri Plot 1.4 (SINGH et al., 2009). Nesse diagrama, cada vértice representa 100% de um determinado componente, normalmente óleo, água e surfactante (BANSAL et al., 2008; LAWRENCE; REES, 2000).

Os sistemas autoemulsificantes podem conter mais do que três componentes em sua formulação, como, por exemplo, um cossolvente e um fármaco; assim, são construídos diagramas de fases pseudoternários para o estudo do comportamento de fase (BANSAL et al., 2008; LAWRENCE; REES, 2000). Nestes diagramas, as concentrações de três dos componentes são variadas enquanto as dos outros são mantidas constantes (GURSOY; BENITA, 2004). Um dos vértices pode representar uma mistura de proporção fixa de dois componentes, como surfactante/cossurfactante, óleo/surfactante (lipofílico, baixo HLB) ou óleo/fármaco, em proporções fixas (BANSAL et al., 2008; CONSTANTINIDES, 1995; LAWRENCE; REES, 2000).

A formulação de SMEDDS e de sistemas autonanoemulsificantes (SNEDDS) geralmente envolve de três a cinco componentes: a fase oleosa, um surfactante, um cossurfactante, o fármaco e outros componentes (BANSAL et al., 2008; CONSTANTINIDES, 1995) Assim, estes sistemas podem ser mais bem descritos por diagramas pseudoternários de fases (CONSTANTINIDES, 1995).

De acordo com Bansal e colaboradores (2008) e Lawrence e Rees (2000), a construção de diagramas ternários de fases consome bastante tempo. Para a construção de diagramas de fase ternários, é preparada uma série de misturas com concentrações variáveis de óleo, surfactante e cossurfactante (KOMMURU et al., 2001). Cada uma dessas misturas é então

testada para a propriedade que se deseja investigar. Por exemplo, Kommuru e colaboradores (2001) testaram quais misturas eram capazes de emulsificarem-se espontaneamente (em condições de leve agitação), após entrarem em contato com a água. A avaliação da capacidade emulsificante foi feita visualmente. As misturas que apresentavam essa capacidade foram marcadas no diagrama ternário de fases, identificando-se, no final, a região em que ocorreu a autoemulsificação (KOMMURU et al., 2001).

Date e Nagarsenker (2007) também prepararam diversas misturas ternárias variando a concentração do óleo, do surfactante e do cossurfactante. Cada mistura foi avaliada para a formação de nanoemulsões após a diluição da mesma em água. A avaliação do tamanho das gotículas formadas foi feita através de espectroscopia de correlação de fótons e o resultado foi a identificação da região em que ocorreu a formação espontânea de nanoemulsões (DATE; NAGARSENKER, 2007).

No entanto, o método mais empregado para a construção de diagramas ternários ou pseudoternários de fases é o de titulação aquosa (SINGH et al., 2009; BANSAL et al., 2008; PATEL; VAVIA, 2007; LAWRENCE; REES, 2000). Calor e sonicação são frequentemente utilizados para acelerar o processo, principalmente quando os sistemas contém surfactantes não iônicos (LAWRENCE; REES, 2000).

Neste método, é preparada uma série de misturas binárias ou pseudobinárias transparentes e homogêneas de lipídio com surfactante ou de lipídio com uma mistura binária de surfactante/cossurfactante de proporções definidas (SINGH et al., 2009; PATEL; VAVIA, 2007; LAWRENCE; REES, 2000). Então, adiciona-se um terceiro componente a estas misturas: a água, que é adicionada gota-a-gota, como se fosse uma titulação (LAWRENCE; REES, 2000).

As misturas tituladas com água são observadas visualmente quanto a claridade e fluidez, a cada adição (SINGH et al., 2009; LAWRENCE; REES, 2000). As concentrações de água em que ocorre a transição de turbidez à transparência e de transparência à turbidez são utilizadas para delimitar a região em que a microemulsão é formada (PATEL; VAVIA, 2007). Após a

identificação da região de microemulsão no diagrama de fases, é possível escolher a formulação da microemulsão com as proporções desejadas de cada componente (SINGH et al., 2009).

Ao montar o diagrama de fases, é possível avaliar visualmente as diferentes fases que uma determinada mistura pode apresentar dependendo de sua composição (BANSAL et al., 2008; LAWRENCE; REES, 2000). É importante ressaltar que, dentro de todas as combinações possíveis dos componentes, nem todas produzem micro ou nanoemulsões e, em alguns casos, a extensão da região de formação de micro ou nanoemulsões pode ser bem limitada (BANSAL et al., 2008; SINGH et al., 2009). As outras formas de organização da mistura estão representadas em diagramas de fases nas Figuras 3 e 4 (BANSAL et al., 2008; CONSTANTINIDES, 1995).

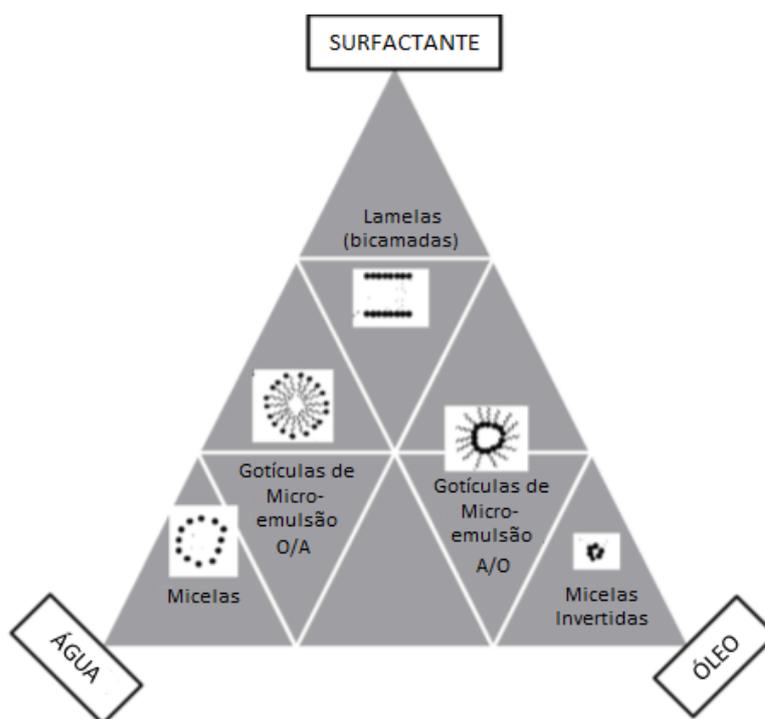


Figura 3: Diagrama ternário de fases hipotético de um sistema óleo/surfactante/água e suas várias possíveis regiões. Adaptado de BANSAL et al., 2008.

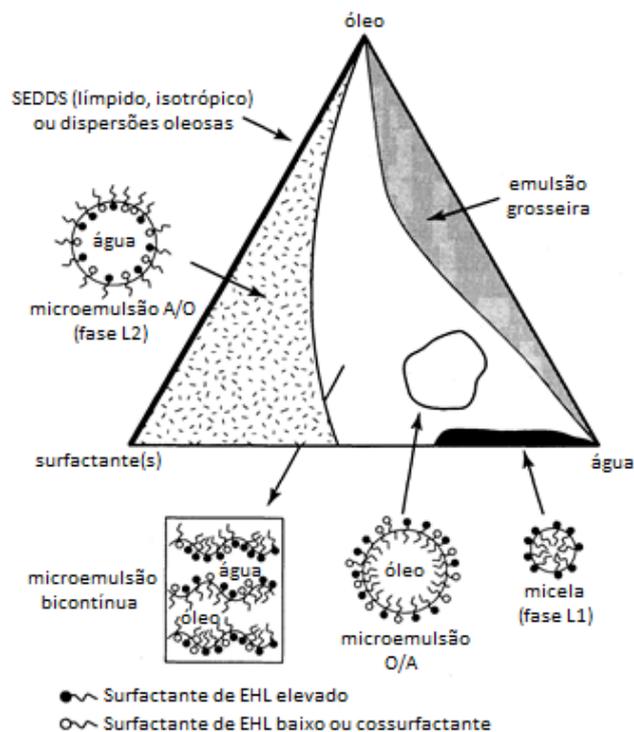


Figura 4: Diagrama pseudoternário hipotético que mostra as possíveis fases formadas em um sistema composto por óleo/surfactante/água. Adaptado de CONSTANTINIDES, 1995.

Quando surfactantes são diluídos em água, eles têm a capacidade de organizar-se em diferentes estruturas, como micelas, monocamadas, bicamadas, fases hexagonais ou cúbicas (SCHREIER; MALHEIROS; PAULA, 2000). A separação espacial entre as unidades polar e apolar, a forma molecular e o HLB determinam a tendência do surfactante a formar determinada estrutura (SCHREIER; MALHEIROS; PAULA, 2000). Quando os surfactantes são incorporados em misturas imiscíveis de óleo e água, suas moléculas passam a localizar-se na interface, o que é termodinamicamente favorável (LAWRENCE; REES, 2000). Dessa mistura, também podem ser formadas estruturas em escala macro ou microscópica que estão representadas nas Figuras 3, 4 e 5 (LAWRENCE; REES, 2000). Podem ser formadas micelas convencionais, micelas invertidas, micelas em bastonete, fases hexagonais, fases hexagonais invertidas, fases lamelares, microemulsões O/A ou A/O, microemulsões bicontínuas e emulsões grosseiras (CONSTANTINIDES, 1995; LAWRENCE; REES, 2000). No entanto, as

estruturas mais prováveis de serem formadas estão representadas na Figura 6 (LAWRENCE; REES, 2000). Na ausência de água, as misturas de óleos e surfactantes geram soluções límpidas e isotrópicas (SEDDS) ou dispersões lipídicas, dependendo da natureza e da proporção dos óleos e surfactantes (CONSTANTINIDES, 1995)

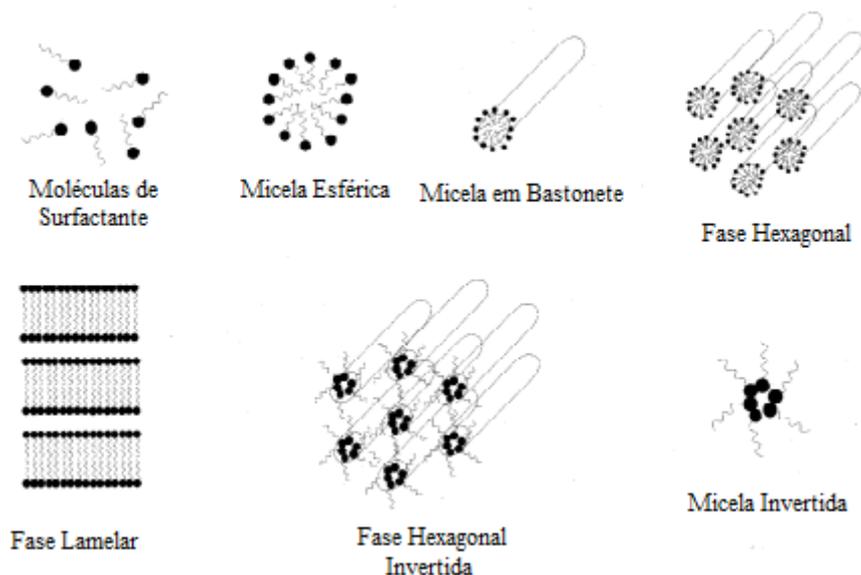


Figura 5: Representação esquemática das estruturas mais encontradas em misturas de água, óleo e surfactantes. Adaptado de LAWRENCE; REES, 2000.

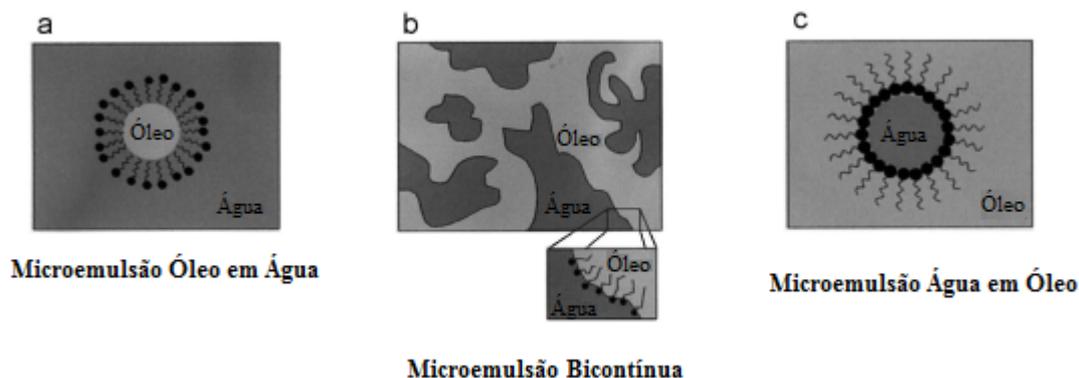


Figura 6: Representação esquemática das microestruturas mais encontradas. Adaptado de LAWRENCE; REES, 2000.

A construção de diagramas ternários de fase não só permite a previsão das fases que serão formadas quando se mistura os SEDDS com a água (SINGH et al., 2009), como também permite a comparação entre diferentes óleos, surfactantes e a sinergia destes com os cossolventes escolhidos (SINGH

et al., 2009), permitindo a escolha da mistura que forma uma maior região autoemulsificante ou microemulsificante (PATEL; VAVIA, 2007; DATE; NAGARSENKER, 2007).

No desenvolvimento de formulações autoemulsificantes de um fármaco, é importante avaliar como este pode afetar o processo de autoemulsificação. Na maioria dos casos, o fármaco interfere no processo, provocando alteração das proporções ótimas de óleo/surfactante (GURSOY; BENITA, 2004; LAWRENCE; REES, 2000). A eficiência do sistema autoemulsificante pode ser alterada, pois o fármaco pode formar complexos com alguns dos componentes da mistura, causando o travamento do movimento de cargas através do sistema, ou pode penetrar na monocamada interfacial de surfactante (GURSOY; BENITA, 2004).

Além de afetarem o comportamento de fase de sistemas autoemulsificantes (DATE; NAGARSENKER, 2007), os fármacos também podem interferir na formação e na estabilidade de microemulsões, alterando os limites da região de formação de microemulsão, principalmente se apresentar propriedades surfactantes. Para a determinação do efeito da adição do fármaco na região de microemulsão, diagramas de fase também devem ser construídos na presença do fármaco de interesse (PATEL; VAVIA, 2007; CONSTANTINIDES, 1995).

De acordo com Lawrence e Rees (2000), apesar de uma grande quantidade de fármacos terem propriedades surfactantes, muitos estudos não levaram em consideração este efeito no estudo de comportamento de fases. Na Figura 7, a seguir, há a representação de como o fármaco poderia afetar o comportamento de fases em um esquema representando agregados de fosfolipídios revertidos (LAWRENCE; REES, 2000).

Na primeira parte da Figura 7, as moléculas de fosfolipídio miristato de isopropila formam micelas elipsoides reversas na ausência de fármaco e de água. A adição de água provoca a transformação desses agregados em micelas tipo bastonetes e posteriormente em bicamadas lamelares de fosfolipídios, também chamadas de cristais líquidos. Já na segunda parte da Figura 7, adiciona-se o fármaco fenoprofeno como ácido livre e também como

sal de sódio. Este fármaco possui propriedades surfactantes e quando adicionado a esses agregados, ele modifica a forma dos mesmos: as micelas tipo bastonetes se tornam mais esféricas quando se adiciona a forma ácida do fármaco, mas se tornam ainda mais compridas quando se adiciona a forma salina (LAWRENCE; REES, 2000).

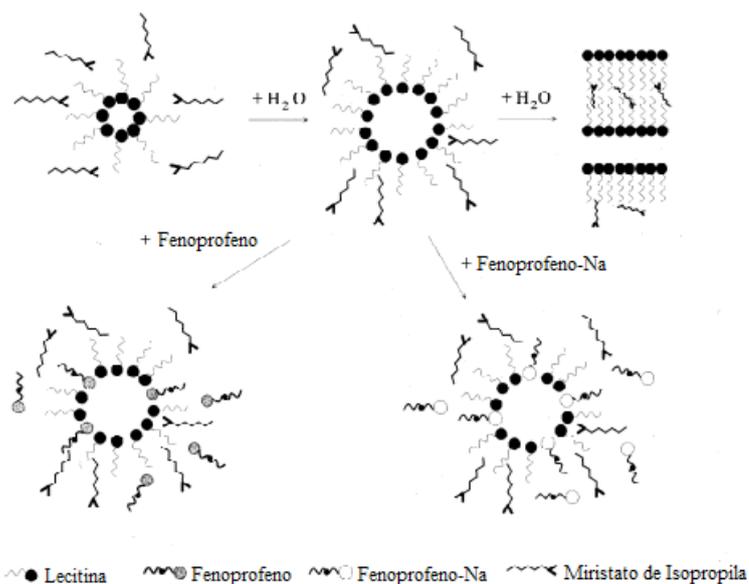


Figura7: Efeito do fármaco fenoprefeno no comportamento de fases. Adaptado de LAWRENCE; REES, 2000.

A interferência do fármaco no processo de autoemulsificação pode resultar numa mudança na distribuição de tamanho das gotículas que pode variar em função da concentração do fármaco. As formulações mais complexas que resultam em emulsões com menores tamanhos de gotícula de óleo são mais sensíveis a alterações de composição provocadas pela adição do fármaco (GURSOY; BENITA, 2004; GERSHANIK; BENITA, 2000).

A avaliação da distribuição do tamanho das gotículas formadas após a autoemulsificação é importante, pois segundo alguns autores, o tamanho das gotículas representa a qualidade da emulsão formada e é um fator crucial no desempenho da autoemulsificação, pois determina a taxa e a extensão da liberação do fármaco, assim como sua absorção (KOMMURU et al., 2001; GURSOY; BENITA, 2004). Adicionalmente, para Gursoy e Benita (2004) e Pouton (1985), a determinação da distribuição do tamanho de gotícula, assim

como a determinação da taxa de emulsificação, pode ser utilizada para estimar a eficiência da autoemulsificação.

Tarr e Yalkowsky (1989) demonstraram o aumento da taxa de absorção intestinal da ciclosporina através da redução do tamanho da gotícula da emulsão formada. Uma das explicações sugeridas para esse fenômeno é o aumento da área superficial para partição do fármaco, isto é, se o fármaco é liberado mais facilmente da formulação, a absorção pode tornar-se mais rápida e completa (KOMMURU et al., 2001; POUTON, 2000).

No entanto, de acordo com Abdalla, Klein e Mader (2008), a significância do tamanho de gotícula na performance *in vivo* da formulação ainda não está clara. Abdalla, Klein e Mader (2008) e Pouton (2006) concordam que o papel do tamanho da gotícula é menos importante do que se acredita, pois a digestão ocorre imediatamente após a dispersão deixo o estômago e, nesse estágio, o tamanho da gotícula não teria ou teria pouco efeito.

5.4.2. Produção de SEDDS

As formulações autoemulsificantes tradicionais são líquidas pois muitos excipientes da composição não são sólidos em temperatura ambiente (TANG et al., 2008). A metodologia usual para a preparação das mesmas está apresentada na Figura 8 e consiste na dissolução do fármaco nos óleos selecionados, formando uma solução lipídica. Então, adiciona-se a esta solução surfactantes e cossurfactantes formando-se uma mistura isotrópica autoemulsificante. A diluição dessa mistura em água forma dispersões lípidas, como micro e nanoemulsões (SINGH et al., 2009; TANG; SUN; HE, 2007).

Excipientes sólidos à temperatura ambiente devem ser fundidos em temperatura adequada antes de serem misturados aos outros componentes (CONSTANTINIDES, 1995). Formulações que utilizam glicerídeos de cadeia longa podem precisar de aquecimento de 40-60°C durante a preparação para reduzir a viscosidade e facilitar a mistura dos componentes. A preparação da formulação em temperatura ambiente é preferível, principalmente quando o fármaco a ser veiculado é termolábil (CONSTANTINIDES, 1995).

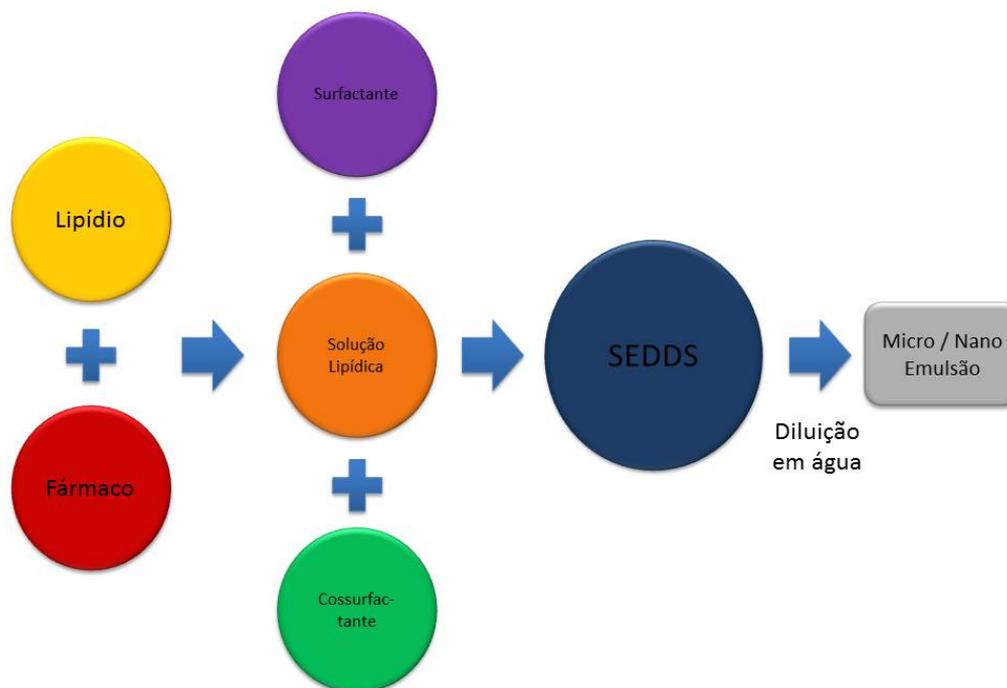


Figura 8: Fluxograma da metodologia usual de preparação de sistemas autoemulsificantes e a possível formação de micro e nanoemulsões após diluição em água. Adaptada de SINGH et al., 2008.

Segundo Gursoy e Benita (2004), SEDDS são formulações de fácil produção e, por serem soluções límpidas e isotrópicas (CONSTANTINIDES, 1995), podem ser preparadas em equipamentos industriais básicos destinados ao preparo de soluções, como tanques de mistura de aço inoxidável polido equipados com mecanismo de agitação e camisas para aquecimento ou arrefecimento do conteúdo (LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001).

A mistura autoemulsificante líquida pronta pode, então, ser envasada e administrada diretamente por via oral, como uma forma farmacêutica líquida, incorporada em cápsulas moles, ou pode ser administrada como uma forma farmacêutica sólida através do preenchimento de cápsulas de gelatina dura seladas ou através da transformação em partículas sólidas. O uso de cápsulas é a forma mais convencional de administração oral de SEDDS (SINGH et al., 2009; BANSAL et al., 2008; GURSOY; BENITA, 2004; JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008, TANG et al., 2008).

As formulações líquidas apresentam algumas desvantagens em relação às formulações sólidas, como: menor estabilidade, menor portabilidade, menor capacidade de incorporação de fármaco, menos opções de formas farmacêuticas, risco de precipitação irreversível do fármaco ou de excipientes e ainda pode ocorrer irritação gastrointestinal induzida pela grande quantidade de surfactantes presentes na formulação (TANG et al., 2008; SINGH et al., 2009).

A administração de SEDDS em cápsulas apresenta vantagens, como a simplicidade de produção, a adequação para fármacos potentes de baixa dose e o potencial para incorporação de grande quantidade de fármaco (até 50% m/m) (TANG et al., 2008; JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008). Além disso, as cápsulas facilitam a administração da formulação, o que pode ajudar a aumentar a adesão do paciente ao tratamento (BANSAL et al., 2008; TANG et al., 2008)

No entanto, o enchimento de cápsulas com líquidos apresenta algumas desvantagens, como a possibilidade de vazamento dos componentes da formulação para fora da cápsula, interação da formulação com a cápsula, menor estabilidade e necessidade de equipamentos especiais ou de fazer adaptações em máquinas de enchimento convencionais para possibilitar o encapsulamento da formulação, o que aumenta os custos de produção (BANSAL et al., 2008; SINGH et al., 2009; DE LUCCA et al., 2005, COLE; CADÉ; BENAMEUR, 2008).

Antes de decidir se a formulação será encapsulada ou não, algumas questões devem ser levadas em consideração:

- Os excipientes da formulação e o invólucro da cápsula devem ser compatíveis (TANG et al., 2008; JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008);
- Alguns tipos de excipientes utilizados na formulação de SEDDS podem evaporar através das cápsulas, como alguns cossolventes. A evaporação destes pode causar a precipitação do fármaco dentro da cápsula. Assim, deve-se identificar a presença deste tipo de excipiente na formulação e avaliar a possibilidade de não o utilizar ou de substituí-

lo por outro excipiente de mesma função, mas que não apresente este problema (GURSOY; BENITA, 2004, CONSTANTINIDES, 1995; BANSAL et al., 2008).

- O volume da dose da formulação a ser encapsulada deve ser compatível com os tamanhos de cápsula existentes no mercado destinados ao uso humano. Assim, deve-se selecionar o veículo autoemulsificante em que o fármaco apresente máxima solubilidade para que o volume de dose a ser encapsulada resulte em uma cápsula de tamanho adequado (CONSTANTINIDES, 1995).
- A higroscopicidade dos componentes da formulação deve ser avaliada, pois estes podem causar ressecamento da gelatina da cápsula (CONSTANTINIDES, 1995).
- Alguns fármacos podem migrar para dentro do invólucro da cápsula, sendo necessária esta avaliação (CONSTANTINIDES, 1995).

Todos esses aspectos devem ser investigados durante o desenvolvimento do produto. Nos estudos de pré-formulação, deve-se avaliar também o perfil de solubilidade do fármaco a ser encapsulado no veículo autoemulsificante em função da temperatura e da umidade, pois estas informações são úteis no desenho de uma formulação que proporcione boa solubilização do fármaco e boa estabilidade física (CONSTANTINIDES, 1995).

Os medicamentos disponíveis no mercado que utilizam veículos autoemulsificantes mostram que a tecnologia de sistemas autoemulsificantes é viável em termos de produção em larga escala: Sandimmune[®], NeoOral[®], Fortovase[®], entre outros mostrados na Tabela 8. Nesta tabela também são apresentadas algumas informações acerca desses medicamentos, como a classificação da formulação segundo a Classificação de Pouton.

Em seu trabalho, Müllertz e colaboradores (2010) fizeram a classificação de diversos medicamentos com veículos de base lipídica de acordo com o sistema proposto por Pouton (2006) levando em consideração apenas o tipo dos excipientes em cada formulação e não suas quantidades. Entre esses medicamentos, havia alguns com veículo autoemulsificante que tiveram suas

classificações reproduzidas na Tabela 8. Os medicamentos autoemulsificantes que não constavam no trabalho de Müllertz e colaboradores (2010) receberam a indicação “Classificação não disponível”. Outros, porém, receberam a indicação de “Não classificável”, pois, de acordo com os autores do trabalho, nem todas as formulações disponíveis no mercado conseguem ser enquadradas neste sistema.

Para tentar identificar em qual tipo de formulação autoemulsificante esses medicamentos se encaixariam (sistema autoemulsificante ou automicro/nanoemulsificante), informações sobre eles foram pesquisadas na literatura científica e também nos *sites* das empresas fabricantes. Apesar de não informar qual o tamanho das gotículas formadas após a dispersão, o fabricante do medicamento Panimun bioral[®] informa que o produto é um sistema automicroemulsificante, conforme é mostrado na coluna “Classificação de Pouton”, entre parênteses (PANACEA BIOTEC LIMITED).

Conforme veremos no item “Discussão”, os limites para classificação de uma formulação como automicroemulsificante ou autonanoemulsificante são ainda bastante discutidos, por isso, adotou-se a classificação genérica dada por Gibaud e Attivi (2012) e Alany et al. (2009), que classificaram os medicamentos Neoral[®], Gengraf[®], Fortovase[®] e Norvir[®] de forma genérica como “SMEDDS” justamente devido a esta confusão de terminologias. Em relação ao medicamento Sandimmune[®], diversos autores tipificaram a formulação como autoemulsificante, mas que forma sistemas grosseiros após a diluição (KAWABATA et al., 2011; POUTON, 2000; ABDALLA; MÄDER, 2007; GURSOY; BENITA, 2004). Os medicamentos da Tabela 8 que não apresentam esta classificação entre parênteses não tiveram a informação sobre o tipo de formulação autoemulsificante encontrada.

Na Tabela 8 ainda é possível observar a data da publicação do registro de cada medicamento nas agências / instituições de vigilância sanitária estadunidense (*Food and Drug Administration* – FDA), europeia (European Medicines Agency - EMA) e brasileira (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA). Essas informações foram obtidas nos *sites* das próprias instituições. Alguns medicamentos não possuíam registro em nenhuma dessas

três agências, como o Panimun Bioral[®], Fenogal[®] e o Infree[®]. Em relação a estes medicamentos foi possível apurar as seguintes informações:

- De acordo com a empresa fabricante do Panimun Bioral[®], este medicamento é comercializado no mercado indiano (PANACEA BIOTEC LIMITED);
- De acordo com Strickley (2007), o medicamento Fenogal[®] estava disponível no mercado britânico e o medicamento Infree[®] no mercado japonês. Através de busca no site da agência reguladora britânica (MHRA – *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) foi possível obter a data de publicação do registro do medicamento Fenogal[®].

De acordo com a Tabela 8, a maior parte dos medicamentos que obtiveram registro a partir de 1999 são do tipo IV da classificação de Pouton, confirmando a afirmativa deste autor de que as formulações do tipo IV são uma tendência recente de formulações de base lipídica (POUTON, 2006). É interessante também observar que, apesar da formulação do medicamento Fortovase[®] ser considerada como autoemulsificante por diversos autores (KAWABATA et al., 2011; HONG et al., 2006; PORTER et al., 2008; PORTER; CHARMAN, 2001; CHAKRABORTY et al., 2009; KOHLI et al., 2010; GURSOY; BENITA, 2004; SINGH et al., 2009; BANSAL et al., 2008) e ainda Gibaud e Attivi (2012) e Alany et al. (2009) classificarem a formulação do medicamento Fortovase[®] como SMEDDS, Müllertz e colaboradores (2010) classificaram a formulação deste medicamento como tipo I, classe que a princípio não se esperaria propriedades autoemulsificantes.

Tabela 8: Medicamentos Disponibilizados no Mercado cuja Formulação é Autoemulsificante (SEDDS), Ano de Registro e Classificação de Acordo com o Sistema de Classificação de Pouton, Adaptado de SINGH et al., 2009; WADHWA; NAIR; KUMRIA, 2011; KOHLI et al., 2010; CHAKRABORTY et al., 2009; GURSOY; BENITA 2004; KAWABATA et al., 2011; STRICKLEY, 2007; KATZUNG, 2013; KUMAKURA et al., 1990; EISAI; .

Nome Comercial (Empresa)	Fármaco (Indicação)	Solubilidade em água	Apresentação	Excipientes	Classificação da Formulação - Pouton	Data de Registro	Armazenagem
Neoral® (Novartis)	Ciclosporina A (Imunossupressor)	0,00953mg/ml	Cápsula de Gelatina Mole (10, 25, 50, 100 mg)	Di- α -tocopherol; mono-, di- e triglicérides de óleo de milho; Polioxil-40 óleo de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40), etanol, glicerol e propilenoglicol.	III (SMEDDS)	FDA - 14 Jul 1995 EMA - Sem registro ANVISA - 17 Jul 1998	Temperatura Ambiente
Sandimmune® (Novartis)	Ciclosporina A (Imunossupressor)		Solução Oral (100 mg/ml)	Di- α -tocopherol; mono-, di- e triglicérides de óleo de milho; PEG-40 óleo de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40), etanol, glicerol e propilenoglicol.			
Sandimmune® (Novartis)	Ciclosporina A (Imunossupressor)		Cápsula de Gelatina Mole (10, 25, 50, 100 mg)	Óleo de milho, PEG-6 óleo de milho (Labrafil M 2125 CS), etanol, glicerol.	Não classificável (SEDDS - Sistema emulsionante grosseiro)	FDA - 02 Mar 1990 (Cápsula) 14 Nov 1983 (Solução)	Temperatura Ambiente
Geogra® (Abbott)	Ciclosporina A (Imunossupressor)		Solução oral (100 mg/ml)	Óleo de oliva, PEG-6 óleo de semente de damasco (Labrafil M 1944 CS), etanol.		EMA - Sem registro ANVISA - Sem registro	
Geogra® (Abbott)	Ciclosporina A (Imunossupressor)		Cápsula de Gelatina Mole (25, 100 mg)	PEG-35 óleo de ricino (Cremophor EL), polissorbat 80, etanol, propilenoglicol.	IV (SMEDDS)	FDA - 12 Maio 2000	Temperatura Ambiente
Neoral® (Novartis)	Ciclosporina A (Imunossupressor)		Cápsula de Gelatina Mole (100 mg)	Triglicérides caprílico/ capríco (Labrafac), di- α -tocopherol, caprílico de glicerita, PEG-8 glicérides caprílico/ capríco (Labrasol), PEG-35 óleo de ricino (Cremophore EL)		EMA - Sem registro ANVISA - Sem registro	
Panimun biora® (Panacea Biotec)	Ciclosporina A (Imunossupressor)		Cápsula de Gelatina Mole (25, 50, 100 mg)	Propilenoglicol, óleos de ricino hidrogenados, polioxietileno (Cremophor RH 40), PEG-6 óleo de semente de damasco (Labrafil M1944)	Classificação não disponível (SMEDDS)	FDA - Sem registro EMA - Sem registro ANVISA - Sem registro	Temperatura Ambiente
Kaletra® (Abbott)	Lopinavir e Ritonavir (Anti-HIV)	Lopinavir (0,00192 mg/ml) Ritonavir (0,00126 mg/ml)	Cápsula de Gelatina Mole Lopinavir (133,3 mg) e Ritonavir (33,3 mg) Solução Oral Lopinavir (80 mg/ml) e Ritonavir (20 mg/ml)	Ácido oléico, PEG-35 óleo de ricino (Cremophor EL) PEG-40 óleo de ricino hidrogenado (Cremophor RH 40), óleo de hortelã	Não classificável	FDA - 15 Set 2000 EMA - 20 Mar 2001 ANVISA - 10 Set 2000	2-8°C ou temperatura ambiente por < 2 meses

Norvir® (Abbott)	Ritonavir (Anti-HIV)	0,00126 mg/ml	Cápsula de Gelatina Mole (100 mg)	Ácido oléico, PEG-35 óleo de ricino (Cremophor EL)	Não classificável (SMEDDS)	FDA - 29 Jun 1999 EMA - 29 Nov 1999 ANVISA - 29 Jun 2001	2°C-8°C ou temperatura ambiente por < 2 meses
Fortovase® (Roche)	Saquinavir (Anti-HIV)	0,00247 mg/ml	Cápsula de Gelatina Mole (200 mg)	Mono e diglicérides de cadeia média, dl- α -tocoferol	I (SMEDDS)	FDA - 07 Nov 1997 EMA - 20 Ago 1998 ANVISA - 09 Abr 2001	2°C-8°C ou temperatura ambiente por < 2 meses
Aptivus® / Elodius® (Boehringer Ingelheim)	Tipranavir (Anti-HIV)	0,000207 mg/ml	Cápsula de Gelatina Mole (200 mg)	Polioxil 35 óleo de ricino (Cremophor EL), mono e diglicérides de cadeia média, etanol, propilenoglicol	III	FDA - 22 Jun 2005 EMA - 25 Out 2005 ANVISA - 20 Abr 2009	2°C-8°C antes de abrir o frasco, temperatura ambiente por < 60 dias
Agenerase® (GSK)	Amprenavir (Anti-HIV)	0,0491 mg/ml	Cápsula de Gelatina Mole	TPGS* (12%), PEG 400 (17%), Propilenoglicol (55%), Cloreto de sódio	IV	FDA - 15 Abr 1999 EMA - 20 Out 2000 ANVISA - 09 Nov 2004	Temperatura Ambiente
Fenogal® (Genus)	Fenofibrato (Anti-hiperlipoproteí- nemias)	0,000707 mg/ml	Cápsula de Gelatina Dura (200 mg)	PEG-32 gliceril laurato (Gelucire 44/14)	IV	FDA - Sem registro EMA - Sem registro ANVISA - Sem registro	Temperatura Ambiente
Lipirex® (Sanofi-Aventis)	Fenofibrato (Anti-hiperlipoprotei- nemias)		Cápsula de Gelatina Dura	PEG-32 gliceril laurato (Gelucire 44/14), PEG 20000	Classificação não disponível	MHRA - 20 Maio 2002 FDA - Sem registro EMA - Sem registro ANVISA - Sem registro	Temperatura Ambiente
Solufen® (Sanofi-Aventis)	Ibuprofeno (Anti-inflamatório)	0,0684 mg/ml	Cápsula de Gelatina Dura	PEG-32 gliceril laurato (Gelucire 44/14)	Classificação não disponível	FDA - Sem registro EMA - Sem registro ANVISA - Sem registro	Temperatura Ambiente

Infree® (Eisai Co.)	Indometacina (Anti-inflamatório)	0,00240 mg/ml	Cápsula de Gelatina Mole (200 mg)	PEG-60 óleo de ricino hidrogenado (Cremophor RH 60), óleo hidrogenado, monoleato de glicerila	IV	FDA - Sem registro EMA - Sem registro ANVISA - Sem registro	Temperatura Ambiente
Targretin® (Ligand)	Bexaroteno (Antineoplásico)	0,0000002606 mg/ml	Cápsula de Gelatina Mole (75 mg)	PEG-400, polissorbato 20, povidona e BHA.	IV	FDA - 29 Dez 1999 EMA - 29 Mar 2001 ANVISA - 18 Maio 2009	Temperatura Ambiente
Vesanoïd® (Roche)	Tretinoína (Leucemia promielocítica aguda)	0,0001263 mg/ml	Cápsula de Gelatina Mole (10 mg)	Cera de abelha, flocos de óleo de soja hidrogenado, óleos vegetais hidrogenados, óleo de soja, BHA, EDTA	Não classificável	FDA - 22 Nov 1995 EMA - Sem registro ANVISA - 17 Jul 2002	Temperatura Ambiente
Accutane® (Roche)	Isotretinoína (Acne severa)	0,00477 mg/ml	Cápsula de Gelatina Mole (10, 20, 40 mg)	Cera de abelha, BHA, EDTA, flocos de óleo de soja hidrogenado, óleos vegetais hidrogenados, óleo de soja	Não classificável	FDA - 07 Maio 1982 EMA - Sem registro ANVISA - 15 Out 1992	Temperatura Ambiente

* TPGS = D-alfa tocoferil polietilenoglicol 1000 succinato

5.4.3 Produção de SEDDS sólidos

As formulações autoemulsificantes podem ser líquidas, semissólidas ou sólidas. Segundo Tang e colaboradores (2008), SEDDS sólidos são formas farmacêuticas sólidas com capacidade autoemulsificante, o que inclui, mas não se limita a cápsulas de gelatina dura ou mole preenchidas com formulações autoemulsificantes líquidas ou semissólidas (TANG et al., 2008).

As formulações autoemulsificantes sólidas são desenvolvidas levando-se em consideração esses problemas e elas combinam as vantagens das formulações autoemulsificantes (aumento da solubilidade e da biodisponibilidade do fármaco) com as vantagens das formas farmacêuticas sólidas (maior estabilidade, maior reprodutibilidade, controle de processo mais conveniente e outras) (TANG et al., 2008; BANSAL et al., 2008).

O preparo de SEDDS sólidos também pode ser feito pela transformação de formulações líquidas ou semissólidas na temperatura ambiente em partículas sólidas através de diferentes técnicas de solidificação (TANG et al., 2008; BANSAL et al., 2008; SINGH et al., 2009, JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008). Algumas dessas técnicas são: adsorção a carreadores sólidos, *spray-drying*, extrusão por fusão, tecnologia de nanopartículas e outras (TANG et al., 2008; JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008).

As partículas obtidas a partir dessas técnicas podem ser pós, grânulos, *pellets* e até nanopartículas autoemulsificantes. Estas são geralmente processadas posteriormente em outras formas farmacêuticas sólidas autoemulsificantes, como comprimidos, ou podem ser colocadas diretamente dentro de cápsulas (gerando cápsulas autoemulsificantes) ou dentro de sachês (TANG et al., 2008; JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008).

SEDDS sólidos podem ser *pellets*, comprimidos, supositórios, implantes, microesferas/nanopartículas, dispersões sólidas, emulsões secas e cápsulas autoemulsificantes. SEDDS sólidos podem apresentar propriedades modificadas, por exemplo, *pellets* e comprimidos autoemulsificantes podem ser desenvolvidos de modo a apresentarem liberação prolongada ou controlada do fármaco (TANG et al., 2008).

Emulsões secas são pós em que a emulsificação ocorre espontaneamente *in vivo* ao serem expostos a soluções aquosas. Esta forma de SEDDS pode ser útil para a preparação posterior de cápsulas ou de comprimidos e são obtidas normalmente por rotaevaporação, liofilização ou *spray drying* de emulsões O/A contendo um carreador sólido na fase aquosa. (TANG et al., 2008).

Dispersões sólidas são produtos sólidos constituídos por pelo menos dois componentes diferentes, geralmente uma matriz hidrofílica e um fármaco hidrofóbico. A matriz pode ser cristalina ou amorfa e o fármaco é disperso molecularmente nas partículas amorfas ou cristalinas da matriz (DHIRENDRA et al., 2009).

As avaliações de SEDDS sólidos são uma soma das utilizadas para SEDDS e para formas farmacêuticas sólidas, como os critérios de seleção dos excipientes, a especificidade e a caracterização. Um exemplo disso são os *pellets* autoemulsificantes que precisam ser avaliados não só quanto à autoemulsificação, mas também quanto à friabilidade, rugosidade superficial etc. (TANG et al., 2008).

5.4.3.1. Enchimento de cápsulas com formulações autoemulsificantes líquidas ou semissólidas

Entre os tipos de SEDDS sólidos destinados à administração por via oral estão as cápsulas autoemulsificantes. Estas são cápsulas preenchidas com formulação autoemulsificante que pode estar na forma líquida, semissólida ou sólida (TANG et al., 2008). O enchimento de cápsulas com formulações autoemulsificantes líquidas ou semissólidas é uma forma simples de obter SEDDS sólidos para administração por via oral. Além disso, as cápsulas também podem ser preenchidas com os materiais sólidos autoemulsificantes obtidos a partir das outras técnicas de solidificação (TANG et al., 2008).

O processo de enchimento de cápsulas com formulações líquidas apresenta duas etapas: (a) enchimento das cápsulas com a formulação e (b) selagem do corpo e da tampa da cápsula por aplicação de uma fita de gelatina ou por micro *spray* (sistema LEMS[®]) (TANG et al., 2008; JANNIN;

MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008; DE LUCCA et al., 2005; COLE; CADÉ; BENAMEUR, 2008). Exemplos de medicamentos disponíveis no mercado de formulações líquidas veiculadas em cápsulas de gelatina dura são: Solufen[®], Fenogal[®] e Gengraf[®] (COLE; CADÉ; BENAMEUR, 2008). Já o processo de enchimento com formulações semissólidas apresenta quatro etapas: (a) aquecimento do veículo semissólido até pelo menos 20 °C acima do ponto de fusão; (b) incorporação dos princípios ativos, com agitação, na mistura fundida; (c) enchimento das cápsulas com a mistura ainda fundida e (d) resfriamento até temperatura ambiente (TANG et al., 2008; JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008). De acordo com Cole, Cadé e Benameur (2008), alguns pesquisadores já desenvolveram formulações semissólidas de base lipídica contendo fármacos como nifedipina e piroxicam que foram encapsuladas obtendo bons resultados.

A formulação semissólida deve ser mantida aquecida em um reservatório durante o encapsulamento para que permaneça fundida durante todo processo. A temperatura de enchimento das cápsulas é um dos parâmetros chave do processo; e deve estar pelo menos 2 °C acima da temperatura em que a viscosidade aparente da mistura fármaco-excipientes aumenta significativamente durante o resfriamento (temperatura obtida através de estudos de termorreologia). As temperaturas máximas de enchimento são de 70 °C para cápsulas de gelatina dura e de 40 °C para cápsulas de gelatina mole (JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008).

Após o enchimento, as cápsulas contendo formulações semissólidas devem ser deixadas a arrefecer durante pelo menos 24 horas em temperatura ambiente para permitir a solidificação completa dos componentes (JANNIN; MUSAKHANIAN; MARCHAUD, 2008).

5.4.3.2. *Spray drying*

Nessa técnica, prepara-se uma formulação misturando lipídios, surfactantes, fármaco e carreadores sólidos. Essa mistura é solubilizada e então atomizada em uma aspersão (*spray*) de gotículas. As gotículas são introduzidas numa câmara onde a fase volátil (por exemplo, água contida em

uma emulsão) evapora formando partículas secas em condições controladas de temperatura e fluxo de ar (TANG et al., 2008).

O atomizador, a temperatura, o padrão de fluxo de ar mais adequado e o desenho da câmara de secagem são selecionados de acordo com as características de secagem do produto e de acordo com a especificação de pó (TANG et al., 2008).

5.4.3.3. *Adsorção a carreadores sólidos*

Pós com boas propriedades de fluxo podem ser obtidos a partir de formulações autoemulsificantes líquidas pela adsorção a carreadores sólidos. O processo de adsorção é simples e envolve apenas a adição da formulação líquida aos carreadores, misturando-os em um misturador adequado. O pó resultante pode ser utilizado diretamente no enchimento de cápsulas ou pode ser misturado a outros excipientes para a produção de comprimidos (TANG et al., 2008). Uma vantagem dessa técnica é a boa uniformidade do conteúdo, além disso, níveis elevados de formulação podem ser adsorvidos (até 70%) em carreadores adequados (TANG et al., 2008).

Os carreadores sólidos podem ser substâncias inorgânicas microporosas, substâncias inorgânicas adsorventes coloidais de grande área superficial, polímeros de ligações cruzadas ou nanopartículas adsorventes. Polímeros com ligações cruzadas criam um ambiente favorável à manutenção do fármaco em solução e também à redução da velocidade de precipitação. Exemplos desses materiais são: sílica, silicatos, trissilicato de magnésio, hidróxido de magnésio, talco, crospovidona, carboximetilcellulose de sódio com ligações cruzadas e polimetilmetacrilato com ligações cruzadas. Exemplos de nanopartículas adsorventes são: dióxido de silício poroso (como Sylysia 550), nanotubos de carbono, fulerenos e carvão (TANG et al., 2008).

5.4.3.4. *Granulação por fusão (melt granulation)*

Nesse processo, a aglomeração de pós é conseguida através da adição de um aglutinante que funde ou amolece em temperaturas relativamente

baixas. Esse tipo de granulação apresenta diversas vantagens quando comparado com a granulação por via úmida tradicional, por ser uma operação de etapa única, isto é, não há etapas de adição de líquido e de secagem. Além disso, é também uma boa alternativa para evitar o uso de solventes (TANG et al., 2008). Os principais parâmetros que controlam o processo de granulação são a velocidade da pá (*impeller*), o tempo de mistura, o tamanho da partícula do aglutinante e a viscosidade do aglutinante (TANG et al., 2008).

Uma grande variedade de lipídios sólidos e semissólidos está disponível, sendo que estes lipídios podem ser utilizados como aglutinantes fundíveis. Um exemplo é o Gelucire, uma família de veículos derivados de misturas de mono, di e triglicerídeos e ésteres de polietinoglicóis de ácidos graxos. O Gelucire é capaz de aumentar ainda mais a taxa de dissolução em comparação com o PEG. Outros excipientes de base lipídica, avaliados para granulação por fusão para criar sistemas autoemulsificantes sólidos, incluem a lecitina, glicerídeos parciais ou polissorbatos (TANG et al., 2008).

O processo de granulação por fusão é normalmente utilizado para adsorver sistemas autoemulsificantes (lipídios, surfactantes e fármacos) em carreadores sólidos neutros, como sílica e alumino metassilicato de magnésio (TANG et al., 2008).

5.4.3.5. Extrusão por fusão (*Melt extrusion*) / *extrusion spheronization*

Esse processo é livre de solvente e permite a incorporação de grande quantidade de fármaco (60%), assim como permite a uniformidade de conteúdo (TANG et al., 2008). A extrusão é um procedimento de conversão de uma matéria-prima com propriedades plásticas em um produto de forma e densidade uniforme, ao forçá-la através de uma matriz em condições controladas de temperatura, fluxo de produto e pressão. O tamanho da abertura do extrusor determina o tamanho aproximado dos esferoides resultantes (TANG et al., 2008).

O processo de extrusão-esferonização é comumente utilizado na indústria farmacêutica para obter esferoides de tamanho uniforme que são conhecidos por *pellets* (TANG et al., 2008). Esse processo engloba as

seguintes etapas: mistura a seco dos ingredientes ativos e excipientes até a obtenção de um pó homogêneo; molhamento da mistura com um aglutinante, formando uma massa úmida; extrusão da massa em um extrusor, formando um produto em forma de “espaguete”; esferonização do produto em esferoides de tamanho uniforme; secagem; peneiração para atingir a distribuição de tamanho desejada e revestimento, sendo esta última etapa opcional (TANG et al., 2008).

Nas massas úmidas contendo sistemas autoemulsificantes, a quantidade relativa do sistema autoemulsificante e da água tem efeito significativo na força de extrusão, na dispersão de tamanho, no tempo de desintegração e na rugosidade superficial dos *pellets* (TANG et al., 2008). Estudos sugerem que a quantidade máxima de sistema autoemulsificante que pode ser solidificado por extrusão-esferonização é de 42% do peso seco do *pellet* (TANG et al., 2008). Geralmente, quanto maior a quantidade de água, maior é o tempo de desintegração (TANG et al., 2008).

As propriedades reológicas das massas úmidas podem ser medidas por um capilar de extrusão (TANG et al., 2008). Massas úmidas contendo sistemas autoemulsificantes com uma grande variedade de características reológicas podem ser processadas, mas apenas um parâmetro reológico não pode ser usado para fornecer uma caracterização completa da qualidade do processamento por extrusão-esferonização (TANG et al., 2008).

5.5. Caracterização dos Sistemas Autoemulsificantes

As formulações de SEDDS podem ser avaliadas e caracterizadas através de diversas técnicas. A forma primária de avaliar o processo de autoemulsificação é através da observação visual. Outros métodos de avaliação estão descritos abaixo (KOHLI et al., 2010; SINGH et al., 2009).

5.5.1. Avaliação de diagrama de equilíbrio de fases

A autoemulsificação é um processo dinâmico que envolve fenômenos interfaciais. Apesar disso, informações sobre este processo podem ser obtidas através de estudos de comportamento de fases em equilíbrio, pois parece

haver uma correlação entre a eficiência de emulsificação, a região de maior solubilização na água, a região de inversão de fase e a formação de uma fase de dispersão lamelar líquida cristalina na incorporação adicional de água. Como já explicado anteriormente, esses estudos são realizados através da construção de diagramas ternários de fase e esses diagramas permitem a comparação de diferentes surfactantes e sua sinergia com o co-solvente (KOHLI et al., 2010; SINGH et al., 2009).

5.5.2. Turbidimetria

A medição da turbidez é utilizada na determinação do equilíbrio rápido alcançado pela dispersão e também na determinação da reprodutibilidade deste processo, identificando a eficiência da autoemulsificação. As medições são feitas em turbidímetros, como o Hach e o Orbeco-Helle. Esses aparelhos são conectados a um dissolutor e a densidade ótica da formulação é medida a cada 15 segundos para a determinação da claridade da micro ou nanoemulsão formada, assim como para a determinação do tempo de emulsificação tempo necessário para a formulação emulsificar completamente. A turbidez também pode ser avaliada por caracterização espectroscópica em 400 nm da absorvância de uma dispersão aquosa adequadamente diluída (KOHLI et al., 2010; SINGH et al., 2009).

5.5.3. Determinação do tamanho de gotícula

O tamanho da gotícula é um fator crucial no desempenho da autoemulsificação, pois determina a taxa e a extensão da liberação do fármaco, assim como a estabilidade da emulsão. Entre as principais técnicas utilizadas para a determinação do tamanho das gotículas da emulsão estão a espectroscopia de correlação de fótons e as técnicas de microscopia (KOHLI et al., 2010).

5.5.4. Medição do potencial zeta

A carga das gotículas de óleo de sistemas autoemulsificante é outra propriedade que deve ser avaliada (SINGH et al., 2009). O potencial zeta pode ser definido como a diferença de potencial elétrico entre a interface formada pelo líquido que acompanha uma partícula durante o seu movimento e o líquido independente (HIRATSUKA; SANTILLI; PULCINELLI, 1995). Este potencial pode ser usado para prever e controlar a estabilidade de suspensões e de emulsões coloidais. Em módulo, um valor de potencial zeta relativamente alto é importante para uma boa estabilidade físico-química de emulsões ou suspensões coloidais, pois grandes forças repulsivas tendem a evitar a agregação em função das colisões ocasionais de partículas adjacentes (SCHAFFAZICK et al., 2003).

Equipamentos estão disponíveis para medidas combinadas da carga das gotículas (potencial zeta), tamanho da gotícula e massa molar do sistema particulado, como Zetasizer Nano ZS (Malvern), Photal ELSZ zeta potential & particle size analyzer (Otsuka Electronics Co. Ltd.), ELS-8000 zeta potential analyzer, Zeta Potential/Particle Sizer Nicomp 380 ZLS, Zetasizer 3000 (Malvern Instruments), *Zeta Meter System* (3.0, Zeta Meter Inc.) (WANG et al., 2009; SHANMUGAM et al., 2011, BALAKRISHNAN et al., 2009, WEI et al., 2012, KHOO et al. 1998, ATEF; BELMONTE, 2008). O potencial zeta é medido utilizando a técnica de espalhamento de luz eletroforético, que mede a velocidade de uma partícula ou gotícula em suspensão quando um campo elétrico é aplicado.

Em SEDDS convencionais, a carga sobre as gotas de óleo é negativa, devido à presença dos ácidos graxos livres (KOHLI et al., 2010). No entanto, a presença de lipídios catiônicos em uma formulação, como a oleilamina, resulta em gotículas com cargas positivas (SINGH et al., 2009).

5.5.5. Microscopia Eletrônica

A microscopia eletrônica é uma ferramenta muito importante para a tecnologia farmacêutica moderna (KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013).

Diferentes técnicas de microscopia eletrônica, como a microscopia eletrônica de varredura (MEV), de transmissão (MET), criogênica (*cryo EM*) e analítica, permitem a caracterização direta de complexos sistemas de liberação de fármacos e também de substâncias como adjuvantes, fármacos e possíveis impurezas (KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013).

Existem dois tipos principais de microscópios eletrônicos: o microscópio eletrônico de varredura e o microscópio eletrônico de transmissão (KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013). A microscopia eletrônica direta ou de transmissão caracteriza-se pelo fato da imagem da amostra ser formada simultaneamente à passagem do feixe de elétrons através dela (GALLETI, 2003). O microscópio de transmissão é bastante empregado no estudo de materiais biológicos, pois permite a definição de imagens intracelulares (GALLETI, 2003). Já na microscopia eletrônica de varredura, um feixe estreito de elétrons é usado para varrer a amostra. A imagem é construída em sequência, à medida que a amostra é varrida pelo feixe de elétrons (GALLETI, 2003; SINGH et al., 2009). O microscópio de varredura permite a observação de características morfológicas (topográficas) da amostra através de imagens tridimensionais, permitindo inclusive a observação de superfícies rugosas (DEDAVID; GOMES; MACHADO, 2007), além da determinação da composição e de outras características, como condutividade elétrica (SINGH et al., 2009).

Em todos os tipos convencionais de microscópios eletrônicos, as amostras são observadas em temperatura ambiente e sob alto vácuo, pois as moléculas de gás podem espalhar os elétrons e interferir na análise (KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013). Devido a estas condições, apenas sistemas farmacêuticos sólidos como pós e nanopartículas podem ser visualizados com acurácia satisfatória (KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013). Sistemas farmacêuticos hidratados, como emulsões, microemulsões ou lipossomas podem ser bastante afetados durante a análise, devido à destruição da sua morfologia original na câmara de vácuo (KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013).

Conforme o explicado acima, as emulsões resultantes da dispersão dos SEDDS também podem ser destruídas na câmara de vácuo. Isto, somado à possibilidade de formação de artefatos, tornaria a técnica de microscopia

eletrônica inadequada para a análise desses sistemas, se abordagens diferenciadas para a visualização desses sistemas não tivessem sido elaboradas (KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013; SINGH et al., 2009; KOHLI et al., 2010). Artefatos são danos na amostra causado pela técnica de preparação e podem ser facilmente confundidos com a microestrutura da amostra (AYACHE et al., 2010). Os artefatos podem ser formados por ação mecânica, química, iônica ou física na etapa de preparação da amostra ou durante a visualização pelo efeito do feixe de elétrons (AYACHE et al., 2010).

Análises bem-sucedidas podem ser obtidas através de métodos de preparação usando criogenia em combinação com microscopia eletrônica criogênica (KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013). Na microscopia eletrônica criogênica, a amostra é estudada em temperaturas criogênicas, equivalentes à do nitrogênio líquido (SINGH et al., 2009) , e então pode ser observada em um microscópio eletrônico de varredura ou de transmissão (KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013). Esta técnica permite a observação de amostras que ainda não foram coradas ou fixadas, mostrando-as em seu ambiente original e muito próximo ao seu estado natural (SINGH et al., 2009; KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013). Além disso, evita-se o surgimento de artefatos que normalmente ocorrem na análise microscópica em temperatura ambiente (KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013).

A microscopia eletrônica utilizando a técnica de criofatura (*freeze-fracture*) tem sido usada para o estudo das características superficiais de sistemas autoemulsificantes (SINGH et al., 2009; KOHLI et al., 2010; LAWRENCE; REES, 2012). Esta técnica consiste no congelamento da amostra à temperatura do nitrogênio líquido que então é fraturada (KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013) e é bastante útil para a investigação de estruturas lipídicas por o local da fratura ocorrer dentro das zonas hidrofóbicas (MEYER; RICHTER, 2001; KLANG; VALENTA; MATSKO, 2013).

5.5.6. Dispersibilidade da formulação

O teste de dispersibilidade é realizado para avaliar a capacidade da formulação SEDDS em se dispersar em emulsão e para categorizá-la de

acordo com o tamanho das gotículas. A avaliação da eficiência da autoemulsificação de micro e nanoemulsões pode ser realizada através de um dissolutor com aparato USP tipo 2, como descrito a seguir para o teste de tempo de emulsificação. Normalmente, 1 mL da formulação é adicionada a 500 mL de água a 37 ° C, com rotação das pás de 50 rpm, proporcionando uma agitação suave (SINGH et al., 2009). O desempenho *in vitro* da formulação é avaliado visualmente a partir da dispersão formada, utilizando um sistema de classificação adequado. No trabalho de Singh e colaboradores (2009), o sistema de classificação utilizado baseia-se na formação de microemulsão (O/A ou A/O), microemulsão gel, emulsão, ou emulgel. A dispersão é classificada como: microemulsão, quando forma uma mistura transparente; microemulsão gel, quando forma um gel transparente; emulsão, quando apresenta um aspecto leitoso; e emulgel, quando forma um gel de aspecto leitoso (SINGH et al., 2009).

5.5.7. Tempo de emulsificação

O tempo de emulsificação é o tempo necessário para um pré-concentrado formar uma mistura homogênea após a diluição (LI et al., 2005). Na avaliação da eficiência de emulsificação de formulações autoemulsificantes contendo Tween 85 e triglicerídeos de cadeia média, Pouton (1997) utilizou uma pá rotativa para promover a emulsificação das formulações em um nefelômetro, o que permitiu a estimativa do tempo necessário para a emulsificação. Nefelômetro é o equipamento utilizado para análise nefelométrica, método analítico que mede a luz dispersa (no ângulo de 90° em relação ao feixe incidente de um feixe que atravessa uma amostra contendo partículas em suspensão (BEVAN; LLOYD, 2000; HARRIS, 2005; ENCICLOPÉDIA BRITÂNICA, 2013). Quando a emulsificação terminou, amostras foram retiradas para determinação do tamanho das gotículas por espectroscopia de correlação de fótons. (KOHLI et al., 2010; POUTON, 1997). No entanto, o tempo de emulsificação também poderia ser avaliado visualmente pelo método relatado por Bachynsky et al. (1997) (BALAKRISHNAN et al., 2009). De acordo com Pouton (1997), a taxa de

emulsificação é um fator importante para a avaliação da eficiência da emulsificação; por isso, as formulações autoemulsificantes devem dispersar de forma rápida e completa (BALAKRISHNAN et al., 2009).

5.5.8. Tempo de liquefação

O objetivo desse teste *in vitro* é estimar o tempo requerido para SEDDS sólidos fundirem ou derreterem *in vivo*, na ausência de agitação e em meio simulando as condições do trato gastrointestinal. A forma farmacêutica é coberta por um filme transparente de polietileno e presa ao bulbo de um termômetro por um fio. O conjunto termômetro mais os comprimidos presos a ele é colocado em um balão de fundo redondo contendo 250 mL de fluido gástrico simulado sem pepsina mantido a 37 ± 1 °C. O tempo necessário para liquefação é observado (KOHLI et al., 2010; SINGH et al., 2009).

5.6. Aumento na Biodisponibilidade

Além de aumentarem a solubilidade dos fármacos pouco solúveis em água, os sistemas autoemulsificantes também aumentam a biodisponibilidade dos fármacos por outros mecanismos, como, por exemplo, evitando o efeito de primeira passagem hepática, inibição do efluxo mediado pela glicoproteína P e promovendo resistência ao metabolismo mediado pelas enzimas da família do citocromo P450 localizadas no intestino e no fígado (SINGH et al., 2009).

De todos os constituintes da formulação de SEDDS, o que tem efeito mais importante sobre a biodisponibilidade dos fármacos são os lipídios. Os lipídios exercem seus efeitos através de diversos mecanismos complexos que levam a alterações nas propriedades biofarmacêuticas do fármaco. Os lipídios são responsáveis por aumentar a taxa de dissolução e a solubilidade dos fármacos no meio intestinal, assim como por promover o transporte dos fármacos lipofílicos através do sistema linfático, pois, como discutido a seguir, o tamanho da cadeia dos lipídios pode influenciar a rota de transporte dos fármacos lipofílicos, evitando assim o metabolismo de primeira passagem hepático. Além disso, os fármacos “encapsulados” dentro das gotículas de

lipídios ficam protegidos da degradação química e enzimática promovida pelo meio digestivo do trato gastrointestinal (SINGH et al., 2009; GURSOY; BENITA, 2004; DATE; NAGARSENKER, 2007).

O modo como o fármaco atinge a circulação sistêmica depende da natureza dos lipídios utilizados na formulação dos SEDDS. Para os fármacos serem absorvidos através da circulação linfática, os lipídios utilizados na formulação devem ser capazes de estimular a formação de lipoproteínas (TANG et al., 2008). Em geral, lipídios contendo cadeias carbônicas menores que 12 carbonos, comumente chamados de lipídios de cadeia curta e média, são transportados para a circulação sistêmica através do sangue portal e não são incorporados em grande extensão aos quilomícrons. Porém, a administração de fármacos com lipídios é capaz de aumentar a absorção dos mesmos através da veia porta. Em contraste, os lipídios de cadeia longa, isto é, maior que 12 carbonos, são reesterificados no interior dos enterócitos, incorporados nos quilomícrons e estes são secretados por exocitose para o interior dos vasos linfáticos (HAUSS, 2007; GURSOY; BENITA, 2004; CHARMAN; STELLA, 1991). Os fármacos lipofílicos se associam ao núcleo lipídico dos quilomícrons no interior do enterócito e também entram no sistema linfático (O'DRISCOLL, 2002).

Além dos lipídios, os surfactantes também têm um papel importante no aumento da biodisponibilidade dos fármacos veiculados em SEDDS. Além de aumentarem a taxa de dissolução dos fármacos, os surfactantes aumentam a permeabilidade dos mesmos ao interferirem na organização da bicamada fosfolipídica das membranas intestinais que, juntamente com a camada aquosa de pouca agitação formam a barreira limitante da difusão e permeação dos fármacos. Os surfactantes particionam para o interior da membrana celular e provocam a desorganização da sua estrutura, provocando o aumento da permeabilidade das células epiteliais intestinais. Existem três vias através das quais os fármacos podem entrar no organismo: a via paracelular (entre as células), a via através dos tecidos linfoides do intestino e a via transcelular (através das células, sendo necessário o fármaco atravessar a membrana celular). A maioria dos fármacos é absorvida de modo passivo através da rota

transcelular, o que justifica a importância dos surfactantes no aumento da biodisponibilidade (SINGH et al., 2009; GURSOY; BENITA, 2004).

Além dos mecanismos explicados anteriormente, outros também podem explicar o aumento na absorção dos fármacos pouco solúveis em água. Excipientes utilizados na formulação de SEDDS podem inibir o metabolismo intestinal pré-sistêmico mediado por enzimas da família do citocromo P450 e também inibir o efluxo mediado pelas glicoproteínas P. Ambos são considerados importantes fatores que afetam a biodisponibilidade oral dos fármacos e muitas vezes são os responsáveis pela baixa absorção ou absorção irregular/variável dos mesmos.

Cremophor, Tween 20, Tween 80 e Solutol HS-15 são exemplos de excipientes utilizados nas formulações de SEDDS que se mostraram capazes de inibir o efluxo mediado pela glicoproteína P em culturas de células animais e humanas. O excipiente TPGS (d- α -tocoferil polietilenoglicol 1000 succinato) também se mostrou um inibidor eficiente da glicoproteína P e tem sido utilizado para aumentar a biodisponibilidade da ciclosporina A em pacientes de transplante de fígado (TANG; SUN; HE, 2007).

O pequeno tamanho das gotículas formadas pelos SEDDS após dispersão permite que elas passem rapidamente do estômago para o intestino, que é o local onde ocorre a maior parte da absorção do fármaco. Essas pequenas gotículas proporcionam uma grande área interfacial para partição do fármaco entre o meio oleoso da formulação e o aquoso do lúmen intestinal (difusão para fora da formulação) (TANG; SUN; HE, 2007 e BORHADE; NAIR; HEDGE, 2007) e também para a ação das lipases intestinais.

As lipases intestinais também atuam sobre os triglicerídeos da formulação hidrolisando-os e, com isso, não só promovem a rápida liberação do fármaco da formulação, como também promovem a formação de micelas mistas de sais biliares contendo o fármaco em seu interior, que, por sua vez, facilitam a absorção dos fármacos (BALAKRISHNAN et al., 2009). Porém, é possível que o processo de digestão da formulação seja prejudicial para a absorção do fármaco. Se o fármaco não for suficientemente solúvel nos produtos da digestão dos lipídios da formulação, o mesmo pode precipitar

ocorrendo redução na taxa de absorção (POUTON, 2000; HAUSS, 2007; POUTON, 2006; GURSOY; BENITA, 2004).

Os surfactantes presentes na formulação costumam inibir a ação das enzimas digestivas. Além disso, o uso de componentes não suscetíveis à hidrólise enzimática também é uma boa alternativa para se evitar o risco de precipitação do fármaco devido à digestão da formulação (PORTER; CHARMAN, 2001; MACGREGOR et al., 1997; POUTON, 2000). Sumarizando, o tamanho das gotículas formadas influencia na taxa e na extensão da liberação e absorção do fármaco e, aparentemente, não tem efeito sobre a biodisponibilidade. Portanto, quanto menor o tamanho da gotícula, maior a área de partição, mais rapidamente o fármaco é absorvido (GURSOY; BENITA, 2004; YAP; YUEN, 2004; SHAH et al., 1994; POUTON, 1997; HAUSS, 2007; ODEBERG et al., 2003; KHOO et al., 1998).

O tamanho diminuto das gotículas formadas, associado com a sua atividade superficial (proporcionada pelos surfactantes), permite um transporte mais eficiente do fármaco através das membranas absorptivas intestinais, resultando eventualmente em um início mais rápido e duração mais longa do efeito terapêutico. Adicionalmente, a menor susceptibilidade dos SEDDS aos atrasos do esvaziamento gástrico e à lipólise no trato gastrointestinal, assim como sua elevada estabilidade termodinâmica e robustez à diluição, mantendo assim o fármaco em um estado solubilizado durante a fase de absorção, também reduzem a variabilidade na biodisponibilidade (SINGH et al., 2009).

5.7. Exemplos

Um exemplo interessante de estudo desse tipo de sistema na veiculação de fármacos é o caso da cefpodoxima proxetil (Figura 9). Esse pró-fármaco é uma cefalosporina de terceira geração de amplo espectro utilizada no tratamento de infecções do trato respiratório superior e do trato urinário. No Brasil, essa substância estava disponível comercialmente sob as formas farmacêuticas de comprimidos revestidos e suspensão oral extemporânea (granulado) até 2006-2007. O medicamento de referência era o Orelox[®] (Sanofi-Aventis) e possuía também medicamentos genéricos (ANVISA).

A estrutura sofre hidrólise *in vivo* liberando o metabólito ativo cefpodoxima (DATE; NAGARSENKER, 2007). A biodisponibilidade da cefpodoxima proxetil é de 50%, sendo justificada principalmente pela degradação da cadeia éster lateral no intestino por colinesterases. Além disso, esse pró-farmaco apresenta baixa solubilidade em água (400 µg/mL), o que também contribui para a baixa biodisponibilidade do fármaco, uma vez que a etapa de dissolução é um fator limitante (DATE; NAGARSENKER, 2007).

Segundo Date e Nagarsenker (2007), sistemas lipídicos podem aumentar a biodisponibilidade do fármaco por protegê-lo do ataque das colinesterases, já que estas não são capazes de degradar triglicerídeos. Estudos realizados com a cefpodoxima veiculada em microemulsões compostas por mono di e triglicerídeos mostraram que a biodisponibilidade oral é aumentada de 50% para 98% (NICOLAOS et al., 2003). Assim, segundo Date e Nagarsenker (2007), o desenvolvimento de um sistema autoemulsificante para este fármaco seria uma estratégia interessante, pois seria capaz de reter a capacidade das microemulsões de aumentar a biodisponibilidade do fármaco e ainda apresentaria a vantagem da administração de um volume menor de formulação, o que aumenta a aceitação do tratamento por parte dos pacientes (DATE; NAGARSENKER, 2007).

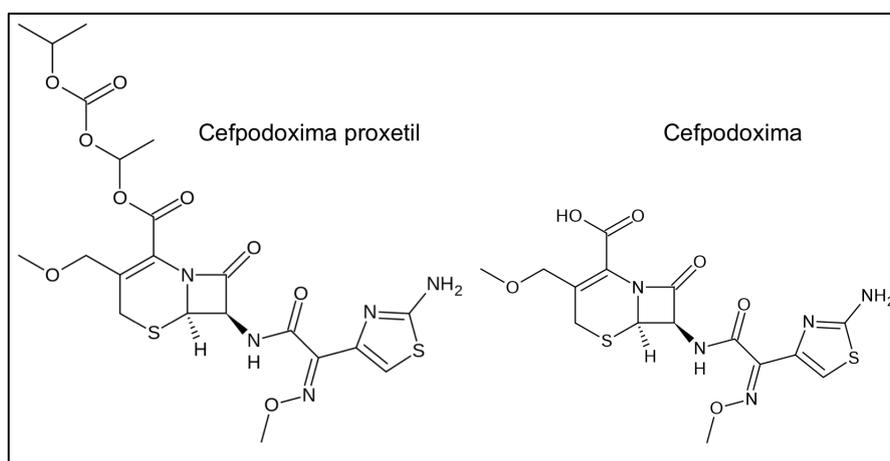


Figura 9: Fórmulas estruturais do pró-fármaco cefpodoxima proxetil e do metabólito ativo cefpodoxima.

Outro estudo interessante demonstrou o desenvolvimento de sistemas autonanoemulsificantes para veicular peptídeos e proteínas (RAO; SHAO, 2008; RAO; AGARWAL; SHAO, 2008; RAO; YAJURVEDI; SHAO, 2008).

Peptídeos e proteínas são estruturas hidrofílicas, porém apresentam baixa biodisponibilidade oral devido a duas principais razões: degradação por enzimas do trato gastrointestinal e baixa capacidade de permeação através das membranas intestinais por causa do grande tamanho das cadeias (RAO; SHAO, 2008).

Apesar dos SEDDS serem estudados principalmente para veicularem moléculas hidrofóbicas, os autores desses estudos propuseram veicular as proteínas em um meio lipídico, pois os lipídios são geralmente bem absorvidos no intestino por diferentes mecanismos: difusão passiva, pinocitose ou absorção através do sistema linfático. Portanto, o objetivo era manter os peptídeos estudados no interior da fase oleosa da formulação quando esta fosse dispersa dentro do trato gastrointestinal (RAO; SHAO, 2008).

A solubilidade de peptídeos em óleos é quase nula, o que foi um grande empecilho para o estudo desenvolvido. No entanto, os autores empregaram uma técnica de dispersão sólida para solucionar esse problema e conseguir incorporar as proteínas na fase oleosa. As proteínas foram dispersas em nível molecular em um material anfifílico como fosfolipídios e então essa dispersão sólida foi dissolvida no óleo. O modelo de peptídeo utilizado foi a beta-lactamase e, de acordo com os autores, foi possível aumentar significativamente a biodisponibilidade oral (cerca de 1,5 vezes maior que a proteína em solução administrada em ratos) (RAO; SHAO, 2008; RAO; YAJURVEDI; SHAO, 2008). Estes estudos demonstraram que os sistemas autonanoemulsificantes também têm potencial para veiculação de proteínas.

Outro exemplo interessante sobre o uso de SEDDS como solução para problemas de estabilidade foi o caso do Norvir[®] (ritonavir). Inicialmente ele era comercializado como uma dispersão amorfa semissólida contida em cápsula de gelatina dura. No entanto, inesperadamente, a estrutura amorfa do fármaco começou a precipitar em uma forma cristalina de menor solubilidade no interior da matriz de excipiente. Essa precipitação impactou negativamente na taxa de dissolução do fármaco e na biodisponibilidade, causando a retirada temporária do produto do mercado em 1998. O medicamento foi reintroduzido no mercado em 1999 após sua reformulação, que passou a ser uma cápsula de gelatina

mole contendo solução termodinamicamente estável de ritonavir dissolvido em veículo autoemulsificante (WADHWA; NAIR, KUMRIA, 2011).

O tipranavir, comercializado no Brasil sob o nome Elodius[®] (Aptivus[®] em outros países), é um fármaco da classe de inibidores não-peptídicos de protease (ANVISA; GURSOY; BENITA, 2004; YENI, 2003). Ao ser incorporado em uma formulação de SEDDS veiculada em cápsulas de gelatina mole, sua biodisponibilidade tornou-se duas vezes maior que a da formulação original veiculada em cápsulas de gelatina dura (GURSOY; BENITA, 2004).

Por fim, outro exemplo interessante foi a formulação do fármaco saquinavir em um sistema autoemulsificante (Fortovase[®]). Este fármaco foi primeiramente introduzido no mercado em 1996 em uma apresentação de cápsula de gelatina dura oral (Invirase[®]) (WADHWA; NAIR; KUMRIA, 2011). Em 1997, foi lançado no mercado o Fortovase[®] que continha em sua formulação mono e diglicerídeos de cadeia média, povidona e alfa-tocoferol. Esta formulação aumentou em até três vezes (331%) a biodisponibilidade do saquinavir em relação ao Invirase[®] (MOHSIN; SHAHBA; ALANAZI, 2012; GURSOY; BENITA, 2004). Esse aumento é atribuído ao excipiente Capmul, uma mistura de mono e diglicerídeos de cadeia média, que consegue dissolver o fármaco com um alto grau, e então o fármaco é rapidamente liberado e absorvido (GURSOY; BENITA, 2004). Esse excipiente possui a desvantagem de apresentar reações adversas como a diarreia (GURSOY; BENITA, 2004). Em 2006, Fortovase[®] foi retirado do mercado pelo laboratório fabricante por falta de demanda pelo produto (FDA, WADHWA; NAIR; KUMRIA, 2011).

6. Discussão

Um dos desafios deste trabalho foi conseguir uma definição adequada para cada tipo de sistema autoemulsificante, principalmente em relação aos sistemas automicroemulsificantes e autonanoemulsificantes, pois a definição do que são micro e nanoemulsões ainda é bastante discutida. De acordo com Solans e Solé (2012), diversos trabalhos já foram publicados tentando esclarecer as diferenças e semelhanças entre esses sistemas coloidais, porém ainda há confusão sobre o tema, pois o termo “microemulsão” é inapropriado,

uma vez que microemulsões não seriam emulsões, nem suas gotículas estariam na escala micrométrica, conforme também já verificamos no item “Definições”.

O termo microemulsão surgiu nos anos 40 no trabalho de Hoar e Schulman (1943) que produziram uma solução homogênea a partir da mistura de uma emulsão convencional com hexanol. A partir de então, este termo foi redefinido diversas vezes (LAWRENCE; REES, 2012), e apesar da confusão que ele gera, permanece sendo utilizado na comunidade científica (SOLANS, SOLÉ, 2012). Para construir as definições apresentadas no item “Definições”, levou-se em consideração as definições dadas por diversos autores e procurou-se utilizar aquelas em que havia um maior consenso entre os autores.

De fato, a maioria dos autores concordam que microemulsões são sistemas homogêneos, transparentes/translúcidos, termodinamicamente estáveis, produzidos utilizando pouca energia e que nanoemulsões são sistemas transparentes/translúcidos com estabilidade cinética elevada, isto é, não são sistemas em equilíbrio, possuindo tendência de espontaneamente separar suas fases e preparados utilizando grande quantidade de energia (FANUN, 2012; SPRUNK; STRACHAN; GRAF, 2012; LAWRENCE; REES, 2012; GUTIÉRREZ et al., 2008; SOLANS; SOLÉ, 2012; TADROS; et al., 2004). O ponto de maior discordância entre os autores é com relação ao tamanho das gotículas que cada tipo de sistema produz.

É importante ressaltar também que sistemas automicroemulsificantes / autonanoemulsificantes não são microemulsões / nanoemulsões. Os sistemas autoemulsificantes são um sistema anidro (concentrado) que no interior do organismo, após diluição e fraca agitação, formam sistemas que apresentam o mesmo tamanho de gotícula e comportam como microemulsões / nanoemulsões (LAWRENCE; REES, 2000).

Os sistemas autoemulsificantes são uma recente alternativa para veiculação de fármacos pouco solúveis em água que utiliza conceitos já bem estabelecidos da tecnologia de emulsões. Esses sistemas apresentam a capacidade única de aumentar tanto a solubilidade quanto a permeabilidade de diversos fármacos, assim, podem ser uma solução não só para fármacos da

classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica, como também para os das classes III e IV (SINGH et al., 2009).

De acordo com KOHLI e colaboradores (2010), formulações autoemulsificantes podem ser usadas para resolver problemas de todas as categorias do Sistema de Classificação. Para fármacos da classe I, resolveria problemas associados à degradação enzimática e ao efluxo na parede intestinal (KOHLI et al., 2010). Já para os fármacos da classe II, resolveria problemas associados à solubilização e à biodisponibilidade e para os da classe III, problemas associados à degradação enzimática, ao efluxo na parede intestinal e à biodisponibilidade (KOHLI et al., 2010). Por fim, para os da classe IV, resolveria problemas associados a solubilização, degradação enzimática, efluxo na parede intestinal e biodisponibilidade (KOHLI et al., 2010).

A construção de diagramas ternários de fases é uma etapa necessária e trabalhosa do processo de formulação, principalmente quando se deseja delimitar com precisão os limites de uma determinada fase do diagrama, já que o tempo necessário para atingir o equilíbrio entre as fases aumenta quanto mais próximo das concentrações dos limites entre as mesmas (BANSAL et al., 2008; LAWRENCE; REES, 2000). Ela é necessária, pois, conforme já foi explicado no item 5.4. “Formulação e Fabricação”, os fármacos podem afetar de formas diversas o processo de autoemulsificação, desde a forma até o tamanho das gotículas.

Outro ponto desfavorável dos sistemas autoemulsificantes é a elevada quantidade de surfactantes e cossurfactantes que entram na composição. Como já explicado anteriormente, essas formulações podem conter até 60% de surfactantes. Isto pode causar irritações no trato gastrointestinal dos pacientes e diminuir a aceitação dos tratamento pelos mesmos, principalmente se o uso pretendido do medicamento for crônico.

Porém, existem diversos tipos de sistemas autoemulsificantes, entre eles, os sistemas autoemulsificantes supersaturados que foram justamente pensados para tentar reduzir essa elevada quantidade de surfactantes, normalmente utilizada nos SEDDS. Além disso, pode-se optar pela utilização de componentes de origem natural, como as lecitinas e outros fosfolipídios

naturais da dieta que geralmente tem o uso considerado como seguro. Ainda é possível afirmar que, como esse tipo de sistema pode aumentar a biodisponibilidade dos fármacos, a concentração dos mesmos a ser utilizada na formulação é menor, o que provavelmente reduz a incidência de eventos adversos relacionados ao fármaco.

Em relação à produção em escala industrial, os sistemas convencionais (líquidos) de SEDDS não demandam equipamentos sofisticados. É importante ressaltar que os sistemas autoemulsificantes são soluções lipídicas, ou seja, um equipamento provido de misturador (e encamisado) que permita o aquecimento do conteúdo, seja para fundir, seja para facilitar a mistura, é suficiente para preparar a formulação. Somente no caso da produção de sistemas autoemulsificantes sólidos são necessários equipamentos mais específicos, como um leito fluidizado, uma “peletizadora” e uma compressora. No entanto, muitos desses equipamentos já costumam fazer parte do inventário das fábricas.

Os sistemas autoemulsificantes são bastante versáteis, pois permitem o desenvolvimento de diversos tipos de formas farmacêuticas. Podem ser apresentados diretamente na forma líquida, ou em formas sólidas, como cápsulas de gelatina mole ou dura, pós e comprimidos de liberação imediata ou modificada. Além dessas apresentações mais destinadas à administração por via oral, também é possível o desenvolvimento de supositórios e óvulos destinados à administração por via retal e vaginal, respectivamente (TANG et al., 2008). De acordo com Tang e colaboradores (2008), a tecnologia de sistemas autoemulsificantes já foi utilizada até no desenvolvimento de implantes, invenção que inclusive está sob proteção patentária nos Estados Unidos da América. No exemplo citado por estes autores, o implante desenvolvido utilizando esta técnica continha o fármaco antitumoral carmustina e foi capaz de prolongar o tempo de meia vida do fármaco para 130 minutos em relação aos 45 minutos obtidos com implantes convencionais (TANG et al., 2008).

As aplicações dos sistemas autoemulsificantes são diversas. Além de poderem veicular moléculas ativas de estrutura definida, muitos estudos estão

sendo feitos em que formulações autoemulsificantes são utilizadas para veicular constituintes fitoquímicos de interesse de plantas medicinais, que muitas vezes são muito pouco solúveis em água (TANG; SUN; HE, 2007; SINGH et al., 2009). Entre as plantas mais estudadas estão as da medicina tradicional chinesa, como *Ginkgo biloba*, *Carduus marianus*, *Curcuma zedoaria* e outras (SINGH et al., 2009). Muitos desses estudos mostraram que formulações autoemulsificantes foram capazes de aumentar a biodisponibilidade oral desses constituintes (TANG; SUN; HE, 2007; SINGH et al., 2009). Isso abre a possibilidade de estudar a veiculação de constituintes ativos de plantas medicinais brasileiras nesse tipo de sistema de liberação, de forma a produzir medicamentos fitoterápicos com maior biodisponibilidade.

7. Conclusões

Os sistemas autoemulsificantes, assim como qualquer outra tecnologia farmacêutica, apresentam algumas desvantagens que podem dificultar seu amplo uso como um sistema de liberação de fármacos. Contudo, o grande número de artigos científicos publicados acerca deste tema e a grande quantidade de medicamentos disponibilizados no mercado que utilizam esta tecnologia, embora ela seja relativamente recente, mostram que se tratam de sistemas bastante relevante e viáveis economicamente. Adicionalmente, é possível que com o avanço dos estudos nesta área, algumas destas dificuldades venham a ser superadas. Outras questões que também precisam ser mais estudadas são relativas à estabilidade, à melhores metodologias de produção de SEDDS sólidos em escala industrial e ao refinamento dos modelos *in vitro* e *in vivo* para melhor predição do comportamento desses sistemas em humanos.

Considerando tudo que já foi explicado sobre os tipos de sistemas autoemulsificantes, os tipos de fármacos que podem ser veiculados, os mecanismos utilizados por estes sistemas para aumentar de forma significativa a biodisponibilidade dos fármacos, a simplicidade do processo de produção de SEDDS convencionais e a ampla variedade de formas farmacêuticas que podem ser obtidas e os exemplos citados da literatura e do mercado, é possível

concluir que os SEDDS são uma alternativa viável e eficiente para a veiculação não só de substâncias pouco solúveis em água, como também de substâncias hidrofílicas.

Por fim, é importante ressaltar que, embora tenha sido encontrada uma grande quantidade de artigos científicos sobre este tema, a maioria deles foi publicada em revistas estrangeiras e na língua inglesa o que pode ser uma barreira ao acesso a informações sobre estes sistemas no Brasil. Portanto, este extenso trabalho de revisão bibliográfica em português pode vir a ser uma grande contribuição para a divulgação e possível aplicação desta tecnologia no nosso país.

8. Referências

ABDALLA, A.; MÄDER, K.. Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Hallelsaale, v. 66, n. 1, p.220-226, 2007

ABDALLA, A.; KLEIN, S.; MÄDER, K.. A new self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for poorly soluble drugs: Characterization, dissolution, in vitro digestion and incorporation into solid pellets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 35, p.457-464, 2008.

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Consulta de Produtos – Medicamento (Cefpodoxime proxetil) Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentosPersistir.asp>. Acessado em 29/07/2013.

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Consulta de Produtos – Medicamento (Tipranavir) Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentosPersistir.asp. Acessado em 26/08/2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RE 1.414 de 2 de agosto de 2002. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/anvisa/legis/resol/2002/1414_02re.htm>. Acessado em 29/07/2013.

ALANY, R. G. et al. Microemulsion Systems and Their Potential as Drug Carriers. In: FANUN, Monzer. **Microemulsions: Properties and Applications**. Boca Raton: Crc Press, 2009. p. 247-280.

AMIDON, G. L., et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Researches*, v. 12, p. 413-420, 1995.

HUMBERSTONE, A. J.; CHARMAN, W. N.. Lipid-based vehicles for the oral delivery of poorly water soluble drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 25, p.103-128, 1997.

- ASH, M.; ASH, I. (Comp.). **Handbook of Green Chemicals**. 2. ed. New York: Synapse Information Resources Inc., 2004.
- ATEF, E.; BELMONTE, A. A.. Formulation and in vitro and in vivo characterization of a phenytoin self-emulsifying drug delivery system (SEDDS). *European Journal Of Pharmaceutical Sciences*, v. 35, p.257-263, 2008.
- AYACHE, J. et al. Artifacts in Transmission Electron Microscopy. In: AYACHE, J. et al. **Sample Preparation Handbook for Transmission Electron Microscopy: Methodology**. Nova Iorque: Springer New York, 2010. p. 125-170.
- BACHYNSKY, M. O. et al. Factors affecting the efficiency of self-emulsifying oral delivery system. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, v. 23, p.809-816, 1997.
- BAILLIE, A. J.; AL-ASSADI; FLORENCE, A. T.. Influence of non-ionic surfactant structure on motility inhibition of *Tetrahymena ellioti*: a model for surfactant-membrane interactions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 53, p.241-248, 1989.
- BALAKRISHNAN, P. et al. Enhanced oral bioavailability of Coenzyme Q10 by self-emulsifying drug delivery systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 374, n. 1-2, p.66-72, 2009.
- BANSAL, T. et al. Solid Self-Nanoemulsifying Delivery Systems as a Platform Technology for Formulation of Poorly Soluble Drugs. **Critical Reviews™ In Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 25, n. 1, p. 63-116, 2008.
- BEVAN, C. D.; LLOYD, R. S.. A High-Throughput Screening Method for the Determination of Aqueous Drug Solubility Using Laser Nephelometry in Microtiter Plates. *Analytical Chemistry*, Londres, v. 72, n. 8, p.1781-1787, 2000.
- BORHADE, V.; NAIR, H.; HEGDE, D.. Design and Evaluation of Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) of Tacrolimus. **Aaps Pharmscitech**, v. 9, n. 1, p.13-219, 2008.
- CHAKRABORTY, S. et al. Lipid – An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, p.1-15, 2009.
- CHARMAN, W. N.; STELLA, V.J. Transport of lipophilic molecules by the intestinal lymphatic system. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 7, p.1-14, 1991.
- CHEN, M.. Lipid excipients and delivery systems for pharmaceutical development: A regulatory perspective. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, p.768-777, 2008.
- COLE, E. T.; CADÉ, D.; BENAMEUR, H.. Challenges and opportunities in the encapsulation of liquid and semi-solid formulations into capsules for oral administration. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, p.747-756, 2008.
- CONSTANTINIDES, P. P. Lipid Microemulsions for Improving Drug Dissolution and Oral Absorption: Physical and Biopharmaceutical Aspects. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 11, p. 1561-1572, 1995.
- DATE, A. A.; NAGARSENKER, M. S. Design and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for cefpodoxime proxetil. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 329, n. 1-2, p.166-172, 2007.
- DE LUCCA, J. M. et al. Cápsulas Duras com Enchimento Líquido ou Semi-sólido: Uma Revisão sobre sua Produção e Aplicação na Liberação de Fármacos. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 24, n. 3, p. 458-467, 2005.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, Giovanna. **MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA Aplicações e preparação de amostras: Materiais Poliméricos, metálicos e semicondutores.** Porto Alegre: Edipucrs, 2007.

DHIRENDRA, K et al. Solid dispersions: a review. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 22, n. 2, p.234-246, abr. 2009.

ELNAGGAR, Y. S. R.; EL-MASSIK, M. A.; ABDALLAH, O. Y.. Self-nanoemulsifying drug delivery systems of tamoxifen citrate: Design and optimization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 380, p.133-141, 2009.

EISAI CO. LIMITED. **Infree.** Disponível em: <http://eisai.jp/medical/products/di/EPI/INF_C-SC_EPI.pdf>. Acessado em 31 out. 2013.

ENCYCLOPÆDIA BRITANNICA. Nephelometry and turbidimetry. 2013. Disponível em: <<http://global.britannica.com/EBchecked/topic/409243/nephelometry-and-turbidimetry>>. Acesso em: 28 out. 2013.

FARMACOPEIA Brasileira, 5. ed. Brasília:Editora Fiocruz, 2010.

FANUN, M.. Microemulsions as delivery systems. **Current Opinion In Colloid & Interface Science**, v. 17, p.306-313, 2012.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (Estados Unidos). Fortovase distribution to be discontinued. Disponível em: <<http://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forpatientadvocates/hivandaidsactivities/ucm124862.htm>>. Acessado em 29/07/2013.

GALLETI, S. R.. Electron microscopy of pharmaceutical systems. **Biológico**, São Paulo, v. 65, n. 1/2, p.33-35, 2003.

GATTEFOSSÉ. **Labrafac PG.** Disponível em: <<http://www.gattefosse.com/node.php?articleid=168?>>. Acesso em: 29 out. 2013.

GENUS PHARMACEUTICALS LIMITED. **FENOGAL.** Disponível em: <<http://www.drugs.com/uk/fenogal-200mg-capsules-leaflet.html>>. Acesso em 31 out. 2013.

GERSHANIK, T.; BENITA, S.. Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n. 1, p. 179-188, 2000.

GIBAUD, S.; ATTIVI, D.. Microemulsions for oral administration and their therapeutic applications. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 8, n. 9, p.937-951, 2012

GUPTA, S.; CHAVHAN, S.; SAWANT, K. K. Self-nanoemulsifying drug delivery system for adefovir dipivoxil: Design, characterization, in vitro and ex vivo evaluation. **Colloid and Surfaces A: Physicochemical And Engineering Aspects**, v. 392, p.145-155, 2011.

GURSOY, R. N.; BENITA, S.. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 58, n.3, p. 173-182, 2004.

GUTIÉRREZ, J. M. et al. Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation. **Current Opinion In Colloid & Interface Science**, v. 13, p.245-251, 2008.

HARRIS, D. C.. Análise Química Quantitativa. 6. ed. Rio de Janeiro: Ltc, 2005. 143 p.

- HAUSS, D. J.. Oral lipid-based formulations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 59, n. 7, p. 667-676, 2007.
- HIRATSUKA, R. S.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H.. O processo sol-gel: uma visão físico-química. **Química Nova**, v. 18, n. 2, p.171-180, 1995.
- HONG, J. et al. A new self-emulsifying formulation of itraconazole with improved dissolution and oral absorption. **Journal of Controlled Release**, v. 110, p.332-338, 2006.
- JANNIN, V.; Musakhanian, J.; Marchaud, D. Approaches for the development of solid and semi-solid lipid-based formulations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 6, p.734-746, 2008.
- KAWABATA, Y. et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 420, p.1-10, 2011.
- KATZUNG, B. G.. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-hill, 2013. 1242 p.
- KHOO, S. et al. Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulations of halofantrine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 167, p.155-164, 1998.
- KLANG, V.; VALENTA, C.; MATSKO, N. B.. Electron microscopy of pharmaceutical systems. **Micron**, v. 44, p.45-74, 2013.
- KLEINEBUDDE, P. Application of low substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) in the production of pellets using extrusion-spheronization. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 96, p. 19-28, 1993b.
- KLEINEBUDDE, P.; LINDNER, H. Experiments with an instrumented twin-screw extruder using a single-step granulation/extrusion process. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 94, p. 49-58, 1993a.
- KOHLI, K. et al. Self-emulsifying drug delivery systems: An approach to enhance oral bioavailability. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 21-22, p.958-965, 2010.
- KOMMURU, T. R. et al. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 212, n. 2, p. 233-246, 2001.
- KUENTZ, M.; LEUENBERGER, H.; KOLB, M.. Fracture in disordered media and tensile strength of microcrystalline cellulose tablets at low relative densities. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 182, p.243-255, 1999.
- KUMAKURA, S. et al. Inhibitory effect of indomethacin farnesil, a novel antiinflammatory prodrug, on carrageenin-induced inflammation in rats. **Agents and Actions**, v. 29, n. 3-4, p.286-291, 1990.
- KUMAR, G. P.; RAJESHWARRAO, Pogaku. Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery—an overview. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 4, n. 1, p.208-219, 2011.
- LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. **Teoria e pratica na industria farmaceutica**. 2. ed. Lisboa: Fundacao Calouste Gulbenkian / Lisboa, 2001. 500 p.
- LAWRENCE, M. J.; REES, G. D. Microemulsion-based media as a novel drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 45, p.89-121, 2000.

- LI, P. et al. Effect of combined use of nonionic surfactant on formation of oil-in-water microemulsions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 288, p.27-34, 2005.
- MACGREGOR, K. J. et al. Influence of lipolysis on drug absorption from the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 25, p.33-46, 1997.
- MAHMOUD, E. A.; BENDAS, E. R.; MOHAMED, M. I. Preparation and Evaluation of Self-nanoemulsifying Tablets of Carvedilol. **Aaps Pharmscitech**, v. 10, n. 1, p.183-192, 2009.
- MARTEN, B.; PFEUFFER, M.; SCHREZENMEIR, J.. Medium-chain triglycerides. **International Dairy Journal**, v. 16, n. 11, p.1374-1382, 2006.
- MEYER, H. W.; RICHTER, W.. Freeze-fracture studies on lipids and membranes. **Micron**, v. 32, p.615-644, 2001.
- MOHSIN, K.; SHAHBA, A. A.; ALANAZI, F. K. Lipid Based Self Emulsifying Formulations for Poorly Water Soluble Drugs - An Excellent Opportunity. **Indian Journal of Pharmaceutical Education And Research**, India, v. 46, n. 2, p.88-96, 2012.
- MU, H.; HOLM, R.; MÜLLERTZ, A.. Lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p.215-224, 2013.
- MÜLLERTZ, A. et al. New perspectives on lipid and surfactant based drug delivery systems for oral delivery of poorly soluble drugs. **Journal of Pharmacy And Pharmacology**, v. 62, n. 11, p.1622-1636, 2010.
- NICOLAOS, G. et al. Improvement of cefpodoxime proxetil oral absorption in rats by an oil-in-water submicron emulsion. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 263, p.165-171, 2003.
- ODEBERG, J. M. et al. Lipid drug delivery and rational formulation design for lipophilic drugs with low oral bioavailability, applied to cyclosporine. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 20, n. 4-5, p. 375-382, 2003.
- O'DRISCOLL, C. M.. Lipid-based formulations for intestinal lymphatic delivery. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 15, p.405-415, 2002.
- O'DRISCOLL, C. M.; GRIFFIN, B. T.. Biopharmaceutical challenges associated with drugs with low aqueous solubility—The potential impact of lipid-based formulations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, p.617-624, 2008.
- PANACEA BIOTEC LIMITED. **Panimun Bioral**. Disponível em: < <http://www.panaceabiotec.com/product-pdf/Panimun-Bioral.pdf> >. Acesso em 30 out. 2013.
- PANACEA BIOTEC LIMITED. **Licensing Panimun Bioral**. Disponível em: < http://www.panaceabiotec.com/licensing/panimun_bioral.pdf >. Acesso em 30 out. 2013.
- PANACEA BIOTEC LIMITED. Amarjit Singh; Rajesh Jain. **Pharmaceutical compositions containing cyclosporine**. US005945398A, 9 jun 1998, 31 ago. 1999. Disponível em: < <http://www.google.co.in/patents/US5945398> >. Acessado em 31 out 2013.
- PANACEA BIOTEC LIMITED. Amarjit Singh; Rajesh Jain. **Pharmaceutical composition comprising cyclosporine**. US006346511B1, 10 maio 2000, 12 fev.

2002. Disponível em: < <http://www.google.co.in/patents/US6346511> >. Acessado em 31 out 2013.

PATEL, A. R.; VAVIA, P. R. Preparation and In Vivo Evaluation of SMEDDS (Self-Microemulsifying Drug Delivery System) Containing Fenofibrate. **The Aaps Journal**, v. 9, n. 3, p. E344-E352, 2007.

PORTER, C. J. H. et al. Enhancing intestinal drug solubilization using lipid-based delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, p.673-691, 2008.

PORTER, C. J. H.; CHARMAN, W. N. In vitro assessment of oral lipid based formulations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 50, p.127-147, 2001.

POUTON, C. W.. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 25, p.47-58, 1997.

POUTON, C. W.. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: Physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system. **European Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 29, p.278-287, 2006.

POUTON, C. W. Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and "self-microemulsifying" drug delivery systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, supl. 2, p. S93-S98, 2000.

POUTON, C. W. Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsification. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 27, p.335-348, 1985.

POUTON, C. W.; PORTER, Christopher J. H. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, n. 6, p. 625-637, 2008.

RAO, S. V. R.; AGARWAL, P.; SHAO, J.. Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of protein drugs: II. In vitro transport study. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 362, p.10-15, 2008.

RAO, S. V. R.; SHAO, J.. Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of protein drugs: I. Formulation development. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 362, p.2-9, 2008.

RAO, S. V. R.; YAJURVEDI, K.; SHAO, J.. Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of protein drugs: III. In vivo oral absorption study. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 362, p.16-19, 2008.

ROCHE LABORATORIES. **Accutane**. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/018662s060lbl.pdf . Acessado em 9 Nov 2013.

ROWE, R. C; SHESKEY, P. J.; QUINN, Marian e (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2009.

SARPAL, K.; PAWAR, Y. B.; BANSAL, A. K.. Self-emulsifying Drug Delivery Systems: A Strategy to Improve Oral Bioavailability. **Current Research & Information On Pharmaceuticals Sciences**, Nagar, v. 11, n. 3, p.42-49, 2010.

SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.

SCHREIER, S.; MALHEIROS, S. V. P.; PAULA, E.. Surface active drugs: self-association and interaction with membranes and surfactants: Physicochemical and biological aspects. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1508, p.210-234, 2000.

- SHAH, N. H. et al. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving in vitro dissolution and oral absorption of lipophilic drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, China, v. 106, p.15-23, 1994.
- SHANMUGAM, S. et al. Enhanced bioavailability and retinal accumulation of lutein from self-emulsifying phospholipid suspension (SEPS). *International Journal Of Pharmaceutics*, v. 412, n. , p.99-105, 2011.
- SINGH, B. et al. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS): Formulation Development, Characterization, and Applications. **Critical Reviews™ In Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 26, n. 5, p. 427-521, 2009.
- SOLANS, C.; SOLÉ, I.I. Nano-emulsions: Formation by low-energy methods. **Current Opinion In Colloid & Interface Science**, v. 17, p.246-254, 2012.
- SPRUNK, A.; STRACHAN, C. J.; GRAF, A.. Rational formulation development and in vitro assessment of SMEDDS for oral delivery of poorly water soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, p.508-515, 2012.
- STRICKLEY, R. G. Currently Marketed Oral Lipid-Based Dosage Forms: Drug Products and Excipients. In: HAUSS, David J. (Ed.). **Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs**. New Jersey: Informa Healthcare, 2007. Cap. 1. p. 1-31.
- TADROS, T. et al. Formation and stability of nano-emulsions. **Advances In Colloid And Interface Science**, v. 108-109, p.303-318, 2004.
- TANG, B. et al. Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 13/14, p. 606-612, 2008.
- TANG, J.; SUN, J.; HE, Z.. Self-emulsifying drug delivery systems: Strategy for improving oral delivery of poorly soluble drugs. **Current Drug Therapy**, v. 2, n. 1, p. 85-93, 2007.
- TARR, Bryan D.; YALOWSKY, Samuel H. Enhanced Intestinal Absorption of Cyclosporine in Rats Through the Reduction of Emulsion Droplet Size. **Pharmaceutical Research**, v. 6, n. 1, p. 40-43, 1989.
- THO, I.; KLEINEBUDDE, P.; SANDE, S. A.. Extrusion/spheronization of pectin-based formulations: I. Screening of important factors. **Aaps Pharmscitech**, v. 2, n. 4, p.54-62, dez. 2001.
- VYAS, T. K.; SHAHIWALA, A.; AMIJI, M. M.. Improved oral bioavailability and brain transport of Saquinavir upon administration in novel nanoemulsion formulations. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 347, p.93-101, 2008.
- WADHWA, J.; NAIR, A.; KUMRIA, R.. Self-emulsifying therapeutic system: a potential approach for delivery of lipophilic drugs. *Braz. J. Pharm. Sci., São Paulo*, v. 47, n. 3, Set. 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502011000300003&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 05 Ago. 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-82502011000300003>
- WANG, L. et al. Design and optimization of a new self-nanoemulsifying drug delivery system. **Journal of Colloid And Interface Science**, v. 330, n. 2, p. 443-448, 2009.
- WEI, Y. et al. Enhanced oral bioavailability of silybin by a supersaturatable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS). *Colloids And Surfaces A: Physicochemical And Engineering Aspects*, v. 396, n. , p.22-28, 2012.

YAP, S. P.; YUEN, K. H.. Influence of lipolysis and droplet size on tocotrienol absorption from self-emulsifying formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 281, p.67-78, 2004.

YENI, P.. Tipranavir: A Protease Inhibitor From a New Class With Distinct Antiviral Activity. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 34, p.S91-S94, set. 2003.

YI, T. et al. A new solid self-microemulsifying formulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, p.439-444, 2008.

YU, L. X. et al. Biopharmaceutics Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions. **Pharmaceutical Research**, v. 19, n. 7, p.921-925, Jul. 2002.