



# Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis

Damasceno, B.P.G.L.<sup>1,2</sup>; Silva, J.A.<sup>3</sup>; Oliveira, E.E.<sup>1,2</sup>; Silveira, W.L.L.<sup>2</sup>; Araújo, I.B.<sup>2</sup>; Oliveira, A.G.<sup>4</sup>; Egito, E.S.T.<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas (CCBSA) - Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) — João Pessoa-PB-Brazil.

<sup>2</sup> Centro de Ciências da Saúde (CCS) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCSa) – Laboratório de Sistemas Dispersos (LASID) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal-RN-Brazil.

<sup>3</sup> Departamento de Farmácia - Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) – Rua das Baraúnas, 351, Bodocongó, 58109-753, Campina Grande-PB-Brazil.

<sup>4</sup> Grupo de Sistemas Biomiméticos - Fármacos. Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP. Araraquara-SP-Brasil.

Recebido 31/08/2010 / Aceito 23/09/2010

## RESUMO

**Microemulsão (ME) é um sistema que foi descoberto por Hoar e Schulman no ano de 1943 e que é termodinamicamente estável e isotropicamente translúcido de dois líquidos imiscíveis (óleo/água), estabilizados por um filme interfacial de tensoativos. O estudo de sistemas microemulsionados se baseia nas suas três teorias de formação: (1) teoria da solubilização, (2) teoria da tensão interfacial e (3) teoria termodinâmica. A estrutura formada é influenciada pelas propriedades físico-químicas dos componentes utilizados e da razão entre os componentes. O objetivo desta revisão foi avaliar o estado da arte de sistemas microemulsionados enfatizando uma abordagem teórica. Além disso, os recentes avanços sobre a aplicabilidade clínica e utilização como carreador de moléculas insolúveis foram discutidas.**

*Palavras-chave:* Aplicações Clínicas. Diagrama de Fases. Microemulsão.

## INTRODUÇÃO

O número de produtos farmacêuticos baseados nos novos sistemas carreadores de fármacos tem aumentado significativamente nos últimos tempos e com tendência de crescimento para os próximos anos (Verma et al., 2001). O planejamento e desenvolvimento de novos sistemas de transportes de moléculas visando o aumento da eficácia de fármacos existentes é um processo que continua crescendo na pesquisa farmacêutica. Recentemente, uma

grande quantidade de estudos voltou-se para o emprego de microemulsões (MEs) como sistema carreador de fármacos (Ho et al., 1996; Lawrence, 1996), principalmente depois que foi introduzido no mercado, com muito sucesso, uma ME de uso oral, chamada Neoral® (Lawrence, 1996).

Apesar de Hoar e Schulman terem sido os precursores do estudo de MEs, tais sistemas não foram reconhecidos como um tipo especial de dispersão coloidal a partir dos seus trabalhos, mas sim depois de 1958 (Hoar et al., 1943). Entretanto, as MEs foram provavelmente descobertas bem antes. Donas de casa australianas usavam desde o início do século XX uma ME para lavar madeira e a primeira ME comercial foi, provavelmente, as ceras líquidas descobertas por Rodawald em 1928 (Langevin, 1988).

Desde sua introdução em 1943 por Hoar e Schulman, as MEs atraem considerável atenção em vista de seu uso em muitos produtos, como tintas, refrigerantes, loções pós-barba, refrescantes bucais, substituintes do sangue, cosméticos e como carreadores de fármacos (Baker et al., 1984; Constantinides et al., 1995; Tenjarla, 1999). Neste último ramo, elas atuam incrementando a solubilização, dissolução e biodisponibilidade de fármacos. Além disso, podem permitir liberação prolongada e transporte de fármacos pela via oral, parenteral, tópica, pulmonar, ocular e vaginal no campo farmacêutico (Baker et al., 1984; Constantinides et al., 1995; Formariz et al., 2006; Kawakami et al., 2002a; Kawakami et al., 2002b; Silva et al., 2010; Tenjarla, 1999).

Várias investigações foram iniciadas para estudar a formação e a estabilidade de sistemas microemulsionados e várias técnicas foram empregadas para sua caracterização. Para um estudo sistemático da composição das MEs, é essencial estabelecer um diagrama de fases do sistema sob investigação, a partir do qual se pode identificar a extensão da região da ME e a relação com as outras fases (Baker et al., 1984).

O objetivo deste artigo de revisão é relatar o estado da arte de sistemas microemulsionados apresentando os seus aspectos teóricos e avanços mais recentes, além de reforçar a sua aplicabilidade terapêutica na obtenção de

*Autor correspondente:* E. Sócrates T. Egito - Centro de Ciências da Saúde (CCS) – Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCSa) – Laboratório de Sistemas Dispersos (LASID) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN) – Av. Gal. Gustavo Cordeiro de Farias, S/N, Petrópolis - CEP.59010-180 - Natal-RN-Brasil. e-mail: socrates@ufnet.br

MEs biocompatíveis para compostos pouco solúveis em água.

### Conceito de microemulsão

ME é definida como um sistema termodinamicamente estável e isotropicamente translúcido de dois líquidos imiscíveis, usualmente água e óleo, estabilizados por um filme interfacial de tensoativos localizados na interface óleo/água (Aboofazeli et al., 1993; Constantinides et al., 1994; Constantinides et al., 1995; Ho et al., 1996). A formulação de MEs geralmente envolve a combinação de três a cinco componentes: óleo, água, tensoativo, cotensoativo e eletrólito (Aboofazeli et al., 1993; Constantinides et al., 1994; Ho et al., 1996; Rosano, 1974).

É possível se estabelecer nitidamente diferenças entre uma ME e uma emulsão. As principais diferenças estão mostradas na Tabela 1. A tensão interfacial de uma ME é muito baixa quando comparada com a tensão interfacial de uma emulsão. Isso pode levar a formação espontânea das MEs e, conseqüentemente, a um pequeno tamanho das gotículas. Enquanto isso, as emulsões são dispersões opticamente turvas e leitosas e, normalmente, só podem ser obtidas por agitação mecânica devido a sua instabilidade termodinâmica (Bagwe et al., 2001; Tenjarla, 1999).

**Tabela 1:** Comparação entre emulsões e microemulsões

	EMULSÃO	MICROEMULSÃO
Tamanho das gotículas dispersas	1-10µm	10nm – 300nm
Aparência	Turva e leitosa	Transparente e translúcida
Estabilidade	Termodinamicamente instável	Termodinamicamente estável
Tensão interfacial	Alta	Muito baixa
Quantidade de tensoativo	Baixa	Alta

Também devido ao pequeno tamanho das gotículas, ao contrário das emulsões, as MEs são termodinamicamente estáveis (Langevin, 1988). O tamanho da gotícula de ME é muito reduzido, tipicamente entre 10-300nm, aproximadamente 100 vezes menor do que o tamanho médio das gotículas de emulsões, que é em torno de 1-10µm (Kawakami et al., 2002a; Kawakami et al., 2002b; Langevin, 1988). Por essa razão, MEs são relativamente translúcidas, ou seja, opticamente límpidas, o que se justifica pelo fato de o diâmetro médio das gotículas ser menor do que  $\frac{1}{4}$  do comprimento de onda da luz incidente. Com isso, as mesmas não espalham luz e o sistema fica transparente (Langevin, 1988; Rosano, 1974).

### Teoria de formação de microemulsões

Para a formação de uma ME, é necessário que aja a mistura de dois líquidos imiscíveis. Inicialmente, quando esses líquidos são agitados mecanicamente, um deles é disperso no interior do outro. Se um tensoativo

for adicionado ao sistema, o mesmo tende a se estabilizar, formando um sistema homogêneo com a formação de uma fase interna, dispersa ou descontínua. Sem a adição do tensoativo, o sistema tende a separar as fases e será possível visualizar novamente os dois líquidos separados. Físico-quimicamente, a formação de uma ME é um pouco diferente das emulsões, pois, além desses sistemas serem transparentes e termodinamicamente estáveis, apresentam um tamanho de gotículas nanométrico.

Segundo Tenjarla (1999), existem três teorias para a formação de uma ME. A primeira e mais simples é a *teoria da solubilização*. Ela diz apenas que a formação de uma ME ocorre simplesmente por meio de um intumescimento de micelas, no qual a água é solubilizada nas micelas reversas ou o óleo é solubilizado em micelas normais. Outras duas teorias mais complexas são citadas por ele: a *teoria da tensão interfacial* e a *teoria termodinâmica* (Tenjarla, 1999).

### Tensão interfacial das microemulsões

Uma tensão interfacial ( $\gamma_i$ ) muito baixa ( $\gamma_i < 10^{-3}$  dina/cm) é um pré-requisito para a formação de MEs (Ho et al., 1996). A adsorção do tensoativo na área interfacial causa uma pressão bidimensional ( $\pi$ ) que diminui a pressão interfacial de acordo com a Equação 1 (Ho et al., 1996).

$$\gamma_i = (\gamma_{o/a})_a - \pi \quad (1)$$

Onde  $(\gamma_{o/a})_a$  é a tensão interfacial O/A após o potencial químico do tensoativo em cada fase ter sido equalizado por partição. Conseqüentemente, com o aumento da área interfacial por um aumento de  $\pi$ , a  $\gamma_i$  se aproxima de 0 (zero), favorecendo a dispersão de uma fase na outra. Esse resultado indica que os tensoativos de caráter muito hidrofílicos ou lipofílicos são inapropriados para a formulação de MEs, mesmo com ajuda de cotensoativos, pois mesmo com a adição desses compostos, a tensão interfacial não diminuirá suficientemente para a formação de um sistema microemulsionado (Ho et al., 1996).

O valor do EHL (Equilíbrio Hidrófilo Lipófilo) pode também indicar a extensão da preferência de migração na interface entre fases oleosas e aquosas. Isso parece ser importante no papel dos tensoativos de formarem MEs, pois eles diminuem a tensão interfacial para valores mais baixos. Entretanto, além do valor do EHL, a posição geométrica dos tensoativos na interface pode ser outro fator de influência a ser considerado em termos de seus efeitos na curvatura e na fluidez da interface (Ho et al., 1996). Como conseqüência, a adição de um cotensoativo é capaz de reduzir a energia livre na interface e tensão através da penetração no filme de tensoativo e, portanto, criar um filme desordenado devido a um espaço vazio entre as moléculas do mesmo. Eles atuam também modificando o valor do EHL do sistema de tensoativo para um valor ótimo e adequado para a formulação de MEs (Ho et al., 1996). O EHL requerido para formar ME O/A situa-se entre 12 e 18 (Kawakami et al., 2002a; Kawakami et al., 2002b). Entretanto, o uso de cotensoativos em ME não é obrigatório

e sistemas de ME autoemulsificadas livres de álcool são descritos na literatura (Constantinides et al., 1994).

### Teoria termodinâmica das microemulsões

A lei da termodinâmica diz que a energia livre de Gibbs (G) deve se tornar negativa para a formação espontânea de uma ME termodinamicamente estável. Esse fenômeno, em condições de temperatura constante, pode ser expresso conforme a Equação 2.

$$\Delta G = \gamma_i \times \Delta S \quad (2)$$

Onde  $\Delta S$  é a mudança da área interfacial. Como a área interfacial não pode ser 0 (zero), a tensão interfacial deve reduzir a um ponto que a energia livre do sistema também reduza. Como vimos anteriormente para a formação da ME, a  $\gamma_i$  tem uma tendência para se aproximar de zero; conseqüentemente, a variação de energia livre também tende a zero e, com isso, o sistema fica estável termodinamicamente ( $\Delta G \rightarrow 0$ ). Quando a  $\gamma_i$  for negativo,  $\Delta G$  será  $< 0$  e a microemulsificação será espontânea.

### Tipos de microemulsões

A mistura dos componentes da fase aquosa, fase oleosa, tensoativo e cotensoativo, na região de ME de um

diagrama de fases (ver seção 8), é capaz de formar diferentes estruturas internas. A estrutura formada é influenciada pelas propriedades físico-químicas dos componentes utilizados e da razão entre os componentes (Figura 1). Apenas em MEs muito diluídas é que é possível a formação de uma estrutura de micela intumescida (de água ou óleo) regular (O/A) ou reversa (A/O) (Kreilgaard, 2002).

Quando moléculas hidrossolúveis estão localizadas no interior de reduzidas gotículas esféricas de água e envolvidas por moléculas de tensoativos em um meio contínuo de óleo, a fase aquosa é a interna, dispersa ou descontínua, ao passo que o óleo compõe a fase externa, dispersante ou contínua. Nesses casos, o sistema é conhecido como sendo do tipo A/O. Inversamente, quando moléculas lipossolúveis estão localizadas no interior de reduzidas gotículas esféricas de óleo e envolvidas por moléculas de tensoativos em um meio contínuo de água, esse sistema é conhecido como sendo do tipo O/A (Constantinides et al., 1995).

Entretanto, entre esses dois tipos de MEs, há a formação de uma estrutura sem ser esférica (gotícula), que é conhecida como *bicontínua*. Essa formação pode ser observada por três mecanismos: (1) quando se aumenta gradativamente, por titulação, o volume da fase interna dos sistemas; (2) durante a migração de O/A para A/O ou de A/O para O/A; e (3) quando o volume das duas fases está próximo (Kreilgaard, 2002; Tenjarla, 1999). Portanto, a terminologia de caracterização A/O e O/A, habitualmente empregada para emulsões, nem sempre é aplicada para micromulsões.

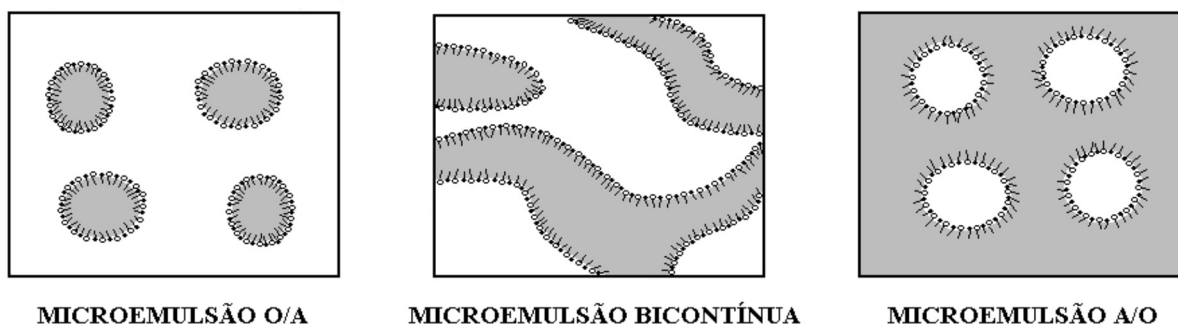


Figura 1: Tipos de microemulsões esquematizadas pela fase oleosa (cinza), pela fase aquosa (branca) e por um filme interfacial de tensoativo/cotensoativo.

### Parâmetro de empacotamento crítico e equilíbrio hidrófilo-lipófilo para microemulsões

Para racionalizar a utilização dos tensoativos na produção de uma ME, é necessário conhecer o seu comportamento quanto ao Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL) e ao Parâmetro de Empacotamento Crítico (PEC) - do inglês *Balance Hydrophile-Lipophile* (HLB) e *Critical Packing Parameter* (CPP), respectivamente. Ambas as abordagens são empíricas, mas servem de guia para a seleção dos tensoativos (Lawrence et al., 2000).

O conceito do EHL foi desenvolvido por Griffin em 1950, que tentou dar uma resposta parcial à procura de um tensoativo ideal para a estabilização de um determinado sistema (Macedo et al., 2006). O EHL leva em consideração

a contribuição relativa da fração hidrofílica e hidrofóbica da molécula do tensoativo. Normalmente, tensoativos com EHL entre três e oito favorecem a formação de uma ME A/O, enquanto tensoativos com EHL entre oito e 18 favorecem a formação de uma ME O/A (Lawrence et al., 2000; Tenjarla, 1999). Por outro lado, o PEC é a medida da geometria preferencialmente adotada pelo tensoativo devido à sua tendência de formar micelas ou micelas reversas (Aboofazeli et al., 1994). Ele pode ser expresso pela Equação 3:

$$PEC = \frac{V}{a_c l_c} \quad (3)$$

Onde:

$V$  = volume da parte hidrofóbica do tensoativo;

$l_c$  = comprimento da cauda hidrofóbica do tensoativo;

$a_c$  = área da cabeça polar do tensoativo.

Uma vez especificado o valor desse parâmetro para um dado tensoativo, é possível se determinar os tipos de agregados nos quais ela poderá se organizar. Quando o PEC está entre zero e um, microemulsões do tipo O/A são formadas. O inverso ocorre quando o PEC é maior do que um, formando microemulsões do tipo A/O. Quando o PEC está próximo de um, a ME formada é do tipo bicontínua (Lawrence et al., 2000; Tenjarla, 1999).

Para se produzir uma ME balanceada à base de lecitina é necessário reduzir seu PEC efetivo. Isso pode ser atingido pelo uso de cotensoativos, que pode alterar o PEC efetivo por dois mecanismos: (1) por formação de uma fase menos hidrofílica e/ou (2) por sua incorporação no filme interfacial. O cotensoativo pode também ter um terceiro efeito, reduzindo a tendência da lecitina de formar um filme rígido e, desse modo, permitindo a formação de filme interfacial suficientemente flexível para levar uma curvatura diferente requerida para balancear MEs (Aboofazeli et al., 1994; De Gennes et al., 1982; Osipow, 1963). Para o cotensoativo produzir uma ME de lecitina balanceada, ele precisa atuar no volume de fase aquosa e na camada interfacial, decrescendo o PEC efetivo e a rigidez da monocamada de lecitina (Aboofazeli et al., 1994).

Apesar de ser geralmente considerável em aplicações farmacêuticas o uso de um cotensoativo, poucos deles são farmacêuticamente aceitáveis. Álcoois de cadeias curtas e aminas são muito tóxicos e etanol pode apenas ser usado em certas circunstâncias. Por outro lado, os cotensoativos que podem ser utilizados não apresentam uma eficácia tão boa como os anteriormente apresentados com relação à formação das MEs (Aboofazeli et al., 1994; Lawrence, 1996).

### Tipos de tensoativos utilizados em microemulsões farmacêuticas

É essencial para o desenvolvimento de MEs que os componentes escolhidos sejam todos conhecidos e quimicamente puros. Infelizmente, a natureza química dos óleos e tensoativos farmacêuticamente aceitáveis é, na maioria dos casos, muito diferente daqueles que são empregados rotineiramente para formular uma ME comum produzida com alguma utilidade química que não a farmacêutica. Lawrence (1996) diz que um composto farmacêuticamente aceitável é descrito como um composto que já está em uso em alguma formulação farmacêutica e que seja isento de efeitos adversos e de toxicidade em humanos. Óleos farmacêuticamente aceitáveis tendem a ser mais polares e apresentarem alto peso molecular. Além disso, enquanto tensoativos iônicos são frequentemente utilizados na produção de ME, eles apresentam seu uso muito limitado em produtos farmacêuticos, em que os tensoativos de escolha são os não iônicos e/ou anfotéricos. Estes são particularmente usados por apresentarem baixa toxicidade às membranas celulares, baixa irritabilidade, elevada estabilidade química e por promoverem uma grande permeabilidade do fármaco pela pele (Constantinides et

al., 1995). Na verdade, tensoativos não iônicos encontram ampla aplicação em produtos farmacêuticos e cosméticos (Ho et al., 1996).

Os tensoativos não iônicos já estudados incluem o polioxietileno hidrogenado de óleo de ricino, ésteres de sucrose, polioxietileno sorbitano de ésteres de ácidos graxos, polioxietileno n-alquil éter, poliglicerol de ésteres de ácidos graxos, polioxietileno monoglicérides, uma combinação de ésteres de ácidos graxos de sorbitano e também uma mistura de vários tensoativos não iônicos com lecitinas (Constantinides et al., 1995). Tensoativos não iônicos, como o polioxietileno n-alquil éter e polioxietileno hidrogenado de óleo de ricino, oferecem uma considerável vantagem de não precisarem de um cotensoativo para a formação de MEs (Lawrence, 1996).

Fosfolipídios constituem um grupo de lipídios com particular interesse na preparação de MEs devido ao seu bicompartimento natural (Aboofazeli et al., 1994; Shinoda et al., 1991).

Recentemente, diversos estudos têm usado lecitinas como tensoativo no preparo de MEs O/A. Adicionalmente, os álcoois de cadeia curta e as aminas, naturalmente empregadas como cotensoativos, não são mais utilizados. Como cotensoativo de uma formulação à base de lecitinas são utilizados os tensoativos não iônico na tentativa de permitir a diluição das MEs, que é um pré-requisito para o uso farmacêutico (Lawrence, 1996).

### Uso de lecitinas em microemulsões

Durante o uso de lecitinas como substância anfifílica para a preparação de MEs, deve-se levar em consideração suas características: (1) alta propriedade lipofílica, devido as suas duas longas cadeias hidrocarbônicas; (2) alta propriedade hidrofílica, devido à cabeça polar "zwitteriônica", a qual possui um momento dipolo e é bastante hidratada; (3) o balanceamento entre as propriedades hidrofílicas e lipofílicas, apesar da leve tendência lipofílica e (4) a potente tendência de formar cristais líquidos, notavelmente de estrutura lamelar (Aboofazeli et al., 1993; Shinoda et al., 1991). Como a lecitina é também naturalmente não tóxica e segura, o estudo de suas propriedades de solubilização é considerado de grande interesse na farmácia (Aboofazeli et al., 1993; Shinoda et al., 1991).

Devido aos altos custos, os fosfolipídios puros sintéticos são raramente usados nas formulações. As lecitinas utilizadas consistem de uma razão de fosfatidilcolina com várias cadeias acilas, junto com uma pequena quantidade de lisolecitina e outros fosfolipídios, que são extraídos de plantas, como a soja, e também do ovo (Dreher et al., 1997). Essa heterogeneidade natural das lecitinas é extremamente benéfica na preparação de uma ME à base de lecitinas, pois a temperatura de transição de fase do lipídio é baixa e, provavelmente, abaixo da temperatura ambiente (Lawrence, 1996). Além disso, a fluidez do filme interfacial de uma lecitina heterogênea é maior do que a de uma lecitina sintética pura. Uma desvantagem desse tipo de lecitina é que a reprodutibilidade de um sistema utilizando essa lecitina heterogênea é bem mais difícil do que utilizando uma lecitina pura (Lawrence, 1996; Shinoda et al., 1991).

## Classificação de Winsor para microemulsões

Winsor (1948) criou um método semiquantitativo de mensurar o equilíbrio entre as características hidrofílicas e lipofílicas do tensoativo em um sistema particular que é um tanto similar ao expresso pelo valor do EHL. Esse método, denominado *Razão de Winsor* (RW), pode ser modificado pela mudança na estrutura do tensoativo por ajustes na temperatura do sistema ou pela adição de cotensoativos. Desse modo, os sistemas podem ser classificados em quatro tipos: Winsor I, II, III e IV. Esses tipos são baseados na quantidade de fases formadas em virtude da quantidade de óleo e/ou água em excesso (Figura 2). Um sistema tipo Winsor I ocorre quando apenas uma pequena porção da fase oleosa está em equilíbrio com o sistema microemulsionado, apresentando um excesso de óleo na porção superior do sistema, formando um sistema bifásico. No tipo Winsor II, também bifásico, uma pequena porção da fase aquosa está em equilíbrio com o sistema microemulsionado, apresentando um excesso de água na porção inferior do sistema. No tipo Winsor III, o sistema homogêneo está em equilíbrio com excesso tanto de óleo quanto de água, formando um sistema trifásico. E, finalmente, o tipo Winsor IV ocorre quando não há excesso de fase aquosa ou oleosa, formando um sistema homogêneo e monofásico (Winsor, 1948).

O sistema tipo Winsor IV é o foco principal durante a preparação de um sistema microemulsionado, pois a adição de cotensoativos não apenas diminui o valor do EHL (ou aumenta a RW) dos tensoativos empregados, mas também ajusta a conformação geométrica do tensoativo na interface para facilitar a formação da ME (Ho et al., 1996; Langevin, 1988).

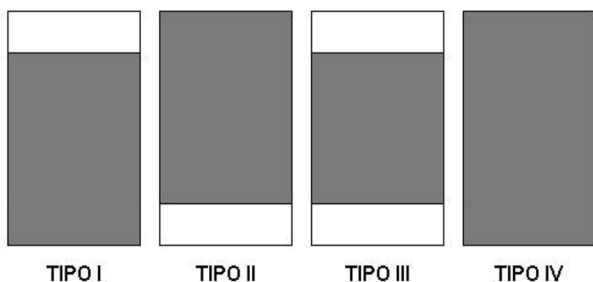


Figura 2: Classificação de Winsor.(Winsor, 1948)

## Diagrama de fases para produção de microemulsão

A construção de diagrama de fases é uma ferramenta ideal para caracterizar o domínio das regiões de ME, cuja interpretação descreve as estruturas presentes contidas neles, podendo-se escolher a região cuja viscosidade é mais apropriada para o fármaco ser incorporado (Silva et al., 2009a). Em 1946, Dahl, em seu estudo sobre cristalização, foi um dos primeiros pesquisadores a estudar e interpretar o diagrama de fases (Macedo, 2008).

Os diagramas de fases ternários e pseudoternários são geralmente construídos em duas dimensões a partir de dados obtidos por titulação ou pela preparação de um amplo número de amostras de diferentes composições. A vantagem do primeiro método é que este pode ser usado para estudar um amplo número de amostras de diferentes composições

de uma maneira mais rápida, indicando as proporções nas quais os componentes devem ser misturados (Lawrence et al., 2000). Além disso, as várias formas encontradas no sistema podem ser identificadas qualitativamente pela comparação com estudos prévios na literatura (Baker et al., 1984).

Durante o desenvolvimento de um diagrama de fases, as propriedades dos triângulos equiláteros devem ser extremamente exploradas, ou seja, a soma dos lados perpendiculares de um determinado ponto no triângulo é igual a sua altura. A Figura 3 mostra um triângulo equilátero em que cada lado (dividido em dez partes correspondentes à composição centesimal de cada ponto) é representado por um dos componentes da mistura. Os vértices do diagrama de fases (A, B, C) representam os componentes puros. Normalmente, o diagrama de fases utilizando um triângulo equilátero é chamado de diagrama ternário, pois haverá a mistura de três componentes. Porém, no caso de microemulsões, esses diagramas são chamados de pseudoternários, pois o ponto "A", que representa normalmente apenas o tensoativo, passa a representar a mistura de tensoativo/cotensoativo. Portanto, o diagrama será a representação da mistura de quatro substâncias no triângulo equilátero.

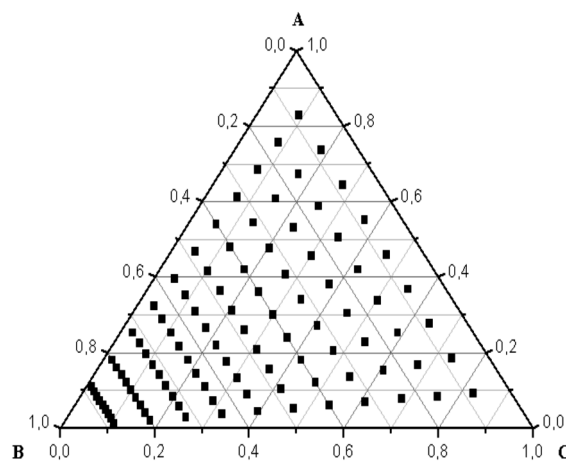


Figura 3: Representação esquemática de um triângulo equilátero em que cada lado é representado por um dos componentes da mistura (fase aquosa, fase oleosa e mistura de tensoativos)

Uma forma de representar o efeito da temperatura (T) em um diagrama de fases de uma microemulsão que contém tensoativo não iônico pode ser através do diagrama de Kahlweit-*fish* (Figura 4), que é representado por um gráfico de temperatura (T) versus concentração de tensoativo de um sistema. Observa-se que, para a formação de uma ME em equilíbrio, é necessário tanto uma concentração ideal de tensoativos como uma temperatura (T) adequada (Hellweg, 2002).

No diagrama de fases de Kahlweit-*fish*, o corpo corresponde ao equilíbrio entre as três fases (água+ME+óleo – Winsor III) e a cauda à fase microemulsionada em equilíbrio (Winsor IV), podendo apresentar-se do tipo O/A ou A/O. Pode-se constatar através desse diagrama que com o aumento de T há uma tendência de inversão de fase de uma microemulsão do tipo O/A para A/O. Em concentrações elevadas de tensoativos, há um equilíbrio entre uma fase microemulsionada com fases lamelares. Esse diagrama de

fases ainda mostra que em T mais elevadas, dependendo da concentração de tensoativo, a fase microemulsionada está em equilíbrio com excesso de água (tipo Winsor II). O oposto ocorre em T mais baixas, em que a microemulsão está em equilíbrio com excesso de óleo (tipo Winsor I) (Hellweg, 2002; Sjoblom et al., 1996).

A importância desse tipo de diagrama de fases é mostrar quando há um caminho contínuo de óleo (A/O) para contínuo de água (O/A); com essa informação, adaptando a concentração de tensoativos, é possível preparar MEs para qualquer razão água-óleo.

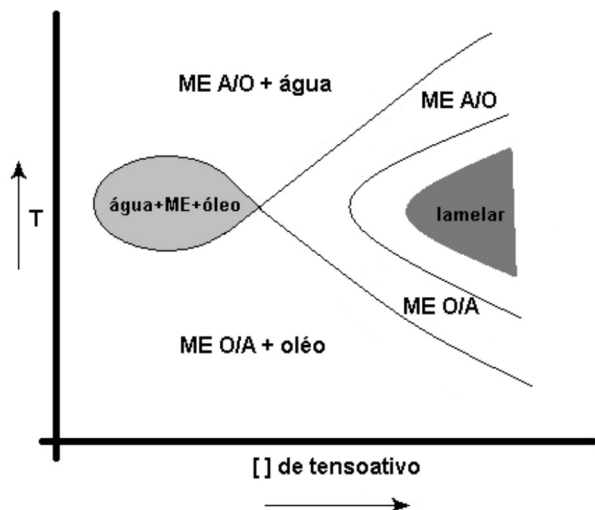


Figura 4: Diagrama de Kahlweit “fish”, que representa um corte na fase do prisma de uma mistura ternária (água-óleo-tensoativo não ônico), em que a quantidade de água e óleo estão constantes e há variação apenas da quantidade de tensoativo em função da temperatura.

### Caracterização de microemulsões

Diversas técnicas podem ser utilizadas para a caracterização das MEs. A literatura postula que técnicas experimentais diferentes podem ser usadas para obter informações sobre a dinâmica e estrutura desses sistemas (Kahlweit et al., 1987). Entre as técnicas mais difundidas, têm-se: a microscopia de luz polarizada para verificar a isotropia do sistema; o espalhamento de luz, de raio X e de nêutrons a baixo ângulo para determinar o diâmetro da gotícula ou da fase dispersa; o métodos espectroscópicos, como ressonância magnética nuclear, para determinar a estrutura interna (Rosseti, 2006); outros métodos mais tradicionais, como aspectos macroscópicos, densidade, comportamento reológico e viscosidade ( $\eta$ ), índice de refração, condutividade elétrica ( $\sigma$ ) e potencial zeta, que são importantes para determinar o tipo de ME e caracterizá-la fisicamente (Constantinides et al., 1995).

Um dos métodos mais utilizado para a caracterização de ME é o espalhamento dinâmico de luz (DLS – *Dyanamic Light Scattering*). Trata-se de uma técnica não invasiva para a medição do tamanho das partículas, com tamanho menor que 1  $\mu\text{m}$ . Quando essas gotículas são iluminadas por um feixe de luz laser, ocorre o espalhamento deste, que, sendo detectado em um ângulo determinado, varia em uma

taxa dependente da velocidade de difusão da partícula, a qual, por sua vez, é governada pelo seu tamanho (Rosseti, 2006), fornecendo informações diretas sobre o movimento translacional das gotículas e permitindo o cálculo do tamanho destas através de relações empíricas adequadas. Caso o sistema esteja em elevadas concentrações, a interpolação torna-se dificultada em razão das interações intergotículas, sendo necessário, nesses casos, fazer uma diluição para facilitar a sua identificação (Formariz et al., 2006).

Em equipamentos convencionais de DLS, a luz é espalhada pelas partículas em todos os ângulos; porém, é detectada apenas em 90° convencionalmente e as variações na medição da intensidade da luz espalhada são convertidas em pulsos elétricos, os quais são armazenados em um correlacionador digital, em que as informações sobre o tamanho das partículas são geradas a partir desses dados (Mendonça et al., 2003). Nessa técnica DLS, o tamanho das gotículas submicroscópicas é determinada através da técnica de espalhamento de luz dinâmica, também denominada *espectroscopia de correlação de fótons* (PCS), cuja técnica fornece o raio hidrodinâmico das gotículas coloidais, o qual é calculado pela equação Stokes-Einstein (Equação 4) e em que é determinado o coeficiente de difusão destas gotículas através da variação do espalhamento de luz causado pelo seu movimento Browniano (Formariz et al., 2006).

$$R_h = KT/6\pi\eta D \quad (4)$$

Onde:

$R_h$  = raio hidrodinâmico

$K$  = constante de Boltzmann

$T$  = temperatura absoluta

$\eta$  = viscosidade do meio

$D$  = coeficiente de difusão das partículas.

As técnicas de espalhamento de raios X e nêutrons a baixo ângulo, SAXS e SANS, respectivamente, podem ser utilizadas para a caracterização de ME como um complemento à técnica de espalhamento de luz. Fases líquido-cristalinas, que estão localizadas em regiões de alta concentração de tensoativo nos diagramas, também podem ser caracterizadas por SAXS e SANS para esclarecer as modificações estruturais que acontecem nas várias fases dos diagramas. Segundo Atkins (1998), a técnica de SAXS pode ser utilizada para identificação de fases líquido-cristalinas, pois apresentam comprimento de onda compatível ao espalhamento entre os grupamentos formadores dos cristais. A difração ocorre por reflexões em sucessivos planos do cristal, obedecendo à lei de Bragg (Equação 5).

$$n\lambda = 2d\text{sen}\theta \quad (5)$$

Onde  $n$  é um número inteiro,  $\lambda$  é o comprimento de onda da radiação,  $d$  é a distância interplanar e  $\theta$  é o ângulo de reflexão. A análise dos ângulos de reflexão obtidos pela técnica permite encontrar informações sobre a dimensão

do conjunto de planos responsáveis pela reflexão e sobre a estrutura do sistema.

Na técnica de SANS, ao invés de raios X, feixes de nêutrons são utilizados e há algumas importantes diferenças entre as duas técnicas. Normalmente, uma ME é mais estável em feixes de nêutrons do que em feixes de raios X, pois menos nêutrons são absorvidos. SANS também oferece uma correlação dos dados mais rápida do que SAXS devido ao seu maior comprimento de onda, 1nm, em comparação a 0,1nm do SAXS. Adicionalmente, a distância entre a fonte e o detector é maior em SANS (10-30m) do que em SAXS (4m) (Bagwe et al., 2001; Tenjarla, 1999). Tendo em vista as vantagens e limitações de ambas as técnicas, é preferível utilizá-las em combinação com outras técnicas. Isso é, o uso de diversas técnicas complementares podem ajudar a revelar melhor a estrutura de uma ME.

Outro ensaio de caracterização de um sistema microemulsionado é a realização da eficiência de encapsulação, a qual pode ser realizada por vários métodos, o que dependerá largamente do método de preparo e das propriedades físico-químicas do fármaco. Uma encapsulação máxima pode ser alcançada incorporando o fármaco durante a formação do sistema, mas esse processo pode ser afetado pelos parâmetros do processo, tais como método de preparo e presença de solventes, entre outros. Nesse tipo de ensaio, deve-se levar em consideração a técnica analítica a ser utilizada para a quantificação do fármaco, a qual pode ser realizada por espectrofotometria e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

O estudo do processo de liberação de fármacos de MEs é tanto de interesse para a sua aplicação no campo farmacêutico como para a evolução de suas propriedades físicas (Trotta et al., 1989). Da mesma forma, a inversão de fases das MEs é uma propriedade interessante para estes sistemas, pois podem afetar a liberação do fármaco tanto *in vivo* quanto *in vitro* (Constantinides et al., 1995). A diluição de ME A/O com excesso de fase aquosa induz a uma transformação do sistema para emulsões, MEs O/A ou emulsões múltiplas A/O/A, com um número possível de fase líquida cristalina proposta como possíveis intermediários durante esse processo de transformação. Durante a fase de transformação do sistema, ocorrem mudanças físicas drásticas, incluindo mudanças no tamanho das partículas (Constantinides et al., 1995).

O processo de liberação dos fármacos das MEs é governado pela transferência do fármaco da fase dispersa para a fase contínua e pela difusão do fármaco da fase contínua para o meio externo. Dessa forma, a permeação do fármaco no sítio de ação será inicialmente governada pela concentração do mesmo na fase externa da ME (Trotta et al., 1989). A diferença entre o mecanismo de liberação de fármacos das soluções em relação às MEs pode ser atribuída à partição do fármaco entre as gotículas dispersas no óleo e a fase contínua (Trotta et al., 1989).

A reologia é o estudo do comportamento deformacional e do fluxo de matéria submetido a tensões, sob determinadas condições termodinâmicas ao longo de um intervalo de tempo. Inclui certas propriedades, como elasticidade, viscosidade e plasticidade. A Lei de Newton da Viscosidade diz que a relação entre a tensão de cisalhamento (força de cisalhamento x área) e o gradiente local de velocidade é definida através de uma

relação linear, sendo a constante de proporcionalidade a viscosidade do fluido. Assim, todos os fluidos que seguem esse comportamento são denominados *fluidos Newtonianos* (Florence et al., 2003). As MEs usualmente comportam-se como fluidos Newtonianos e sua viscosidade é comparada à da água, até mesmo em elevadas concentrações de gotículas, muito provavelmente devido a coalescência reversível das mesmas (Langevin, 1988).

### Aplicações terapêuticas das microemulsões

Nos últimos anos, o interesse na aplicação das microemulsões como sistemas de liberação de fármacos vem ganhando mais atenção por parte dos laboratórios industriais e dos pesquisadores acadêmicos. No campo farmacêutico, diversos estudos têm sido encontrados na literatura descrevendo o uso desse sistema nas mais variadas vias de administração (Karasulu, 2008).

Na atualidade, os fármacos são veiculados em formas farmacêuticas ditas convencionais e geralmente não conseguem atingir concentrações apreciáveis no tecido alvo do organismo porque, entre o local de aplicação e o alvo onde deve exercer seu efeito farmacológico, interpõem-se uma série de barreiras biológicas, as quais expõem os tecidos normais do organismo aos efeitos potencialmente tóxicos do fármaco (Dalmora et al., 2001). Devido as suas características únicas, tais como a facilidade de preparação por emulsificação e de esterilização por filtração, estabilidade termodinâmica, viscosidade adequada, transparência e a alta capacidade de solubilizar fármacos pouco solúveis em água na fase dispersa oleosa, a utilização de sistemas microemulsionados vem deixando de ser uma possibilidade e está passando a ser uma realidade. Essas características podem ainda apresentar-se de forma variada, sendo essa grande diversidade de aplicações consequência direta do uso desses sistemas nas diversas vias de administração (Lawrence et al., 2000). As MEs também podem proporcionar uma modificação na biodisponibilidade e na diminuição da toxicidade dos fármacos, visto que esses sistemas apresentam-se como reservatórios capazes de liberar e direcionar os fármacos para tecidos e células específicas do organismo e, além disso, dependendo de sua composição, podem ser aplicados, sem restrições, às vias de administração oral, ocular, parenteral, transdérmica, vaginal e retal (Gupta et al., 2008). Para entendermos a possibilidade dessas aplicações serem possíveis, estudos de pré-formulação do sistema devem ser levados em consideração, uma vez que as diversas vias de administração possuem particularidades e os sistemas terapêuticos devem se adequar a elas (Lawrence et al., 2000).

A via oral consiste na mais conveniente e aceita via de administração utilizada para a liberação de fármacos. Entretanto, muitos fármacos são insolúveis em água, o que leva a uma baixa dissolução no trato gastrointestinal e, conseqüentemente, gera uma biodisponibilidade reduzida. Por outro lado, outros fármacos são sensíveis às variações de pH e à ação das enzimas digestivas. Os veículos microemulsionados possuem a capacidade de melhorar a biodisponibilidade oral desses fármacos por meio da solubilização e proteção de tais substâncias, o

que corresponde a um grande avanço devido à facilidade e aceitação dessa via por parte dos pacientes (Tenjarla, 1999). A quercetina é um exemplo de fármaco que teve um aumento da sua biodisponibilidade quando administrado pela via oral incorporada em uma microemulsão, elevando, dessa maneira, o potencial interesse clínico desse fármaco para o tratamento de doenças inflamatórias e alérgicas (Rogerio et al., 2010).

As aplicações oculares e intravenosas exigem microemulsões do tipo óleo em água, pois as gotículas podem ser facilmente diluídas e difundidas pelos fluidos fisiológicos, tais como o sangue e a lágrima. Adicionalmente, esses sistemas requerem alguns cuidados especiais, como esterilidade, apirogenecidade, isotonicidade e atoxicidade, que correspondem a tópicos imprescindíveis quando se deseja a aplicação de qualquer sistema terapêutico através dessas vias de administração. A capacidade de solubilizar fármacos insolúveis também é de extrema importância na aplicabilidade dessas vias devido ao aumento da diversidade terapêutica que esse sistema proporcionaria com a utilização de fármacos mais eficazes, porém antes não utilizados devido às suas características físico-químicas não favoráveis (Formariz et al., 2006; Silva et al., 2010; Trotta, 1999). O uso ocular de uma ME foi evidenciado em um estudo com a ciclosporina incorporada no seu interior. O sistema apresentou uma melhor molhabilidade ocular e prolongou a permanência do fármaco em contato com a córnea (Gan et al., 2009).

Transdermicamente, os fármacos, normalmente, não conseguem penetrar o estrato córneo, sendo a pele considerada como uma barreira que deixa penetrar apenas algumas substâncias em determinadas condições (Silva et al., 2009b). O uso de microemulsões permitiria, em razão da grande quantidade de tensoativos presentes em sua formulação, a interação com o estrato córneo em que a bicamada lipídica seria desestruturada e a permeabilidade dos fármacos facilitada (Formariz et al., 2006; Silva et al., 2010; Silva et al., 2009b). Entretanto, cuidados com a liberação do fármaco devem ser levados em consideração, pois não há o desejo que o mesmo seja absorvido sistemicamente, deixando o paciente sujeito às reações adversas (Kogan et al., 2006).

MEs apresentam um grande potencial também para as vias vaginais e retais, principalmente para veicular fármacos lipofílicos como antibióticos, esteroides e hormônios devido à sua alta capacidade de solubilização das drogas, aumento da absorção e o melhoramento da potência clínica. Entretanto, o uso de uma ME por essas vias implica em rigorosa atenção com relação à sua ausência de toxicidade e sua biodisponibilidade (D'Cruz et al., 2001). Uma alternativa terapêutica viável para o tratamento de infecções fúngicas (candidíases) vaginais é a utilização de uma ME bicontínua (semelhante a um gel) contendo fluconazol. Este produto não apresentou nenhuma irritação vaginal em coelhos, mostrando-se bastante tolerável (Bachhav et al., 2009).

### Perspectivas futuras

O estudo e o desenvolvimento de MEs ainda podem ser considerados como sendo uma nova área dos sistemas de transporte de fármacos, permitindo perspectivas sobre

o assunto. Por essa razão, muitos estudos estão sendo realizados neste momento para o desenvolvimento de diversas aplicações terapêuticas, como, por exemplo, a sua utilização como cosmético não só para melhorar a aparência das pessoas, mas também para que a incorporação de fármacos no seu interior combata algum tipo de infecção, inflamação ou neoplasia (D'Cruz et al., 2001; Formariz et al., 2006; Silva et al., 2010; Silva et al., 2009b).

Adicionalmente, as MEs também podem ser utilizadas como precursoras para a produção de outros sistemas transportadores de fármacos, como as nanopartículas e lipossomas. Consequentemente, uma infinidade de produtos pode surgir através da utilização de novas técnicas para a produção desses sistemas, melhorando o aspecto terapêutico de vários fármacos.

Portanto, o *link* entre as pesquisas que estão sendo realizadas e a produção desses sistemas em escala industrial ou semi-industrial vai ser o grande desafio para quem pesquisa MEs. Produzir uma ME nessas escalas é muito difícil, pois ainda há dificuldades na utilização de equipamentos que realizem essa operação. Porém, quando esse paradigma for ultrapassado, novos medicamentos estarão no mercado e facilitarão o tratamento de uma infinidade de doenças.

### ABSTRACT

*Microemulsion: a promising carrier system for insoluble compounds*

**Microemulsions (ME) are thermodynamically stable and isotropic systems of two immiscible liquids (oil/water), stabilized by an interfacial film of surfactants, discovered by Hoar and Schulman in 1943. The study of ME formation is based on three areas of theory: (1) solubilization, (2) interfacial tension and (3) thermodynamics. ME structures are influenced by the physicochemical properties and proportions of their ingredients. The goal of this review is to assess the state of the art of microemulsified systems, from a theoretical viewpoint. Also, recent progress on their clinical application and use as carriers for insoluble compounds is discussed.**

**Keywords:** Microemulsion. Pharmaceutical Application. Phase Diagram.

### CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

### REFERÊNCIAS

Aboofazeli R, Lawrence MJ. Investigations into the Formation and Characterization of Phospholipid Microemulsions .1. Pseudo-Ternary Phase-Diagrams of Systems Containing Water-Lecithin-Alcohol-Isopropyl Myristate. Int J Pharm. 1993 May 31; 93(1-3):161-75.

Aboofazeli R, Lawrence MJ. Investigations into the Formation and Characterization of Phospholipid Microemulsions .2. Pseudo-Ternary Phase-Diagrams of Systems Containing Water-Lecithin-Isopropyl Myristate



- and Alcohol - Influence of Purity of Lecithin. *Int J Pharm.* 1994 May 16;106(1):51-61.
- Atkins PW. Diffraction techniques. In: *Physical chemistry.* Press Oxford University, 1998. 619-46
- Bachhav YG, Patravale VB. Microemulsion based vaginal gel of fluconazole: Formulation, in vitro and in vivo evaluation. *Int J Pharm.* 2009;365(1-2):175-9.
- Bagwe RP, Kanicky JR, Palla BJ, Patanjali PK, Shah DO. Improved drug delivery using microemulsions: Rationale, recent progress, and new horizons. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2001;18(1):77-140.
- Baker RC, Florence AT, Tadros TF, Wood RM. Investigations into the Formation and Characterization of Microemulsions .1. Phase-Diagrams of the Ternary-System Water Sodium Alkyl Benzene Sulfonate Hexanol and the Quaternary System Water Xylene Sodium Alkyl Benzene Sulfonate Hexanol. *J Colloid Interface Sci.* 1984;100(2):311-31.
- Constantinides PP, Scalart JP, Lancaster C, Marcello J, Marks G, Ellens H, Smith PL. Formulation and Intestinal-Absorption Enhancement Evaluation of Water-in-Oil Microemulsions Incorporating Medium-Chain Glycerides. *Pharm Res.* 1994 Oct;11(10):1385-90.
- Constantinides PP, Yiv SH. Particle-Size Determination of Phase-Inverted Water-in-Oil Microemulsions under Different Dilution and Storage-Conditions. *Int J Pharm.* 1995 Mar 7;115(2):225-34.
- D'Cruz OJ, Uckun FM. Gel-microemulsions as vaginal spermicides and intravaginal drug delivery vehicles. *Contraception.* 2001 Aug;64(2):113-23.
- Dalmora ME, Dalmora SL, Oliveira AG. Inclusion complex of piroxicam with beta-cyclodextrin and incorporation in cationic microemulsion. In vitro drug release and in vivo topical anti-inflammatory effect. *Int J Pharm.* 2001 Jul 3;222(1):45-55.
- De Gennes PG, Taupin C. Microemulsions and flexibility of oil/water interfaces. *J Phys Chem.* 1982;86:2294-304.
- Dreher F, Walde P, Walther P, Wehrli E. Interaction of a lecithin microemulsion gel with human stratum corneum and its effect on transdermal transport. *J Controlled Release.* 1997 Mar 17;45(2):131-40.
- Florence AT, Attwood D. *Princípios Físico-Químicos em Farmácia.* 3 ed. São Paulo: USP; 2003. p. 732.
- Formariz TR, Sarmiento VHV, Silva-Junior AA, Scarpa MV, Santilli CV, Oliveira AG. Doxorubicin biocompatible O/W microemulsion stabilized by mixed surfactant containing soya phosphatidylcholine. *Colloids Surf, B.* 2006 Aug 1;51(1):54-61.
- Gan L, Gan Y, Zhu C, Zhang X, Zhu J. Novel microemulsion in situ electrolyte-triggered gelling system for ophthalmic delivery of lipophilic cyclosporine A: In vitro and in vivo results. *Int J Pharm.* 2009;365(1-2):143-9.
- Gupta S, Moulik SP. Biocompatible microemulsions and their prospective uses in drug delivery. *J Pharm Sci.* 2008 Jan;97(1):22-45.
- Hellweg T. Phase structures of microemulsions. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 2002 Mar;7(1-2):50-6.
- Ho HO, Hsiao CC, Sheu MT. Preparation of microemulsions using polyglycerol fatty acid esters as surfactant for the delivery of protein drugs. *J Pharm Sci.* 1996 Feb;85(2):138-43.
- Hoar TP, Schulman JH. Transparent water-on-oil dispersions, the oleopathic hydro-micelle. *Nature.* 1943;152:102-3.
- Kahlweit M, et al. How to Study Microemulsions. *J Colloid Interface Sci.* 1987;118(2):436-53.
- Karasulu HY. Microemulsions as novel drug carriers: the formation, stability, applications and toxicity. *Expert Opin Drug Delivery.* 2008 Jan;5(1):119-35.
- Kawakami K, Yoshikawa T, Moroto Y, Kanaoka E, Takahashi K, Nishihara Y, Masuda K. Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs - I. Prescription design. *J Controlled Release.* 2002a May 17;81(1-2):65-74.
- Kawakami K, Yoshikawa T, Hayashi T, Nishihara Y, Masuda K. Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs - II. In vivo study. *J Controlled Release.* 2002b May 17;81(1-2):75-82.
- Kogan A, Garti N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. *Adv Colloid Interface Sci.* 2006 Nov 16; 123-126:369-85.
- Kreilgaard M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. *Adv Drug Delivery Rev.* 2002 Nov 1;54:S77-S98.
- Langevin D. Microemulsions. *Acc Chem Res* 1988;21(7):255-60.
- Lawrence MJ. Microemulsions as drug delivery vehicles. *Curr Opin Colloid Interface Sci.* 1996 Dec;1(6):826-32.
- Lawrence MJ, Rees GD. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Adv Drug Delivery Rev.* 2000 Dec 6;45(1):89-121.
- Macedo JPF. Uso de diagramas ternários e HLB como ferramenta de previsão da estabilidade de sistemas emulsionados. [Dissertação]. Natal: Universidade Federal do Rio Grande do Norte; 2008.
- Macedo JPF, Fernandes LL, Formiga FR, Reis MF, Nagashima T, Soares LAL, Egito EST. Micro-emultocrit technique: A valuable tool for determination of critical HLB value of emulsions. *AAPS PharmSciTech.* 2006;7(1).
- Mendonça CRB, Bica CID, Piatnicki CMS. Water in soybean oil microemulsions as medium for electrochemical measurements. *J Braz Chem Soc.* 2003;14(4):628-36.

- Osipow LI. Transparent emulsions. J Soc Cosmet Chem. 1963;14:277-85.
- Rogério AP, Dora CL, Andrade EL, Chaves JS, Silva LFC, Lemos-Senna E, Calixto JB. Anti-inflammatory effect of quercetin-loaded microemulsion in the airways allergic inflammatory model in mice. Pharmacol Res. 2010;61(4):288-97.
- Rosano HL. Microemulsions. J Soc Cosmet Chem. 1974;25(11):609-19.
- Rosseti FC. Microemulsões como sistema de liberação cutânea para zinco ftalocianina tetrassulfonada na terapia fotodinâmica do câncer de pele. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2006.
- Shinoda K, Araki M, Sadaghiani A, Khan A, Lindman B. Lecithin-Based Microemulsions - Phase-Behavior and Microstructure. J Phys Chem. 1991 Jan 24;95(2):989-93.
- Silva JA, Bedor DCG, Damasceno BPGL, Oliveira AG, Egito EST, Santana DP. Physicochemical Characterization and Development of a Microemulsion System for Transdermal Use J Dispersion Sci Technol. 2010;31(1):1-8.
- Silva JA, Damasceno BPGL, Borba VFC, Egito EST, Santana DP. Uso de diagramas de fase pseudoternários como ferramenta de obtenção de nanoemulsões transdérmicas. Rev Bras Farm. 2009a;90(3):245-9.
- Silva JA, Santana DP, Bedor DGC, Borba VFC, Lira AAM, Egito EST. Estudo de liberação e permeação *in vitro* do diclofenaco de dietilamônio em microemulsão *gel-like*. Quim Nova. 2009b;32(6):1389-93.
- Sjoblom J, Lindberg R, Friberg SE. Microemulsions - Phase equilibria characterization, structures, applications and chemical reactions. Adv Colloid Interface Sci. 1996;65:125-287.
- Tenjarla S. Microemulsions: An overview and pharmaceutical applications. Crit Rev Ther Drug. 1999;16(5):461-521.
- Trotta M. Influence of phase transformation on indomethacin release from microemulsions. J Controlled Release. 1999 Aug 5;60(2-3):399-405.
- Trotta M, Gasco MR, Morel S. Release of drugs from oil-water microemulsions. J Controlled Release. 1989;10(3):237-43.
- Verma RK, Garg S. Current status of drug delivery technologies and future directions. Pharm Technol. 2001;25(2):1-14.
- Winsor PA. Hydrotropy, Solubilisation and Related Emulsification Processes .1. To .4. Trans Faraday Soc. 1948;44(6):376-98.