



## **Relatório do PIC 2009**

### **Desenvolvimento de Sistemas Microemulsionados Contendo Reologias Variáveis**

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mary Leiva de Faria

**Co-Orientador:** Ms. Luciane Flávia Rodrigues Cera

**Aluna:** Izaura Maria Brzezinski Dianin

DIANIN, Izaura Maria Brzezinski

Desenvolvimento de Sistemas Microemulsionados Contendo Reologias Variáveis.  
Izaura Maria Brzezinski Dianin. Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA:  
Assis, 2009.

24p.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mary Leiva de Faria  
Programa de Iniciação Científica (PIC) – Instituto Municipal de Ensino Superior de  
Assis

1. Microemulsões 2. Tensoativos

CDD: 660  
Biblioteca da FEMA

## **1 - Título**

Desenvolvimento de Sistemas Microemulsionados Contendo Reologias Variáveis

## **2 - Objetivos**

### **2.1 - Objetivo Geral**

Desenvolver um sistema microemulsionado com variações de tensoativos, co-tensoativos, fase oleosa e aquosa possibilitando a obtenção de sistemas com reologias variáveis.

### **2.2 - Objetivo Específico**

Estabelecer, nos respectivos diagramas de fase, as regiões limites onde é possível obter experimentalmente sistemas opticamente transparentes e estáveis que possam ser caracterizados como microemulsões e verificar a influência da proporção de polissorbato 80/fosfatidilcolina na estabilização de sistemas microemulsionados, contendo oleato de isodecila constituinte lipídico das microemulsões e sistema tampão pH 7,2 como fase aquosa.

## **3 – Introdução**

As microemulsões (ME) são geralmente caracterizadas como agregados esféricos e com diâmetros menores que 1400 Å, tipicamente da ordem de 100 Å. (OLIVEIRA et al., 2004). Apesar da denominação “micro”, o sistema envolve gotículas com tamanhos suficientemente pequenos para ser opticamente transparente. Por essa razão, outras denominações, como “submicron emulsion” e “nanoemulsion” têm sido utilizadas para designar esse sistema (OLIVEIRA et al., 2004).

ME são, de forma geral, definidas como sistemas termodinamicamente estáveis, isotrópicos e transparentes, de dois líquidos imiscíveis, (usualmente água e óleo) estabilizados por um filme de compostos tensoativos, localizados na interface óleo/água (OLIVEIRA; SCARPA; CHAIMOVICH,1997).

As ME foram introduzidas na literatura por Hoar e Shulman, em 1943, quando estes descreveram sistemas transparentes formados espontaneamente quando óleo e água eram misturados com quantidades relativamente grandes de tensoativo iônico misturado a um álcool de cadeia média. Contudo, o termo microemulsão foi utilizado somente no final da década de 1950 por Schulman e colaboradores (OLIVEIRA et al., 2004).

Do ponto de vista farmacêutico, as ME podem ser definidas como emulsões transparentes, nas quais um óleo ou um fármaco lipofílico é disperso num meio aquoso (ou vice-versa), contendo um tensoativo, associado ou não a um co-tensoativo apropriado, gerando um sistema termodinamicamente estável. (OLIVEIRA et al., 2004).

As microemulsões diferem das emulsões não só por serem opticamente transparentes, mas principalmente, pela estabilidade termodinâmica. Desta forma, em proporções adequadas entre seus componentes e em condições de temperatura, pressão e força iônica constantes, o sistema forma-se espontaneamente, quando a energia remanescente da interface está próxima de zero ( $\Delta G \rightarrow 0$ ) (OLIVEIRA et al., 2004).

Nos últimos anos a procura por novos sistemas de liberação de fármacos tem sido muito relevante no sentido de se estabelecer alternativas terapêuticas mais eficientes, que possibilitem administrar os fármacos com mais segurança e com efeitos colaterais minimizados (CERA, 2001).

A tendência à obtenção de sistemas A/O ou O/A depende diretamente das propriedades dos tensoativos e da fase oleosa, e da proporção entre os volumes de água e óleo envolvidos. Entre as propriedades dos tensoativos estão principalmente os valores de Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo (EHL) (CERA, 2001).

O equilíbrio hidrófilo lipófilo (EHL) tem sido o parâmetro mais utilizado para selecionar os tensoativos para emulsões e microemulsões (CONSTANTINIDES, 1995). O valor de EHL descreve a polaridade relativa do tensoativo e segundo

Griffin, o EHL de um emulsificante, indica a atração simultânea deste de migrar para a interface entre as fases oleosa e aquosa. (OLIVEIRA et al.). Esta característica é importante, uma vez que o tensoativo tem que ser capaz de migrar para a interface e diminuir a tensão interfacial a baixos valores para formar as ME (DALMORA & OLIVIRA,1999).

Para tensoativos não iônicos, geralmente o valor de EHL varia na faixa de 1 a 20. Sabe-se que a tendência para formação de microemulsões O/A ou A/O é diretamente dependente das propriedades do tensoativo (tipo químico e grau de hidrofília/lipofília), da composição da fase oleosa e da relação entre a proporção de óleo e água. ME A/O são obtidas usando-se tensoativos com EHL na faixa de 3 a 8, enquanto que as O/A na faixa de 8 a 18 (BANKER & RHODES, 1990). Geralmente, misturas de tensoativos com alto e baixo valores de EHL são utilizadas para obtenção de ME estáveis. Tensoativos não iônicos tem sido os mais freqüentemente utilizados para estabilizar ME farmacêuticas, em razão de sua baixa toxicidade e menor sensibilidade a variações de pH e força iônica do meio (CONSTANTINIDES et al., 1996).

O Tween 80, conhecido como monoelato de polioxietilenossorbitano ou polissorbato 80 é um tenosativo não iônico, agente solubilizante e agente molhante para fármacos hidrófobos.

Fosfolipídios têm sido bastante estudados como compostos tensoativos para a estabilização de microemulsões. (ABOOFAZELI & LAWRENCE,1993; ALBOOFAZELI, BARLOW & LAWRENCE, 1995). Particularmente, a fosfatidilcolina extraída de soja é altamente atrativa como componente de microemulsões em razão de sua alta biocompatibilidade (ALBOOFAZELI et al., 1994) por qualquer via de administração.

A presença dos co-tensoativos parecem provocar uma desorganização no filme interfacial, gerando maior fluidez e maior capacidade de incorporação de fase interna pelos sistemas. Entretanto, esses benefícios vêm acompanhados da diminuição da função de barreira dos filmes interfaciais. Durante a diluição das ME contendo co-tensoativos, este se particionará para fase aquosa, ou não dependendo da sua lipofilicidade. Permanecendo na interface, poderá atuar ou não como barreira, dependendo da natureza do fármaco encapsulado na fase

interna. Assim, na escolha do co-tensoativo deverá ponderar sobre as vantagens em incorporar maiores volumes de fase interna, ou em proteger melhor o fármaco e permitir uma liberação mais lenta (TROTТА, 1999)

A natureza e estrutura do tensoativo, co-tensoativo e óleo são fatores essenciais na formulação de sistemas microemulsionados. A construção de diagramas de fase pode ser uma ferramenta fundamental para caracterizar em que condições experimentais as ME existem e em que proporções dos componentes outras estruturas podem estar presentes. A partir desses dados, pode-se selecionar a região do diagrama de fases que mais convenientemente represente a condição mais apropriada para que o fármaco seja incorporado (FORMARIZ, 2004). Assim, pretende-se neste trabalho desenvolver sistemas microemulsionados e estudar as características físico-químicas dos mesmos para posteriormente incorporar ativo, objetivando otimizar a resposta clínica.

O interesse pelo desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos tem conduzido vários estudos no campo das microemulsões, em particular, com sistemas transportadores constituídos por lipídios, os quais podem aumentar a eficácia dos fármacos correntemente em uso na terapêutica. Grande parte desses estudos tem sido dirigidos à utilização das microemulsões como sistemas de administração oral e tópica. Sua estabilidade termodinâmica oferece vantagens sobre as dispersões instáveis, tais como as suspensões e emulsões, podendo ser utilizada muito mais tempo.

A pele exerce intensa função de barreira, deixando penetrar apenas algumas substâncias e em determinadas condições. Em razão de seu conteúdo em substâncias tensoativas, as microemulsões podem interagir com o extrato córneo desestruturando a bicamada lipídica do mesmo. Dessa forma, os lipídios passam de uma forma cristalina ordenada para uma forma líquida desordenada, a permeabilidade cutânea é aumentada e a penetração de substâncias, que normalmente não passariam através dessa barreira, fica bastante facilitada.

#### 4 – Microemulsão

Muita atenção tem sido dada aos sistemas micro- e nanoestruturados de tensoativos, por sua capacidade em aumentar a eficácia terapêutica de fármacos, permitindo a redução da dose administrada e minimizando os efeitos colaterais potenciais dos fármacos. Os sistemas micro- e nanoemulsionados são capazes de compartimentalizar fármacos nas gotículas da fase interna, as quais possuem propriedades físico-químicas bastante diferentes das do meio dispersante, induzindo modificações nas propriedades biológicas dos fármacos incorporados.

Além disso, esses sistemas melhoram a solubilização de fármacos lipofílicos em água e os protegem contra hidrólise enzimática, além de aumentar o potencial de absorção devido à presença de tensoativo (FORMARIZ, URBAN, SILVA JÚNIOR, GREMIÃO, OLIVEIRA, 2005)

A formação de microestruturas em soluções aquosas de tensoativos é um fenômeno comum de auto-organização molecular como forma de atingir a estabilidade termodinâmica.

Podemos definir as microemulsões como sistemas termodinamicamente estáveis, isotrópicos, transparentes, de dois líquidos imiscíveis, estabilizados por um filme de compostos tensoativos, localizados na interface óleo/água.

De acordo com MITAL (1999), a possibilidade de formar microemulsão depende do balanço entre as propriedades hidrofílicas e lipofílicas do tensoativo, determinada não somente pela sua estrutura química, mas também por outros fatores como temperatura, força iônica e a presença de co-tensoativo. Segundo o mesmo autor, a mistura de tensoativos com equilíbrio hidrófilo-lipófilo adequado proporciona a condição máxima de "solubilização" do óleo e da água. Assim, a formação da microemulsão geralmente envolve a combinação de três a cinco componentes, tais como tensoativo, água, óleo e, quando necessário, o co-tensoativo (DALMORA & OLIVEIRA, 1999; CRUZ & UCKUN, 2001), sendo que a orientação para sistemas O/A ou A/O é dependente das propriedades físico-químicas do tensoativo e do óleo, da relação entre as proporções tensoativo/co-tensoativo e entre as proporções água/óleo (CONSTANTINIDES *et al.*, 1994; CRUZ & UCKUN, 2001). A principal característica desses sistemas é formar uma

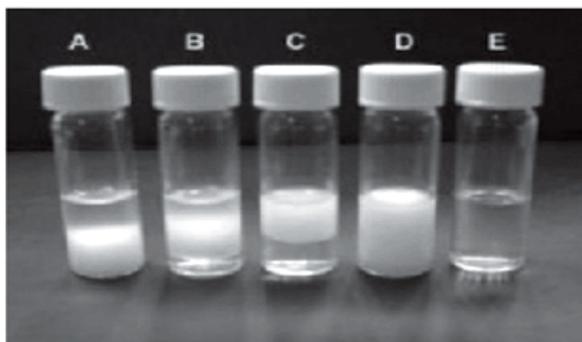
emulsão muito fina por homogeneização suave com fase aquosa, cujas dimensões das gotículas da fase interna é da ordem de nanômetros. As ME são superiores às soluções micelares em termos de potencial de solubilização de substâncias, por isso, são usadas para aumentar a solubilização e a absorção de fármacos lipofílicos. Sua estabilidade termodinâmica oferece vantagens sobre as dispersões instáveis, tais como as suspensões e emulsões, possuindo tempo de vida útil muito mais amplo (CONSTANTINIDES, 1995; DALMORA & OLVEIRA, 1999; CRUZ & UCKUN, 2001).

#### **4.1 – Classificação de Winsor**

Os equilíbrios foram classificados por Winsor em 1948 por quatro tipos de sistemas:

- 1) Winsor I: é representado pelo equilíbrio entre a fase emulsionada com a fase oleosa em excesso. Por possuir densidade menor que a da emulsão, a fase oleosa posiciona-se acima da emulsão.
- 2) Winsor II: Representa o equilíbrio entre a fase emulsionada e a fase aquosa em excesso. Por possuir densidade menor que a da fase aquosa, a emulsão posiciona-se na parte superior à fase aquosa.
- 3) Winsor III: Existem três fases em equilíbrio, óleo, emulsão e água, em que o óleo é a fase superior, a emulsão a fase intermediária e a água, a fase inferior.
- 4) Winsor IV: É um sistema em que apenas existe a fase de microemulsão, isto é, um sistema visualmente monofásico.

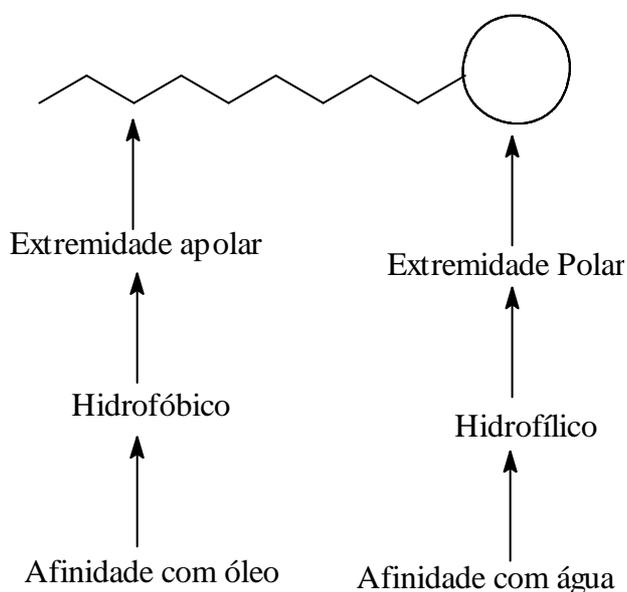
A figura 1 mostra detalhes dos sistemas.



**FIGURA 1** - Representação da classificação de Winsor. A) Winsor I. B) Winsor III. C) Winsor II. D) Emulsão homogênea. E) Winsor IV.

## 4.2 – Tensoativos

Tensoativos são substâncias naturais ou sintéticas, que possuem em sua estrutura uma parte lipofílica (ou hidrofóbica) e uma parte hidrofílica, responsáveis pela adsorção de moléculas tensoativas nas interfaces líquido-líquido, líquido-gás ou sólido-líquido de um dado sistema (HUNTER, 1992). A Figura 2 mostra a representação esquemática de um tensoativo (SCHRAMM, 2000).



**Figura 2-** Representação esquemática de um tensoativo

## **4.2.1 – Classificação de Tensoativos**

Os tensoativos podem ser classificados de acordo com a sua características na solução. Eles são divididos em três grupos distintos.

### **4.2.1.1 - Tensoativos Iônicos**

Apresentam cargas elétricas na parte hidrofílica, ao se dissociarem em água, formando íons carregados negativamente (tensoativos aniônicos) ou positivamente (tensoativos catiônicos). Os tensoativos aniônicos mais conhecidos são os alquil alcanoatos (ou sabões) que são derivados de gorduras animais, ou óleos vegetais, por reações de saponificação, sendo até o momento os mais estudados e compreendidos com relação à sua estrutura e função.

Na classe dos tensoativos catiônicos, destacam-se sais de amônio quaternários (solúveis tanto em meio ácido como em meio alcalino, proporcionando aumento de viscosidade e ação bactericida) e aminas de cadeias longas (utilizadas como óleos lubrificantes, como inibidores de corrosão em superfícies metálicas e como coletores de flotação na indústria de minérios).

### **4.2.1.2 - Tensoativos Não Iônicos**

Esta classe de tensoativos não fornece íons em solução aquosa e a sua solubilidade em água se deve à presença, em suas moléculas, de grupamentos funcionais que possuem forte afinidade pela água. Como exemplos podemos destacar o nonilfenol etoxilado, álcoois graxos etoxilados e o propilenoglicoletoxilado.

### **4.2.1.3 Tensoativos Zwitteriônicos**

Tensoativos zwitteriônicos, em condições normais, contêm tanto carga aniônica quanto catiônica e são citados como tensoativos anfóteros. No entanto, este termo não pode ser utilizado como sinônimo de zwitteriônico, já que um

tensoativo anfótero é aquele que, dependendo do pH, pode ser aniônico (pH entre 9 e 10) ou catiônico (pH de 4 a 9), ou zwitteriônico. Portanto, pode-se dizer que são compostos cujas moléculas contêm ambos os tipos de grupos: o ácido e o básico.

No ponto isoelétrico, apresentam-se como espécies zwitteriônicas, mostrando um mínimo de solubilidade, detergência e poder molhante. Como exemplo, podemos citar betaínas e aminoácidos como os principais tensoativos representantes desta classe. (ROSSI, DANTAS, NETO, MACIEL, 2006)

#### 4.2.2- Equilíbrio Hidrofílico – Lipofílico

Em 1948, Griffin introduziu a noção de *Equilíbrio Hidrofílico – Lipofílico*, abreviadamente designado de EHL, estabelecendo assim um sistema para classificar, numericamente, um composto determinado, segundo as suas características de hidrofília e lipofília (PRISTA *et al*, 2002).

Cada surfactante tem um determinado número de EHL, que varia de 0 a 20, de acordo com sua estrutura química. Uma molécula, com alto número de EHL, apresenta um maior número de grupos hidrofílicos em relação ao número de grupos lipofílicos e vice-versa. O número de EHL do surfactante pode ser calculado sabendo-se o número e o tipo dos grupos lipofílicos e hidrofílicos contidos na molécula, de acordo com a seguinte equação :

$$\text{EHL} = 7 + \Sigma (\text{n}^\circ \text{ dos grupos hidrofílicos}) - \Sigma (\text{n}^\circ \text{ dos grupos lipofílicos})$$

O número de EHL dos surfactantes fornece uma indicação útil da solubilidade em qualquer fase óleo e/ou água e também pode ser usado para prever o tipo de emulsão que poderia ser formada. Como exemplos:

- EHL entre 3-6: surfactante predominantemente hidrofóbico dissolve preferivelmente em óleo, estabiliza emulsões de água em óleo e forma micelas reversas, na faixa de EHL entre 3-5, os surfactantes formam emulsões de água-óleo com máxima estabilidade;

- EHL entre 6-8: o surfactante não apresenta preferência particular pela água ou pelo óleo, formando emulsões instáveis que podem coalescer por causa da baixa tensão superficial;

- EHL entre 8-18: surfactante predominantemente hidrofílico dissolve preferivelmente em água, estabiliza emulsões de óleo em água e forma micelas em água, na faixa de EHL entre 10-12 os surfactantes formam emulsões de óleo-água com máxima estabilidade;

- EHL < 3 e EHL >18: os surfactantes não são particularmente ativos na superfície e tendem a se acumular preferencialmente na fase óleo ou na fase aquosa, melhor que na interface óleo-água (DAVIS, 1994).

Como regra geral, pode-se dizer que quanto menor o valor de EHL, mais hidrofóbico é o emulsificante.

A maior desvantagem do conceito de EHL é que este não leva em consideração o fato que as propriedades funcionais da molécula de surfactante são alteradas significativamente pelas mudanças de temperatura ou pelas condições da solução (DAVIS, 1994). Como, por exemplo, um surfactante pode ser capaz de estabilizar uma emulsão de óleo em água a uma dada temperatura e, em outra, estabilizar uma emulsão de água em óleo, mesmo que tenha a mesma estrutura química. (JENSEN, 2007)

## **5 – Metodologia**

### **5.1 – Materiais**

- Balão de fundo chato de 1000 mL.
- Béquer de 100 mL.
- Pipeta volumétrica de 5 e 2 mL.
- Grade para tubo de ensaio.
- Tubo de ensaio (pyrex).

### **5.2 – Reagentes**

- Oleato de isodecila
- Butanol

- Clorofórmio
- Polissorbato 80 (Tween 80)
- Fosfatidilcolina de Ovo
- Monoleato de sorbitano (Span 80)
- Solução tampão pH 7,2 (Dihidrogenofosfato de potássio e hidrogenofosfato dissódico)

### 5.3 – Equipamentos

- Balança analítica (Gehaka, BG 1000).
- Micropipetador (Digipet, vol. 5 – 50  $\mu$ L)
- Agitador de tubo de ensaio (Phoenix)

### 5.4 – Procedimento Experimental

#### 5.4.1 – Preparo da solução tampão

Primeiramente foi feita a secagem do dihidrogenofosfato de potássio ( $KH_2PO_4$ ) e o hidrogenofosfato dissódico ( $Na_2HPO_4$ ) em estufa a 110 – 130°C por 2 horas e resfriado em dessecador. Pesou-se 3,387 g de dihidrogenofosfato de potássio e 3,533 g de hidrogenofosfato dissódico.

Dissolveu-se em água destilada, transferiu-se quantitativamente para balão volumétrico de fundo chato de 1000 mL e completou-se o volume com água destilada.

#### 5.4.2 – Preparo das microemulsões

Foi transferido para um tubo de ensaio com tampa quantidades adequadas de tensoativo não iônico e co-tensoativo. Para cada proporção de tensoativo/ co-tensoativo foi adicionado o oleato de isodecila (fase oleosa) e em seguida foi titulado com tampão pH 7,2 (fase aquosa). Essa seqüência de adição facilita a homogeneização da mistura, que foi agitada com o auxílio do vórtex por 10 minutos em ambiente com temperatura controlada a  $25 \pm 0,1^\circ C$ .

Foram preparadas nove formulações de 1g cada e compostas por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 e 90% do sistema tensoativo/co-tensoativo. A estes sistemas foi adicionado o oleato de isodecila, como fase oleosa, em

concentrações decrescentes e correspondentes a 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20 e 10%. Cada formulação obtida foi titulada com solução tampão pH 7,2, sob constante agitação (vórtex) até separação de fases.

## 6 – Resultados e Discussão

A princípio foi usado o tensoativo polissorbato (P) e o co-tensoativo Fosfatidilcolina de Ovo. A Fosfatidilcolina de ovo é sólida e para obtenção das microemulsões foi necessário a dissolução em clorofórmio e no final evaporá-lo. Porém, depois de realizado este procedimento, a fosfatidilcolina de ovo voltava a ser sólida, e não se dissolvia nos outros componentes usados para obtenção das microemulsões. Estes resultados indicaram que o fosfatidilcolina de ovo não era um bom substrato para microemulsão, e sim, para lipossoma. Desta forma foi necessário substituí-la por butanol (B).

As reologias foram testadas com a presença do oleato de isodecila (O) fase oleosa e o tampão (T).

Os resultados obtidos foram:

**Tabela 1:** Resultados com a proporção de 00:10 de Polissorbato (tensoativo) e Butanol (co-tensoativo) respectivamente.

Proporção de O/Tensoativos	O (g)	Tensoativos	Proporção de P/B	P (g)	B (g)	Tampão ( $\mu\text{L}$ ) e Resultados
01:09	0,1	0,9	00:10	0	0,9	Não homogeneizou
02:08	0,2	0,8	00:10	0	0,8	1 - 22 - Sistema turvo 23 - Separou fase
03:07	0,3	0,7	00:10	0	0,7	1 - 29 – Sistema turvo 30 – Separou fase
04:06	0,4	0,6	00:10	0	0,6	1 - 15 - Sistema turvo 16 - Separou fase

05:05	0,5	0,5	00:10	0	0,5	1 - 10 - Sistema turvo 12 - Separou fase
06:04	0,6	0,4	00:10	0	0,4	1 - 10 - Sistema turvo 11 - Separou fase
07:03	0,7	0,3	00:10	0	0,3	1 - 8 - Sistema turvo 9 - Separou fase
08:02	0,8	0,2	00:10	0	0,2	1 - 7 - Sistema turvo 6 - Separou fase
09:01	0,9	0,1	00:10	0	0,1	1 - 4 - Sistema turvo 3 - Separou fase

**Tabela 2:** Resultados com a proporção de 01:09 de de Polissorbato (tensoativo) e Butanol (co-tensoativo) respectivamente.

<b>Proporção de O/Tensoativos</b>	<b>O (g)</b>	<b>Tensoativos</b>	<b>Proporção de P/B</b>	<b>P (g)</b>	<b>B (g)</b>	<b>Tampão (<math>\mu\text{L}</math>) e Resultados</b>
01:09	0,1	0,9	01:09	0,09	0,81	1 - 30 - Sistema turvo 31 - Separou fase
02:08	0,2	0,8	01:09	0,08	0,72	1 - 15 - Sistema turvo 16 - Separou fase
03:07	0,3	0,7	01:09	0,07	0,63	1 - 15 - Sistema turvo 16 - Separou fase
04:06	0,4	0,6	01:09	0,06	0,54	1 - 10 - Sistema turvo 11 - Separou fase
05:05	0,5	0,5	01:09	0,05	0,45	1 - 10 - Sistema turvo 11 - Separou fase
06:04	0,6	0,4	01:09	0,04	0,36	1 - 11 - Sistema turvo 12 - Separou fase
07:03	0,7	0,3	01:09	0,03	0,27	1 - 10 - Sistema turvo 11 - Separou fase

08:02	0,8	0,2	01:09	0,02	0,18	1 - 18 - Sistema turvo 19 - Separou fase
09:01	0,9	0,1	01:09	0,01	0,09	1 - 29 - Sistema turvo 30 - Separou fase

**Tabela 3:** Resultados com a proporção de 02:08 de Polissorbato (tensoativo) e Butanol (co-tensoativo) respectivamente.

Proporção de O/Tensoativos	O (g)	Tensoativos	Proporção de P/B	P (g)	B (g)	Tampão ( $\mu\text{L}$ ) e Resultados
01:09	0,1	0,9	02:08	0,18	0,72	1 - 19 - Sistema turvo 20 - Separou fase
02:08	0,2	0,8	02:08	0,16	0,64	1 - 19 - Sistema turvo 20 - Separou fase
03:07	0,3	0,7	02:08	0,14	0,56	1 - 15 - Sistema turvo 16 - Separou fase
04:06	0,4	0,6	02:08	0,12	0,48	1 - 13 - Sistema turvo 14 - Separou fase
05:05	0,5	0,5	02:08	0,1	0,4	1 - 10 - Sistema turvo 11 - Separou fase
06:04	0,6	0,4	02:08	0,08	0,32	1 - 14 - Sistema turvo 15 - Separou fase
07:03	0,7	0,3	02:08	0,06	0,24	1 - 4 - Sistema turvo 5 - Separou fase
08:02	0,8	0,2	02:08	0,04	0,16	1 - 6 - Sistema turvo 7 - Separou fase
09:01	0,9	0,1	02:08	0,02	0,08	1 - 5 - Sistema turvo 6 - Separou fase

**Tabela 4:** Resultados com a proporção de 03:07 de Polissorbato (tensoativo) e Butanol (co-tensoativo) respectivamente.

Proporção de O/Tensoativos	O (g)	Tensoativos	Proporção de P/B	P (g)	B (g)	Tampão ( $\mu\text{L}$ ) e Resultados
01:09	0,1	0,9	03:07	0,27	0,63	1 - 54 - Sistema turvo 55 - Separou fase
02:08	0,2	0,8	03:07	0,24	0,56	1 - 69 - Sistema turvo 70 - Separou fase
03:07	0,3	0,7	03:07	0,21	0,49	1 - 5 - Sistema turvo 6 - Separou fase
04:06	0,4	0,6	03:07	0,18	0,42	1 - 5 - Sistema turvo 6 - Separou fase
05:05	0,5	0,5	03:07	0,15	0,35	1 - 6 - Sistema turvo 7 - Separou fase
06:04	0,6	0,4	03:07	0,12	0,28	1 - 2 - Sistema turvo 3 - Separou fase
07:03	0,7	0,3	03:07	0,09	0,21	1 - 2 - Sistema turvo 3 - Separou fase
08:02	0,8	0,2	03:07	0,06	0,14	1 - 2 - Sistema turvo 3 - Separou fase
09:01	0,9	0,1	03:07	0,03	0,07	1 - 2 - Sistema turvo 3 - Separou fase

A análise dos resultados levou a uma troca do co-tensotivo, em decorrência deste apresentar as mesmas características hidrofílicas que o tensoativo.

Foi escolhido então um co-tensotivo com características hidrofílicas, o monooleato de sorbitano (Span 80) (S).

As reologias foram testadas novamente, porém a quantidade de Span 80 obtida (por doação) não era suficiente para todos os testes necessários. Os testes realizados estão apresentados na tabela 5, 6, 7 e 8 abaixo.

**Tabela 5:** Resultados com a proporção de 00:10 de Polissorbato (tensotivo) e Span 80 (co-tensotivo) respectivamente.

<b>Proporção de O/Tensoativos</b>	<b>O (g)</b>	<b>Tensoativos</b>	<b>Proporção de P/S</b>	<b>P (g)</b>	<b>S (g)</b>	<b>Tampão (<math>\mu\text{L}</math>) e Resultados</b>
01:09	0,1	0,9	00:10	0	0,9	1 - 2 - Sistema turvo 3 - Separou fase
02:08	0,2	0,8	00:10	0	0,8	Não homogeneizou
03:07	0,3	0,7	00:10	0	0,7	Não homogeneizou
04:06	0,4	0,6	00:10	0	0,6	Não homogeneizou
05:05	0,5	0,5	00:10	0	0,5	Não homogeneizou
06:04	0,6	0,4	00:10	0	0,4	Não homogeneizou
07:03	0,7	0,3	00:10	0	0,3	Não homogeneizou
08:02	0,8	0,2	00:10	0	0,2	Não homogeneizou
09:01	0,9	0,1	00:10	0	0,1	Não homogeneizou

**Tabela 6:** Resultados com a proporção de 01:09 de Polissorbato (tensoativo) e Span 80 (co-tensoativo) respectivamente.

<b>Proporção de O/Tensoativos</b>	<b>O (g)</b>	<b>Tensoativos</b>	<b>Proporção de P/S</b>	<b>P (g)</b>	<b>S (g)</b>	<b>Tampão (<math>\mu\text{L}</math>) e Resultados</b>
01:09	0,1	0,9	01:09	0,09	0,81	Não homogeneizou
02:08	0,2	0,8	01:09	0,08	0,72	Não homogeneizou
03:07	0,3	0,7	01:09	0,07	0,63	1 - Sistema turvo 2 - Separou fase
04:06	0,4	0,6	01:09	0,06	0,54	1 - Sistema turvo 2 - Separou fase
05:05	0,5	0,5	01:09	0,05	0,45	1 - Sistema turvo 2 - Separou fase
06:04	0,6	0,4	01:09	0,04	0,36	1 - Sistema turvo

						2 - Separou fase
07:03	0,7	0,3	01:09	0,03	0,27	1 - Sistema turvo 2 - Separou fase
08:02	0,8	0,2	01:09	0,02	0,18	1 - Sistema turvo 2 - Separou fase
09:01	0,9	0,1	01:09	0,01	0,09	1 - Sistema turvo 2 - Separou fase

**Tabela 7:** Resultados com a proporção de 02:08 de Polissorbato (tensoativo) e Span 80 (co-tensoativo) respectivamente.

Proporção de O/Tensoativos	O (g)	Tensoativos	Proporção de P/S	P (g)	S (g)	Tampão ( $\mu\text{L}$ ) e Resultados
01:09	0,1	0,9	02:08	0,18	0,72	1 - Sistema turvo 2 - Separou fase
02:08	0,2	0,8	02:08	0,16	0,64	1 - Sistema turvo 2 - Separou fase
03:07	0,3	0,7	02:08	0,14	0,56	Não homogeneizou
04:06	0,4	0,6	02:08	0,12	0,48	1 - Sistema turvo 2 - Separou fase
05:05	0,5	0,5	02:08	0,1	0,4	1 - Sistema turvo 2 - Separou fase
06:04	0,6	0,4	02:08	0,08	0,32	Não homogeneizou
07:03	0,7	0,3	02:08	0,06	0,24	Não homogeneizou
08:02	0,8	0,2	02:08	0,04	0,16	Não homogeneizou
09:01	0,9	0,1	02:08	0,02	0,08	1 - Sistema turvo 2 - Separou fase

**Tabela 8:** Resultados com a proporção de 03:07 de Polissorbato (tensoativo) e Span 80 (co-tensoativo) respectivamente.

Proporção de O/Tensoativos	O (g)	Tensoativos	Proporção de P/S	P (g)	S (g)	Tampão ( $\mu\text{L}$ ) e Resultados
01:09	0,1	0,9	03:07	0,27	0,63	1 - 2 - Sistema turvo 3 - Separou fase
02:08	0,2	0,8	03:07	0,24	0,56	1 - 2 - Sistema turvo 3 - Separou fase
04:06	0,4	0,6	04:06	0,24	0,36	1 - 2 - Sistema turvo 3 - Separou fase

## 7 – Conclusão

Geralmente, misturas de tensoativos com alto e baixo valores de EHL são utilizadas para obtenção de ME estáveis. Como o Tween e o Butanol apresentam EHL altos, não foi possível obter sistemas microemulsionados significantes. Por isto foi testado como co-tensoativo o monooleato de sorbitano. Com as reologias testadas, entretanto, não foi possível obter microemulsão. Desta forma, é de relevância estudar mais detalhadamente o processo de interação tensoativo/co-tensoativo, como meio de se compreender melhor as interações para a formação de sistemas microemulsionados.

## 11 - Referências bibliográficas

ALBOOFAZELI, R. & LAWRENCE, M.J. Investigations into the formation and characterization of phospholipid microemulsions: I. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-isopropyl myristate. *Int. J. Pharm.*, v.93, p.161/175, 1993.

ALBOOFAZELI, R., BARLOW, D.J., LAWRENCE, M.J. Light scattering studies on lecithin-based water-in-oil microemulsions. *J. Pharm. Pharmacol.*, v.47, p.1105, 1995.

ALBOOFAZELI, R., LAWRENCE, C.B., WICKS, S.R., LAWRENCE, M.J. Investigations into the formulation and characterization of phospholipid microemulsions. III. Pseudo-ternary phase diagrams of systems containing water-lecithin-isopropyl myristate and either an alkonic acid, amine, alkandiol, polyoxyethylene glycol alkyl ether or alcohol as cosurfactant. *Int. J. Pharm.*, v.111, p.63/72, 1994

BANKER, S.G., RHODES, T.C. Modern Pharmaceutics. Second edition, revised and expanded. Marcel Dekker, New York, v.40, 1990, 888 p.

CERA, R.F.L. Estudo da incorporação do diclofenaco sódico com microemulsão lipídicas: formulação e liberação in vitro. Araraquara, 2001. 145p. [Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista].

CONSTANTINIDES, P.P., LANCASTER, C.M., MARCELLO, J., CHIOSSOME, D.C., ORNER, D., HIDALGO, I., SMITH, P.L., SARKAHIAN, A.B., YIV, S.H., OWEN, A.J. Enhanced intestinal absorption of an RGD peptide from water-in-oil microemulsions of different composition and particle size. J. Control. Rel., v.34, p.109/116, 1995.

CONSTANTINIDES, P.P., SCARLAT, J.P., LANCASTER, C., MARCELLO, J., MARKS, G., ELLENS, H., SMITH, P.L. Formulation and Intestinal Absorption Enhancement Evaluation of Water in Oil Microemulsions Incorporating Medium-Chain Glycerides. Pharm. Res., New York, v.11, n.10, p. 1385/1390, 1994

CONSTANTINIDES, P.P., WELZEL, H.E., SMITH, P.L., STURGIS, S., YIV, S.H., OWEN, A.B. Water in Oil Microemulsions Containing Medium-Chain Acid/Salts: Formulation and Intestinal Absorption Enhancement Evaluation. Pharm. Res., New York, v.13, p.210/215, fev.1996.

CRUZ, D'J.O. & UCKUN, M.F. Gel-microemulsions as vaginal spermicidal and intravaginal drug delivery vehicles. Contraception, Stoneham, v. 64, p.113/123, 2001.

DALMORA, M.E.A.; & OLIVEIRA, A.G. Inclusion complex of piroxicam with  $\beta$ -cyclodextrin and incorporation in hexadecyltrimethylammonium bromide based microemulsion. Int. J. Pharm;v.184,n.2,p.157/164, 1999.

FORMARIZ, T.P.; WANCZINSKI, B.J.; JÚNIOR-SILVA, A.A.; SCARPA, M.V.; OLIVEIRA, A.G. Biotecnologia de sistemas coloidais aplicável na otimização do efeito terapêutico de fármacos usados no tratamento do câncer. Infarma, Brasília, v.16, n.1, p.44/57, 2004.

HO, H., HSIAO, C.C., SHEU, M.T. Preparation of microemulsions using polyglycerol fatty acid esters as surfactant for the delivery of protein drugs. J. Pharm. Sci., Washington, v.85, n.2, p.138/143, 1996.

LAWRENCE, M.J. Microemulsions as Drug Delivery Vehicles. Current Opinions in Colloid & Interface Science, London, v.1, n.6, p.826/832, 1996.

OLIVEIRA, A.G., SCARPA, M.V., CHAIMOVICH, H. Effect of hexadecyltrimethylammonium bromide-based microemulsions on the rate of decomposition of the beta-lactam antibiotic cephaclo. J. Pharm. Sci., v.86(5), p.616/620,

maio 1997.

OLIVEIRA, A.G.; SCARPA, M.V.; CORREA, M.A.; CERA, L.F.R.; FORMARIZ, T.P. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. Química Nova, São Paulo, v.27, p.131/138, 2004.

TROTTA, M. Influence of phase transformation on indomethacin release from microemulsions. J. Control. Rel., Arlington, v.60, p.399/405, 1999.

FORMARIZ, T.P.; URBAN, M.C.C; JÚNIOR-SILVA, A.A.; GREMIÃO, M.P.D.; OLIVEIRA, A.G. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 41, nº03, jul./set., 2005

ROVANI, S.; VALÉRIO, A.; OLIVEIRA, J.V.; OLIVEIRA, D.; SYCHOSKI, M. Avaliação de diferentes surfactantes na produção de mono e diglicerídios através da glicerólise enzimática do óleo de oliva. XVI Encontro de Química da Região Sul, Erechim, 2008.

NÓBREGA, G.A.S.; SILVA, L.A.T.; NETO-DANTAS, A.A.; NETO-BARROS, E.L.; DANTAS, T.N.C. Obtenção de líquido dessecante utilizando microemulsões para absorção de hidrato presente no gás natural. 2º Congresso Brasileiro de P&D em Petróleo e Gás, 2005.

ROSSI, C.G.F.T.; DANTAS, T.N.C.; NETO-DANTAS, A.A.; MACIEL, M.A.M. Tensoativos: uma abordagem básica e perspectivas para aplicabilidade industrial. Ver. Univ. Rural. Ser. Ci. Exatas e da terra, RJ, EDUR, v. 25, n. 1-2, jan-dez, p. 59-71, 2006.

JENSEN, S. Emulsificantes com diferentes EHL (Equilíbrio hidrofílico-lipofílico) em filmes de amido de mandioca. Londrina, 2007. 100p. [Dissertação de Mestrado e Doutorado de Alimentos. Universidade Estadual de Londrina].

**Assis, 09 de dezembro de 2009.**

---

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mary Leiva de Faria

---

**Aluna:** Izaura Maria Brzezinski Dianin