



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
Centro de Educação e Saúde
Curso de Bacharelado em Farmácia

DOUGLAS ANDRADE DA COSTA

**ESTUDO DA SOLUBILIZAÇÃO DE ALGUNS ANTI-INFLAMATÓRIOS
NÃO-ESTEROIDES UTILIZANDO SISTEMAS
MICROEMULSIONADOS**

Cuité – PB
2016

DOUGLAS ANDRADE DA COSTA

**ESTUDO DA SOLUBILIZAÇÃO DE ALGUNS ANTI-INFLAMATÓRIOS
NÃO-ESTEROIDES UTILIZANDO SISTEMAS
MICROEMULSIONADOS.**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório da disciplina Trabalho de Conclusão de Curso, bem como à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto

Cuité – PB
2016

C837e Costa, Douglas Andrade da.

Estudo da solubilização de alguns anti-inflamatórios não-esteroides utilizando sistemas microemulsionados. / Douglas Andrade da Costa. – Cuité: CES, 2016.

140 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2016.

Orientador: Marciano Henrique de Lucena Neto.

1. Anti-inflamatórios. 2. Tensoativos. 3. Solubilidade. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615.4

DOUGLAS ANDRADE DA COSTA

**ESTUDO DA SOLUBILIZAÇÃO DE ALGUNS ANTI-INFLAMATÓRIOS
NÃO-ESTEROIDES UTILIZANDO SISTEMAS
MICROEMULSIONADOS.**

Monografia apresentada pelo aluno Douglas Andrade da Costa, do Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - Campus Cuité, tendo obtido o conceito de _____, conforme a apreciação da banca examinadora constituída pelos professores:

Aprovado em 05 de maio de 2016.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto
Orientador e Presidente da Banca Examinadora – UFCG

Prof^ª Dr^ª Joana Maria Barros
Membro Titular – UFCG

Ms. Mislene Pereira Lins
Membro Titular – UFCG

Dedico esse trabalho a Deus por ter me dado paz e tranquilidade durante a confecção do trabalho e durante toda minha permanência em Cuité. Aos meus pais Lúcia e Dinarth que sempre me incentivaram, estando ao meu lado em todos os momentos, obrigado por tudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por seguir sempre ao meu lado, servir de refúgio e fortaleza me dando paz e serenidade.

Agradeço aos meus Pais Lúcia e Dinarth por terem me alicerçado durante todo o período que estive buscando minha formação, pela paciência, pela coragem passada, pelo direcionamento, pelo amor e companhia cedidos.

A minha irmã Deizy que foi minha companheira de moradia por praticamente todo o curso, sempre me apoiando e cedendo ajuda nas horas necessárias.

A toda família Tios, Tias, Avô, Avós, primos e primas, que sempre que os encontrava me encorajavam a persistir nessa jornada.

A minha namorada, Bruna, por toda a atenção, ajuda e amor. Por saber de todas as dificuldades passadas, estando do meu lado em todas e por me passar tranquilidade e esperança nas horas certas. Sua ajuda foi de fundamental importância.

Aos amigos de Cuité Haddley, Romildo Junior, Pedro Ivo, Romulo, por estarem comigo maior parte do tempo, e a todos os amigos que conquistei durante essa jornada, pessoas que tive a honra de conviver durante esses anos.

Ao Prof. Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto, que desde os primeiros períodos tive a oportunidade de conhecer e trabalhar. Sempre sendo prestativo e atencioso, me direcionando academicamente por grande parte de minha participação científica realizada no CES.

A todos os Professores de Farmácia, por todos os ensinamentos passados.

*“NO CAMINHO DA SABEDORIA TE ENSINEI, E
PELAS VEREDAS DA RETIDÃO TE FIZ ANDAR.”*

Provérbios 4:11

RESUMO

Alguns anti-inflamatórios não esteroides são classificados como fármacos de Classe II de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica, possuindo baixa solubilidade e alta permeabilidade. A baixa solubilidade aquosa de um fármaco/formulação pode interferir na absorção e conseqüentemente na eficácia terapêutica dos mesmos. A realização deste trabalho tem como objetivo principal o estudo de sistemas microemulsionados na solubilização de Anti-inflamatórios não-esteroides analisados na forma de quatro composições farmacêuticas obtidas comercialmente contendo nimesulida, ibuprofeno, diclofenaco sódico e diclofenaco potássico. Para isso foi necessário a realização de um estudo prévio do comportamento dos sistemas microemulsionados, através da construção dos diagramas pseudoternários. Para a construção dos diagramas microemulsionados utilizamos os seguintes constituintes: Tween 20 como tensoativo, Propilenoglicol como cotensoativo, a Água Mineral para fase aquosa, para fase oleosa optamos por escolher substâncias provenientes de matérias prima abundantes da nossa região, região do nordeste do Brasil. Este estudo nos permitiu a escolha da região de Winsor mais adequada e através de uma metodologia denominada Rede de Scheffé escolhemos sete pontos para cada diagrama, com valores de microemulsões pré-determinados. Em seguida, foi dado prosseguimento aos testes de solubilidade em microemulsão e em água, seguido do cálculo de rendimento do processo. Os resultados obtidos mostraram que as solubilidades, em microemulsão, das composições farmacêuticas aumentaram satisfatoriamente, chegando a ser até 10 vezes maior do que os resultados obtidos em água. Desta maneira, o estudo e seus resultados nos possibilitou observar a importância da temática para a área farmacêutica principalmente para as grandes indústrias produtoras de medicamentos, onde a utilização de sistemas microemulsionados aparece como opção de tecnologia farmacêutica para remediação de problemas relacionados a solubilidade.

Descritores: Anti-inflamatórios. Tensoativos. Solubilidade.

ABSTRACT

Some nonsteroidal anti-inflammatory drug are classified as Class II drugs according to the biopharmaceutical classification system, having low solubility and high permeability. The low aqueous solubility of a drug / formulation can interfere with the absorption and hence the therapeutic effectiveness. This work has as main objective the study of microemulsion systems in non-steroidal anti-inflammatory solubilization analyzed as four pharmaceutical compositions commercially sold containing nimesulide, ibuprofen, diclofenac sodium and potassium diclofenac. This required the completion of a previous study of the behavior of microemulsion systems through the construction of pseudoternários diagrams. For the construction of the microemulsion diagrams we use the following constituents: Tween 20 as surfactant, Propylene glycol as cosurfactant, the Mineral Water for aqueous phase to oil phase we opted to choose substances from raw materials abundant in our region, northeast of Brazil. This study allowed us to choose the most appropriate Winsor region and through a method called Network Scheffé choose seven points for each diagram, with predetermined values microemulsions. Then, it was further given to solubility tests in microemulsion and in water, followed by the calculation process yield. The results obtained showed that the solubility in the microemulsion, the pharmaceutical compositions satisfactorily increased, reaching up to 10 times higher than the results obtained in water. Thus, the study and the results allowed us to observe the subject importance to the pharmaceutical field, especially for large industries producing medicaments, where the use of microemulsion systems appears as pharmaceutical technology option for remediation related to solubility problems.

Descriptors: Anti-inflammatories. Surfactants. Solubility.

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Solubilidade das substâncias.....	32
Tabela 02 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	54
Tabela 03 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	54
Tabela 04 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	57
Tabela 05 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	58
Tabela 06 - Tabela demonstrativa dos valores de fármacos adicionados à água, massa inicial de filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade.....	59
Tabela 07 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	61
Tabela 08 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisada na forma de Composição I	62
Tabela 09 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	63
Tabela 10 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Ibuprofeno, analisada na forma de Composição II	64
Tabela 11 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	65
Tabela 12 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisada na forma de Composição III.....	66
Tabela 13 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	67
Tabela 14 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisada na forma de Composição IV	68
Tabela 15 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	69
Tabela 16 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e	

percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisada na forma de Composição I	70
Tabela 17 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	71
Tabela 18 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro , percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Ibuprofeno, analisado na forma de Composição II	72
Tabela 19 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	73
Tabela 20 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Diclofenaco Sódico, analisado na forma de Composição III	74
Tabela 21 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	75
Tabela 22 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Diclofenaco Potássico, analisado na forma de Composição IV	76
Tabela 23 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	77
Tabela 24 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a Nimesulida, analisado na forma de Composição I	78
Tabela 25 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	79
Tabela 26 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Ibuprofeno, analisado na forma de Composição II	80
Tabela 27 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	81
Tabela 28 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III	82
Tabela 29 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	83
Tabela 30 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e	

percentual de solubilidade. Utilizando o Diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV	84
Tabela 31 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	85
Tabela 32 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisado na forma de Composição I.....	86
Tabela 33 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	87
Tabela 34 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Ibuprofeno, analisado na forma de Composição II	88
Tabela 35 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	89
Tabela 36 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III	90
Tabela 37 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.....	91
Tabela 38 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV	92
Tabela 39 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	93
Tabela 40 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisado na forma de Composição I.....	94
Tabela 41 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	95
Tabela 42 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro , percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o ibuprofeno, analisado na forma de Algy-Flanderil®.....	96
Tabela 43 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	97
Tabela 44 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e	

percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III	98
Tabela 45 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	99
Tabela 46 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV	100
Tabela 47 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	101
Tabela 48 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisado na forma de Saflogin®.....	102
Tabela 49 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	103
Tabela 50 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Ibuprofeno, analisado na forma de Composição II	104
Tabela 51 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	105
Tabela 52 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III	106
Tabela 53 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	107
Tabela 54 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV	108
Tabela 55 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	109
Tabela 56 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisado na forma de Composição I	110
Tabela 57 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	111
Tabela 58 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e	

percentual de solubilidade. Utilizando o ibuprofeno, analisado na forma de Composição II	112
Tabela 59 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	113
Tabela 60 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III	114
Tabela 61 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	115
Tabela 62 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV	116
Tabela 63 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	117
Tabela 64 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisado na forma de Composição I	118
Tabela 65 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	119
Tabela 66 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o ibuprofeno, analisado na forma de Composição II	120
Tabela 67 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	121
Tabela 68 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III	122
Tabela 69 - Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.....	123
Tabela 70 - Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV	124

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Estrutura do Ibuprofeno.....	26
Figura 02 - Estrutura da Nimesulida.....	27
Figura 03 - Estrutura do Diclofenaco potássico.....	28
Figura 04 - Estrutura do Diclofenaco sódico.....	29
Figura 05 - Representação esquemática de uma molécula anfifílica.....	34
Figura 06 - Representação esquemática dos três tipos de ME (1) O/A: (2) bicontínua e (3) A/O.....	37
Figura 07 - Diagrama ternário, mostrando a zona de microemulsão em um sistema de três constituintes.....	39
Figura 08 - Diagrama de fases quaternário, mostrando a zonas de microemulsão.....	39
Figura 09 - Diagrama pseudoternário com relação cotensoativo/tensoativo constante.....	40
Figura 10 - Diagrama pseudoternário com relação água/tensoativo constante.....	40
Figura 11 - Classificação de Winsor para sistemas microemulsionados.....	41
Figura 12 – Demonstração de soluções insaturadas, saturadas e supersaturadas.....	44
Figura 13 – Representação gráfica da solubilidade, indicando soluções supersaturadas, saturadas e insaturadas.....	44
Figura 14 - Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Semente de Uva.....	48
Figura 15 - Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Maracujá.....	49
Figura 16 - Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Girassol.....	49

Figura 17 - Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Coco Babaçu.....	50
Figura 18 - Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Semente de Uva.....	50
Figura 19 - Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Maracujá.....	51
Figura 20 - Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Girassol.....	51
Figura 21 - Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Coco Babaçu.....	52
Figura 22 - Representação da rede Scheffé, na razão de $C/T=1$, exemplificando a possibilidade de troca da fase oleosa.....	53
Figura 23 - Representação da rede Scheffé, na razão de $C/T=4$, exemplificando a possibilidade de troca da fase oleosa.....	53
Figura 24 - Teste de solubilidade dos fármacos em microemulsão.....	56
Figura 25 - Representação da rede Scheffé, na razão de $C/T=1$, exemplificando a possibilidade de troca da fase oleosa.....	56
Figura 26 - Representação da rede Scheffé, na razão de $C/T=4$, exemplificando a possibilidade de troca da fase oleosa.....	57
Figura 27 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.....	61
Figura 28 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.....	63
Figura 29 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.....	65

Figura 30 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.....	67
Figura 31 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.....	69
Figura 32 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.....	71
Figura 33 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.....	73
Figura 34 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.....	75
Figura 35 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.....	77
Figura 36 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.....	79
Figura 37 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.....	81
Figura 38 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.....	83
Figura 39 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.....	85
Figura 40 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.....	87
Figura 41 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.....	89
Figura 42 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.....	91
Figura 43 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.....	93
Figura 44 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.....	95
Figura 45 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.....	97
Figura 46 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.....	99
Figura 47 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.....	101
Figura 48 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.....	103
Figura 49 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.....	105
Figura 50 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.....	107
Figura 51 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.....	109
Figura 52 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.....	111
Figura 53 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.....	113

Figura 54 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.....	115
Figura 55 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu....	117
Figura 56 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu....	119
Figura 57 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu....	121
Figura 58 - Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu....	123

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A/O - Água em óleo

AINE - Anti-inflamatório não-esteróide

AINE's - Anti-inflamatórios não-esteróides

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

C/T - contensoativo/tensoativo

COX - Enzima ciclo-oxigenase

COX-2 - Enzima ciclo-oxigenase 2

Ct - cotensoativo

FA - Fase aquosa

FO - Fase óleo

g - grama

ME - Microemulsões

mg - miligrama

O/A - Óleo em água

OMS - Organização mundial de saúde

pH - Potencial de hidrogênio

PKA - Coeficiente de partição

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos

RS - Rede Scheffé

SCB - Sistema de classificação biofarmacêutica

Ta - Tensoativo

TGI - Trato gastrointestinal

Sumário

1. INTRODUÇÃO	42
1.1 Objetivos	24
1.1.1 <i>Objetivo geral</i>	24
1.1.2 <i>Objetivos específicos</i>	24
2. REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1 Anti-inflamatórios não-esteróides (AINE's)	25
2.1.1 Ibuprofeno	26
2.1.2 Nimesulida	27
2.1.3 Diclofenaco	28
2.1.4 Ibuprofeno, nimesulida e diclofenaco x Solubilidade	29
2.2 Solubilidade e Biodisponibilidade de Formas Farmacêuticas Sólidas Orais	30
2.3 A importância de excipientes em formulações farmacêuticas e as influências que podem causar na solubilidade.	32
2.4 Aspectos gerais sobre os tensoativos	34
2.4.1 Classificação.....	34
2.4.1.1 <i>Tensoativos iônicos</i>	34
2.4.1.1.1 <i>Tensoativos aniônicos</i>	34
2.4.1.1.2 <i>Tensoativos catiônicos</i>	34
2.4.1.2 <i>Tensoativos não-íonicos</i>	35
2.4.1.3 <i>Tensoativos anfóteros</i>	35
2.5 Microemulsões (ME)	35
2.5.1 Teoria de formação das microemulsões	36
2.5.1.1 Teoria de solubilização.....	36
2.5.1.2 Estrutura das microemulsões.....	36
2.5.2 Administração oral de microemulsões	37
2.6 Diagrama de Fases	38
2.6.1 Sistema Ternário	38
2.6.2 Sistema Quaternários.....	39
2.6.3 Sistema Pseudoternários.....	40
2.6.4 Classificação de Winsor	41
2.7 – Estado da Arte	41
2.8 – Solubilidade	42

3. METODOLOGIA	45
3.1 Escolha dos constituintes	45
3.1.1 Obtenção dos constituintes da microemulsão	45
3.1.2 Obtenção dos medicamentos e preparo das formulações para os testes de solubilização	45
3.2 Obtenção dos diagramas pseudoternários	46
3.3 Escolha da Rede Scheffé (RS):	51
3.4 Teste de solubilidade dos medicamentos em água	54
3.5 Teste de solubilidade dos medicamentos em microemulsão	54
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	58
4.1 Testes de solubilidade em água	58
4.2 Estudo de solubilidade utilizando microemulsão dos medicamentos	59
4.2.1 Para a razão C/T=1, utilizando como fase oleosa o óleo de semente de uva	59
4.2.2 Para a razão C/T=1, utilizando como fase oleosa o óleo de Maracujá	67
4.2.3 Para a razão C/T=1, utilizando como fase oleosa o óleo de girassol	75
4.2.4 Para a razão C/T=1, utilizando como fase oleosa o óleo de coco babaçu	83
4.2.5 Para a razão C/T=4, utilizando como fase oleosa o óleo de semente de uva	91
4.2.6 Para a razão C/T=4, utilizando como fase oleosa o óleo de maracujá	99
4.2.7 Para a razão C/T=4, utilizando como fase oleosa o óleo de girassol	107
4.2.8 Para a razão C/T=4, utilizando como fase oleosa o óleo de coco babaçu	115
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	124

REFERÊNCIAS

APÊNDICES

1. INTRODUÇÃO

Anti-inflamatórios não-esteroides (AINE's) estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados na prática médica, devido ao amplo espectro de indicações terapêuticas que a classe vem a ter, como por exemplo: analgesia, antiinflamação, profilaxia contra doenças cardiovasculares, antipirese (GOLAN, 2009). Estes se configuram como compostos quimicamente diferentes, onde a inibição da produção de prostaglandinas deriva os principais efeitos terapêuticos (DAVID E. GOLLAN, 2009).

O ibuprofeno, derivado do ácido propiônico, é um inibidor reversível da enzima ciclo-oxigenase (COX), o que causa diminuição da formação de precursores das prostaglandinas e tromboxanos reduzindo, desta forma, o processo de inflamação. É indicado nos casos de dores leves a moderadas, febre e tratamento de inflamações musculoesqueléticas (BRASIL, 2010a).

A nimesulida, é uma sulfonamida que possui seletividade para enzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2), possuindo efeitos que geralmente estão relacionados a: diminuição de citocinas, inibição da ativação dos neutrófilos, e a redução da produção de enzimas degradantes (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006). Usualmente é indicado em tratamentos de dores de cabeça, dores de dente, constipações e artrite (TEIXEIRA, 2009).

O diclofenaco, configura-se como um derivado do ácido fenilacético, e é um inibidor irreversível da COX 1 e COX 2, derivando assim sua ação anti-inflamatória (RANG et al., 2007), é indicado geralmente para formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo, dor musculoesquelética aguda, dismenorreia primária, dores pós-traumáticas e pós-operatórias, com inflamação e edema (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

Estes fármacos possuem baixa solubilidade em água, estando agrupados como fármacos de segunda classe, de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (CHUASUWAN et al., 2008; SILVA; VOLPATO, 2002; POTTHAST et al., 2005). A baixa solubilidade de um fármaco em água é importante quando se é administrado oralmente, sendo este um sólido ou suspensão. Desta forma, fármacos pouco solúveis têm limitada liberação no trato gastrointestinal (TGI), o que proporciona baixa absorção e baixa biodisponibilidade (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Pesquisas atuais vêm tratando as microemulsões (ME) com excelente alternativa no estudo da solubilização de muitos fármacos, motivo que nos levou a realizar esta pesquisa nesta área. Nesses estudos observamos o grande potencial da mistura dessas substâncias, como veículos de liberação de fármacos. Devido a sua estrutura, elas são capazes de aumentar a

solubilidade, em meio aquoso. O que implica na melhor absorção e, conseqüentemente, no aumento da eficácia terapêutica (FORMARIZ et al., 2004).

Desde sua descoberta, em 1943 por Hoar e Schulman, as microemulsões vêm atraindo atenção em vista de sua utilização em diversos produtos, como loções pós barba, tintas, refrigerantes, refrescantes bucais, substituintes do sangue, cosméticos e carreadores de fármacos (BAKER et al., 1984; CONSTANTINIDES et al., 1995; TENJARLA, 1999). A sua versatilidade permite que as microemulsões atuem no transporte de fármacos e na liberação prolongada pelas vias: 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., 2002; SILVA et al., 2010; TENJARLA, 1999). Desta maneira, as microemulsões se colocam como estratégias que aumentem a solubilidade aquosa de fármacos, já que essa problemática é tratada como um desafio para as indústrias farmacêuticas (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

Deste modo, a realização do trabalho nos possibilita o estudo de sistemas microemulsionados que apresente um bom potencial de solubilização, para as composições farmacêuticas que contenham ibuprofeno, nimesulidada e diclofenaco. Para realização deste trabalho, pretendemos utilizar os sistemas microemulsionados, com esse fim. Para isso pretendemos fazer um estudo prévio do comportamento dos sistemas microemulsionados, através da construção dos diagramas pseudoternários. Esse estudo será de grande valia para a escolha de uma microemulsão capaz de solubilizar os nossos medicamentos em estudo.

Algumas etapas serão consideradas na construção deste trabalho. Inicialmente, realizamos a construção dos diagramas, com substâncias provenientes de matérias prima abundantes da nossa região, região do nordeste do Brasil. Essa etapa é fundamental para a continuidade do trabalho, pois nos permite escolher as melhores condições de estudo. Na segunda etapa, foram escolhidos os pontos, procedendo com a solubilização em microemulsão e em água, para realizar um estudo estatístico (Rede Scheffé) (SADO; SADO, 1991). Esta etapa nos permitiu calcular a quantidade de fármaco solubilizado, em microemulsão frente a água.

Para realização do estudo foram utilizados os seguintes constituintes: Óleos vegetais de coco babaçu, semente de uva, girassol e maracujá como fase óleo (FO). O propilenoglicol como cotensoativo (Ct). O twen 20 como tensoativo (Ta) e Fase aquosa a água (FA). Toda metodologia realizada neste trabalho será descrita no tópico 3.

1.1 Objetivos

1.1.1 *Objetivo geral*

- Este trabalho tem como objetivo principal realizar um estudo de sistemas microemulsionados na solubilização de alguns anti-inflamatórios não-esteroides.

1.1.2 *Objetivos específicos*

- Escolha dos constituintes;
- Construção dos diagramas pseudoternários nas razões $C/T=1$ e $C/T=4$;
- Escolha dos pontos para o estudo de solubilização utilizando uma metodologia experimental (Rede de Scheffé);
- Teste de solubilidade dos medicamentos em água;
- Teste de solubilidade dos medicamentos em microemulsão, utilizando os pontos microemulsionados escolhidos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Anti-inflamatórios não-esteróides (AINE's)

Os anti-inflamatórios não-esteróides estão entre os mais usados de todos os fármacos, possuem combinação de propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatória. O objetivo final de um tratamento por AINE's consiste, na maioria dos casos, em inibir a geração de eicosanóides proinflamatórios mediada pela Ciclooxigenase (COX) e em limitar a extensão da inflamação, febre e dor. Os AINE's, com exceção da aspirina, atuam como inibidores competitivos e reversíveis da ciclooxigenase. Estes, bloqueiam o canal hidrofóbico da ciclooxigenase ao qual se liga o substrato ácido araquidônico, impedindo assim o acesso deste ácido ao sítio ativo da enzima (GOLAN, 2009). Os AINE's são um grupo de compostos quimicamente diferentes, embora a maioria sejam composta de ácidos orgânicos. A inibição da produção de prostaglandinas deriva os principais efeitos terapêuticos da classe (DAVID E. GOLLAN, 2009).

As propriedades anti-inflamatórias proporcionam que a classe seja de grande utilidade no tratamento de distúrbios em que a dor está relacionada à intensidade do processo inflamatório (KATZUNG, 2006). Segundo Golan (2009, p.251), os AINE's afetam as vias da dor de pelo menos três formas diferentes: *“em primeiro lugar, as prostaglandinas reduzem o limiar de ativação nas terminações periféricas dos neurônios nociceptores aferentes primários. Ao reduzir a síntese de prostaglandinas, os AINE's diminuem a hiperalgesia inflamatória e a anodinia. Em segundo lugar, os AINE's diminuem o recrutamento dos leucócitos e, portanto, a produção de mediadores inflamatórios derivados dos leucócitos. Em terceiro lugar, os AINE's atravessam a barreira hematoencefálica e impedem a geração de prostaglandinas que atuam como neuromoduladores produtores de dor no corno dorsal da medula espinal”*.

Os AINE's são geralmente moléculas hidrofóbicas, e a maior parcela apresenta um grupo ácido carboxílico em sua estrutura. São classificados por classes, dependendo da presença de um ou mais dos componentes-chave de sua estrutura, denominadas como: Classe dos salicilatos; Classe do ácido propiônico; Classe do ácido acético; Classe do oxícam; Classe do aminofenol; Classe do fenamato; e Classe das cetonas (DAVID E. GOLLAN, 2009). No Brasil, vários AINE's são comercializados e facilmente encontrados em farmácias. A Relação de Medicamentos Essenciais inclui o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico como representantes da classe (BRASIL, 2014).

2.1.1 Ibuprofeno

O ibuprofeno é um derivado do ácido propiônico, é um analgésico relativamente potente, indicado para dor leve a moderada, febre e tratamento de inflamações musculoesqueléticas. Tem o efeito inicial em 15 minutos para dor e 1 semana para artrite, possui meia-vida de 1,8 a 2 horas, metabolismo hepático e excreção renal (BRASIL, 2010a). É classificado como anti-inflamatório de ação moderada, sendo um fármaco de primeira escolha, devido pequena incidência de efeitos adversos (BROCKS; JAMALI, 1999). Suas propriedades analgésicas e anti-inflamatórias estão relacionadas devido a redução da produção de Cox-1 e Cox-2 (RAINSFORD, 2009). É classificado como fármaco de classe II segundo o Sistema de classificação Biofarmacêutica (SCB), ou seja, apresenta baixa solubilidade e alta permeabilidade (POTTHAST et al., 2005).

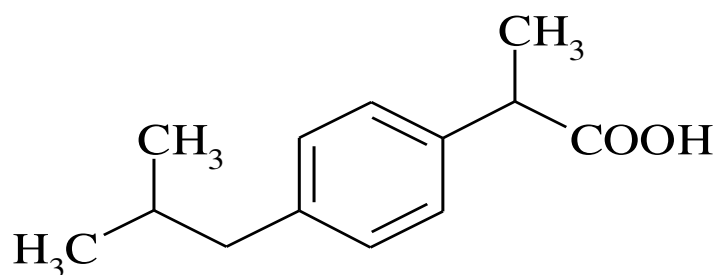


Figura 1: Estrutura do Ibuprofeno.

Fonte: BRASIL, 2010b.

Características Físico-químicas:

- Nome Químico: Ácido (\pm)- α -metil-4-(2-metilpropil)benzenoacético
- Fórmula molecular: $C_{13}H_{18}O_2$.
- Peso molecular: 206,28
- Características físicas: Pó cristalino branco ou quase branco, odor característico.
- Solubilidade: Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em etanol, acetona, metanol e clorofórmio, ligeiramente solúvel em acetato de etila. Solúvel em soluções aquosas de hidróxidos alcalinos.
- Constantes físico-químicas: Faixa de fusão (V.2.2): 75 °C a 78 °C (BRASIL, 2010b).

2.1.2 Nimesulida

A Nimesulida é um anti-inflamatório não esteroide (AINE), possui baixa solubilidade em água e caráter fracamente ácido, pertencente a categoria II da Classificação Biofarmacêutica, ou seja, possui baixa solubilidade e alta permeabilidade (SILVA; VOLPATO, 2002). É uma sulfonamida que possui seletividade para a COX-2, alguns dos seus efeitos estão relacionados há: inibição da ativação dos neutrófilos, diminuição de citocinas, redução da produção de enzimas degradantes. É também, anti-inflamatória, analgésica e antipirética, possuindo baixa incidência de efeitos gastrointestinais adversos (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006). Para adultos, possui normalmente, dosagem de 100 mg duas vezes ao dia. É tão eficaz quanto os demais AINE's, com a vantagem de possuir baixa incidência de efeitos colaterais (BERNAREGGI, 2001).

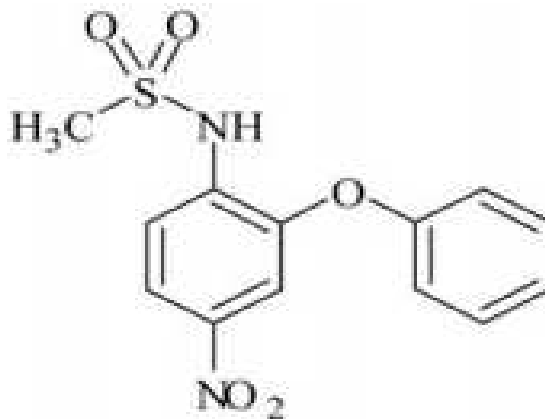


Figura 2: Estrutura da Nimesulida

Fonte: BRASIL, 2010c.

Características Físico-químicas:

- Nome Químico N-(4-Nitro-2-fenoxifenil) metanossulfonamida.
- Fórmula molecular: C₁₃H₁₂N₂O₅S.
- Peso molecular: 308,31.
- Características físicas: Pó amarelo pálido, cristalino, levemente untuoso ao tato, inodoro. Não higroscópico.
- Solubilidade: Praticamente insolúvel em água, facilmente solúvel em etanol e metanol, muito solúvel em acetona, clorofórmio, acetonitrila e dimetilformamida. Solúvel em soluções de hidróxidos alcalinos. Insolúvel em soluções ácidas.
- Constantes físico-químicas: Faixa de fusão = 143,3 °C a 144,5 °C. (BRASIL, 2010c).

2.1.3 Diclofenaco

É um AINE, incluído na classe dos derivados do ácido fenilacético, utilizado no tratamento de dor moderada e intensa (DAVID E. GOLLAN, 2009). Possui atividade analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Sua ação anti-inflamatória deriva da inibição irreversível da Cox-1 e Cox-2, diminuindo a produção de prostaglandinas (RANG et al., 2007). É eficaz no tratamento de formas degenerativas e inflamatórias de reumatismo, dor musculoesquelética aguda, dismenorreia primária, dores pós-traumáticas e pós-operatórias, com inflamação e edema (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006). Está classificado como fármaco de classe II, de acordo com o Sistema de classificação biofarmacêutica, possuindo baixa solubilidade e alta permeabilidade. Cerca de apenas sessenta por cento chega a circulação sistemática, em decorrência, principalmente, do metabolismo de primeira passagem (CHUASUWAN et al., 2008).

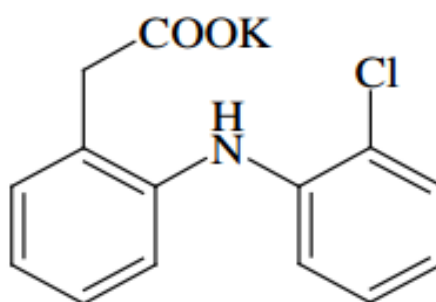


Figura 3: Estrutura do Diclofenaco potássico

Fonte: BRASIL, 2010b.

Características Físico-químicas:

- Nome Químico: 2-[(2,6-Diclofenil)amino]benzoacetato de potássio.
- Fórmula molecular: C₁₄H₁₀Cl₂KNO₂.
- Peso molecular: 334,16 g/mol.
- Características físicas: Pó cristalino branco ou levemente amarelado, ligeiramente higroscópico.
- Solubilidade: Ligeiramente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol, muito pouco solúvel em acetona.
- Constantes físico-químicas: Faixa de fusão (V.2.2): 295 °C a 300 °C, com decomposição. (BRASIL, 2010b).

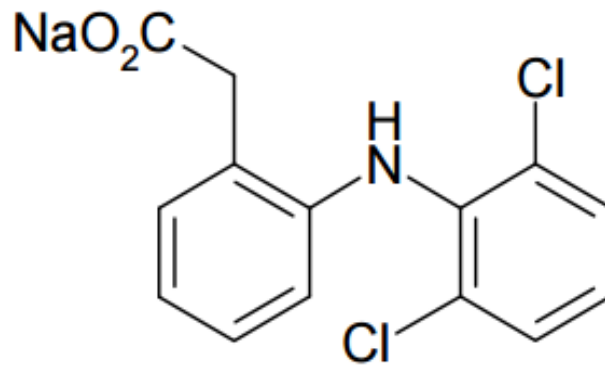


Figura 4: Estrutura do Diclofenaco sódico.

Fonte: BRASIL, 2010b

Características Físico-químicas:

- Nome Químico: Sódio 2-[(2,6-diclorofenil) amino] fenil] acetato.
- Fórmula molecular: C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂.
- Peso molecular: 318,13 g/mol.
- Características físicas: Pó cristalino, branco a levemente amarelado, pouco higroscópico
- Solubilidade: Levemente solúvel em água, facilmente solúvel em metanol, solúvel em etanol, ligeiramente solúvel em ácido acético glacial, pouco solúvel em acetona, praticamente insolúvel em éter, clorofórmio e tolueno.
- Constantes físico-químicas: Faixa de fusão Aproximadamente 280°C, com decomposição. (BRASIL, 2010b).

2.1.4 Ibuprofeno, nimesulida e diclofenaco x Solubilidade

De acordo com o texto supracitado, o ibuprofeno, o diclofenaco e a nimesulida estão classificados como fármacos de classe II no sistema de classificação biofarmacêutica, possuindo baixa solubilidade aquosa. Isto se deve as características das suas estruturas moleculares especialmente com, a polaridade das ligações e de sua espécie química como um todo (MARTINS; LOPES; ANDRADE, 2013). A solubilidade aquosa de um fármaco pode

interferir substancialmente na absorção e, conseqüentemente, na ação do mesmo. Considerando o estudo de Peixoto (2010, p1) *“O ciclo de vida biológica humana de um fármaco, da sua absorção à eliminação, envolve sistemas aquosos, e não há mecanismo de absorção, distribuição, ação, metabolismo ou eliminação que não seja em meio aquoso e que não ocorra a nível molecular. Uma forma de disponibilizar um fármaco para sua absorção, no caso de sólidos, é dissolvê-lo, independente da forma farmacêutica e via de administração. Caso não ocorra solubilização do fármaco em uma forma farmacêutica é necessária prévia dissolução no organismo para que ele seja absorvido”*. Desta maneira, a solubilidade destes fármacos pode ter ingerência na absorção e, conseqüentemente, eficácia dos mesmos. Estas que são substancias químicas ativas que estão ligadas diretamente com a contenção da dor, onde a melhora dessa característica pode influenciar na melhora da eficácia e ação das mesmas.

2.2 Solubilidade e Biodisponibilidade de Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís

Para que o fármaco apresente seus efeitos terapêuticos desejados é necessário que este enfrente várias barreiras. A absorção de fármacos administrados em forma farmacêutica sólida oral é determinada por fatores como: trânsito intestinal, área de superfície disponível, perfil de concentração do fármaco no lúmen e permeabilidade da membrana. A solubilidade, juntamente com, taxa de dissolução, metabolismo, degradação e ligação do fármaco vão determinar a concentração de fármaco livre disponível para transporte pela membrana (BONLOKKE et al., 1997). Após dissolução no conteúdo gastrointestinal o fármaco deve difundir-se através dos líquidos aquosos para a barreira celular e, só assim, transporta-se para a circulação (DHIRENDRA et al., 2009). A biodisponibilidade é definida como a taxa e a extensão pela qual uma molécula ativa é absorvida tornando-se disponível no sitio de ação. É determinada através da mensuração da concentração do princípio ativo em soro, sangue total ou outro fluido biológico, em função do tempo (BRASIL, 2015b). Nas preparações sólidas a absorção depende, fundamentalmente, da dissolução da capsula ou comprimido para liberação do fármaco. O uso da via de administração oral é muito utilizada devido a segurança e conveniência, em contrapartida a absorção limitada de alguns fármacos devido as suas características, destruição de alguns fármacos por enzimas digestivas ou o potencial de hidrogênio (PH) gástrico se configuram como desvantagens de utilização desta via (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

Panchagnula & Thomas (2000) descrevem de forma clara vários fatores que são capazes de afetar a dissolução, absorção e biodisponibilidade de fármacos, como: a características

físico-químicas da droga relacionada a solubilidade, coeficiente de partição (PKA), taxa de dissolução, formação do sal, pro-drogas, granulometria, área superficial, polimorfismo e fatores estereoquímicos; as características da forma farmacêutica como, os fatores relacionados à formulação (excipientes), a própria forma farmacêutica, o processo de fabricação, a estabilidade e o armazenamento; e as características fisiológicas que afetam a biodisponibilidade, como a permeabilidade, trânsito e motilidade gastrointestinal; metabolismo hepático, excreção biliar, excreção renal e ligação à proteínas.

De acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), criado por Amidon et al. (1995), coloca a solubilidade e a permeabilidade com parâmetros fundamentais para o controle da absorção dos fármacos. Estes, dividiram os fármacos em quatro classes, de acordo com suas características de solubilidade e permeabilidade, são estas: Classe I - fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade, Classe II – fármacos de baixa solubilidade e alta permeabilidade, Classe III – fármacos de alta solubilidade e baixa permeabilidade e Classe IV – fármacos de baixa solubilidade e baixa permeabilidade (AMIDON et al., 1995). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) recomenda a utilização da mesma classificação para realização de ensaios para dissolução de formas farmacêuticas sólidas orais (BRASIL,2015a), os fármacos que apresentam pequena solubilidade, possuíram, conseqüentemente, baixa dissolução, possuindo como etapa limitante de sua absorção a dissolução em meios gastrointestinais (DHIRENDRA et al, 2009). As propriedades de dissolução gastrointestinal e permeação da droga na mucosa são de suma importância para a absorção dos fármacos. A combinação das duas, pelo sistema de classificação biofarmacêutica, orientam as características de absorção, baseados nos comportamentos físico-químicos e fisiológicos (LOBENBERG; AMIDON, 2000).

Considerando os estudos realizados por Thomas (2012, p.73), *“o grau de solubilidade em água de um fármaco é particularmente importante quando um fármaco é administrado oralmente como um sólido, ou em suspensão. Nestes casos, geralmente o fármaco tem que se dissolver no líquido gástrico aquoso antes que possa ser absorvido e transportado, via circulação sistêmica, até seu sitio de ação”*. Fármacos pouco solúveis têm limitada liberação no trato gastrointestinal, o que proporciona baixa absorção e baixa biodisponibilidade. Isto reflete num problema sério no desenvolvimento de formulas farmacêuticas sólidas, por parte das indústrias farmacêuticas. Desta maneira, estratégias que melhorem a solubilidade aquosa dos fármacos são hoje em dia um desafio para as indústrias (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007). Em consonância com o autor supracitado, Pereira (2012, p.34) relata que, *“devido ao aumento considerável do número de fármacos com baixa solubilidade e ao*

crescente desenvolvimento de formulações de administração oral, várias técnicas têm sido estudadas com o objetivo de promover um aumento da solubilidade dos fármacos, acelerando sua taxa de dissolução e assim melhorar sua biodisponibilidade oral”.

A solubilidade de um fármaco é geralmente verificada em temperatura de 25° a 37°, pois essas são, geralmente, temperatura ambiente e temperatura corporal, respectivamente. A solubilidade é registrada como a quantidade de soluto num volume específico (THOMAS, 2012). Manadas, Pina e Veiga (2002), descreveram e fixaram parâmetros para o nível de solubilidade de substâncias em relação a quantidade de solvente utilizados para solubilizar 1 grama de substância.

Tabela 1: Solubilidade das substâncias

Termos descritos	Quantidade aproximada de solvente, em ml, para um grama de substância
Praticamente insolúvel	Mais de 10.000
Muito pouco solúvel	De 1.000 a 10.000
Pouco solúvel	De 100 a 1.000
Ligeiramente solúvel	De 30 a 100
Solúvel	10 a 30
Facilmente solúvel	De 1 a 10
Muito solúvel	Menos de 1

Fonte: MANADAS; PINA; VEIGA, 2000.

2.3 A importância de excipientes em formulações farmacêuticas e as influências que podem causar na solubilidade.

Os excipientes, tradicionalmente, podem ser considerados como substâncias que não possuem ação farmacológica e que são inseridos a composição farmacêutica para facilitar sua administração e promover sua preservação. As qualidades destes excipientes estão ligadas diretamente com a qualidade do medicamento e ação terapêutica esperada no organismo (LIRA,

2004). Os fármacos, na maioria das vezes, são administrados em uma formulação combinada com um ou mais agentes não farmacológicos com funções de suspender, espessar, diluir, estabilizar, emulsificar, conservar, flavorizar, colorir, dentre outras, possibilitando dessa forma a obtenção de formas farmacêuticas eficazes, estáveis e atraentes. O uso desses agentes não farmacológicos, resulta em formulações variadas. Estes agentes, são adicionados a formulação para melhorar e possibilitar sua ação terapêutica, atuando por exemplo, em mudanças físico-químicas dos fármacos, aumentando sua solubilidade (MIRANDA et al., 2013).

Para que haja solubilização de um fármaco e para que este possa ser absorvido, inicialmente deve ocorrer desintegração da forma farmacêutica sólida em pequenas partículas contendo excipientes e o fármaco/fármacos. Desta forma, a dissolução em meio aquoso de um fármaco é de grande importância neste processo e tudo que a afeta, como no caso de alguns excipientes, influenciará também a absorção (ANSEL et al., 2000). Se a solubilidade de um fármaco for menor que a desejada é necessário considerar seu aprimoramento, através da soma ou troca de excipientes que aumentem esta (BRASIL, 2002). Os fármacos da classe II do sistema de classificação biofarmacêutica, tendo como etapa limitante na absorção a solubilidade, é recomendado optar por excipientes que favoreçam a dissolução, como no caso dos diluentes solúveis, dessecante, agentes molhantes e agentes desintegrantes. Os tensoativos, podem ser utilizados afim de melhorar este parâmetro, aumentando sua solubilidade, como no caso do trabalho realizado por Villanova (2009), que indica o lauril sulfato de sódio como opção de aumento da molhabilidade e diminuição da tensão superficial, sendo indicado para compor formulações que apresentem fármacos pertencente a classe II do SCB (MIRANDA et al., 2013).

Determinados excipientes podem ser farmacologicamente incompatíveis, fazendo com que haja alterações na estabilidade da formulação e na função do Fármaco, prejudicando a resposta do medicamento ao tratamento de determinada situação. Estudos da literatura comprovam que princípios ativos idênticos possuem velocidade de dissolução variada, caso haja mudança na técnica de preparo e nos excipientes utilizados. Desta forma, a escolha certa e seletiva de excipientes vem a contribuir para uma melhor qualidade da formulação (MIRANDA et al., 2013).

2.4 Aspectos gerais sobre os tensoativos

Tensoativos ou adsorventes são moléculas anfifílicas constituídas por duas regiões, uma polar ou hidrofílica, solúvel em água e outros solventes polares; e outra apolar ou hidrofóbica, solúvel em hidrocarbonetos ou outros solventes apolares. A presença de duas partes com polaridades distintas, na mesma molécula, caracteriza o termo anfifílico. Esses compostos apresentam propriedade de adsorção superficial ou interfacial de um sistema (ROSSI et al., 2006).

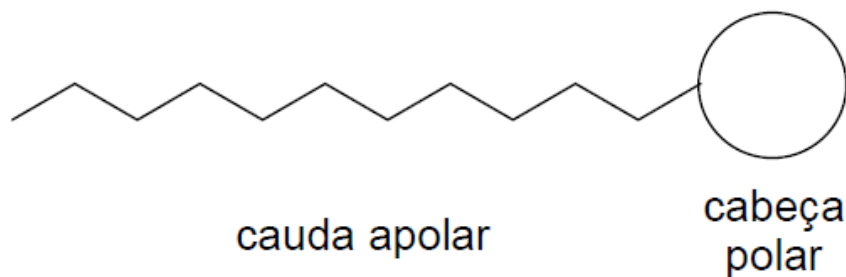


Figura 5: Representação esquemática de uma molécula anfifílica.

Fonte: ROSSI et al., 2006.

2.4.1 Classificação

Quanto à natureza do grupo hidrofílico, os tensoativos podem ser classificados em:

2.4.1.1 Tensoativos iônicos

Esses tensoativos são caracterizados em função da carga elétrica da parte hidrofílica, classificando-se em dois grupos:

2.4.1.1.1 Tensoativos aniônicos

Estes tensoativos, quando estão dissociados em água, originam íons carregados negativamente na superfície ativa. Os principais exemplos destes tensoativos são os sabões, os amino-compostos e os compostos sulfatados, sulfonados e fosfatados (MOURA, 1997). Geralmente não são compatíveis com tensoativos catiônicos em virtude da neutralização de cargas, são sensíveis à água dura, suas características físico-químicas são fortemente influenciadas pela presença de eletrólitos em solução (DALTIM, 2012).

2.4.1.1.2 Tensoativos catiônicos

A dissociação desses tensoativos em água origina íons carregados positivamente na superfície ativa. Os principais representantes desta classe são os sais quaternários de amônio

(ATTWOOD; ELWORTHY; KAYNE, 1971). Constituem uma classe representada por poucos tensoativos, geralmente são tensoativos não compatíveis com tensoativos aniônicos, apresentam as mais altas toxicidades aquáticas quando comparados com as outras classes de tensoativos, as características físico-químicas dos tensoativos catiônicos são fortemente influenciadas pela presença de eletrólitos em solução e são compostos que apresentam mais alta capacidade de aderirem às superfícies sólidas, mesmo após a retirada da solução do tensoativo, sendo utilizados como aditivos de lubrificantes, amaciantes e anticorrosivos (DALTIM,2012).

2.4.1.2 Tensoativos não-íonicos

Os tensoativos não-íonicos apresentam estrutura semelhante aos aniônicos e catiônicos. Todavia, em solução aquosa não formam íons. Estes possuem poder hidrofílico devido a presença de grupos polares do tipo álcool, éter, amina e carbonila. Não possuem fortes repulsões entre a cabeças polares devido a não formação de íons na solução, fazendo que se torne facultativo a presença de cotensoativo. Possuem características peculiares, são compatíveis quimicamente com a maioria dos tensoativos e suas propriedades são pouco afetado pelo PH (LANGE, 1999). Constituem a segunda classe de tensoativos mais utilizada no mercado, são pouco sensíveis à água dura, contrariamente aos tensoativos aniônicos e catiônicos, as propriedades físico-químicas dos tensoativos não iônicos não são fortemente influenciadas pela presença eletrólitos (DALTIM,2012).

2.4.1.3 Tensoativos anfóteros

Os tensoativos anfóteros possuem duplo caráter iônico, possuindo propriedades dos tensoativos aniônicos a altos valores de pH e dos tensoativos catiônicos a baixos valores de pH. No ponto isoelétrico apresentam-se como espécies zwitteriônicas, com baixa solubilidade, detergência e poder molhante (ROSEN, 1978). Constituem a classe de tensoativos menos utilizada no mercado devido seu alto custo; são normalmente compatíveis com todas as outras classes de tensoativos; por terem as duas cargas, negativa e positiva, na molécula, apresentam propriedades de organização com as moléculas de tensoativo aniônico e catiônico que modificam suas propriedades (DALTIM, 2012).

2.5 Microemulsões (ME)

As microemulsões são definidas como sistema termodinamicamente estável, isotrópico e transparente, de dois líquidos imiscíveis, estabilizado por um filme de compostos tensoativos, localizados na interface óleo/água (OLIVEIRA; SCARPA; CHAIMOVICH, 1997), São

constituídas de água, um solvente hidrofóbico que é chamado de fase oleosa, um tensoativo e um cotensoativo em alguns casos. Estes sistemas são formados de partículas de diâmetro de ordem 1 a 100nm (MENDONÇA, 2005). Na área farmacêutica, 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, que estará associado ou não a um cotensoativo, resultado num sistema termodinamicamente estável (OLIVEIRA et al., 2004). A interação das ME com fármacos é importante alvo de estudo farmacêutico, devido ao sistema ter a capacidade de veicular fármacos modificando solubilidade, estabilidade, biodisponibilidade, redução de toxicidade, possibilidade de incorporação de fármacos lipofílicos e hidrofílicos, atuando também como sistema reservatório (DALMORA; DALMORA; OLIVEIRA, 2001). Podem ser administradas por diversas vias, como: ocular, parenteral, pulmonar, percutânea, intravaginal e oral (SOLANS; KUNIEDA, 1997).

2.5.1 Teoria de formação das microemulsões

2.5.1.1 Teoria de solubilização

De acordo com a teoria, a formação de uma ME ocorre por meio de um intumescimento de mistelas, no qual a água é solubilizada nas micelas reversas ou o óleo é solubilizado em micelas normais (TENJARLA, 1999).

2.5.1.2 Estrutura das microemulsões

As ME são encontradas de diferentes formas, dependendo de sua composição. Essas podem se apresentar de três formas diferentes: as ME de água em óleo (A/O), de óleo em água (O/A) e bicontínuas. As ME de água em óleo correspondem a nanogotículas de água dispersas em uma fase contínua de óleo estabilizadas por um filme ou monocamada de tensoativo e na maioria dos casos um cotensoativo também é utilizado. Já as ME O/A correspondem a nanogotículas de óleo que estão dispersas em uma fase contínua de água e as moléculas de tensoativo e cotensoativo estão arranjadas de tal forma que o grupo polar se encontra posicionado na superfície das gotículas, direcionando para a água. As bicontínuas são formadas quando existe um equilíbrio entre as fases aquosa e oleosa (BRITO, 2011).

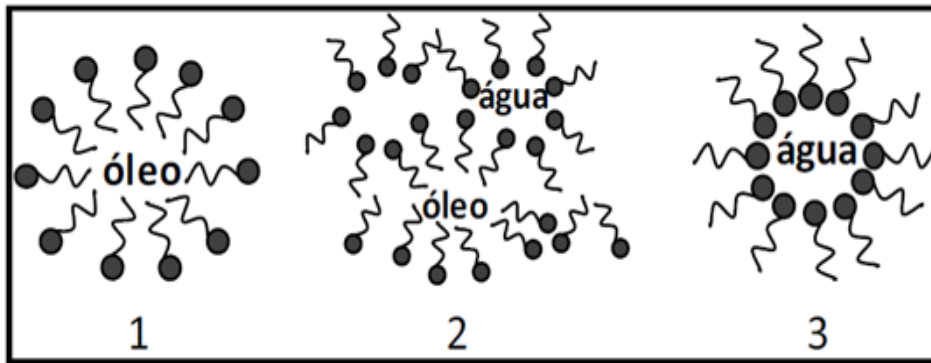


Figura 6: Representação esquemática dos três tipos de ME (1) O/A: (2) bicontínua e (3) A/O.

Fonte: BRITO,2011.

2.5.2 Administração oral de microemulsões

A via de administração oral esta entra as mais utilizadas para veiculação da maior parte de agentes terapêuticos, tendo como vantagens o baixo risco de infecção em comparação a via parenteral e a administração de forma indolor. Todavia, a veiculação oral de fármacos com caráter lipofílico é prejudicada devido à baixa solubilidade em água, proporcionando uma biodisponibilidade oral bastante reduzida, esta via também representa um obstáculo para fármacos peptídicos devido as barreiras físicas e enzimáticas do trato-gastrointestinal (TGI) (SARCIAUX et al., 1995). Neste contexto, as microemulsões se apresentam como bons veículos de liberação oral, pois possuem ampla capacidade de solubilização de fármacos com baixa solubilidade em água (YANG et al., 2004) ou ainda evitando a degradação por enzimas do TGI (LYONS et al., 2000).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) divide em quatro classes os fármacos administrados por via oral, são essas: Classe I (alta solubilidade aquosa; alta permeabilidade), Classe II (baixa solubilidade; alta permeabilidade), Classe III (alta solubilidade; baixa permeabilidade) e classe IV (baixa solubilidade; baixa permeabilidade). Cerca de de 34%, 17%, 39% e 10% dos fármacos comerciais pertencem a classe I, II, III e IV, respectivamente (LINDENBERG et al., 2004). Os sistemas microemulsionados são mais empregados na veiculação oral de fármacos da classe II e IV, devido à baixa solubilidade aquosa o que induz, conseqüentemente, a uma baixa biodisponibilidade. Estes sistemas permitem que tais fármacos estejam distribuídos no interior da fase dispersa, fase contínua e camada interfacial,

minimizando a sua precipitação o que proporciona o aumento da biodisponibilidade (GOMES, 2010).

O contato das ME com o meio fisiológico pode ocasionar a diluição do meio acarretando desvantagens, como: inversão de fases, migração de moléculas do cotensoativo do filme interfacial para a fase aquosa externa. Para minimizar essas problemáticas foram desenvolvidos sistemas de liberação de fármacos auto-microemulsificantes (Self-microemulsifying drug delivery system – SMEDDS), sendo formados de uma mistura isotrópica de tensoativo, cotensoativo, óleo e fármaco, que geralmente, com a própria motilidade do TGI gera uma agitação para auto-microemulsificação *in vivo*. Várias formulações auto-microemulsificantes estão em estudo e outras já estão disponíveis no mercado como é o caso do saquinavir e o ritonavir (inibidores da protease do HIV) (GOMES, 2010).

Desta forma, com a obtenção de eficácia e com o crescente número de trabalhos sobre fármacos microemulsionados para administração oral, como é o caso dos trabalhos de PUTTACHARI, KALYANE, SARBANIDUTTAGUPTA (2014), que possibilitaram configurar nova formulação que proporcionou o aumento da solubilidade e permeabilidade, consequentemente da biodisponibilidade, do Acyclovir; e de NAWALE, MEHTA (2013), que com também nova formulação, conseguiram melhorar os parâmetros de dissolução e solubilidade da glibenclamida. Os meios microemulsionados se tornam de interesse e de grande valia para área farmacêutica.

2.6 Diagrama de Fases

2.6.1 Sistema Ternário

Um diagrama triangular é utilizado para representação gráfica dos sistemas microemulsionados, constituídos de três constituintes, estes sendo: água, óleo e tensoativo, que mostra as zonas de microemulsão (LUCENA NETO, 2005), como podemos visualizar na figura 07.



Figura 07: Diagrama ternário, mostrando a zona de microemulsão em um sistema de três constituintes.

Fonte: LUCENA NETO, 2005.

2.6.2 Sistema Quaternários

Há o acréscimo de mais um quarto lado ao triângulo, nas microemulsões que possuem quatro constituintes (água, óleo, tensoativo, cotensoativo), sendo representado por um tetraedro regular, de forma que cada vértice tetraedro representa um dos componentes puros (LUCENA NETO, 2005), como podemos ver na figura 08.

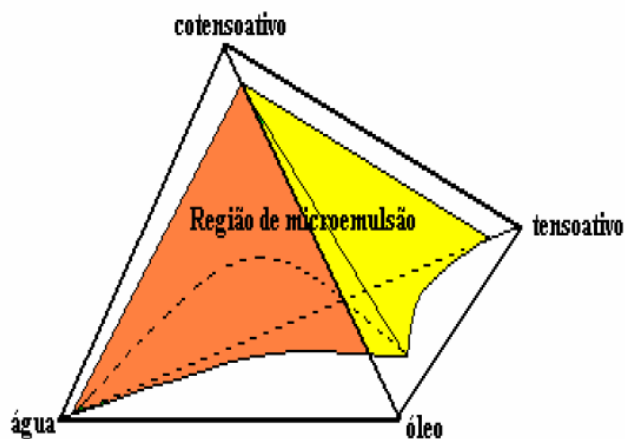


Figura 08: Diagrama de fases quaternário, mostrando a zonas de microemulsão.

Fonte: LUCENA NETO, 2005

2.6.3 Sistema Pseudoternários

O agrupamento de dois constituintes, formando um pseudoconstituente puro, é utilizado para facilitar a representação dos sistemas microemulsionados. Essa nova representação, utiliza-se de dois tipos de relações constantes: relação cotensoativo/tensoativo constante e a relação água/tensoativo constante (LUCENA NETO, 2005), apresentadas nas figuras 09 e 10.

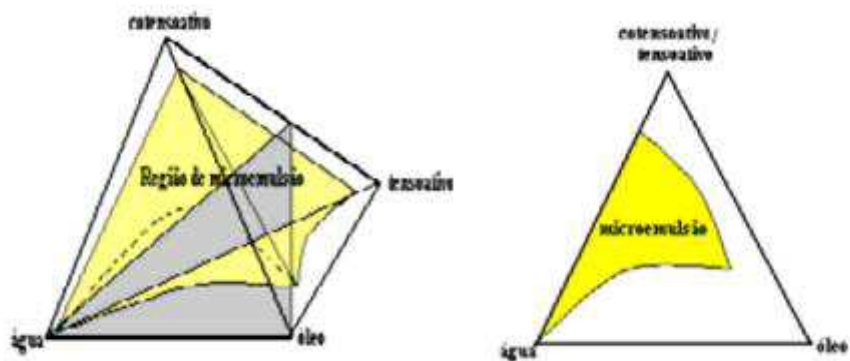


Figura 09: Diagrama pseudoternário com relação cotensoativo/tensoativo constante.

Fonte: LUCENA NETO, 2005.

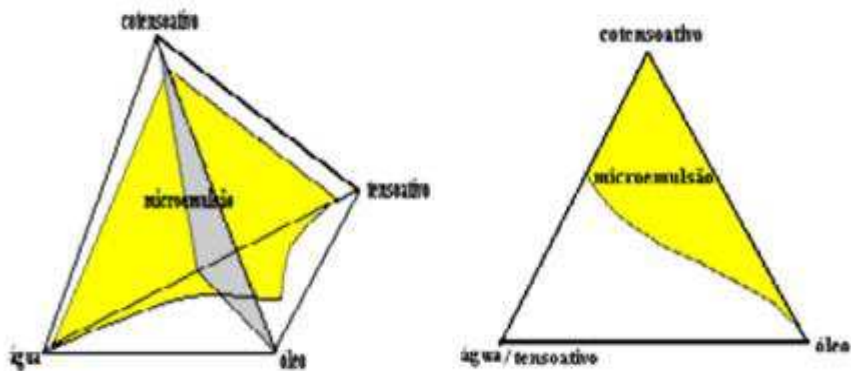


Figura 10: Diagrama pseudoternário com relação água/tensoativo constante.

Fonte: LUCENA NETO, 2005.

2.6.4 Classificação de Winsor

Winsor (1948), criou um sistema de classificação que define os vários equilíbrios existentes entre a microemulsão e as fases aquosa e oleosa. Se estabelecendo, assim, quatro tipos de sistemas: Winsor I, que é representado pelo equilíbrio entre a fase emulsionada com a fase oleosa em excesso. Posicionando-se abaixo a fase oleosa, por possuir densidade menor que a da emulsão; Winsor II, representa o equilíbrio entre a fase emulsionada e a fase aquosa em excesso. A emulsão posiciona-se na parte de cima por possuir densidade menor que a da fase aquosa; Winsor III, representa o equilíbrio entre três fases, são estas: óleo, emulsão e água. Onde o óleo se posiciona na parte superior, a emulsão na fase intermediária e a água na fase inferior; Winsor IV, Sistema que apresenta apenas fase microemulsão, sendo visualmente um sistema monofásico. Como está representado na figura 11.



Figura 11: Classificação de Winsor para sistemas microemulsionados.

Fonte: LUCENA NETO, 2005.

2.7 – Estado da Arte

De acordo com Formariz (2004), as microemulsões foram capazes de aumentar a solubilidade da Camptotecina, alcaloide citotóxico, bastante utilizado em casos de câncer. A sua solubilidade partiu de um montante de 1,3 mg/ml para 500 mg/ml, o que vem a comprovar a eficácia do método. Este aumento de solubilidade possibilitou um aumento da absorção gastrointestinal deste alcaloide, facilitando sua administração oral. Oliveira (2003), destaca o uso e versatilidade das microemulsões, estas vão atuar conferindo estabilidade aos antibióticos

B-lactâmicos. O que evidencia o seu uso, também, para controle de mecanismo de decomposição de antibióticos. Kamkar Ganesh (2011), utilizou sistemas microemulsionados para solubilização de fármacos de classe II, de acordo com o sistema de classificação biofarmacêutica. A sinvastatina, o Danazol, o intraconazol, o tocotrienol, a vitamina E e o ontazolast obtiveram uma melhora na sua solubilidade, o que demonstra a eficácia do método para com fármacos de classe II do SCB. Nawale e Mehta (2013), conseguiram aumentar a liberação da Glibenclamida, que é um antidiabético muito utilizado. Conseguiram uma total liberação do fármaco, que foi bem superior ao vendido comercialmente, já que o comercializado possui taxa de dissolução limitada. Nirmala et al (2013), constituíram microemulsão a base de óleo de canela. Este sistema foi bastante promissor na solubilização de Ramipril, que é um anti-hipertensivo. Assim pode se concluir uma melhora na biodisponibilidade e ação do fármaco. Hima, Abbulu e Jalalpure (2014), fizeram testes *in vitro* e *in vivo* dos sistemas microemulsionados aplicados a pioglitazona, que é um antidiabético. Estes confirmaram o aumento da solubilidade, em decorrência da diminuição do tamanho das partículas. *In vivo*, o sistema foi utilizado em camundongos, onde os perfis de absorção do fármaco foram aumentados. Condizendo assim, os resultados obtidos *In vitro* com os *In vivo*. Subramania et al (2004), desenvolveram formulação microemulsionada eficaz, utilizada para melhora de solubilização de celocoxibe, fármaco pertencente a classe dos anti-inflamatórios. Kokare et al (2013), aumentaram a solubilidade da carbamazepina, pertencente a classe dos psicotrópicos, com o desenvolvimento de nova formulação microemulsionada.

Ademais, diversos outros estudos foram feitos com farmacos como: Anfotericina B, Vincristina, Piroxicam, Gentamicina, diazepam, clonazepam, onde também foram encontrados resultados positivos (BRIME et al., 2004; JUNPING et al., 2003; PARK et al., 2005; HU et al., 2001; LI et al., 2002; VYAS et al., 2006).

2.8 – Solubilidade

Solubilidade é definida como quantidade máxima de um soluto que pode ser dissolvida em um determinado volume de solvente, a uma dada temperatura, formando um sistema estável. Toda substancia possui um coeficiente de solubilidade, que é a quantidade necessária para saturar 100g de um solvente em determinada temperatura e pressão. Como regra geral temos que, substancias polares tendem a dissolver em solventes polares e que substancias apolares tendem a dissolver em substancias apolares e que a solubilidade de uma substancia em um solvente está relacionada com a temperatura em que ocorre a dissolução. Alguns fatores podem

alterar a solubilidade de uma dada substancia, como por exemplo: interação soluto-solvente, efeitos da pressão, efeitos da temperatura, agitação (MELZER, 2014).

Solução é uma mistura homogênea de duas ou mais substancias, sendo o soluto a substancia que dissolve e o solvente a substancia que promove a dissolução do soluto. Estas podem ser classificadas de acordo com o teor de saturação em três tipos: soluções insaturadas, que contém quantidade de soluto inferior à capacidade máxima de dissolução do solvente, sendo, portanto, capaz de dissolver nova adição de soluto; soluções saturadas: são aquelas que não são capazes de dissolver nova adição de soluto, na prática é reconhecida pela presença de corpo de fundo (resíduo sólido no fundo do recipiente). Quando a mesma está com o seu limite de soluto dissolvido no solvente, porém não aparece nenhum resíduo (corpo de fundo ou de chão) a mesma pode ser chamada ainda de saturada sem corpo de fundo. Porém no caso de ter resíduo sem dissolução, ela pode ser chamada de saturada com corpo de fundo ou de chão; soluções supersaturadas: contém, numa dada temperatura, uma quantidade de soluto dissolvido maior que a sua solubilidade nesta temperatura (solução metaestável). Uma solução supersaturada pode ser obtida por aquecimento de uma solução saturada com corpo de fundo, seguido por resfriamento lento para evitar a precipitação do excesso de soluto. Porém a adição de qualquer quantidade de soluto (gérmen de cristalização) ou choque mecânico precipitará a quantidade excedente dissolvida de soluto naquela temperatura (MELZER, 2014). Como exemplifica a figura 12.

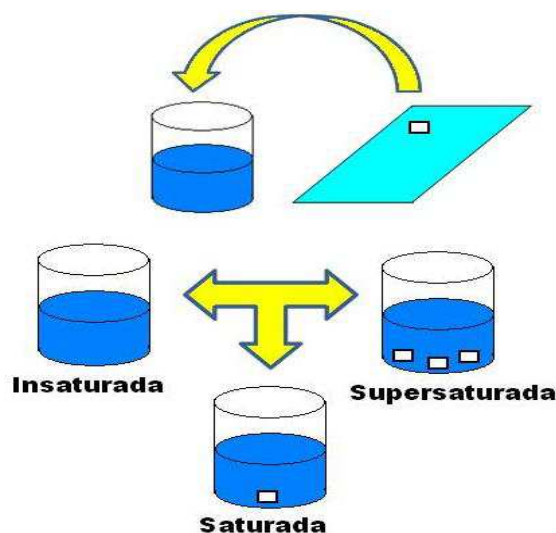


Figura 12: Demonstração de soluções insaturadas, saturadas e supersaturadas.

Fonte: GOOGLE IMAGENS, 2016.

A solubilidade de uma solução pode ser representada graficamente onde se é relacionado a solubilidade em determinado soluto com a temperatura, essa representação é denominada de Curva de solubilidade. Quaisquer pontos contidos sobre a curva são de uma solução saturada, pontos contidos acima da curva representam uma solução supersaturada, pontos abaixo representam soluções insaturadas (MELZER, 2014).



Figura 13: Representação gráfica da solubilidade, indicando soluções supersaturadas, saturadas e insaturadas.

Fonte: MELZER, 2014.

As soluções ainda podem ser classificadas em soluções diluídas, onde se a pequena quantidade de soluto em relação ao solvente e soluções concentradas, onde se a grande quantidade de soluto em relação ao solvente. A concentração de uma solução pode ser expressa em unidades quantitativas, denominadas unidades de concentração. A quantidade relativa de uma substância é conhecida como concentração e é expressa em diferentes unidades, como por exemplo: fração molar, porcentagem molar, molaridade, molalidade, partes por milhão e normalidade (MELZER, 2014).

3. METODOLOGIA

3.1 Escolha dos constituintes

3.1.1 Obtenção dos constituintes da microemulsão

A escolha e obtenção dos constituintes se deu pela viabilidade dos componentes para a formação microemulsionada, a abundância dos constituintes em nossa região e a disponibilidade de alguns no laboratório do Centro de Educação e Saúde/Cuité. Desta forma, foram escolhidos:

1. Tween 20 (Tensoativo) – Obtido comercialmente, disponível no laboratório do CES;
2. Propilenoglicol (Cotensoativo) – Obtido comercialmente;
3. Óleo de Coco Babaçu (Fase oleosa) – Obtido comercialmente;
4. Óleo de Maracujá (Fase oleosa) – Obtido comercialmente;
5. Óleo de Semente de Uva (Fase oleosa) – Obtido comercialmente;
6. Óleo de Girassol (Fase oleosa) – Obtido comercialmente;
7. Água Mineral (Fase Aquosa) – Obtida comercialmente.

3.1.2 Obtenção dos medicamentos e preparo das formulações para os testes de solubilização

Os medicamentos foram obtidos comercialmente observando a sua classe. A classe escolhida foi AINES, por se tratar de uma classe que apresenta baixa solubilidade em água. Os quatro medicamentos utilizados foram:

- Composição I – contendo Nimesulida.
 - Concentração: 100mg.
- Composição II – contendo Ibuprofeno;
 - Concentração: 300mg.
- Composição III – contendo Diclofenaco sódico.
 - Concentração: 50mg.

- Composição IV – contendo Diclofenaco Potássico:
 - Concentração: 50mg.

Para realização do estudo os medicamentos foram preparados, com auxílio de um gral e pistilo, para uma total pulverização, pois os mesmos não se encontram na condição de pó. E em seguida pesados na quantidade de 1g.

3.2 Obtenção dos diagramas pseudoternários

O procedimento utilizado na construção dos diagramas de fases representados nas tabelas contidas no apêndice, pode ser descrito costumeiramente utilizando uma mistura (tensoativo/cotensoativo e fase oleosa), seguida de fase aquosa. A adição dos constituintes depende da formulação e do estudo observado na formação das fases (MACEDO, 2005). Estes constituintes têm papel importante, porque contribuem nas propriedades solubilizantes do sistema, atuando diretamente na formulação. A construção dos diagramas é fundamental para determinação das regiões de microemulsão, bem como, em que proporção outras estruturas podem estar presentes (FORMARIZ, 2004). Para obtenção dos diagramas utilizamos um sistema para composição básica, composta de componentes fixos e componentes variáveis, da seguinte forma:

- Componentes Fixos:
 - Fase aquosa: Água Mineral;
 - Tensoativo: Tween 20;
 - Cotensoativo: Propilenoglicol.
- Componentes Variáveis:
 - Fase oleosa: Óleo de Maracujá, Óleo de semente de uva, Óleo de coco babaçu e Óleo de Girassol.

A Razão de Cotensoativo/Tensoativo (C/T) é um parâmetro que influencia as características sobre as regiões de microemulsão (LUCENA NETO, 2005). Desta forma, utilizamos razões de $C/T=4$ e $C/T=1$ para a construção dos diagramas. Obtivemos um total de

oito diagramas, quatro para $C/T = 1$ e quatro para $C/T = 4$. De acordo com os componentes, as tabelas 02 e 03 demonstram as quantidades dos constituintes que serão utilizados no estudo de solubilização. Essas tabelas foram baseadas em uma rede de constituição de pontos, denominada de Rede de Scheffé apresentados nas figuras.

Para a realização de cada ponto foi adicionada gota a gota de água em tubo de ensaio utilizando um agitador magnético seguida de centrifugação de três mil (3.000) rotações por minuto (RPM), durante um minuto. A visualização foi feita a olho nu, com a mudança visual de fases. Desta forma, foi possível a obtenção dos diagramas representados nas figuras de 14 a 21.

- Para $C/T = 1$

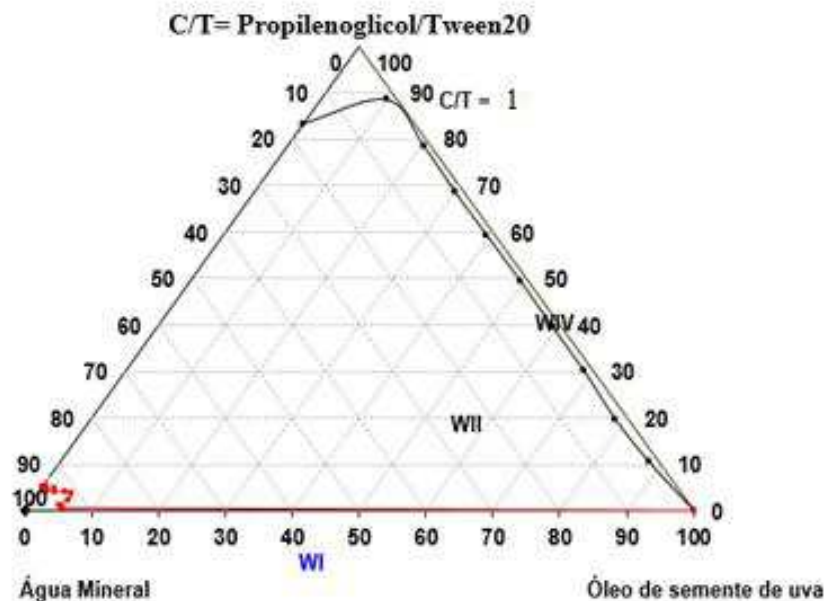


Figura 14: Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Semente de Uva.

Fonte: Dados da pesquisa.

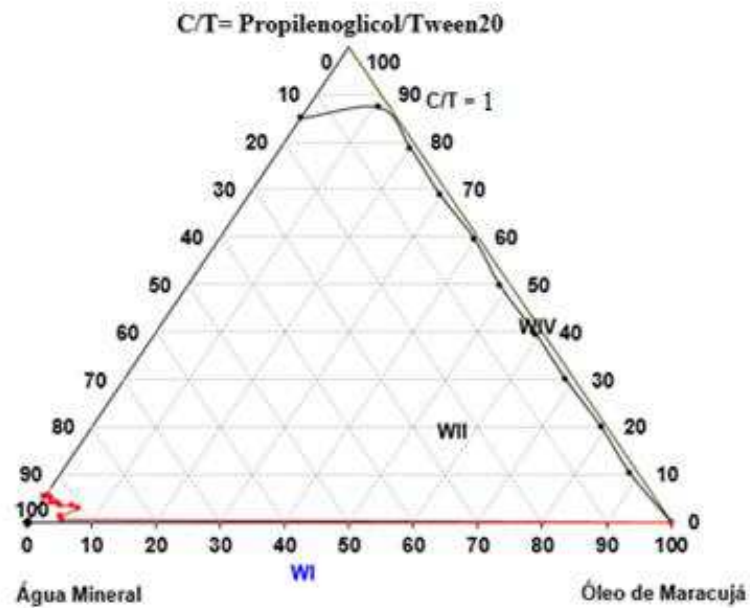


Figura 15: Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Maracujá.

Fonte: Dados da pesquisa.

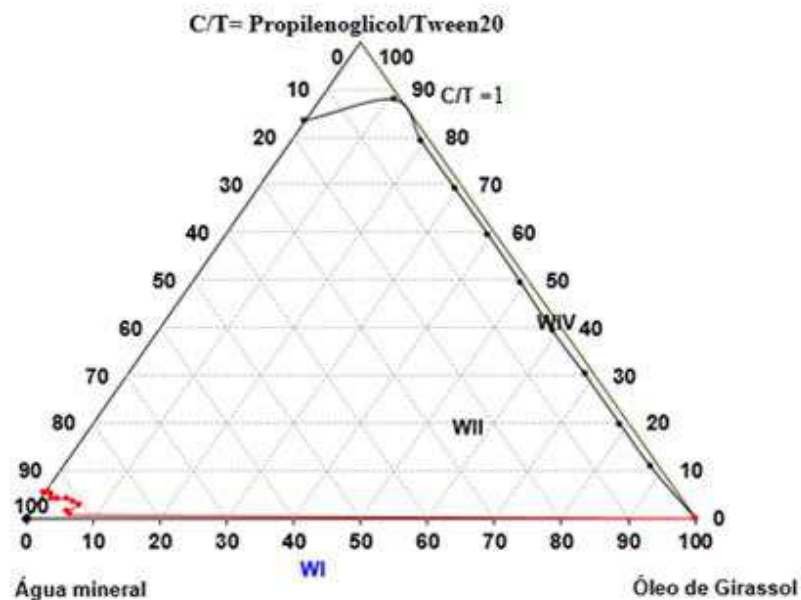


Figura 16: Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Girassol.

Fonte: Dados da pesquisa.

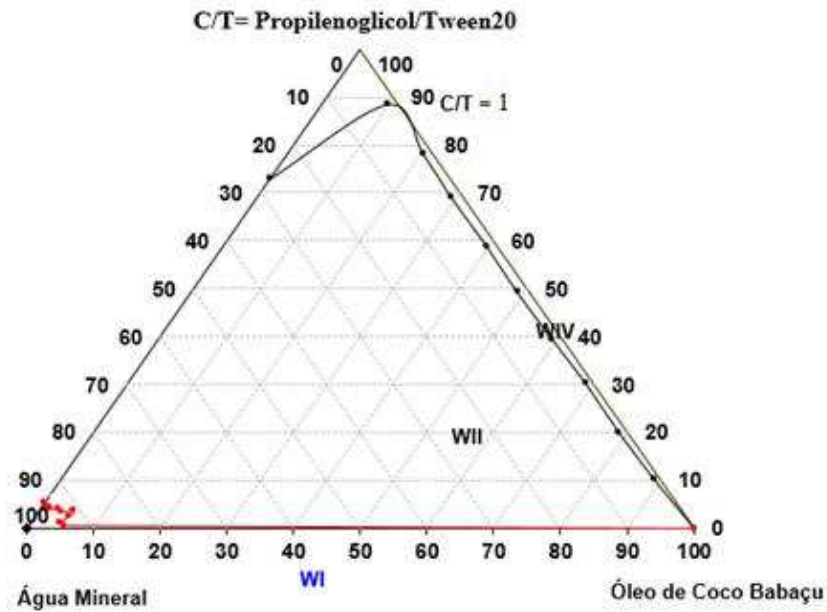


Figura 17: Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Coco Babaçu.

Fonte: Dados da pesquisa.

- Para $C/T = 4$

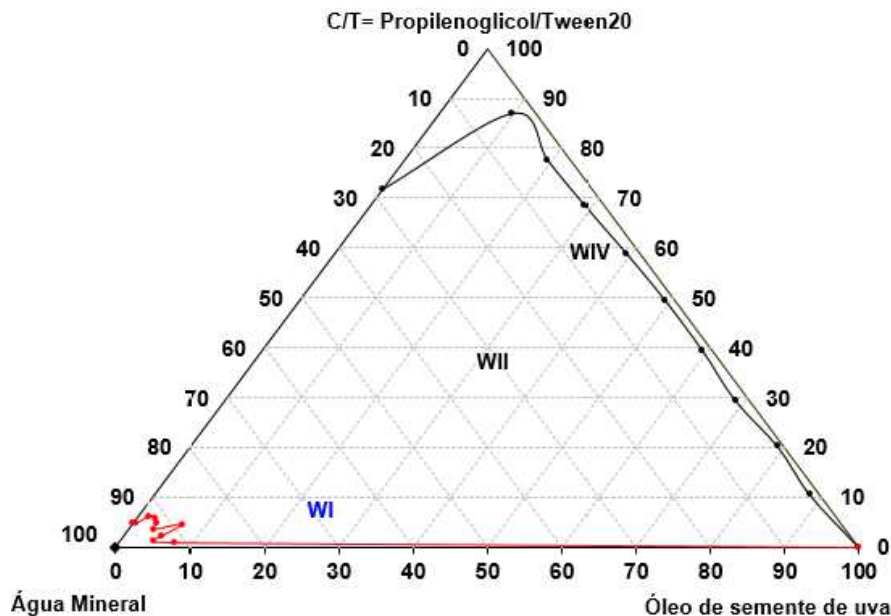


Figura 18: Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Semente de Uva.

Fonte: Dados da pesquisa.

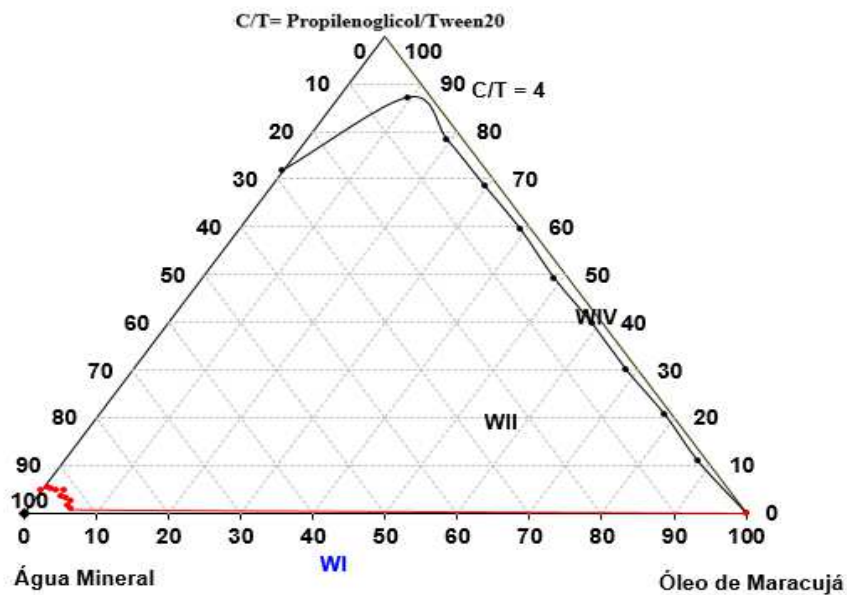


Figura 19: Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Maracujá.

Fonte: Dados da pesquisa.

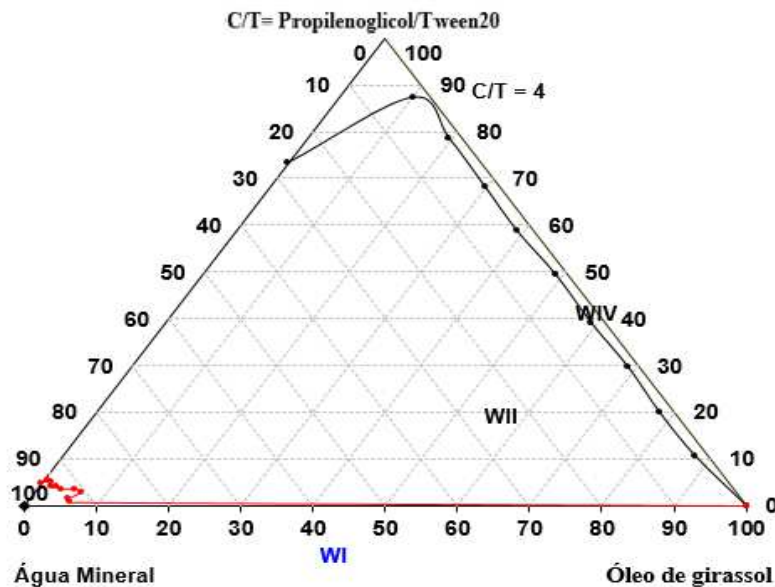


Figura 20: Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Girassol.

Fonte: Dados da pesquisa.

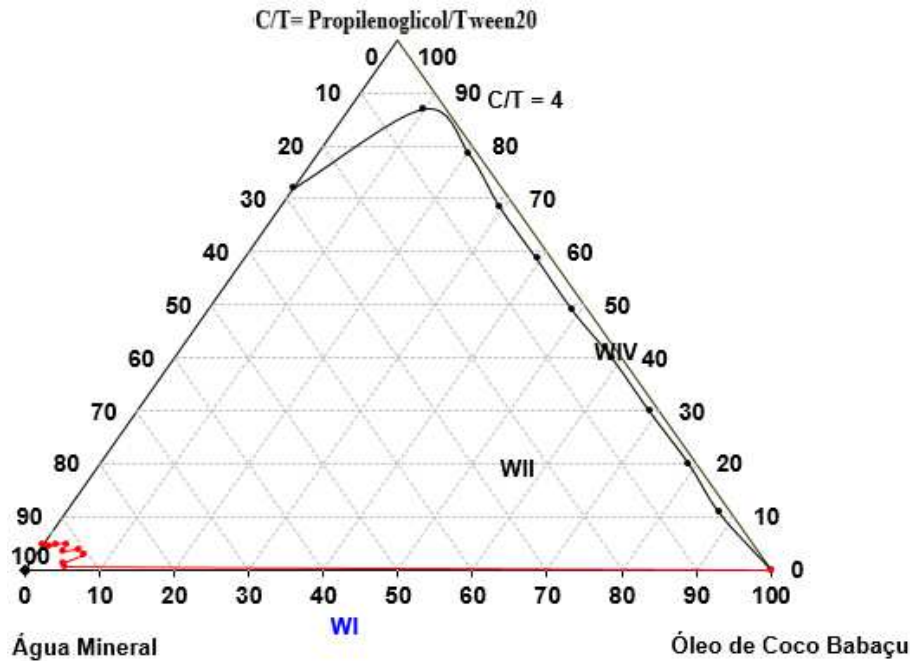


Figura 21: Diagrama pseudoternário obtido no estudo. Tensoativo utilizado Tween 20; Cotensoativo utilizado Propilenoglicol; Fase aquosa utilizando água mineral; Fase Oleosa montada Utilizando Óleo de Coco Babaçu.

Fonte: Dados da pesquisa.

3.3 Escolha da Rede Scheffé (RS):

A escolha dos pontos a serem utilizados na solubilização das formulações, foi baseada na metodologia experimental a partir de uma rede de Scheffé, na região de Winsor II. Essa metodologia é formada na construção de um triângulo equilátero. Foram escolhidos 7 pontos. A região, zona experimental, foi aumentada para uma base de cálculo para 10g o que permitiu uma maior abrangência de dados. Nas figuras 22 e 23, podemos observar de forma exemplificada a formação da rede para as razões de $C/T=1$ e $C/T=4$.

Para $C/T=1$:

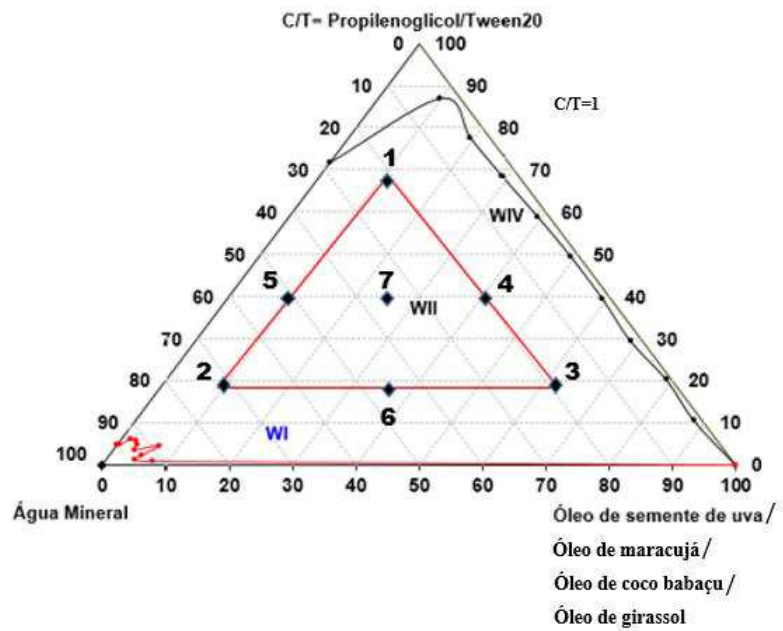


Figura 22: Representação da rede Scheffé, na razão de $C/T=1$, exemplificando a possibilidade de troca da fase oleosa.

Fonte: Dados da pesquisa.

○ Para $C/T=4$:

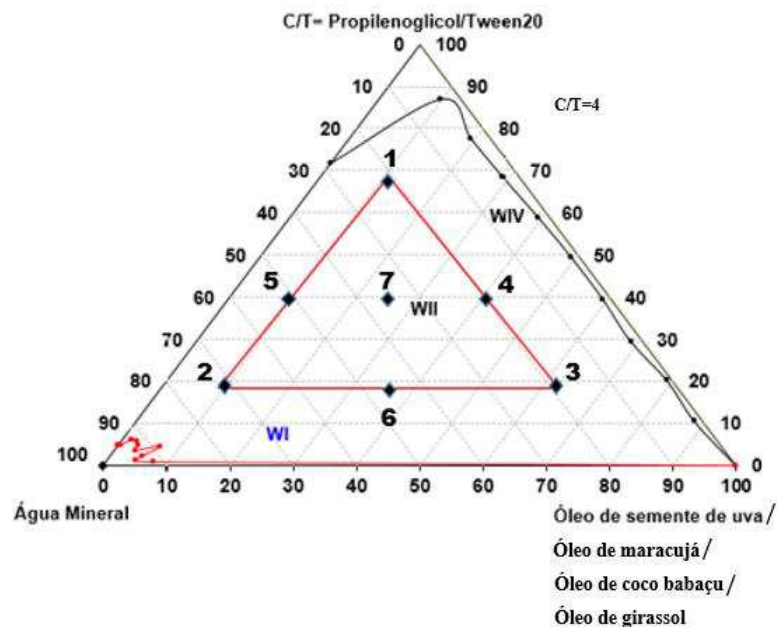


Figura 23: Representação da rede Scheffé, na razão de $C/T=4$, exemplificando a possibilidade de troca da fase oleosa.

Fonte: Dados da pesquisa.

Os dados da rede Scheffé com a composição de seus constituintes podem ser encontrados nas tabelas 02 e 03. Para realização do estudo de solubilidade dos medicamentos foram preparados um total de 672 pontos de microemulsões, distribuídos em diagramas nas razões estudadas.

Tabela 02: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 03: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

3.4 Teste de solubilidade dos medicamentos em água

Antes de realizar o estudo da solubilização das composições farmacêuticas em microemulsão foi realizado um estudo, do medicamento em água, feito em triplicata. Inicialmente, foi pesado 1 grama das amostras pulverizadas de Nimesulida, Ibuprofeno, Diclofenaco sódico e Diclofenaco potássico, e adicionado 10 ml de água, sob agitação magnética, durante um tempo de 5 minutos. Após esse tempo, a amostra ficou em repouso por 20 minutos até a filtração. A filtração foi realizada em bomba de vácuo, com papel de filtro analítico. Após secagem, amostra retida no papel, foi pesada e levada para o cálculo de rendimento. Para o cálculo foi utilizado a equação 01:

$$R\% = \frac{MF}{MI} \times 100\%$$

Equação 1: Cálculo do rendimento.

Onde: *R rendimento;

**MI massa inicial da formulação;

***MF massa final depois de solubilizada pela água e filtrada.

3.5 Teste de solubilidade dos medicamentos em microemulsão

Para esse estudo foi utilizado às quatro composições farmacêuticas contendo nimesulida, ibuprofeno, diclofenaco sódico, diclofenaco Potássico, pulverizados, e pesados na quantidade de 1 grama. Os testes foram realizados em triplicata, totalizando 168 amostras para cada medicamento. Portanto, foram realizados 672 experimentos. O método utilizado, foi semelhante ao utilizado na técnica descrita no item 3.4, que ao invés de utilizar água utilizamos microemulsão. A figura 24 retrata as etapas utilizadas na técnica de solubilização dos fármacos em microemulsão.

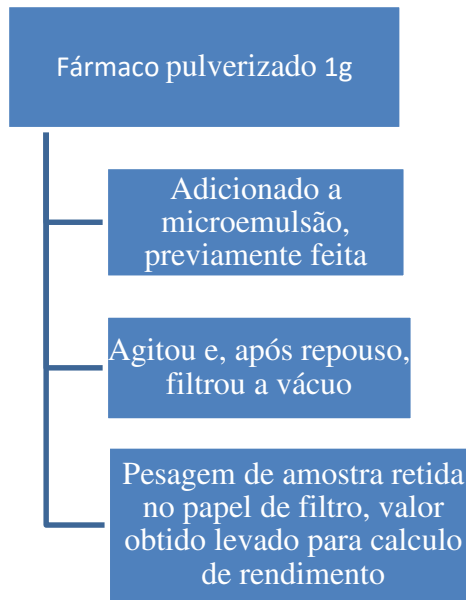


Figura 24: Teste de solubilidade dos fármacos em microemulsão.
Fonte: Dados da pesquisa.

Para realização do estudo utilizamos para cada formulação os pontos microemulsionados contidos na Rede de Sheffé com as quantidades pré determinadas para formação de cada ponto. Variando o tipo de fase Oleosa utilizada, como a razão de C/T. As tabelas 04 e 05 mostram a composição de cada ponto para as duas razões, e as figuras 25 e 26 exemplificam a posição dos pontos contidos na Rede Scheffé, exemplificando a possibilidade de mudança da fase oleosa.

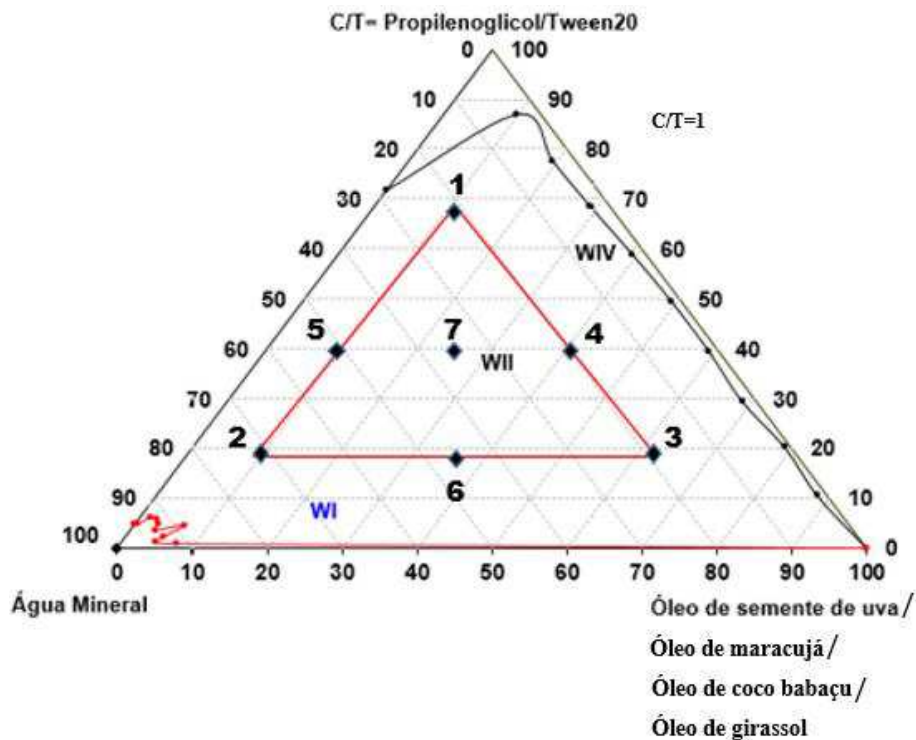


Figura 25: Representação da rede Scheffé, na razão de C/T=1, exemplificando a possibilidade de troca da fase oleosa.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 04: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

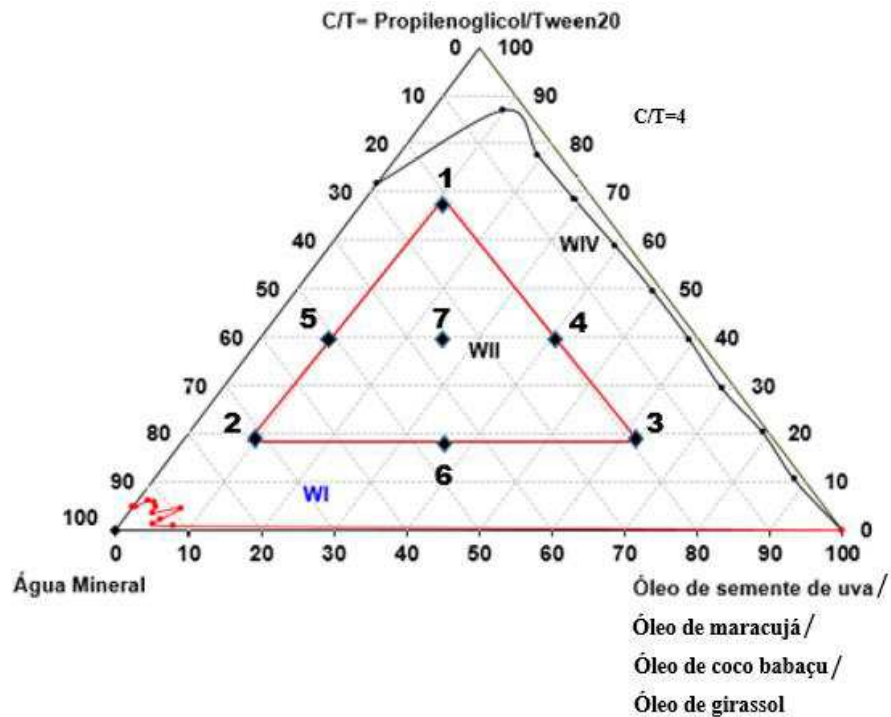


Figura 26: Representação da rede Scheffé, na razão de C/T=4, exemplificando a possibilidade de troca da fase oleosa.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 05: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Testes de solubilidade em água

Os resultados dos testes de solubilidade em água estão apresentados na tabela 06. De acordo com os dados apresentados foi possível observar, que após a filtração e pesagem, os medicamentos tiveram uma baixa solubilidade em água. Esses resultados só comprovam os estudos encontrados na literatura (BRASIL, 2010b). De acordo com os resultados o Ibuprofeno apresentou a menor solubilidade em água. Este fato se deve a estrutura do composto e a alta massa molecular. A estrutura observada na figura 01 mostra uma estrutura complexa, com partes polares e apolares. Mesmo apresentando uma carboxila a sua estrutura é pouco provida de sítios ativos com afinidade polar, o que dificulta sua solubilidade. Para a estrutura química da nimesulida ocorreu um maior percentual de solubilidade, fato também explicado pela polaridade. A figura 02 mostra um maior número de sítios ativos com afinidade pela água, faticiliando o aumento da solubilidade.

Tabela 06: Tabela demonstrativa dos valores de fármacos adicionados à água, massa inicial de filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade.

Medicamento	Quantidade adicionada (g)	Adição de Água (ml)	Massa do filtro (g)	Massa final do filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual Solubilizado (%)
Composição I – (Ibuprofeno)	1,0136	10	0,4419	1,3589	91,70	8,30
Composição II – (Nimesulida)	1,0040	10	0,7729	1,3114	53,85	46,15
Composição III – (Diclofenaco de sódio)	1,0040	10	0,7841	1,3642	58,01	41,99
Composição IV – (Diclofenaco de potássio)	1,0124	10	0,8085	1,3998	59,13	40,87

Fonte: Dados da pesquisa

4.2 Estudo de solubilidade utilizando microemulsão dos medicamentos

Os resultados de solubilidade estão apresentados de acordo com a razão C/T trabalhada e a fase oleosa.

4.2.1 Para a razão C/T=1, utilizando como fase oleosa o óleo de semente de uva

Nimesulida:

Para a solubilização da nimesulida, analisada na forma de composição I, obtivemos melhores resultados do que o encontrado em água para os 7 pontos microemulsionados contidos no diagrama, como demonstra a tabela 07. O resultado obtido no ponto de maior solubilização foi de 64,93%. Podemos destacar para este ponto as características obtidas diante da mistura dos constituintes, pelos valores de Ct e Ta, juntos totalizando 40% dos componentes para a formação da ME, por serem compostos que possuem propriedades que facilitem a solubilização, possuindo características anfifílicas que diminuem a tensão superficial, pela fase oleosa que totaliza outros 40% da formação da ME e pela fase aquosa que totaliza 20%. Podemos considerar também que pelas proporções de constituintes do ponto 4 a ME venha se formar de maneira A/O e que a solubilização de constituintes hidrofóbicos tende a acontecer com maior eficácia neste ponto, pelo fato de apresentar menor quantidade de água, como podemos observar na tabela 07. Obtivemos 46,37% para o ponto de menor solubilização, ponto 7, que possui como constituintes 40% de Ta e Ct, 35% de fase aquosa e 25% de fase oleosa, ponto que, apesar de apresentar valor de solubilização maior que a água, apresentou piores características de solubilização com a mistura dos constituintes. Vale salientar que as solubilidades apresentadas nestes pontos se devem aos agrupamentos dos constituintes e formação da ME na região de Winsor II, região de duas fases, formada de água e ME.

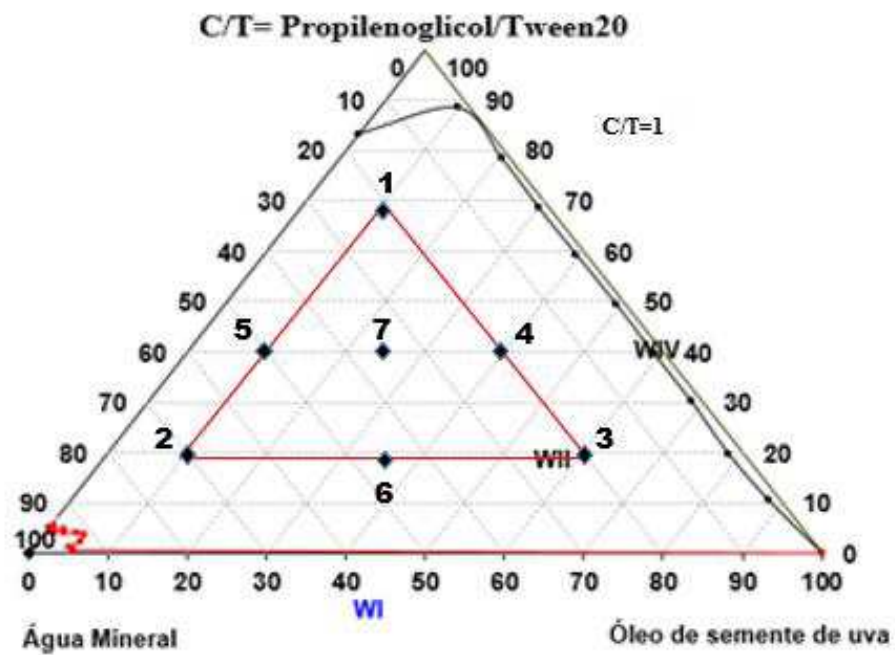


Figura 27: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 07: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=1$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 08: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisada na forma de Composição I.

C/T=1		Óleo de Semente de Uva		Fármaco presente: Nimesulida		
N° Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0103	0,7422	1,7525	1,2093	46,71	53,29
2	1,0035	0,7892	1,7927	1,2532	46,40	53,60
3	1,0086	0,8021	1,8107	1,2789	47,68	52,32
4	1,0054	0,7746	1,7800	1,1253	35,07	64,93
5	1,0082	0,7801	1,7883	1,3057	52,56	47,44
6	1,0071	0,7704	1,7775	1,3023	53,19	46,81
7	1,0099	0,7568	1,7667	1,2931	53,63	46,37

Fonte: Dados da pesquisa

Ibuprofeno:

Para este estudo obtivemos melhores resultados de solubilização no ponto 4, e pior resultado no ponto 6, sendo de 66,67% o primeiro e 32,26% o segundo. Destacamos a quantidade de Ct e Ta para o primeiro ponto, totalizando 40% da composição microemulsionada, juntamente com 40% de fase oleosa e 20% de fase aquosa, com tendência de formação de ME do tipo A/O, o que facilita a solubilização em maior parcela de componentes hidrofóbicos. No ponto de pior solubilização podemos observar uma diminuição considerável de Ct e Ta compondo apenas 20% da microemulsão, motivo que provavelmente levou a menor solubilização. Todos os pontos apresentaram um maior percentual de solubilização maiores do que os apresentados pela água, como visto na tabela 10.

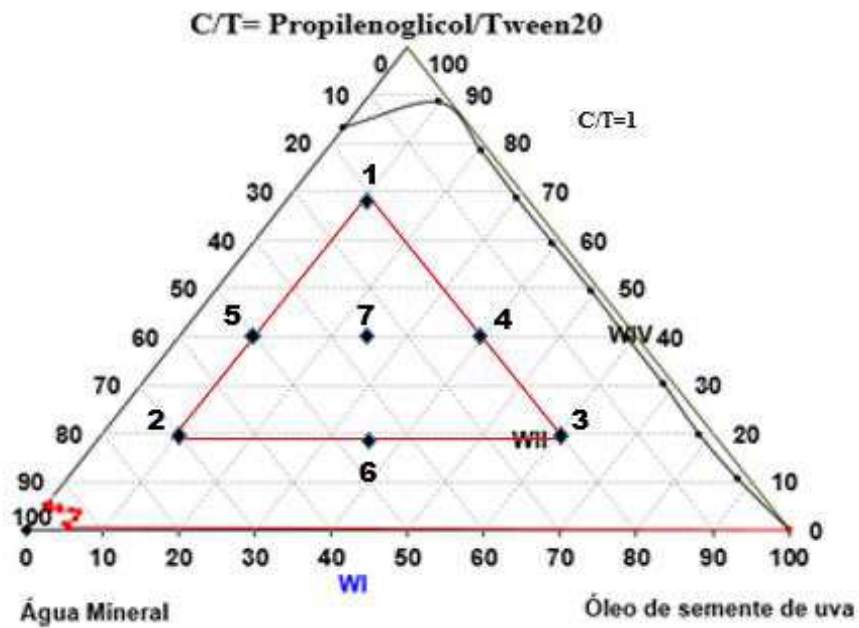


Figura 28: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 09: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=1$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 10: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Ibuprofeno, analisada na forma de Composição II.

C/T=1		Óleo de Semente de Uva		Fármaco presente: Ibuprofeno		
Nº Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0081	0,3242	1,3323	0,6962	37,20	62,80
2	1,0069	0,4657	1,4726	1,0960	63,03	36,97
3	1,0114	0,4587	1,4701	1,0233	56,46	43,54
4	1,0049	0,4482	1,4531	0,7815	33,33	66,67
5	1,0007	0,4507	1,4514	0,9399	48,92	51,08
6	1,0029	0,4646	1,4675	1,1420	67,74	32,26
7	1,0038	0,4559	1,4597	0,9003	44,44	55,56

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco sódico:

Para o estudo da solubilização por ME dá composição III obtivemos resultados maiores do que os encontrados em água, como mostra a tabela 12. O ponto 5 apresentou maior capacidade de solubilizar a formulação, obtendo 49,03% de solubilização, este ponto é composto por 40% de Ta e Ct, 50% de fase aquosa e 10% de fase oleosa. Entendemos que há formação de microemulsão O/A e que a formulação tenda nesse ponto a solubilização de componentes que possuam hidrofília. Obtivemos como ponto de menor solubilização o ponto 3, composto de 20% de Ct mais Ta, 60% de fase oleosa e 20% de fase aquosa, ponto que possui maior parcela de fase oleosa de todos os pontos estudados, estando também dentro do grupo de constituintes que aparecem com menor valor de Ct e Ta. Podemos afirmar que há neste ponto formação de microemulsão A/O e que as propriedades agregadas a ele foram inferiores em comparação aos outros pontos para solubilização.

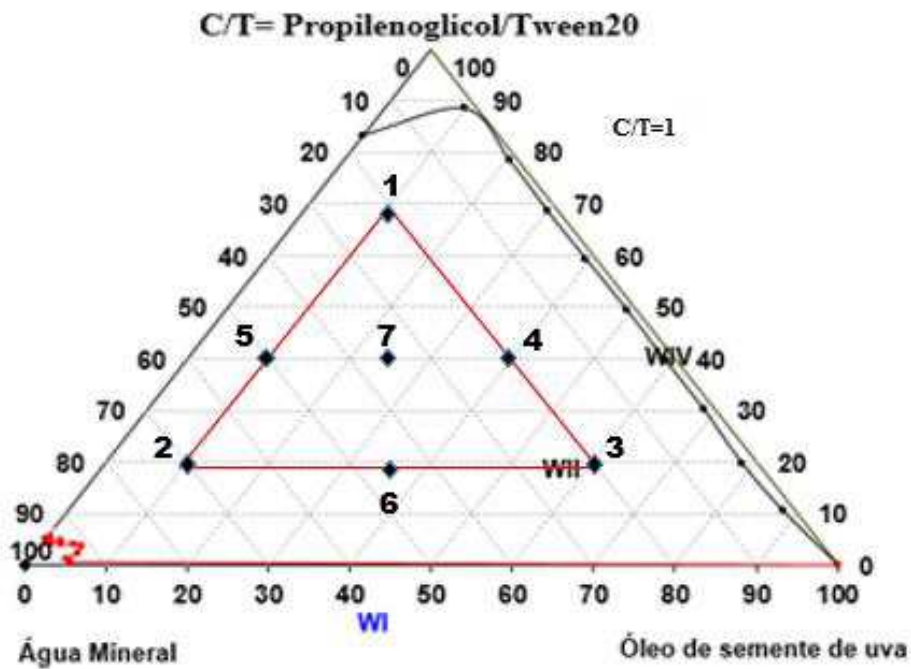


Figura 29: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 11: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 12: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisada na forma de Composição

C/T=1		Óleo de Semente de Uva		Fármaco presente: Diclofenaco Sódico		
Nº Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0081	0,7669	1,7750	1,3209	55,40	44,60
2	1,0069	0,7551	1,7620	1,3016	54,65	45,35
3	1,0114	0,7406	1,7520	1,3050	56,44	43,56
4	1,0049	0,7642	1,7691	1,3172	55,30	44,70
5	1,0007	0,7901	1,7908	1,2998	50,97	49,03
6	1,0029	0,7551	1,7580	1,3123	55,72	44,28
7	1,0038	0,7723	1,7761	1,3342	56,19	43,81

III.

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco potássico:

Para este estudo obtivemos valores de solubilização acima e abaixo dos encontrados em água, tendo como ponto de maior eficiência, obtendo maior rendimento dos testes deste estudo, o ponto 1, composto por 70% de agentes anfifílicos que diminuem a tensão superficial, tendendo a solubilidade, 10% de fase oleosa e 20% de fase aquosa. Obtivemos como ponto que com a mistura apresentou menor características de solubilização o ponto 7, apresentando 27,70%, apenas, de solubilização, composto de valores menores de Ta e CT, valores maiores de fase aquosa e oleosa, em comparação com ponto com maior eficácia de solubilização, os valores para composição das ME podem ser observados na tabela 13.

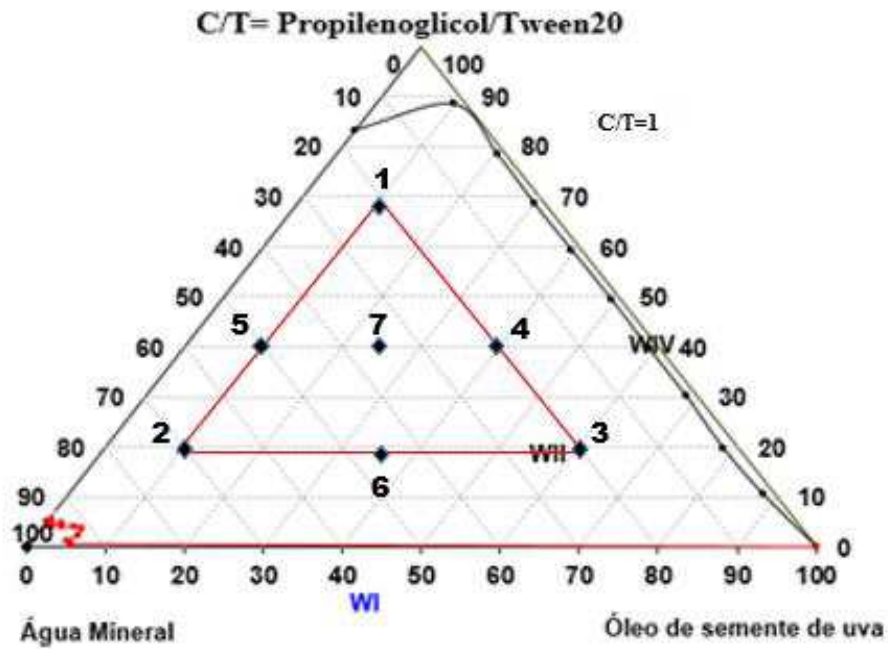


Figura 30: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 13: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T= 1$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 14: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisada na forma de

N° Ponto	C/T=1 Óleo de Semente de Uva		Fármaco presente: Diclofenaco Potássico			
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0007	0,4677	1,4684	0,9897	52,20	47,80
2	1,0066	0,4546	1,4612	1,1116	65,70	34,30
3	1,0000	0,4689	1,4689	1,1848	71,59	28,41
4	1,0066	0,4566	1,4632	1,1264	66,98	33,02
5	1,0032	0,4620	1,4652	1,0111	54,91	45,09
6	1,0083	0,4574	1,4657	1,1490	69,16	30,84
7	1,0031	0,4471	1,4502	1,1701	72,30	27,70

Composição IV.

Fonte: Dados da pesquisa

4.2.2 Para a razão C/T=1, utilizando como fase oleosa o óleo de Maracujá

Nimesulida:

Neste estudo obtivemos valores de solubilização maiores do que os encontrados em água. O ponto 1 conseguiu agregar as melhores características para solubilização do medicamento, obtendo 60,85% da formulação. Podemos observar a constituição deste ponto na tabela 15, onde possui a junção de Ta mais Ct como componente majoritário da formulação, fazendo parte de 70% da formulação. O ponto 4 apresentou menor poder de solubilizar a composição, neste ponto há uma diminuição de Ct e Ta e um aumento de fase oleosa se comparado com o ponto de maior solubilização.

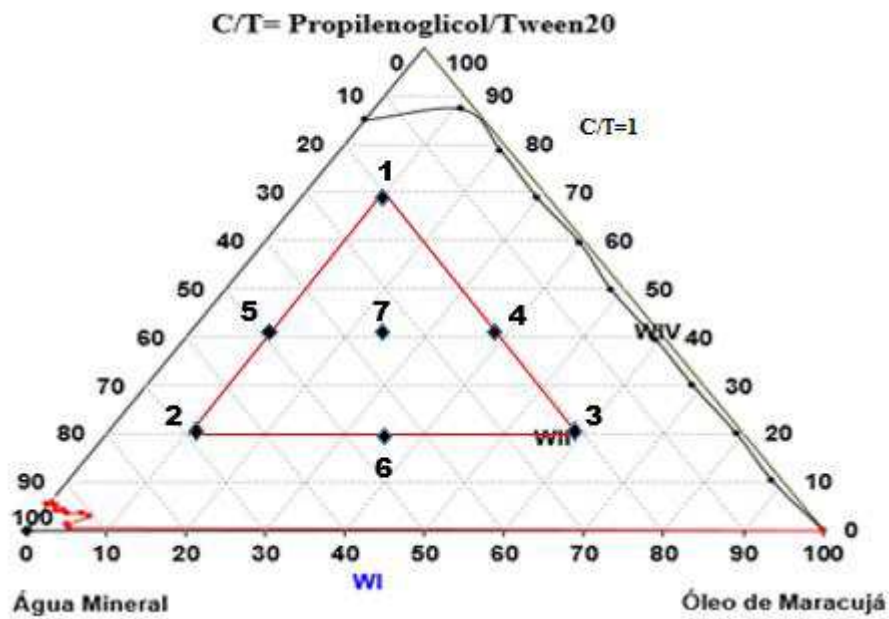


Figura 31: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 15: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=1$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 16: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisada na forma de Composição I.

	C/T=1		Óleo de Maracujá		Fármaco presente: Nimesulida	
Nº Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0099	0,7572	1,7671	1,1487	39,15	60,85
2	1,0047	0,7389	1,7436	1,1897	45,08	54,92
3	1,0094	0,7834	1,7928	1,2334	45,00	55,00
4	1,0110	0,7974	1,8084	1,2832	48,58	51,42
5	1,0076	0,7639	1,7715	1,2094	44,55	55,45
6	1,0030	0,7627	1,7657	1,2109	44,82	55,18
7	1,0140	0,7828	1,7968	1,2356	45,28	54,72

Fonte: Dados da pesquisa

Ibuprofeno:

Para o estudo da solubilização da Composição II, obtivemos bons resultados que ultrapassam os comparados com água em todos os pontos. Obtivemos melhor resultado no ponto um, onde 79,60% de toda formulação foi solubilizada, mais de 71% de diferença entre o resultado obtido com água. Neste ponto temos como componentes que integram maior parcela da ME o Ta e o Ct. O ponto 6 se apresentou como ponto de menor solubilização dos estudados. Este é composto de 20% de Ct mais Ta, 45% de fase aquosa e 35% de fase oleosa, tendo a mistura desses constituintes menores características de solubilização agregadas em relação aos outros pontos estudados.

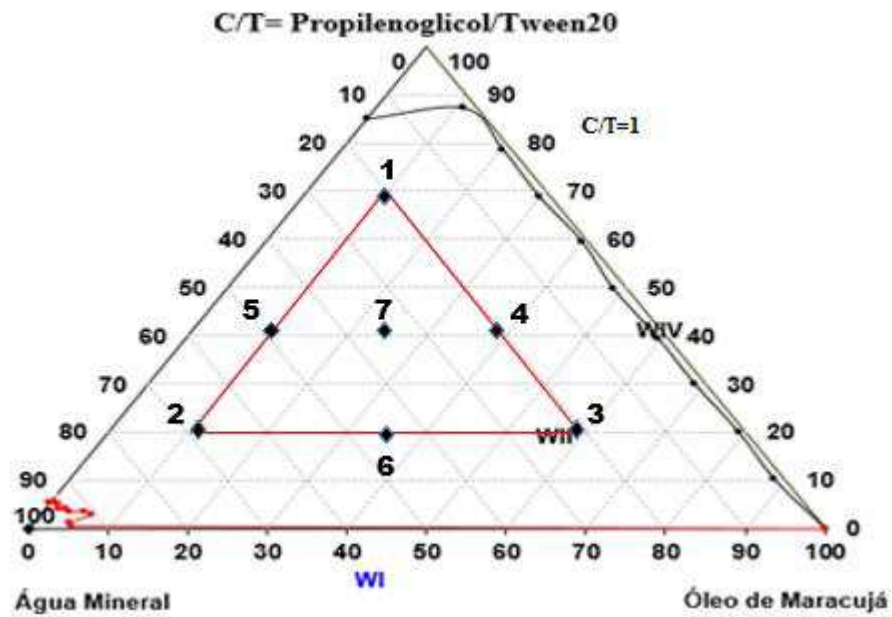


Figura 32: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 17: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=1$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 18: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Ibuprofeno, analisado na forma de Composição II.

	C/T=1	Óleo de Maracujá	Fármaco presente: Ibuprofeno			
Nº Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0098	0,4508	1,4606	0,6548	20,40	79,60
2	1,0123	0,4460	1,4583	1,0461	60,01	39,99
3	1,0087	0,4639	1,4726	0,9426	47,87	52,13
4	1,0077	0,4565	1,4642	0,8059	34,94	65,06
5	1,0022	0,4650	1,4672	1,0913	62,63	37,37
6	1,0044	0,4547	1,4591	1,1119	65,72	34,28
7	1,0059	0,4589	1,4648	0,9177	45,88	54,12

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco sódico:

Para a solubilização da formulação contendo Diclofenaco sódico, obtivemos 6 valores de solubilização maiores do que os obtidos em água e um menor. O maior percentual de solubilização foi obtido no ponto 7, onde 48,36% da formulação se solubilizou, o menor resultado pode ser observado no ponto 3 obtendo 41,25% de solubilização. Os pontos de maior e menor solubilização apresentam diferenças em suas composições, variando a quantidade de todos os constituintes, como podemos observar na tabela 19. O ponto 7 apresenta a soma de Ta e Ct como maior parcela de sua constituição. Entendemos que as características agregadas a essa mistura possibilitem uma maior eficácia de solubilização da composição neste ponto.

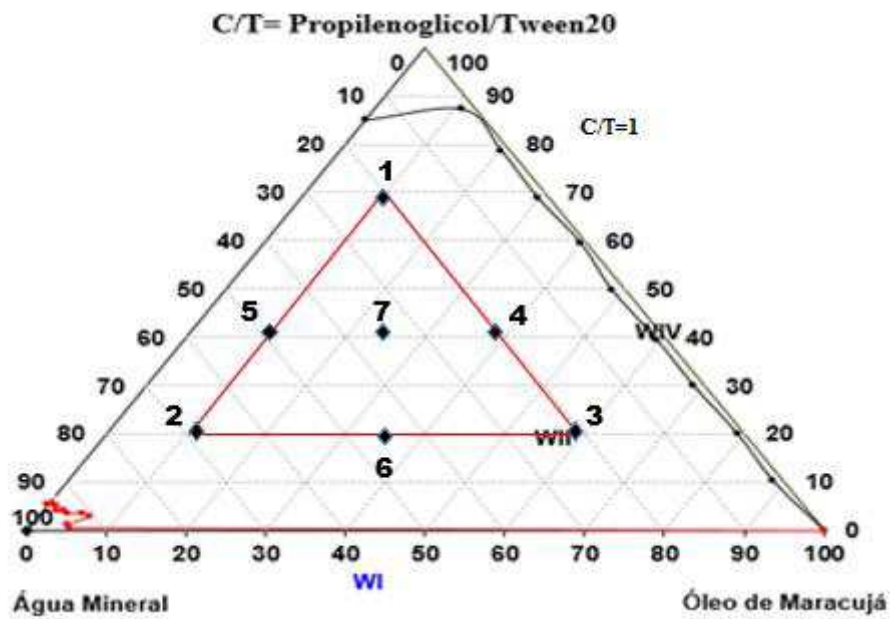


Figura 33: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 19: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 20: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Diclofenaco Sódico, analisado na forma de Composição III.

N° Ponto	C/T=1	Óleo de Maracujá		Fármaco presente: Diclofenaco Sódico		
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0098	0,5418	1,5516	1,0912	54,94	45,06
2	1,0123	0,7689	1,7812	1,2921	52,32	47,68
3	1,0087	0,7657	1,7744	1,3532	58,75	41,25
4	1,0077	0,7608	1,7685	1,2832	52,24	47,76
5	1,0022	0,7965	1,7987	1,3478	55,13	44,87
6	1,0044	0,7673	1,7717	1,2939	52,66	47,34
7	1,0059	0,7693	1,7752	1,2857	51,64	48,36

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco potássico:

Para este estudo obtivemos no ponto 1, composto em maior parcela de Ta e Ct, a maior solubilização da formulação farmacêutica, obtendo 50,51% de solubilização. Obtivemos como pior resultado o ponto 2, que apresenta a água como componente majoritário. Podemos observar também que os piores resultados, apresentados no ponto 2 e 3 possuem como maior parcela para composição da ME ou a fase oleosa ou a fase aquosa, compondo 60% e 70%, respectivamente, de sua formulação. Entendemos que a desigualdade de valores entre os constituintes prejudique a solubilização. No estudo obtivemos resultados melhores e piores se comparados com a solubilização da formulação em água.

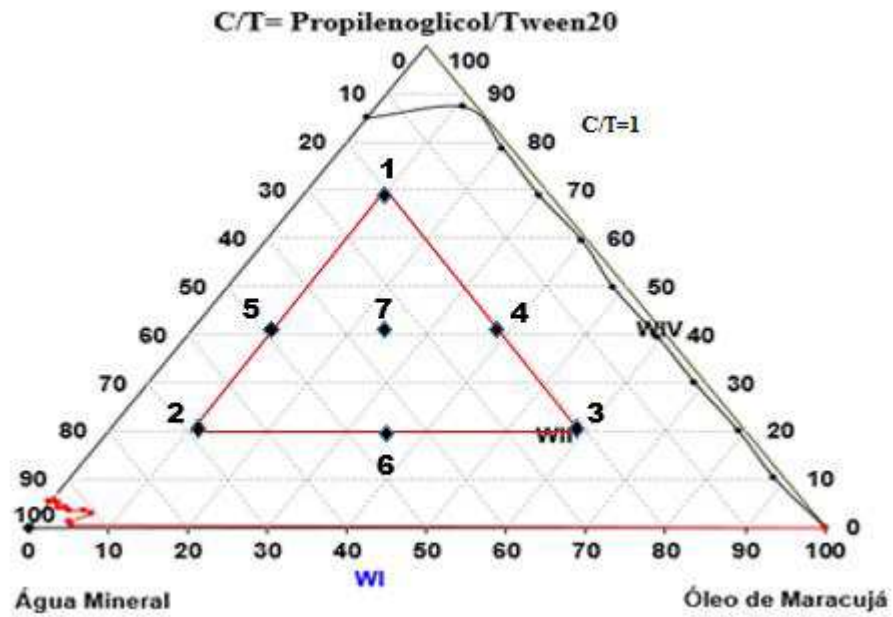


Figura 34: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 21: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=1$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 22: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Diclofenaco Potássico, analisado na forma de Composição IV.

N° Ponto	C/T=1		Óleo de Maracujá				Fármaco presente: Diclofenaco Potássico		
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)			
1	1,0007	0,4609	1,4616	0,9558	49,49	50,51			
2	1,0105	0,4665	1,4770	1,0756	60,91	39,09			
3	1,0084	0,4640	1,4724	1,0711	60,71	39,29			
4	1,0092	0,4583	1,4675	1,0546	59,63	40,37			
5	1,0051	0,4593	1,4644	1,0067	54,74	45,26			
6	1,0109	0,4639	1,4748	1,0611	59,72	40,28			
7	1,0101	0,4687	1,4788	1,0547	58,60	41,40			

Fonte: Dados da pesquisa.

4.2.3 Para a razão C/T=1, utilizando como fase oleosa o óleo de girassol

Nimesulida:

Para a solubilização da nimesulida, analisada na forma de composição I, obtivemos melhor rendimento do processo no ponto 1 onde 62,56% da formulação foi solubilizada. Neste ponto temos para composição da ME valores majoritários de agentes surfactantes, como observado na tabela 23. Para o ponto de menor percentual de solubilização, ponto 7, obtivemos 49,66% de solubilização, tendo como componentes formadores da ME, 40% de Ta mais Ct, 35% de fase aquosa e 25% de fase oleosa. A mistura nesse ponto, a formação das ME, as características dos constituintes, a compatibilidade do fármaco e excipientes com a ME foram as menos eficazes de todos os pontos.

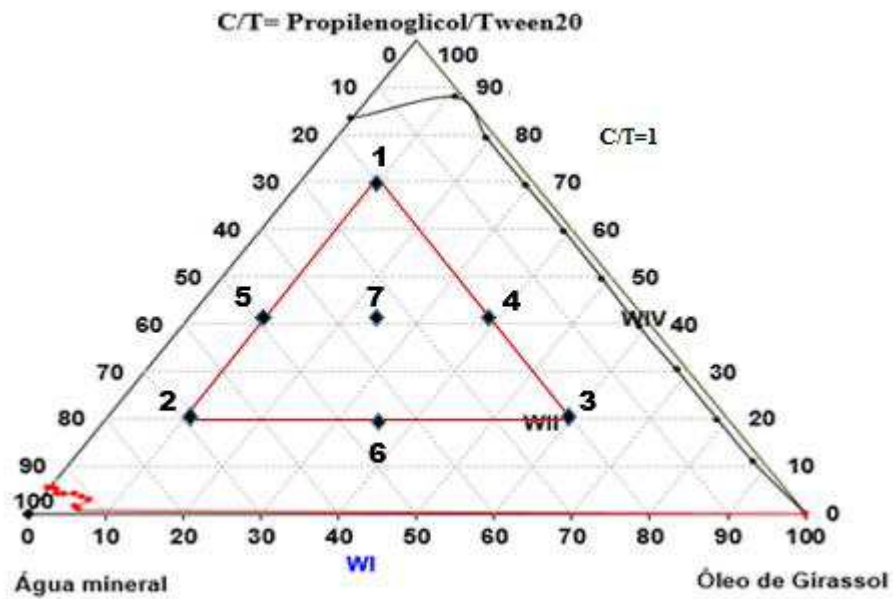


Figura 35: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 23: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=1$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 24: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a Nimesulida, analisado na forma de Composição I.

C/T=1		Óleo de Girassol		Fármaco presente: Nimesulida		
Nº Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0068	0,7823	1,7891	1,1567	37,44	62,56
2	1,0114	0,7656	1,7770	1,2456	48,00	52,00
3	1,0071	0,7895	1,7966	1,2841	49,46	50,54
4	1,0059	0,7579	1,7638	1,2377	47,98	52,02
5	1,0115	0,7413	1,7528	1,2019	46,06	53,94
6	1,0098	0,7981	1,8079	1,2708	47,27	52,73
7	1,0003	0,7639	1,7642	1,2673	50,34	49,66

Fonte: Dados da pesquisa

Ibuprofeno:

Para este estudo obtivemos valores acima de 60% de solubilização apresentados nos pontos 1, 4 e 7, todos apresentando como componentes majoritários da formação da ME a soma de Ta e Ct, como podemos observar na tabela 25 de constituição das microemulsões. No ponto 4 a tendência é que se forme uma ME do tipo A/O, o que se tende a uma maior solubilidade de compostos hidrofóbicos. O menor resultado de solubilização foi de 27,49%, obtido no ponto 2, obtendo uma margem de cerca de 19% a mais do que resultado encontrado em água. A microemulsão formada no ponto dois é composta em maior parcela por água, o que indica a formação de uma microemulsão O/A.

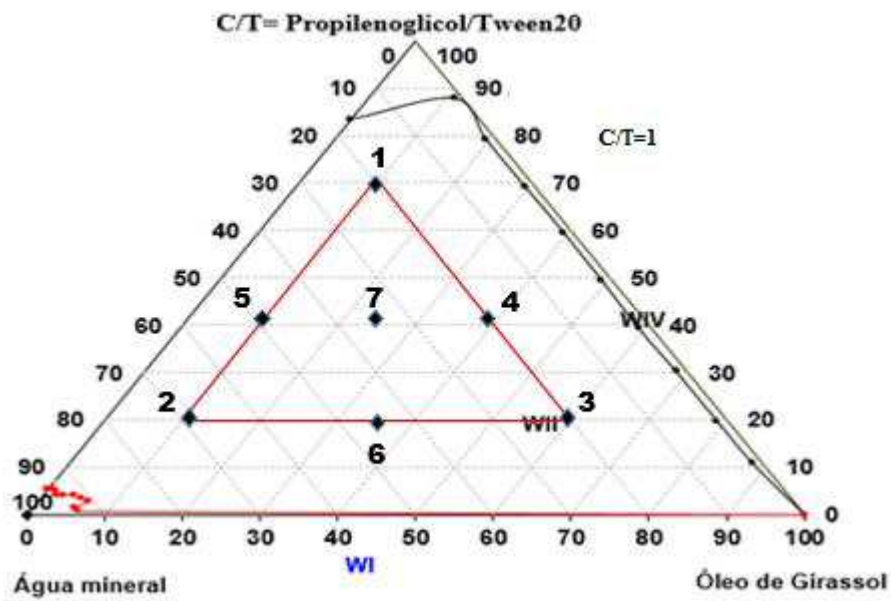


Figura 36: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 25: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=1$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 26: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Ibuprofeno, analisado na forma de Composição II.

N° Ponto	C/T=1	Óleo de Girassol		Fármaco presente: Ibuprofeno		
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0047	0,4662	1,4709	0,7254	25,92	74,08
2	1,0064	0,4583	1,4647	1,1834	72,51	27,49
3	1,0059	0,4492	1,4551	0,8754	42,62	57,38
4	1,0082	0,4528	1,4610	0,6682	21,54	78,46
5	1,0012	0,4659	1,4671	0,9913	52,54	47,46
6	1,0087	0,4651	1,4738	1,0748	60,97	39,03
7	1,0044	0,4591	1,4635	0,8496	39,05	60,95

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco Sódico:

Para este estudo obtivemos valores acima de 50% contidos nos pontos 6 e 7, como mostra a tabela 28. Obtivemos melhor valor de solubilização no ponto 7, tendo 51,72% de solubilização, ponto composto em maior quantidade por surfactantes, seguido por fase aquosa e fase oleosa. Todos os pontos obtiveram maior percentual de solubilização do que o da água, o ponto 5 obteve o menor percentual de solubilização dos 7 pontos estudados, sendo composto de fase aquosa em sua maior parcela, como mostra a tabela 27.

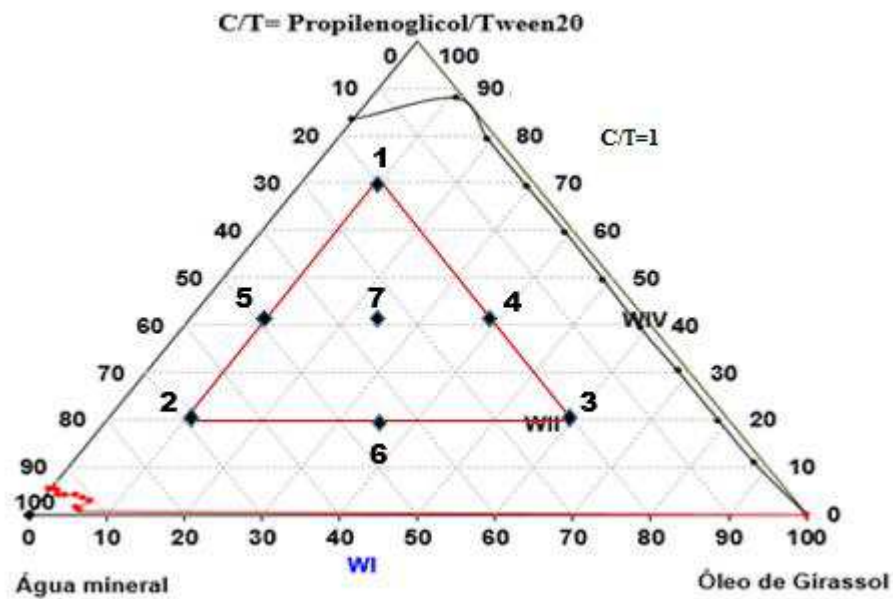


Figura 37: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 27: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=1$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 28: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III.

N° Ponto	C/T=1	Óleo de Girassol	Fármaco presente: Diclofenaco Sódico			
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0047	0,7814	1,7861	1,3401	55,87	44,13
2	1,0064	0,7647	1,7711	1,3206	55,59	44,41
3	1,0059	0,6956	1,7015	1,2653	56,97	43,03
4	1,0082	0,7860	1,7942	1,3311	54,51	45,49
5	1,0012	0,7308	1,7320	1,3012	57,04	42,96
6	1,0087	0,7835	1,7922	1,2681	48,46	51,54
7	1,0044	0,7611	1,7655	1,2439	48,28	51,72

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco potássico:

Para este teste obtemos valores de solubilização do medicamento melhores e piores em relação ao encontrado em água, o melhor resultado foi observado no ponto 1, obtendo 46,23% de solubilização, o pior resultado foi obtido no ponto 3, onde apenas 16,95% da formulação se solubilizou. Os pontos diferem na quantidade de constituintes para formação da ME, possuindo o ponto um os surfactantes como componentes majoritários, seguido de fase aquosa e oleosa, já o ponto 3 é composto em maior parte por fase oleosa, seguida de fase aquosa e junção de surfactantes.

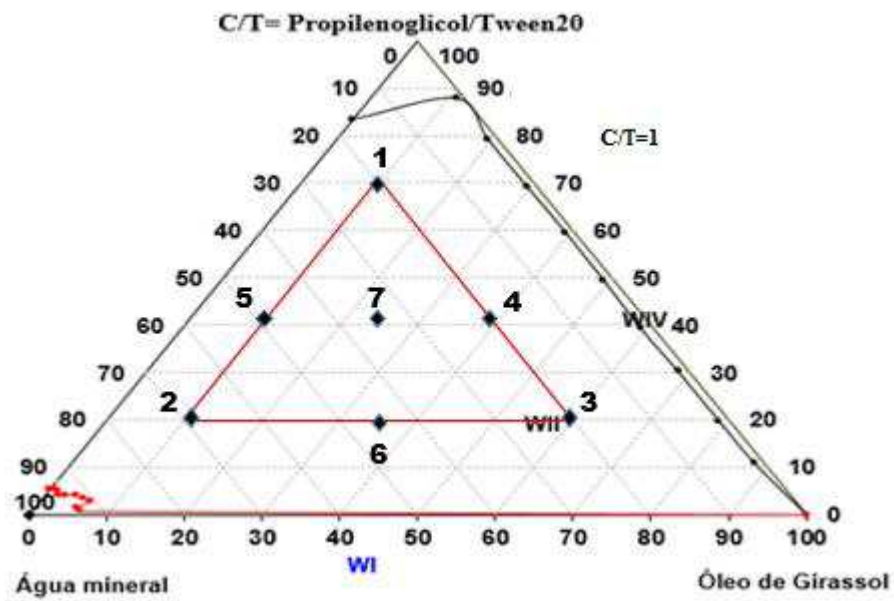


Figura 38: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 29: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 30: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV;

	C/T=1	Óleo de Girassol	Fármaco presente: Diclofenaco Potássico			
N° Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0041	0,4442	1,4483	0,9819	53,77	46,23
2	1,0045	0,4453	1,4498	1,1336	68,83	31,17
3	1,0087	0,4421	1,4508	1,2726	83,05	16,95
4	1,0020	0,4495	1,4515	1,1069	65,74	34,26
5	1,0079	0,4507	1,4586	1,0985	64,78	35,22
6	1,0117	0,4500	1,4617	1,1900	74,00	26,00
7	1,0014	0,4371	1,4385	1,1061	66,90	33,10

Fonte: Dados da pesquisa

4.2.4 Para a razão C/T=1, utilizando como fase oleosa o óleo de coco babaçu

Nimesulida:

Neste estudo obtivemos o melhor resultado de solubilização, nesta razão de C/T, para o medicamento contendo a nimesulida, obtivemos no ponto um 66,38% de solubilização de toda formulação adicionada a ME, houve então uma solubilização de mais de 20% se comparado com o resultado obtido em água. Entendemos que os valores majoritários de Ct e Ta contribuem para o resultado e que a mistura formada com essa fase oleosa, nesta razão de C/T, foi a que apresentou atributos e características mais eficazes para esta formulação. Obtemos menor valores de solubilização nos pontos 6 e 7, como demonstrado na tabela 32.

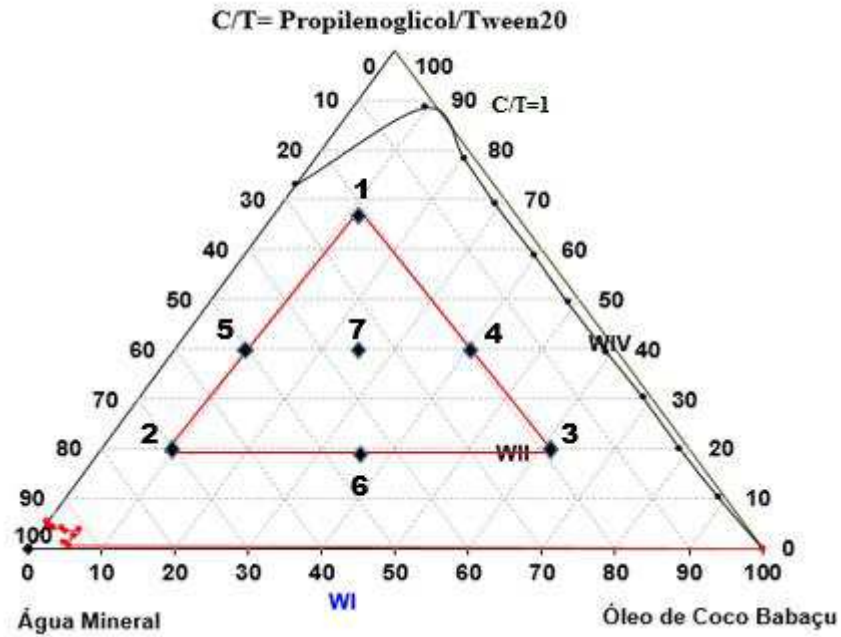


Figura 39: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 31: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 32: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisado na forma de Composição I.

N° Ponto	C/T=1	Óleo de Coco Babaçu	Fármaco presente: Nimesulida			
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0111	0,7801	1,7912	1,1163	33,62	66,38
2	1,0014	0,7796	1,7810	1,3154	53,58	46,42
3	1,0006	0,7845	1,7851	1,3029	51,84	48,16
4	1,0035	0,7769	1,7804	1,2819	50,50	49,50
5	1,0007	0,7902	1,7909	1,1968	40,66	59,34
6	1,0059	0,7989	1,8048	1,3384	53,95	46,05
7	1,0024	0,7541	1,7565	1,3102	55,61	44,39

Fonte: Dados da pesquisa

Ibuprofeno:

Para a formulação contendo Ibuprofeno, obtivemos melhor como melhor resultado de solubilização 70,21% presentes no ponto 4, como pior resultado obtivemos o ponto 1 com 55,32% de solubilização. O ponto de maior solubilização é composto de 40% da junção de Ta e Ct, 40% de fase oleosa e 20% de fase aquosa. Pelas proporções apresentadas a tendência é de formação de ME do tipo A/O, possibilitando uma maior solubilização de componentes hidrofóbicos.

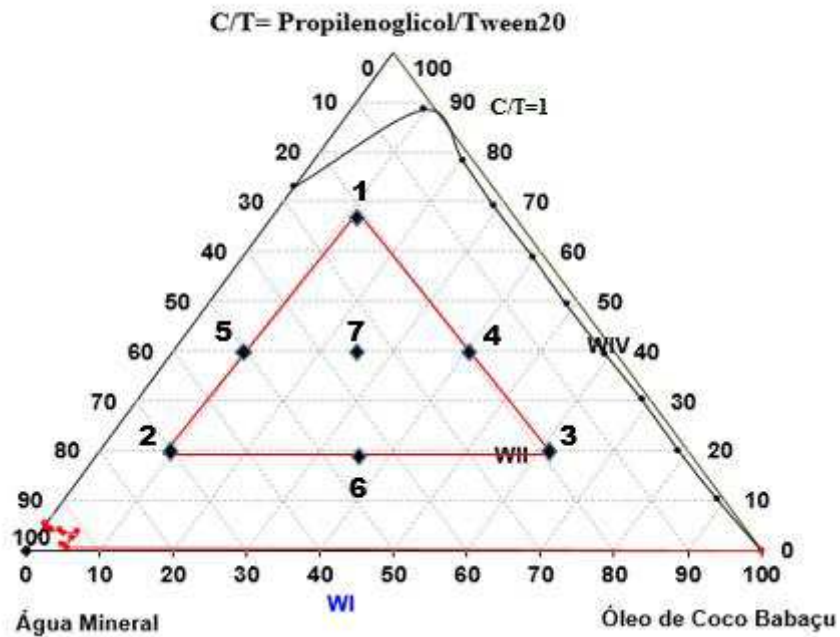


Figura 40: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 33: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 34: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Ibuprofeno, analisado na forma de Composição II.

N° Ponto	C/T=1	Óleo de Coco Babaçu	Fármaco presente: Ibuprofeno			
	Média de Adição de medicamento (g)		Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)
1	1,0044	0,4621	1,4665	0,9089	44,68	55,32
2	1,0032	0,4611	1,4643	0,8929	43,18	56,82
3	1,0068	0,4641	1,4709	0,8701	40,60	59,40
4	1,0122	0,4638	1,4760	0,7617	29,79	70,21
5	1,0099	0,4640	1,4739	0,8824	41,84	58,16
6	1,0128	0,4599	1,4727	0,8646	40,47	59,53
7	1,0009	0,4627	1,4636	0,7642	30,15	69,85

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco Sódico:

Para este estudo obtivemos maiores valores de solubilização, em todos os pontos, em comparação o resultado obtido em água. O ponto que obteve maior rendimento apresentou 48,62% de solubilização como apresentando na tabela 36. Neste ponto temos a fase aquosa como fase majoritária para formação da ME, o que leva a formação de uma ME O/A, tendendo a solubilização em maior parcela de componentes hidrofílicos. O ponto 3 obteve menor percentual de solubilização, obtendo 43,35% de solubilização, tendo como componente majoritário para formação da ME a fase oleosa, como podemos observar na tabela 35.

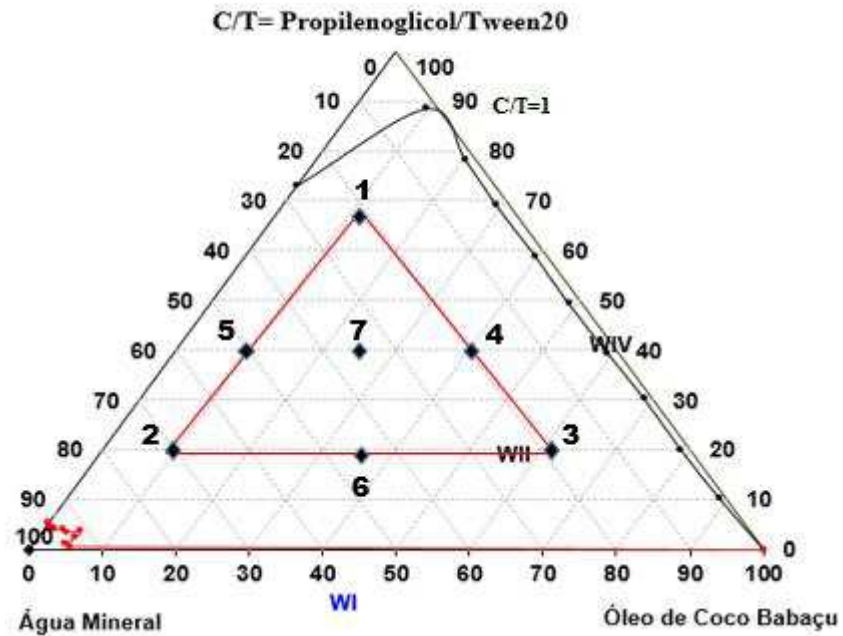


Figura 41t: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 35: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 36: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III.

	C/T=1	Óleo de Coco Babaçu	Fármaco presente: Diclofenaco Sódico			
N° Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0044	0,7809	1,7853	1,3014	52,05	47,95
2	1,0032666	0,7433	1,7465	1,2781	53,48	46,52
3	1,0068	0,7822	1,7890	1,3487	56,65	43,35
4	1,0122	0,7795	1,7917	1,3389	55,94	44,06
5	1,0099	0,7442	1,7541	1,2580	51,38	48,62
6	1,0128	0,7800	1,7928	1,3317	55,17	44,83
7	1,0009	0,7555	1,7564	1,2994	54,39	45,61

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco Potássico:

Obtivemos nesse estudo o maior valor de solubilização do diclofenaco Potássico de todos os testes realizados com essa formulação, tendo o ponto um 54,09% de solubilização. Obtivemos como menor valor de solubilização 34,07% como mostra a tabela 38, presente no ponto 6. O ponto de maior solubilidade possui em maior parcela de sua composição os surfactantes, diferentemente do ponto 6 que apresenta os menores valores de Ta e Ct dos 7 pontos estudados, como mostra a tabela 37.

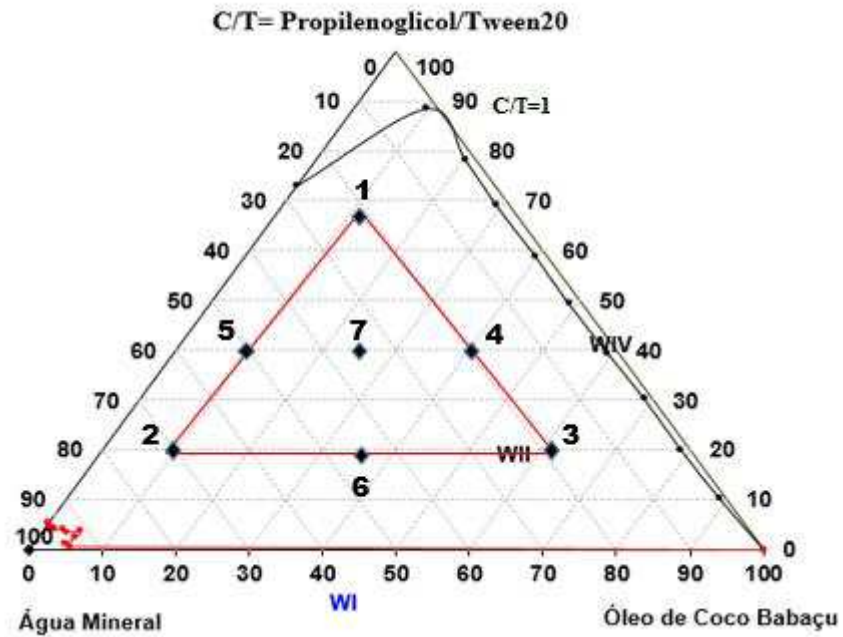


Figura 42: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 37: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 1.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	3,5	3,5	2	1
2	1	1	7	1
3	1	1	2	6
4	2	2	2	4
5	2	2	5	1
6	1	1	4,5	3,5
7	2	2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 38: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV.

N° Ponto	C/T=1	Óleo de Coco Babaçu				
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0063	0,4560	1,4623	0,9151	45,91	54,09
2	1,0041	0,4547	1,4588	1,0685	61,38	38,62
3	1,0029	0,4498	1,4527	1,0866	63,68	36,32
4	1,0077	0,4385	1,4462	1,0415	60,30	39,70
5	1,0026	0,4451	1,4477	1,0001	55,50	44,50
6	1,0047	0,4604	1,4651	1,1197	65,93	34,07
7	1,0066	0,4439	1,4505	1,0451	60,12	39,88

Fonte: Dados da pesquisa

4.2.5 Para a razão C/T=4, utilizando como fase oleosa o óleo de semente de uva

Nimesulida:

Para o estudo da solubilização da formulação contendo Nimesulida, obtivemos resultados melhores do que encontrados em água, tendo como maior resultado o ponto 1, conseguindo com as características conferidas a mistura solubilizar 58,89% da formulação. Neste ponto os surfactantes compõem maior parcela para formação da ME. Obtivemos no ponto 6 o menor percentual de solubilização, como mostra a tabela 40. Neste ponto temos a menor parcela de agentes surfactantes de todos os pontos, tendo uma maior parcela da fase aquosa seguida pela fase oleosa.

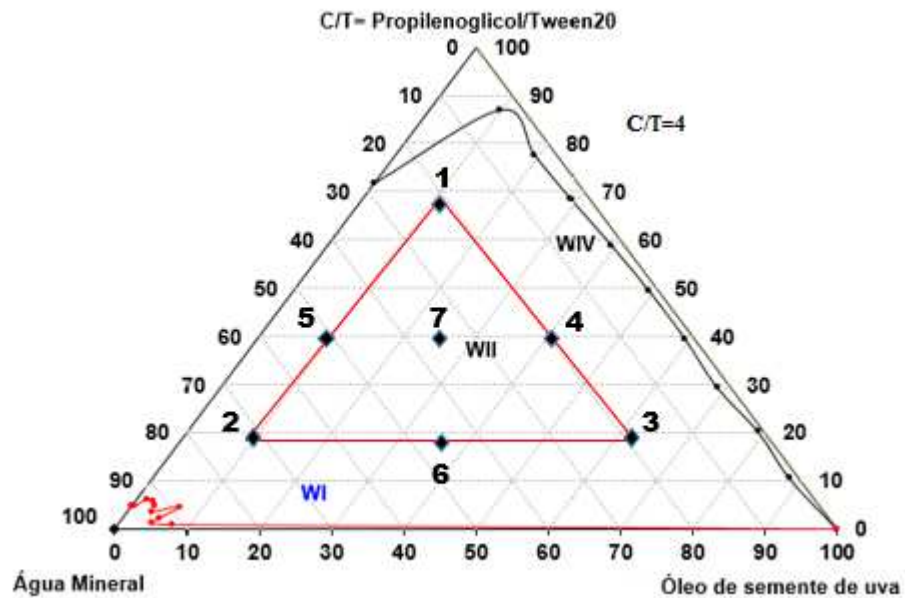


Figura 43: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 39: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=4$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 40: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisado na forma de Composição I.

N° Ponto	C/T=4 Óleo de Semente de Uva			Fármaco presente: Nimesulida		
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0234	0,7477	1,7711	1,1488	40,11	59,89
2	1,0119	0,6936	1,7055	1,1768	48,32	51,68
3	1,0068	0,7651	1,7719	1,2695	50,44	49,56
4	1,0084	0,7485	1,7569	1,1792	43,07	56,93
5	1,0091	0,7486	1,7577	1,2587	51,01	48,99
6	1,0032	0,7572	1,7604	1,2801	52,29	47,71
7	1,0040	0,7399	1,7439	1,2223	48,24	51,76

Fonte: Dados da pesquisa

Ibuprofeno:

Para este estudo conseguimos valores positivos, chegando a ser de 70.06% de solubilização no ponto 1, cerca de 70% deste ponto é composto por Ta mais Ct, seguidos de 20% de fase aquosa e 10% de fase oleosa. A porção de surfactantes agrega a formulação características que de aumento da solubilidade, por serem compostos anfifílicos, que diminuem a tensão superficial. O ponto 2 foi o único que apresentou valor de solubilização da formulação abaixo do que o obtido em água, sendo de 5,46%, neste ponto temos como fase majoritária a fase oleosa, como podemos observar na tabela 41.

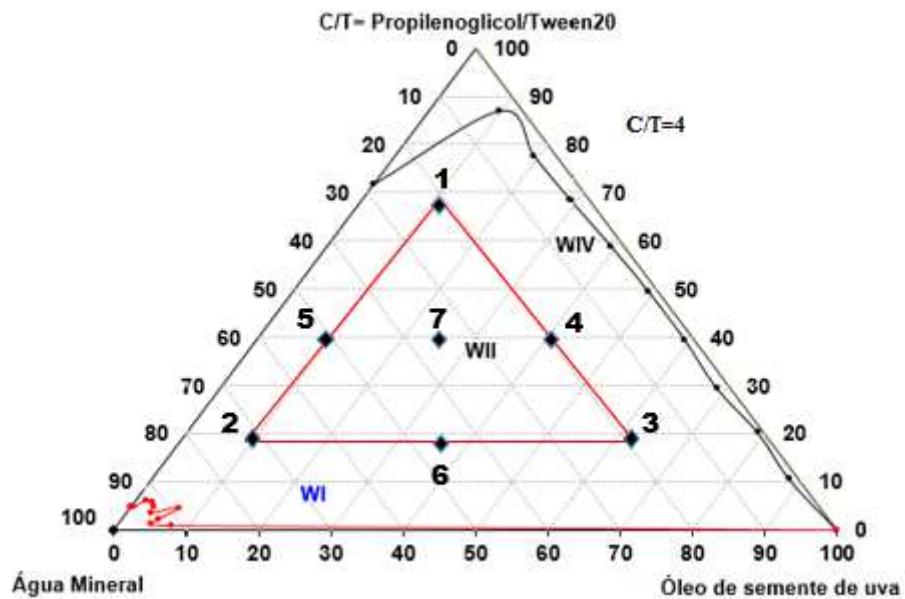


Figura 44: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 41: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 42: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o ibuprofeno, analisado na forma de Composição II.

N° Ponto	C/T=4 Óleo de Semente de Uva			Fármaco presente: Ibuprofeno		
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0053	0,4459	1,4512	0,7453	29,94	70,06
2	1,0003	0,4361	1,4364	1,3815	94,54	5,46
3	1,0057	0,4537	1,4594	0,9330	47,93	52,07
4	1,0024	0,4530	1,4554	0,8888	43,58	56,42
5	1,0049	0,4458	1,4507	1,2108	76,50	23,50
6	1,0089	0,4534	1,4623	1,1752	72,18	27,82
7	1,0025	0,4383	1,4408	1,0001	56,18	43,82

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco sódico:

Neste estudo, obtivemos valores de solubilização maiores do que o encontrado em água. O ponto 4 apresentou maior percentual de solubilidade, sendo de 49,25%. Pela constituição do ponto, podemos considerar a formação de uma ME A/O, pela fase oleosa ser um dos componentes em maior proporção na ME, como podemos observar na tabela 43. Desta forma, considerando as proporções utilizadas e a forma como se formou a ME, entendemos que a solubilização de compostos hidrofóbicos aconteceu com mais eficácia. O ponto 3 apresentou o menor valor de solubilização, como podemos observar na tabela 44. Comparando com a constituição do ponto de maior solubilidade há uma diminuição da quantidade de surfactantes e um aumento na fase oleosa, pelas diferenças de proporção dos constituintes, características agregadas a mistura, compatibilidade do fármaco e excipientes a ME, o ponto 4 se apresentou com melhor conjunto de atributos para uma melhor solubilização.

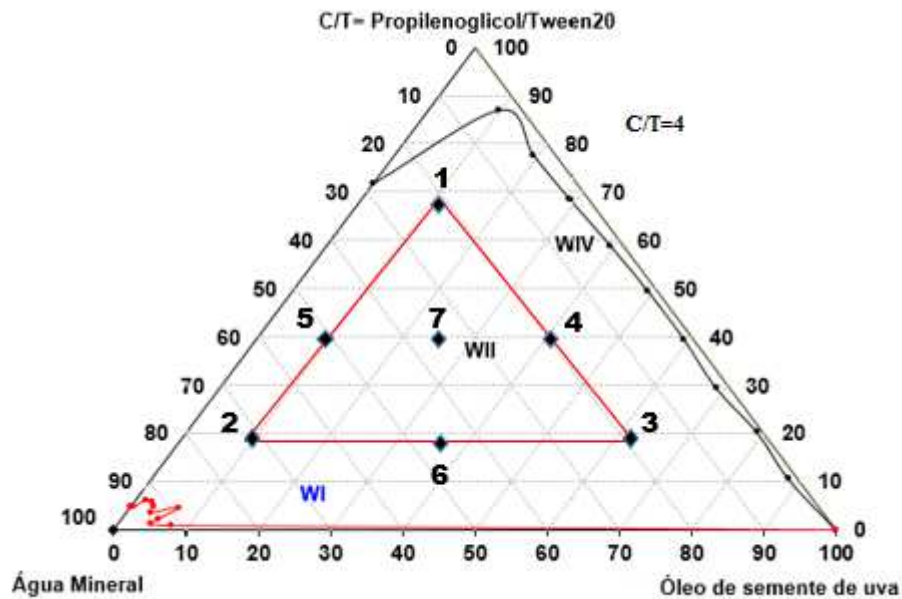


Figura 45: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 43: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 44: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III.

	C/T=4		Óleo de Semente de Uva		Fármaco presente: Diclofenaco Sódico	
Nº Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0098	0,7359	1,7457	1,3011	56,52	43,48
2	1,0038	0,7687	1,7725	1,2988	53,01	46,99
3	1,0074	0,7196	1,7270	1,2874	56,78	43,22
4	1,0065	0,7705	1,7770	1,2780	50,75	49,25
5	1,0121	0,7874	1,7995	1,3061	51,87	48,13
6	1,0134	0,7143	1,7277	1,2712	55,69	44,31
7	1,0125	0,7628	1,7753	1,2753	51,25	48,75

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco potássico:

Para este estudo obtivemos resultados de solubilização acima e abaixo dos encontrados em água, apresentando melhor comportamento para solubilização da formulação o ponto 1, com 49,35% de solubilização, ponto que tem como componentes majoritários a soma entre Ta e Ct. Obtivemos no ponto 3 o menor valor de solubilização, com 24,06%, ponto composto em sua maior parcela por fase oleosa, como podemos observar na tabela 45 de constituição das microemulsões.

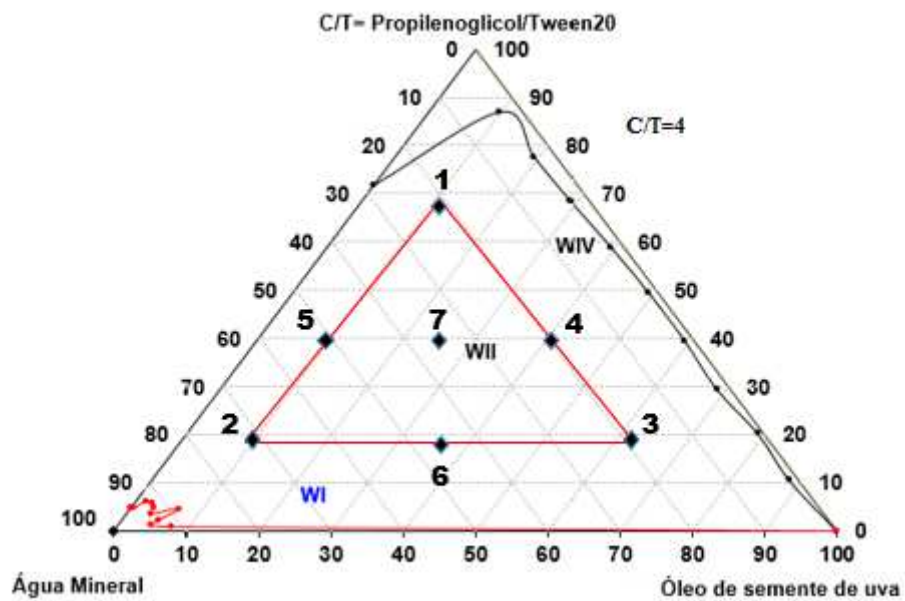


Figura 46: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Semente de Uva.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 45: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=4$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 46: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV.

	C/T=4		Óleo de Semente de Uva	Fármaco presente: Diclofenaco Potássico		
N° Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0083	0,4236	1,4319	0,9301	50,65	49,35
2	1,0128	0,4201	1,4329	1,0859	66,58	33,42
3	1,0047	0,4177	1,4224	1,1771	75,94	24,06
4	1,0000	0,3684	1,3684	1,0441	67,57	32,43
5	1,0042	0,4033	1,4075	1,0522	64,89	35,11
6	1,0059	0,4116	1,4175	1,1668	75,52	24,48
7	1,0102	0,4126	1,4228	1,0405	62,79	37,21

Fonte: Dados da pesquisa

4.2.6 Para a razão C/T=4, utilizando como fase oleosa o óleo de maracujá

Nimesulida:

Neste estudo obtivemos resultados de solubilização, nos 7 pontos estudados, acima do encontrado em água. O ponto 2 apresentou maior rendimento do teste, tendo 57,72% de solubilização do medicamento. Neste ponto, e pelos constituintes que o compõe, a formação da ME se dará de maneira O/A, possibilitando a solubilização mais eficaz de constituintes hidrófilos. O ponto 3, ponto com maior parcela de fase oleosa, apresentou menor percentual de solubilização, sendo de 52,60%. Os valores de constituição dos pontos e de percentuais de solubilização estão disponíveis nas tabelas 47 e 48, respectivamente.

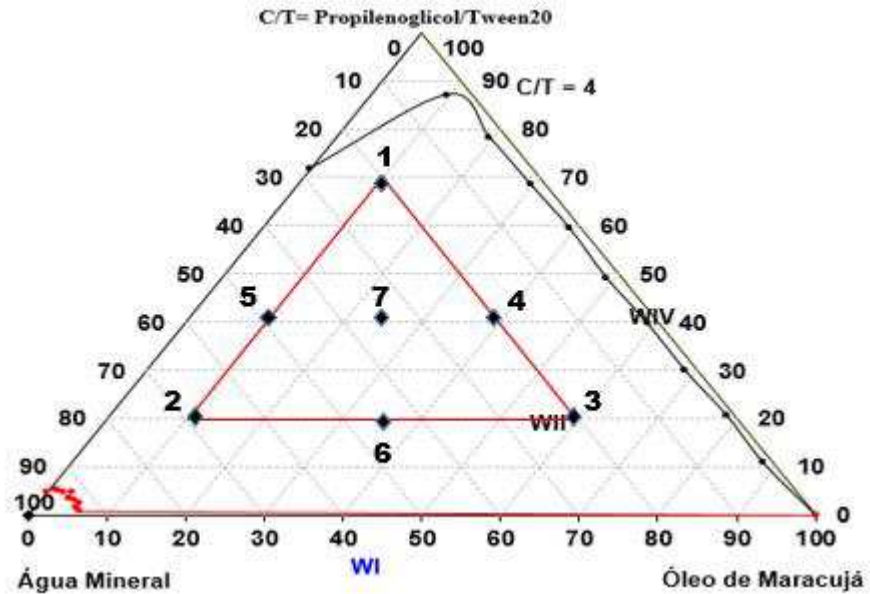


Figura 46: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 47: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 48: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisado na forma de Saflogin®.

N° Ponto	C/T=4		Óleo de Maracujá				Fármaco presente: Nimesulida	
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)		
1	1,0049	0,6880	1,6929	1,1457	45,77	54,23		
2	1,0097	0,7457	1,7554	1,1685	42,28	57,72		
3	1,0085	0,6808	1,6893	1,1548	47,40	52,60		
4	1,0099	0,7526	1,7625	1,2076	45,50	54,50		
5	1,0041	0,7594	1,7635	1,1975	43,81	56,19		
6	1,0065	0,7422	1,7487	1,1679	42,57	57,43		
7	1,0098	0,7483	1,7581	1,1843	43,60	56,40		

Fonte: Dados da pesquisa

Ibuprofeno:

Neste estudo obtivemos valores consideráveis que ultrapassam os 50% de solubilização nos pontos 1 e 4, como podemos observar na tabela 50. O ponto 4 é composto por parcelas de constituição iguais de fase oleosa e soma de Ta e Ct, formando microemulsão A/O. Apenas o ponto 2 conseguiu solubilizar menos formulação que a água, sendo de apenas 8% de solubilização. Neste ponto temos uma maior parcela de constituição de fase aquosa, como podemos observar na tabela 49.

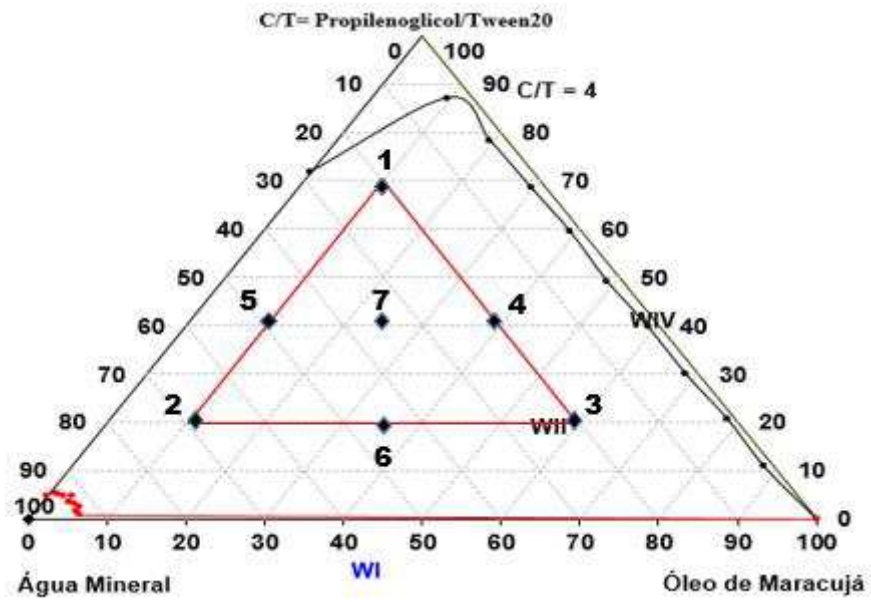


Figura 47: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 49: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=4$.

Pontos	Tensoativos	Cotensoativo	Fase Aquosa	Fase Oleosa
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 50: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o Ibuprofeno, analisado na forma de Composição II.

Nº Ponto	C/T=4	Óleo de Maracujá		Fármaco presente: Ibuprofeno		
	Adição de medicamento	Massa filtro	Filtro + Fármaco	Massa Final do Filtro	Percentual de Retenção	Percentual de Solubilização
1	1,0030	0,4391	1,4421	0,9366	49,75	50,25
2	1,0099	0,4439	1,4538	1,3639	92,00	8,00
3	1,0017	0,4460	1,4477	0,9492	50,32	49,68
4	1,0014	0,4418	1,4432	0,8726	43,08	56,92
5	1,0006	0,4454	1,4460	1,2635	81,81	18,19
6	1,0055	0,4470	1,4525	1,1862	73,92	26,08
7	1,0068	0,4440	1,4508	1,1483	70,43	29,57

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco Sódico:

Obtivemos nesse estudo melhor solubilização da formulação farmacêutica no ponto 2, com 53,03% de solubilização. A formação da Me se dá de maneira O/A, como podemos observar pelas proporções dos constituintes contidas na tabela 51. Desta feita a solubilização de componente hidrófilos se dá de maneira mais eficaz. O ponto 3, ponto de maior proporção de fase oleosa, obteve menor percentual de solubilização dos 7 pontos estudados, como mostra a tabela 52. Todos os pontos apresentaram valores de percentual de solubilização da formulação maiores do que o encontrado em água.

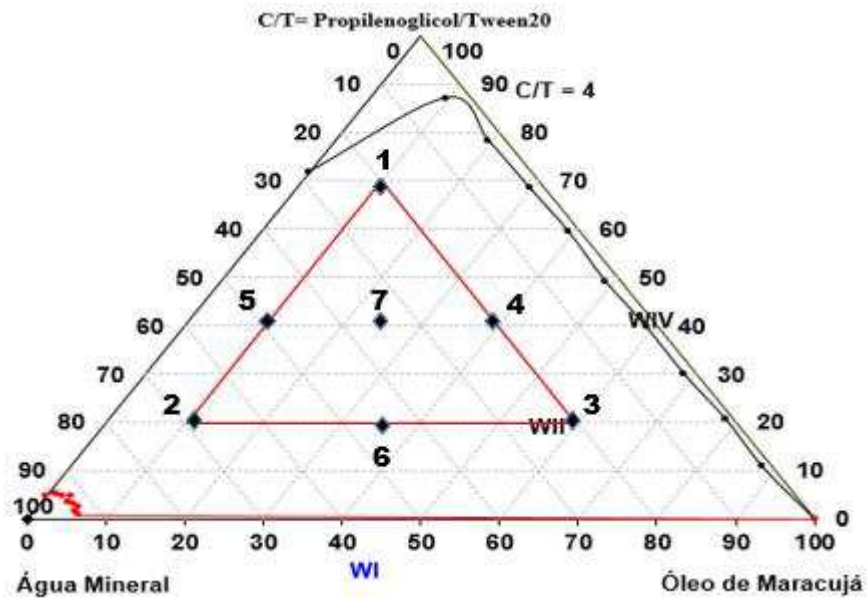


Figura 48: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 51: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=4$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 52: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III.

Nº Ponto	C/T=4	Óleo de Maracujá					Fármaco presente: Diclofenaco Sódico	
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)		
1	1,0055	0,7062	1,7117	1,2687	56,25	43,75		
2	1,0098	0,7794	1,7892	1,2491	46,97	53,03		
3	1,0047	0,7247	1,7294	1,2922	56,75	43,25		
4	1,0129	0,8016	1,8145	1,2723	47,07	52,93		
5	1,0094	0,7089	1,7183	1,2381	52,92	47,08		
6	1,0073	0,7687	1,7760	1,2921	52,34	47,66		
7	1,0068	0,4365	1,4433	1,0005	56,40	43,60		

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco potássico:

Neste estudo obtivemos apenas no ponto um características, geradas através da mistura de constituintes e formação de microemulsão, necessárias para uma solubilização da formulação se comparada com a água. Os valores de percentuais de solubilidade podem ser observados na tabela 54. O ponto de menor solubilização apresentando foi o ponto 6, com apenas 15,30% de solubilização. Podemos destacar para esse ponto o menor valor de Ct e Ta da constituição dos 7 pontos.

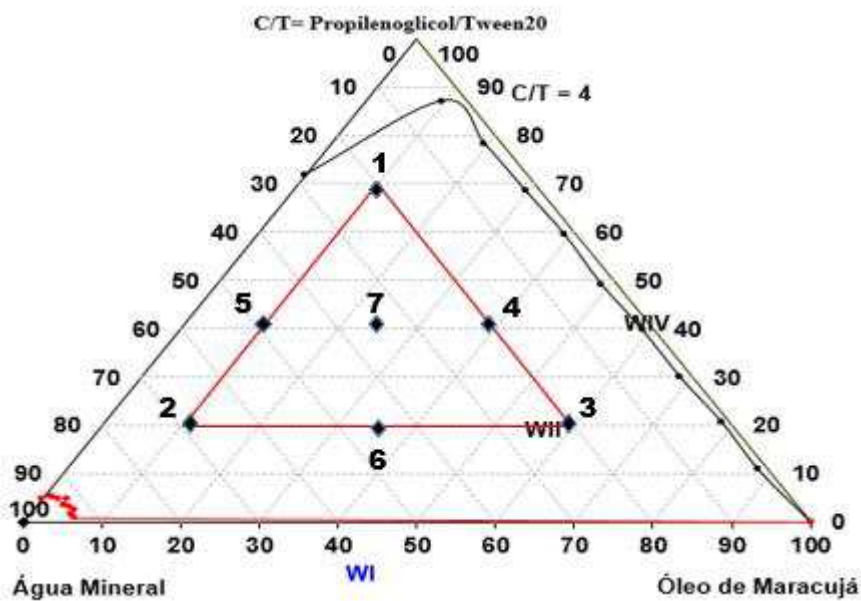


Figura 49: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Maracujá.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 53: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=4$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 54: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV.

N° Ponto	C/T=4	Óleo de Maracujá				
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0092	0,4405	1,4497	1,0026	56,21	43,79
2	1,0028	0,4422	1,4450	1,1864	74,42	25,58
3	1,0059	0,4428	1,4487	1,2470	80,42	19,58
4	1,0051	0,4388	1,4439	1,1157	67,69	32,31
5	1,0018	0,4379	1,4397	1,0417	60,38	39,62
6	1,0022	0,7118	1,7140	1,5588	84,70	15,30
7	1,0044	0,7994	1,8038	1,4970	69,76	30,24

Fonte: Dados da pesquisa

4.2.7 Para a razão C/T=4, utilizando como fase oleosa o óleo de girassol

Nimesulida:

Para a solubilização da formulação contendo Nimesulida obtivemos resultados acima dos encontrados em água, passando dos 50% nos pontos 1, 2 e 7, como observamos na tabela 56. Observamos no ponto de maior solubilização a quantidade de Ct e Ta, sendo em maior proporção em relação aos outros pontos, como observado na tabela 55. O ponto 5 obteve menor percentual de solubilização da formulação para os 7 pontos estudados, sendo de 47,05%. Ponto este, formado por maior parcela de água. Não conseguindo com as características derivadas da mistura, alcançar eficácia solubilizante se comparado com outros pontos estudados.

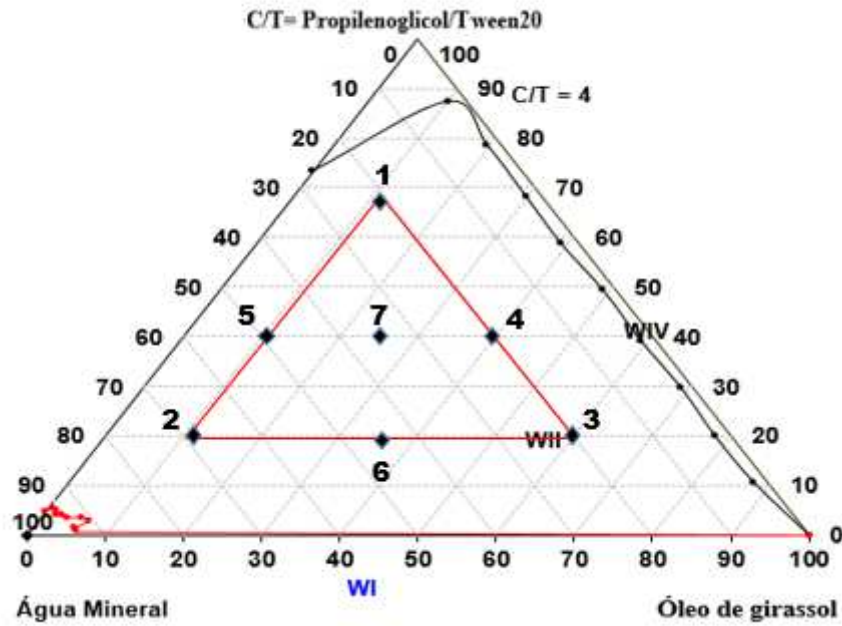


Figura 50: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 55: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T = 4$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 56: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisado na forma de Composição I.

N° Ponto	C/T=4		Óleo de Girassol				Fármaco presente: Nimesulida	
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)		
1	1,0077	0,7639	1,7716	1,2283	46,44	53,56		
2	1,0089	0,7144	1,7233	1,1982	48,38	51,62		
3	1,0110	0,7553	1,7663	1,2689	51,36	48,64		
4	1,0055	0,6915	1,6970	1,2179	52,64	47,36		
5	1,0120	0,7506	1,7626	1,2801	52,95	47,05		
6	1,0066	0,7143	1,7209	1,2394	52,51	47,49		
7	1,0022	0,7540	1,7562	1,2467	49,27	50,73		

Fonte: Dados da pesquisa

Ibuprofeno:

Obtivemos no estudo de solubilização da Composição II, valores satisfatórios que passam dos 55% nos pontos 1, 3 e 4, chegando a ser de 68,25% no primeiro ponto. No ponto de maior solubilidade temos os surfactantes como componentes majoritários. Obtivemos apenas no ponto 2 valor de solubilização da formulação menor do que o encontrado em água, sendo de 1,58%, neste ponto temos a água como principal constituinte da ME.

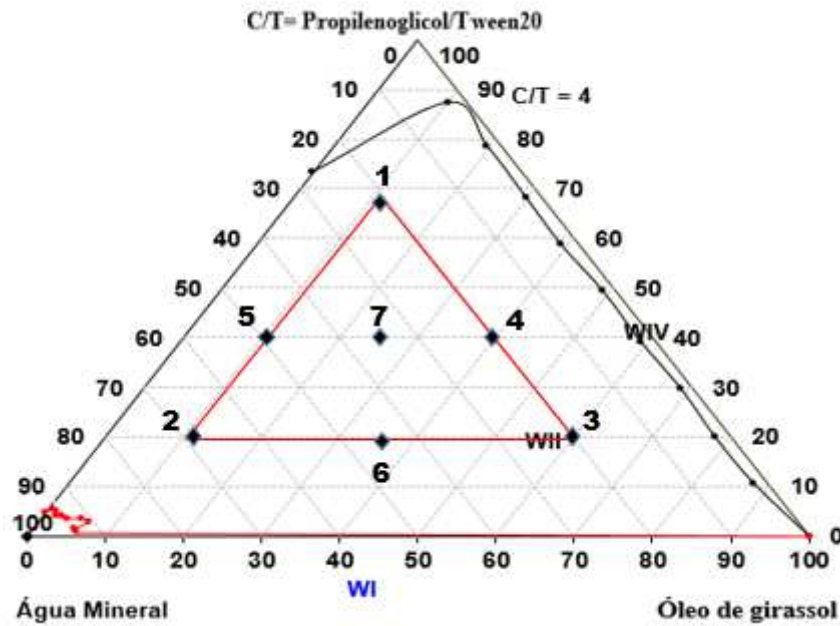


Figura 51: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 57: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T = 4$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 58: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o ibuprofeno, analisado na forma de Composição II.

	C/T=4		Óleo de Girassol		Fármaco presente: Ibuprofeno	
Nº Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0026	0,4475	1,4501	0,7650	31,75	68,25
2	1,0014	0,4339	1,4353	1,4181	98,42	1,58
3	1,0008	0,4437	1,4445	0,8690	42,53	57,47
4	1,0022	0,4401	1,4423	0,8668	42,67	57,33
5	1,0005	0,4403	1,4408	1,1867	74,64	25,36
6	1,0054	0,4474	1,4528	1,1128	66,54	33,46
7	1,0099	0,4381	1,4480	0,9558	51,77	48,23

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco sódico:

Neste estudo obtivemos melhores valores de solubilização da formulação no ponto 6, como podemos observar na tabela 60. Mesmo com menor parcela dos agentes surfactantes o ponto encontrou equilíbrio necessário para solubilização da formulação, como podemos observar na tabela 59. Obtivemos como menor valor de solubilização 44,88%, neste ponto temos como componente majoritário da constituição microemulsionada o óleo de girassol. Os 7 pontos estudados apresentaram melhores valores de solubilização da formulação se comparado com a água.

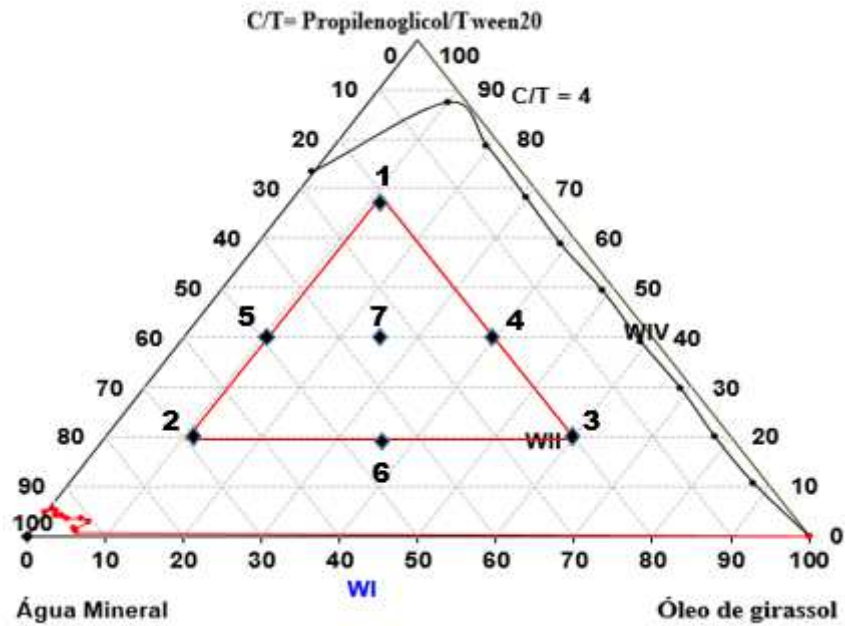


Figura 52: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 59: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 60: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III.

N° Ponto	C/T=4		Óleo de Girassol		Fármaco presente: Diclofenaco Sódico	
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0019	0,7662	1,7681	1,2681	50,19	49,81
2	1,0112	0,7556	1,7668	1,2598	50,42	49,58
3	1,0095	0,7275	1,7370	1,2787	55,12	44,88
4	1,0077	0,7609	1,7686	1,2812	52,03	47,97
5	1,0094	0,7616	1,7710	1,2568	49,52	50,48
6	1,0048	0,7933	1,7981	1,2769	48,36	51,64
7	1,0123	0,7533	1,7656	1,2501	49,68	50,32

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco potássico:

Neste estudo apenas o ponto 1 obteve valor de solubilização da formulação acima do que o valor encontrado em água, sendo de 50,14%, neste ponto temos a soma de Ta e Ct como componentes em maior quantidade, como podemos observar na tabela 61. O ponto 6 apresentou pior resultado, tendo 23,45% de solubilização da formulação. Ponto composto por menor parcela de Ta e Ct dos 7 pontos estudados.

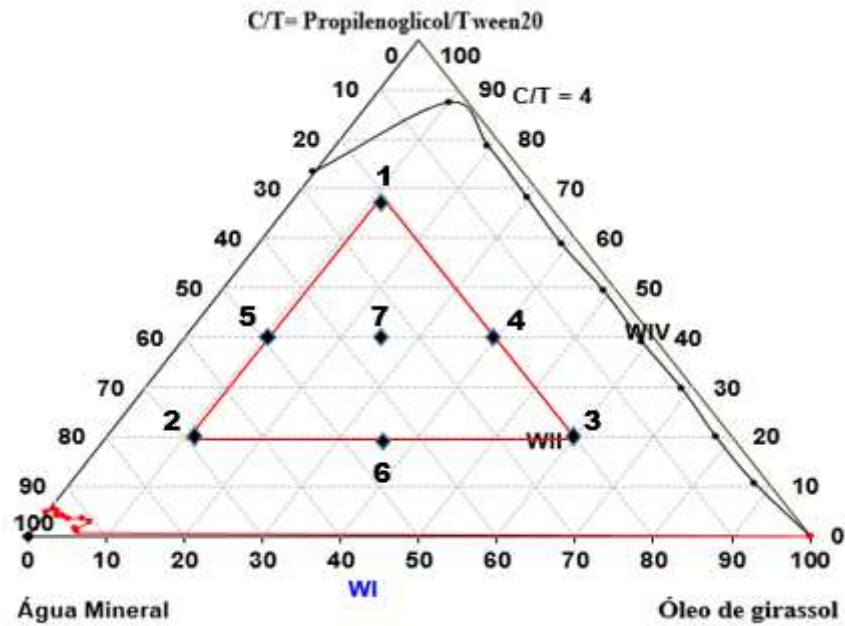


Figura 53: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Girassol.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 61: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=4$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 62: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV.

N° Ponto	C/T=4	Óleo de Girassol		Fármaco presente: Diclofenaco Potássico		
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0106	0,4009	1,4115	0,8995	49,86	50,14
2	1,0011	0,4051	1,4062	1,0888	68,37	31,63
3	1,0024	0,3942	1,3966	1,1197	72,55	27,45
4	1,0000	0,3926	1,3926	1,0473	65,47	34,53
5	1,0052	0,4074	1,4126	1,0022	59,48	40,52
6	1,0053	0,3956	1,4009	1,1611	76,55	23,45
7	1,0078	0,3913	1,3991	0,9849	59,36	40,64

Fonte: Dados da pesquisa

4.2.8 Para a razão C/T=4, utilizando como fase oleosa o óleo de coco babaçu

Nimesulida:

Para o este estudo obtivemos em todos os pontos valores de percentual de solubilização que ultrapassam o valor encontrado em água, como mostra a tabela 64. Encontramos no ponto 1 melhores características para solubilização da formulação, este ponto possui os surfactantes como componentes em maior parcela para formação da ME, como podemos observar na tabela 63. Obtivemos no ponto 4 menor valor de solubilização da composição, obtendo 47,11%, neste ponto temos o óleo de coco babaçu compondo 40% da ME, juntamente com 40% de Ta e Ct e 20% de fase aquosa, nele a junção dos constituintes e características adquiridas de solubilização foram menores do que as encontradas nos outros pontos.

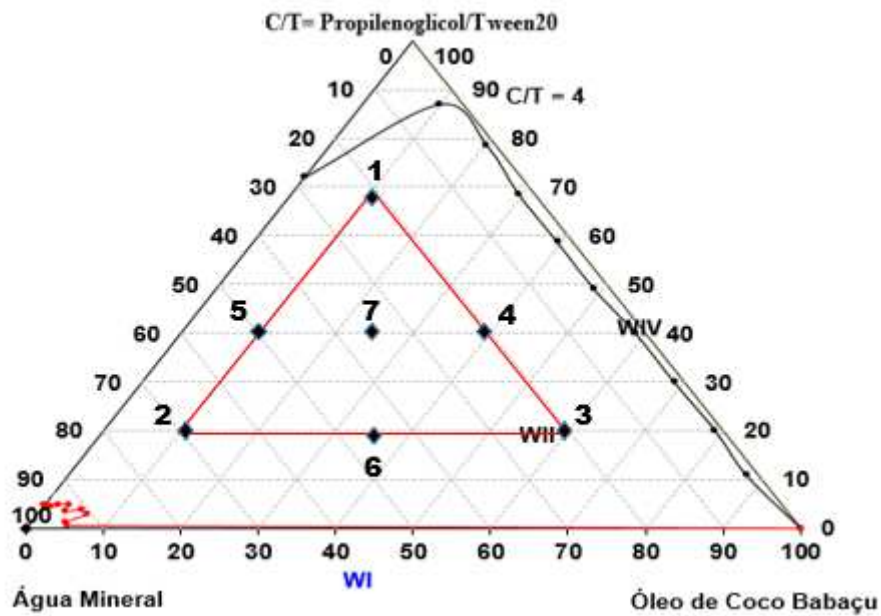


Figura 54: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 63: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=4$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 64: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando a nimesulida, analisado na forma de Composição I.

	C/T=4		Óleo de Coco Babaçu		Fármaco presente: Nimesulida	
Nº Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0102	0,4599	1,4701	0,9268	46,69	53,31
2	1,0074	0,4654	1,4728	0,9432	47,78	52,22
3	1,0077	0,4536	1,4613	0,9567	50,31	49,69
4	1,0094	0,4582	1,4676	0,9871	52,89	47,11
5	1,0025	0,4748	1,4773	0,9764	50,16	49,84
6	1,0095	0,4662	1,4757	0,9649	49,87	50,13
7	1,0030	0,4476	1,4506	0,9712	52,36	47,64

Fonte: Dados da pesquisa.

Ibuprofeno:

Encontramos em todos os testes realizados nesse estudo valores de solubilização da formulação contendo ibuprofeno maiores do que obtidos em água. Temos agregadas ao ponto 4 melhores características para solubilização, sendo 66,05% a solubilização de toda formulação adicionada, como podemos observar na tabela 66. Composto esse ponto temos 40% de fase oleosa, 40% de Ct mais TA e 20% de fase aquosa, como demonstrado na tabela 65. Encontramos no ponto 2 o menor valor de solubilização, apenas 15,25% de formulação solubilizada.

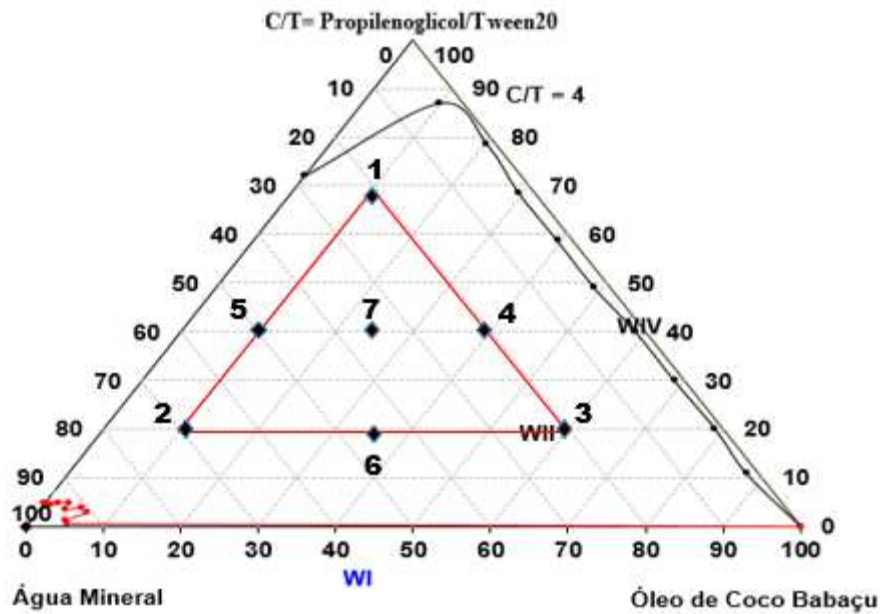


Figura 55: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 65: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 66: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o ibuprofeno, analisado na forma de Composição II.

	C/T=4		Óleo de Coco Babaçu	Fármaco presente: Ibuprofeno		
Nº Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0096	0,4394	1,4490	0,7893	34,99	65,01
2	1,0063	0,4480	1,4543	1,2955	84,75	15,25
3	1,0104	0,4473	1,4577	0,8371	38,98	61,02
4	1,0065	0,4495	1,4560	0,7890	33,95	66,05
5	1,0005	0,4482	1,4487	1,0872	63,90	36,10
6	1,0118	0,4463	1,4581	1,0007	55,44	44,56
7	1,0084	0,4466	1,4550	0,9718	52,52	47,48

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco sódico:

Neste estudo obtivemos como melhor valor de solubilização da Composição III, 55,29% de solubilização, no ponto 4, ponto composto de 40% de fase oleosa, 40% de Ct mais Ta e 20% de fase aquosa, formando assim uma ME do tipo A/O, com maior eficácia de solubilização de compostos hidrofóbicos. Outros 2 pontos ultrapassaram os 50% de solubilização da formulação, como observado na tabela 68. Todos os resultados de solubilização obtidos foram maiores do que o resultado encontrado em água. Encontramos no ponto 7 o menor valor de solubilização para a composição contendo diclofenaco sódico, com 44,86% de solubilização, reunindo, desta forma, as piores características para solubilização da formulação se comparado com os outros pontos.

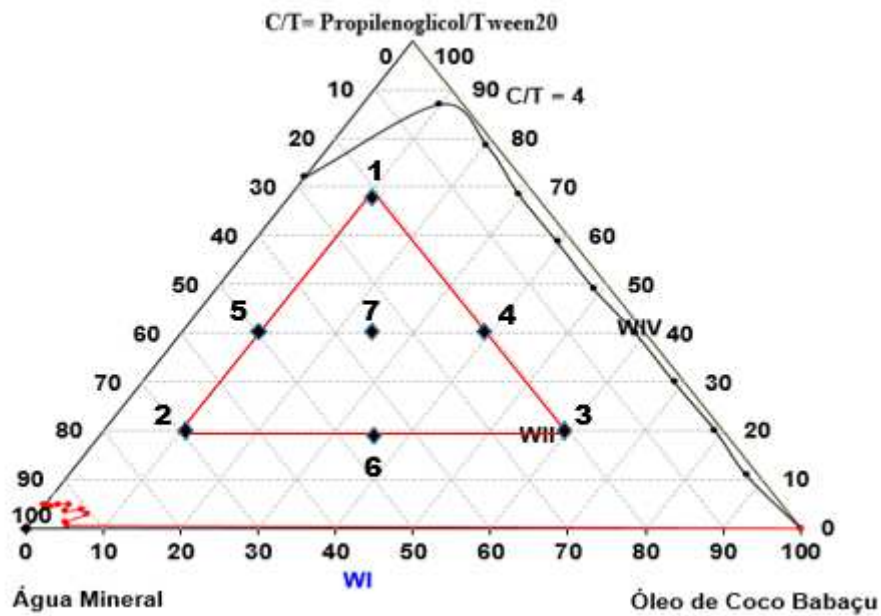


Figura 56: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 67: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para $C/T=4$.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 68: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco sódico, analisado na forma de Composição III.

	C/T=4		Óleo de Coco Babaçu				Fármaco presente: Diclofenaco Sódico	
Nº Ponto	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)		
1	1,0009	0,7815	1,7824	1,2341	45,26	54,74		
2	1,0038	0,7458	1,7496	1,2424	49,66	50,34		
3	1,0085	0,7657	1,7742	1,3129	54,72	45,28		
4	1,0029	0,7907	1,7936	1,2378	44,71	55,29		
5	1,0131	0,7670	1,7801	1,3090	54,20	45,80		
6	1,0102	0,7795	1,7897	1,2989	51,94	48,06		
7	1,0088	0,7578	1,7666	1,3092	55,14	44,86		

Fonte: Dados da pesquisa

Diclofenaco potássico:

Neste estudo obtivemos valores acima dos resultados obtidos para solubilização em água nos pontos 1 e 5, os dois pontos possuindo em maior parcela de constituintes a junção de Ct mais Ta, seguido de fase aquosa e fase oleosa, como mostra a tabela 69. Obtivemos no ponto 3 o menor rendimento do processo, com 21,14% de solubilização, neste ponto temos a fase oleosa como componente majoritário.

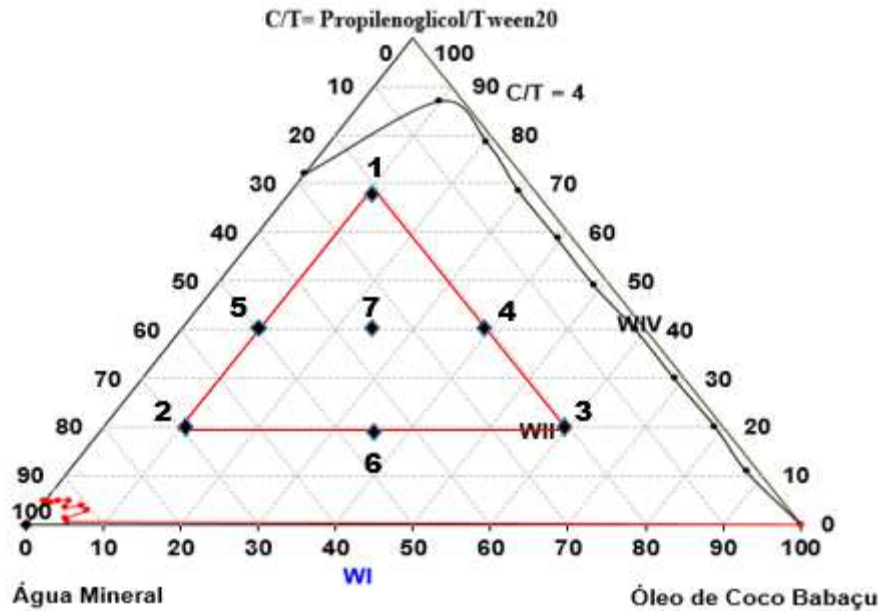


Figura 57: Representação da rede Scheffé, componente variante Óleo de Coco Babaçu.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 69: Valores obtidos após definição da rede Scheffé, para C/T= 4.

Pontos	Tensoativos (g)	Cotensoativo (g)	Fase Aquosa (g)	Fase Oleosa (g)
1	1,4	5,6	2	1
2	0,4	1,6	7	1
3	0,4	1,6	2	6
4	0,8	3,2	2	4
5	0,8	3,2	5	1
6	0,4	1,6	4,5	3,5
7	0,8	3,2	3,5	2,5

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 70: Tabela demonstrativa dos valores de média de adição de medicamento, média de massa de filtro, filtro mais medicamento, Média de Retenção + filtro, percentual de retenção e percentual de solubilidade. Utilizando o diclofenaco potássico, analisado na forma de Composição IV.

N° Ponto	C/T=4		Óleo de Coco Babaçu		Fármaco presente: Diclofenaco Potássico	
	Média de Adição de medicamento (g)	Média de Massa filtro (g)	Filtro + Medicamento (g)	Média de Retenção + filtro (g)	Percentual de Retenção (%)	Percentual de Solubilização (%)
1	1,0031	0,4021	1,4052	0,9218	51,97	48,03
2	1,0081	0,3878	1,3959	1,0278	64,00	36,00
3	1,0017	0,3899	1,3916	1,1785	78,86	21,14
4	1,0013	0,4084	1,4097	1,0924	68,40	31,60
5	1,0024	0,4117	1,4141	0,9409	52,92	47,08
6	1,0024	0,3904	1,3928	1,0439	65,35	34,65
7	1,0000	0,4402	1,4402	1,0838	64,36	35,64

Fonte: Dados da pesquisa

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho é um estudo contemporâneo que traz relevantes resultados sobre uma problemática existente para medicamentos/fármacos que possuem baixa solubilidade em água. Na área das tecnologias farmacêuticas os sistemas microemulsionados servem, alicerçam, subsidiam alternativas para o problema que é um desafio até mesmo para as grandes indústrias farmacêuticas. Obtivemos resultados para formulações contendo AINE's que chegaram a ser 10 vezes maior do que os obtidos em água, como no caso do Ibuprofeno analisado na forma de Composição II, obtendo 79,60% de solubilização frente 8,30% de solubilização encontrados em água. Para as outras três formulações contendo Nimesulida, Diclofenaco sódico e Diclofenaco potássico, analisados nas formas de Composição I, Composição III e Composição IV, respectivamente, obtemos também bons resultados, que apresentam uma boa margem de aumento se comparado com os obtidos em água. Desta maneira, os resultados obtidos em conjunto com a problemática existente e com as consequências que há má absorção aquosa possa acarretar de prejuízos para o efeito terapêutico das composições, são de fundamental importância para a área farmacêutica, servindo de estímulo para o aprofundamento da temática do trabalho, como no caso de trabalhos voltados para estatística do mesmo, e até mesmo para a confecção de novos trabalhos, podendo trabalhar os sistemas microemulsionados com o fármaco isolado, observando sua eficiência de solubilização utilizando testes in vivo e in vitro ou, até mesmo, mudando os constituintes para a formação da ME, analisando seu comportamento. Podemos concluir que esse trabalho alcançou os objetivos e expectativas esperadas, comprovando a eficácia dos sistemas microemulsionados para solubilização de formulações contendo AINE's presentes na classe II de acordo com a SCB e comprovar a baixa solubilidade em água de formulações que as continham.

REFERÊNCIAS

- AMIDON, G. L. et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bio-availability. **Pharm. Res.**, v. 12, p. 413 – 420, 1995.
- ANSEL, H. C et al. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos**. 6. ed. São Paulo:Premier, 2000. 568p.
- ATTWOOD, D.; ELWORTHY, P. H.; KAYNE, S.B. Membrane osmometry of solubilized systems. **The Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 23, p.77-84, 1971.
- BARKER, R.C. et al. 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.** p.31-311, 1984.
- BERNAREGGI, A. Clinical pharmacokinetics and metabolism of nimesulide. **Inammopharmacology**, v. 9, n. 1, 2, p. 81–89, 2001.
- BONLOKKE, L. et al. A new approach for direct *in vivo* dissolution studies of poorly soluble drugs. **Pharm. Res.**, New York, v.14, n.10, p. 1490-93, 1997.
- BRASIL, **Farmacopeia Brasileira**. Agência nacional de vigilância sanitária. 5ed. Brasília, 2010b.
- BRASIL, **Formulário Terapêutico Nacional**. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília, 2010a.
- BRASIL, **Glossário de definições legais**. Anvisa, 2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario_b.htm. Acesso em 07 de novembro de 2015b.
- BRASIL, **Recomendações para realização de ensaios de dissolução para formas farmacêuticas sólidas orais de liberação imediata (FFSOLI)**. Anvisa, 2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/recomenda/recomenda_dissolucao2.pdf. Acesso em: 08 de Novembro de 2015a.
- BRASIL, **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Ministério da Saúde. Brasília, 2014.

- BRIME, B. et al. Comparative therapeutic efficacy of a novel lyophilized amphotericin B lecithin-based oil-water microemulsion and deoxycholate amphotericin B in immunocompetent and neutropenic mice infected with *Candida albicans*. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.22, p. 451-458, 2004.
- BRITO, M.B. **Desenvolvimento de microemulsões contendo óleo essencial de *Citrus sinensis* (L.) Osbeck para administração transdérmica da nifedipina e avaliação de seu efeito anti-hipertensivo in vivo**. 89f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Núcleo de Pós-graduação em Ciências farmacêuticas. Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão-SE, 2011.
- BROCKS, D.R.; JAMALI, F. **The pharmacokinetics of ibuprofen in humans and animal**. In: Rainsford KD, editor. *Ibuprofen: A Critical Bibliographic Review*. London: Taylor & Francis; 1999. p. 79-131.
- BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: McGraw – hill interamericana do Brasil. 2006.
- CHUASUWAN, B. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 98, n.4, p. 1206-1219, 2009.
- CONSTANTINIDES P.P.; YIV S. H.; Particle-Size Determination of Phase-Inverted Water-in-Oil Microemulsion under Different Dilution and Storage-Conditions. **Int J Pharm**, p.115-225, 1995.
- DALMORA, M.E.A.; DALMORA, S.L.; OLIVEIRA, A.G. Inclusion complex of piroxicam with β -cyclodextrin and incorporation in cationic microemulsion. *In vitro* drug release and *in vivo* topical anti-inflammatory effect. **Int. J. Pharm.**, v.222, p.45-55, 2001.
- DALTIN, D. **Tensoativos: química, propriedades e aplicações**. São Paulo. Editora Edgard Blücher Ltda. 2012.
- DAVID & GOLLAN. **Princípios da farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- DHIRENDRA, K. et al. Solid dispersions: a review, **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.22, p. 234-246, 2009.
- FORMARIZ T.R. et al. Doxorubicin biocompatible O/W microemulsion stabilized by mixed surfactant containing soya phosphatidylcholine. **Colloids Surf**, p.54 – 61, 2006.

- FORMARIZ, T. P. et al. Biotecnologia de sistemas coloidais aplicável na otimização do efeito terapêutico de fármacos usados no tratamento do câncer. Informa, São Paulo, v.16, n. 1-2, 2004.
- GOMES, F. E. S. **Obtenção de sistemas microemulsionados e estudos de simulação por dinâmica molecular de sistemas micelares objetivando a veiculação de produtos naturais bioativos.** Tese de Doutorado, programa de pós graduação em química. UFRN. 172 f. 2010.
- HU, Z. et al. A novel emulsifier, Labrasol, enhances gastrointestinal absorption of gentamicina. **Life Sciences.** v.69, p.2899-2910, 2001.
- HYMA, P.; ABBULU.; SUNIL, S.J. Formulation demonstration of enhanced bioavailability of pioglitazone in rats. **Academic Sciences,** v.6, n.2, 2014.
- JUNPING, W. et al. Pharmacokinetics and antitumor effects of vincristine carried by microemulsions composed of PEG-lipid, oleic acid, vitamin E and cholesterol. **International Journal of Pharmaceutics,** v.251, p.13-21, 2003.
- KATZUNG, B.G. **Farmacologia: Básica e Clínica.** 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- KAWAKAMI, K. et al. Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs – I. Prescription dosing. **J Controlled Release,** p.64-74, 2002.
- KHAMKAR GANESH, S. Emulsifying drug delivery system (smeed) o/w microemulsion for BCS Class II drugs: an approach to enhance oral bioavailability. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical sciences,** v.3, n.3, 2011.
- KOKACE, C.R.; KUMBHAR, S.A.; PATIL, A. Formulation and evaluation of self-emulsifying drug delivery system of carbamazepine. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research.** p.411-441, 2012.
- LANGE, K. R. **Surfactants – A practical handbook.** Munich: Hanser Publishers, 1999.
- LI, L.; NANDI, I.; KIM, K.H. Development of an ethyl laurate-based microemulsion for rapid-onset intranasal delivery of diazepam. **International Journal of Pharmaceutics.** v.237, p.77-85, 2002.
- LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model List of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics,** v.58, n.2, p.265-278, 2004.

- LIRA, L. M. **Avaliação de sistemas nanoparticulados baseados em bentonita sódica purificada como incrementadores de dissolução em comprimidos preparados por granulação úmida.** 137 p. Dissertação – Universidade federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2004.
- LOBENBERG, R.; AMIDON, G.L Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.50, n.1, p.3-12, 2000.
- LUCENA, M. H. N.. Estudo da Influência de Tensoativos em Sistemas Microemulsionados na Extração de Gálio e Alumínio. Tese (Doutorado), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal: DEQ-PPGEQ, Natal, 2005.
- LYONS, K. C. et al. Factors limiting the oral bioavailability of N-acetylglucosaminyl dipeptide (GMDP) and enhancement of absorption in rats by delivery in a water-in-oil microemulsion. *International Journal of Pharmaceutics*, v.199, n.1, p.17-28, 2000.
- MACEDO, J.P.F. **Uso de diagramas ternários e HLB como ferramenta de previsão da estabilidade de sistemas emulsionados.** 72p. Dissertação (Mestrado Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2005.
- MANADAS, R.; PINA, M.E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Ver. Bras. Cien. Farm.**, São Paulo, v.38, n.4, p.375-399, 2002.
- MARTINS, R.M.; LOPES, W.A.; ANDRADE, J.B. Solubilidade das Substâncias orgânicas. **Química Nova**. v.8, p. 1248-1255, 2013.
- MEHTA, B. N.; NAWALE, R. B. Glibenclamide loaded self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS): Development and optimization. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences – Academic Sciences**. v.5, n.2, 2013.
- MELZER, M.E.E. et al. **Preparo de soluções – reações e interações químicas.** 1.ed.128p, 2014.
- MENDONÇA, C.R.B. **Desenvolvimento de metodologias para análise direta de óleos vegetais empregando microemulsões de água em óleo e meios não aquosos.** Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2005.
- MIRANDA, L. P. et al,. Proposta de formulações para excipientes-padrão de fármacos classificados pelo sistema de classificação biofarmacêutica. **E-RAC**, v.3 , n.1 , 2013.

- NIRMALA, H.J. et al. Enhancing the solubility of ramipril using a new essential oil based microemulsion system. **Academic Sciences**, v.5, n.4, 2013.
- OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V.; CHAIMOVICH, H.; *J. Pharm. Sci.* v. 86, p.616, 1997.
- OLIVEIRA, A.G. et al. Estabilidades de antibióticos b-lactâmicos incorporados em micelas, microemulsões e outros agregados supramoleculares. **Informa**, v.15, n.7-8, 2003.
- OLIVEIRA, A.G. et al. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. *Quim. Nova. Araraquara, São Paulo.* v. 27, n. 1, p. 131-138, 2004.
- PANCHAGNULA, R., THOMAS, N. S. Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research. **International Journal of Pharmaceutics** v.201, p. 131–150, 2000.
- PARK, E.S. et al. Transdermal delivery of piroxicam using microemulsions. **Archives of Pharmacal Research**, v.28, p.243-248, 2005.
- PEIXOTO, E.P. **Previsão da solubilidade de fármacos orgânicos em água, baseado na relação quantitativa entre estrutura molecular e propriedades in silico.** Tese de Mestrado, programa de mestrado em ciências moleculares, Universidade estadual de Goiás. 44f. 2010.
- PEREIRA, S. V. **Obtenção de dispersões sólidas microparticuladas de piroxicam por spray congealing.** 2012. 137f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.
- POTTHAST, H. et al., Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage form: ibuprofen. **J Pharm Sci.** v. 94, n.10, p. 2121-2131, 2005.
- PUTTACHARI, S.; KALYANE, N. V.; SARBANIDUTTAGUPTA. Design and evaluation of self- micro emulsifying drug delivery systems of acyclovir. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences – Academic Sciences.** v.6, n.4, 2014.
- RAINSFORD, K.D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. **Inflammopharmacology.** V.17, n.6, p.275-342, 2009.
- RANG, H.P. et al. **Farmacologia.** 7. ed. Rio de Janeiro: Elseveier ,2007.
- ROSEN, M. J. **Surfactants and Interfacial Phenomena.** 1ª Ed., New York: Interscience Publication, 1978.

- ROSSI, C. G. F. T. et al. Tensoativos: Uma abordagem básica e perspectivas para aplicabilidade industrial. **Revista Universidade Rural**: série ciências exatas e da terra, Seropédica, Rio de Janeiro, v.25, n.1-2, p.59-71, 2006.
- SADO, G.; SADO, M.C. Les plans d'expériences: De l'expérimentation à l'assurance qualité, **ASNOR**, 125-145p, 1991.
- SARCIAUX, J.M.; ACAR, L.; SADO, P. A. Using microemulsion formulations for oral drugs delivery of therapeutic peptides. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 120, n.2, p.127-136, 1995.
- SILVA J.A. et al. Physicochemical characterization and development of a microemulsion system for transdermal use J dispersion **Sci Technol**, p.1-8, 2010.
- SILVA, R.L.; VOLPATO, N.M. Meios de dissolução para comprimidos de nimesulida: Ação dos tensoativos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v.38, n.2, 2002.
- SOLANS, C.; KUNIEDA, H. **Industrial applications of microemulsions**. New york:
- SUBRAMANIAN, N. et al. Formulation desing of self-microemulsifying drug delivery systems for improved oral bioavailability of celcoxib. **Biol. Pharms. Bull.**, v. 27, n.12, p.1993-1999, 2004.
- TEIXEIRA, R.S. Nimesulida: uso do medicamento pelos utente da farmácia comunitária. 66 f. Trabalho de conclusão de conclusão de curso pela universidade Fernando Pessoa. Porto, 2009.
- TENJARLA, S. Microemulsions: An over view and pharmaceutical applications. **Crit Ver Ther Drug**. 16(5):461-521, 1999.
- TENJARLA, S. Microemulsions: An overview and pharmaceutical applications. **Crit Rev Ther Drug**, p.461-521, 1999.
- THOMAS, G. **Química medicinal: uma introdução**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v.12, p.1068-1075, 2007.
- VILLANOVA, J.C.O. & SÁ, V.R. Excipientes, guia prático para padronização. São Paulo: **Pharmabooks**, 2009

- VYAS, T. K. et al. Intranasal mucoadhesive microemulsions of clonazepam: preliminary studies on brain targeting. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, V.95, p.570-580, 2006.
- WINSOR, P.A. **Hidrotody, solubilization, and related emulsification processes.** *J. Chem. Trans. Faraday Soc.*, London, v.44, n.1, p.376-398, 1948.
- YANG, S.; GURSOY, R.N.; LAMBERT, G.; BENITA, S. Enhanced oral absorption of paclitaxel in a novel self-microemulsifying drug delivery system with or without concomitante use of P-glycoprotein inhibitors. **Pharmaceutical Research**, v.21, n.2, p.261-270, 2004.

APÊNDICE

Tabela para inserção de dados pré-estatísticos. Massa de cotensoativo(m Cot); Massa de tensoativos(m Tens); Massa de óleo (m óleo); Massa do conjunto tubo de ensaio mais barra magnética(mtub+px); Massa total do conjunto(m total).

- Componente variante: Óleo de semente de Uva. C/T=1.

Ptos	m Cot	m Tens	m óleo	mtub+px	m total
100	0,5049	0,5084	0,0000	6,9840	7,9973
90	0,4538	0,4516	0,1007	9,6389	10,6450
80	0,4010	0,4019	0,2093	6,6450	7,6572
70	0,3547	0,3517	0,3110	9,5992	10,6166
60	0,3002	0,3085	0,4039	6,9010	7,9136
50	0,2504	0,2536	0,5040	9,4370	10,4450
40	0,2019	0,2015	0,6032	9,6661	10,6727
30	0,1585	0,1508	0,7046	7,0320	8,0459
20	0,1012	0,1030	0,8084	6,7189	7,7315
10	0,0562	0,0510	0,9055	7,0594	8,0721
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	

Fonte: Dados do autor.

Tabela para inserção de dados pré-estatísticos. Massa de cotensoativo(m Cot); Massa de tensoativos(m Tens); Massa de óleo (m óleo); Massa do conjunto tubo de ensaio mais barra magnética(mtub+px); Massa total do conjunto(m total).

- Componente variante: Óleo de Maracujá. C/T=1.

Ptos	m Cot	m Tens	m óleo	mtub+px	m total
100	0,5021	0,5304	0,0000	6,9840	8,0165
90	0,4537	0,4564	0,1155	9,4564	10,4820
80	0,4005	0,4038	0,2062	9,6061	10,6166
70	0,3507	0,3508	0,3046	6,9830	7,9891
60	0,3070	0,3004	0,4062	7,0784	8,0920
50	0,2590	0,2599	0,5034	6,8243	7,8466
40	0,2030	0,2005	0,6059	9,5867	10,5961
30	0,1581	0,1521	0,7097	9,5912	10,6111
20	0,1002	0,1013	0,8001	6,9448	7,9464
10	0,0513	0,0525	0,9001	6,6968	7,7007
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	

Fonte: Dados do autor.

Tabela para inserção de dados pré-estatísticos. Massa de cotensoativo(m Cot); Massa de tensoativos(m Tens); Massa de óleo (m óleo); Massa do conjunto tubo de ensaio mais barra magnética(mtub+px); Massa total do conjunto(m total).

- Componente variante: Óleo de Girassol. C/T=1.

Ptos	m Cot	m Tens	m óleo	mtub+px	m total
100	0,5027	0,5104	0,0000	6,9840	7,9971
90	0,4522	0,4504	0,1144	9,5717	10,5887
80	0,4033	0,4051	0,2001	9,6142	10,6227
70	0,3502	0,3508	0,3006	7,0325	8,0341
60	0,3057	0,3093	0,4063	7,0631	8,0844
50	0,2500	0,2584	0,5037	9,2695	10,2816
40	0,2015	0,2000	0,6032	9,5598	10,5645
30	0,1547	0,1549	0,7028	9,6299	10,6423
20	0,1029	0,1006	0,8153	9,6990	10,7178
10	0,0521	0,0584	0,9055	9,6395	10,6555
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	

Fonte: Dados do autor.

Tabela para inserção de dados pré-estatísticos. Massa de cotensoativo(m Cot); Massa de tensoativos(m Tens); Massa de óleo (m óleo); Massa do conjunto tubo de ensaio mais barra magnética(mtub+px); Massa total do conjunto(m total).

- Componente variante: Óleo de Coco Babaçu. C/T=1.

Ptos	m Cot	m Tens	m óleo	mtub+px	m total
100	0,5078	0,5049	0,0000	7,0124	8,0251
90	0,4553	0,4537	0,1012	6,9654	7,9756
80	0,4005	0,4025	0,2096	7,1002	8,1128
70	0,3529	0,3578	0,3007	6,6530	7,6644
60	0,3085	0,3038	0,4097	7,0801	8,1021
50	0,2529	0,2509	0,5003	6,9295	7,9336
40	0,2011	0,2040	0,6064	9,6827	10,6942
30	0,1548	0,1522	0,7001	6,9752	7,9823
20	0,1027	0,1001	0,8011	6,6405	7,6444
10	0,0502	0,0519	0,9020	7,0887	8,0928
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	

Fonte: Dados do autor.

Tabela para inserção de dados pré-estatísticos. Massa de cotensoativo(m Cot); Massa de tensoativos(m Tens); Massa de óleo (m óleo); Massa do conjunto tubo de ensaio mais barra magnética(mtub+px); Massa total do conjunto(m total).

- Componente variante: Óleo de semente de Uva. C/T=4.

Ptos	m Cot	m Tens	m óleo	mtub+px	m total
100	0,7516	0,1558	0,0000	6,9951	7,9025
90	0,7230	0,1816	0,1029	6,9835	7,9910
80	0,6422	0,1674	0,2020	12,1293	13,1409
70	0,5750	0,1411	0,3021	12,1996	13,2178
60	0,4820	0,1256	0,4067	9,5277	10,5420
50	0,4050	0,1045	0,5054	7,0062	8,0211
40	0,3215	0,0806	0,6063	12,0845	13,0929
30	0,2401	0,0624	0,7081	6,6508	7,6614
20	0,1614	0,0418	0,8000	6,6448	7,6480
10	0,0811	0,0262	0,9060	12,1311	13,1444
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	

Fonte: Dados do autor.

Tabela para inserção de dados pré-estatísticos. Massa de cotensoativo(m Cot); Massa de tensoativos(m Tens); Massa de óleo (m óleo); Massa do conjunto tubo de ensaio mais barra magnética(mtub+px); Massa total do conjunto(m total).

- Componente variante: Óleo de Maracujá. C/T=4.

Ptos	m Cot	m Tens	m óleo	mtub+px	m total
100	0,7587	0,1549	0,0000	6,9951	7,9087
90	0,7226	0,1810	0,1011	9,5632	10,5679
80	0,6470	0,1682	0,2029	9,2827	10,3008
70	0,5620	0,1457	0,3048	9,5717	10,5842
60	0,4870	0,1271	0,4026	9,5090	10,5257
50	0,4039	0,1050	0,5068	6,6377	7,6534
40	0,3277	0,0818	0,6045	7,0610	8,0750
30	0,2407	0,0661	0,7050	7,0372	8,0490
20	0,1650	0,0432	0,8004	9,5564	10,5650
10	0,0815	0,0282	0,9000	9,5628	10,5725
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	

Fonte: Dados do autor.

Tabela para inserção de dados pré-estatísticos. Massa de cotensoativo(m Cot); Massa de tensoativos(m Tens); Massa de óleo (m óleo); Massa do conjunto tubo de ensaio mais barra magnética(mtub+px); Massa total do conjunto(m total).

- Componente variante: Óleo de Girassol. C/T=4.

Ptos	m Cot	m Tens	m óleo	mtub+px	m total
100	0,7516	0,1558	0,0000	6,9951	7,9025
90	0,7200	0,1839	0,1055	9,6147	10,6241
80	0,6422	0,1662	0,2014	9,5325	10,5423
70	0,5600	0,1461	0,3075	6,7043	7,7179
60	0,4830	0,1204	0,4017	7,0291	8,0342
50	0,4000	0,1090	0,5032	7,0452	8,0574
40	0,3221	0,0800	0,6099	9,5101	10,5221
30	0,2415	0,0613	0,7013	9,5085	10,5126
20	0,1609	0,0427	0,8001	9,6175	10,6212
10	0,0809	0,0287	0,9005	9,3064	10,3165
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	

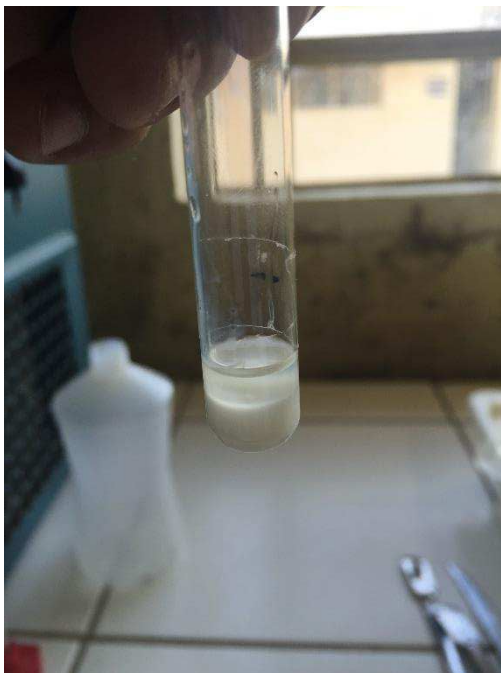
Fonte: Dados do autor.

Tabela para inserção de dados pré-estatísticos. Massa de cotensoativo(m Cot); Massa de tensoativos(m Tens); Massa de óleo (m óleo); Massa do conjunto tubo de ensaio mais barra magnética(mtub+px); Massa total do conjunto(m total).

- Componente variante: Óleo de Coco Babaçu. C/T=4.

Ptos	m Cot	m Tens	m óleo	mtub+px	m total
100	0,7680	0,1534	0,0000	7,0527	7,9741
90	0,7216	0,1803	0,1021	6,6950	7,6990
80	0,6417	0,1687	0,2092	7,0433	8,0629
70	0,5632	0,1415	0,3018	9,5268	10,5333
60	0,4818	0,1228	0,4042	9,5636	10,5724
50	0,4018	0,1022	0,5035	7,0416	8,0491
40	0,3350	0,0818	0,6081	9,6304	10,6553
30	0,2433	0,0601	0,7002	9,7052	10,7088
20	0,1622	0,0411	0,8007	6,9866	7,9906
10	0,0851	0,0255	0,9030	6,6202	7,6338
0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	

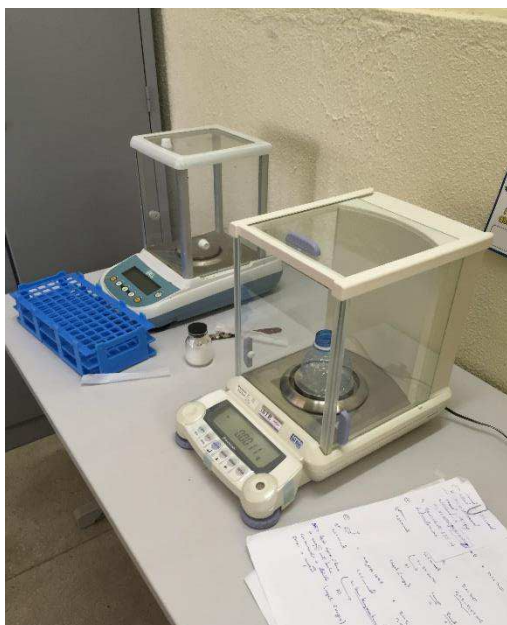
Fonte: Dados do autor.

ANDAMENTO DOS PROCESSOS NA PESQUISA:

Processo para construção dos diagramas, após adição de uma gota de água observamos a mudança de fases.



Processo para construção dos diagramas, após adição de uma gota de água observamos a mudança de fases.



Balança analítica com suporte para tubo de ensaio, utilizados no processo para construção dos diagramas.



Centrifuga utilizada durante o processo para construção dos diagramas.



Formulação contendo Ibuprofeno sendo pulverizada com auxílio de grau e pistilo.



Adição dos constituintes ao contêiner, com valores predefinidos, para formação de microemulsão no ponto 1.



Contêineres após pesagem dos constituintes para microemulsão, demonstração dos pontos e fase oleosa utilizada (pontos de 1 a 7, óleo de coco babaçu).



Contêineres com Mistura de microemulsão e formulação antes de filtração.



Mistura de Microemulsão e formulação pulverizada, com auxílio de agitador magnético.



Contêineres contendo microemulsão e formulação em repouso após mistura.



Realização de filtração – Sistema montado com bomba de filtração a vácuo, funil de Buchner e kitassato.



Final de filtração. Filtro com massa da formulação retida, demonstrando ponto e tipo de fase oleosa utilizada (1M, ponto 1/óleo de maracujá).



Final de filtração. Filtro com massa da formulação retida, demonstrando ponto e tipo de fase oleosa utilizada (2M, ponto 2/óleo de maracujá).



Processo de filtração. Demonstrando ponto e tipo de fase oleosa utilizada (S4, ponto 4/óleo de semente de uva).



Final de filtração. Filtro com massa da formulação retida.



Armazenamento, após filtração, para secagem.



Armazenamento, após filtração, para secagem.



Pesagem de filtro mais massa de formulação retida, após secagem.