

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

Jesyka Tais Medeiros Lins Costa

**ESTUDO DA INCOPORAÇÃO DA AMPICILINA UTILIZANDO TENSOATIVOS
EM SISTEMAS MICROEMULSIONADOS**

Cuité

2015

Jesyka Tais Medeiros Lins Costa

**ESTUDO DA INCORPORAÇÃO DA AMPICILINA UTILIZANDO TENSOATIVOS
EM SISTEMAS MICROEMULSIONADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
coordenação de Farmácia da Universidade Federal
de Campina Grande - UFCG/CES como forma de
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto

Cuité
2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

C837e Costa, Jesyka Tais Medeiros Lins.

Estudo da incorporação da ampicilina utilizando tensoativos em sistemas microemulsionados. / Jesyka Tais Medeiros Lins Costa. – Cuité: CES, 2015.

37 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2015.

Orientador: Marciano Henrique de Lucena Neto.

1. Ampicilina. 2. Tensoativo. 3. Solubilidade. I. Título.

CDU 615

Jesyka Tais Medeiros Lins Costa

**ESTUDO DA INCORPORAÇÃO DA AMPICILINA UTILIZANDO TENSOATIVOS
EM SISTEMAS MICROEMULSIONADOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
coordenação de Farmácia da Universidade Federal
de Campina Grande - UFCG/CES como forma de
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto
(Orientador)

Profª Drª Julia Beatriz Pereira de Souza

Profª Drª Ana Regina Nascimento Campos

Dedico o presente trabalho a Deus por nunca ter abandonado sua serva, sendo sempre meu refúgio e minha fortaleza. Aos meus pais Jorge e Lurdinha que foram e sempre serão meus maiores incetivadores, estando sempre ao meu lado em todos os momentos, sem eles eu não teria conseguido. Obrigada por tudo!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, por ter sido minha força e fortaleza, nunca me deixando desistir do meu sonho.

Agradeço aos meus Pais Jorge e Lurdinha por terem me dedicado amor incondicional, pela paciência, pelos esforços prestados para realização do meu sonho, por terem sido minha fonte de inspiração de força e coragem, pelo exemplo de vida regada de muita simplicidade e fé em Deus. A vocês meu eterno amor e gratidão.

Aos meus irmãos Erika, Renato, Wlysses e Karol; que estiveram sempre ao meu lado, me incentivando, me apoiando, e torcendo por mim. Agradeço pela amizade verdadeira e por todo o apoio.

A meus Avós João (in memória) e Leonel (in memória), tenho a plena certeza que vocês estariam muito felizes em compartilhar esse momento único e com orgulho da sua neta. As minhas Avós Rita e Daguia, pelas orações e por todos os ensinamentos prestados, sei que essa vitória também é de vocês.

Aos meus sobrinhos Gabriel, Rafael e Daniel, por todas as mensagens, áudios, ligações que arracaram de mim as maiores gargalhadas nos momentos difíceis. Aos demais familiares Tios, Cunhados, primos muito obrigado por acreditarem no meu potencial e estarem sempre ao meu lado torcendo por essa conquista.

Ao meu namorado Valmir, por toda a paciência, carinho, atenção, ajuda e amor prestados a mim. Nesses momentos em que não havia mais esperança, você estava ali. Você melhor que ninguém sabe o quanto essa conquista foi e está sendo árdua, sua ajuda foi fundamental para a realização.

Aos meus amigos de Remígio, Bruna, Bia, Talles, Gerciana, Jessica Cananéia, que mesmo durante minha formação, a distância nunca abalou os laços de amizade que nos uniu até os dias de hoje. A família que conquistei em Cuité meus queridos amigos Patrícia, Andryelle, Thayanne, Ianne, Roosevelt, Juliana, Taise, Maria Helena, Gicarla, Moises, Jessika, Natania, Luciana, Arthur, Allana, Michel, Guilherme, Gustavo, Kaltz. Pessoas que tive a honra de conviver durante esses anos. Meu muito obrigado por tudo.

Ao Prof. Dr. Marciano Henrique de Lucena Neto, que com muito carinho, me escutou, acolheu, incentivou, e compreendeu meus limites em cada momento. Sua orientação segura e competente, seu estímulo constante e testemunho de seriedade, permitiram-me concretizar este estudo, tenho a plena certeza que Deus mais uma vez me presenteou quando te escolheu para ser meu orientador.

À Prof^a. Dr^a. Júlia Beatriz Pereira de Souza pela atenção, pelos conselhos, e pela ajuda prestada para concretização desse trabalho.

Ao Prof^a. Dr^a Joana pela bondade e pelos preciosos esclarecimentos prestados.

A Prof^a. Dr^a Jaqueline do Carmo Barreto pela disponibilidade, pela paciência, por todas as palavras de paz, agradeço por todos os conhecimentos prestados durante toda a vida acadêmica.

A funcionária Glória Batista pela amizade, carinho, disponibilidade e por me acompanhar nos experimentos sempre me auxiliando quando necessário;

Aos professores do curso de Farmácia obrigada por todos os ensinamentos passados.

“... Porque és precioso a meus olhos, porque eu te aprecio e te amo, permito reinos por ti, entrego nações em troca de ti. Fica tranquilo, pois estou contigo...”

Isaías 43,4-5.

RESUMO

Solubilidade é a palavra que define nossa pesquisa. A ampicilina é um fármaco atualmente utilizado no tratamento de infecções como um poderoso antibiótico. Este medicamento é administrado na forma de suspensão, o que vem gerando sérios problemas de dosagem, apresentado pouca solubilidade em meio aquoso. É importante ressaltar ainda, que este medicamento quando absorvido em suspensão, o usuário corre o risco de absorver em concentrações superiores e/ou inferiores. Com o objetivo de promover o aumento da solubilidade do fármaco este trabalho apresentou diversas etapas. Inicialmente foram realizados testes de solubilidade e estudos para escolha dos componentes formadores dos agentes solubilizantes. Essa necessidade surgiu com o intuito de promover a dispersão da ampicilina em meio líquido, nos motivando a pesquisar métodos favoráveis a solubilidade. Tivemos como objetivo promover a solubilização e posteriormente sugerir uma nova forma de apresentação do fármaco na indústria farmacêutica. Para isso, neste estudo foram realizados testes de dispersão do fármaco em diversos solventes, e em sequência o estudo dos sistemas microemulsionados utilizando óleo de soja (Fase óleo), o propilenoglicol 400 (Tensoativo) e água (Fase Aquosa). Os diagramas de microemulsão foram obtidos utilizando uma titulação para obtenção de diversos pontos na região Winsor IV. As escolhas dos pontos foram baseadas em uma metodologia experimental, seguindo a ordem de um triângulo equilátero, baseado em um método chamado de rede Scheffé, no qual foram escolhidos nove pontos. Estes pontos foram utilizados nos testes de solubilidade. Os resultados obtidos mostraram que a solubilidade do fármaco chegou a 85%, no ponto quatro, que apresenta 4,5 gramas de tensoativo, 1,5 gramas de fase oleosa e 4 gramas de fase aquosa, mostrando a eficiência do método.

Palavras Chaves: Ampicilina. Tensoativos. Solubilidade.

ABSTRACT

Solubility is the word that defines our research. Ampicillin is a drug currently used to treat infections as a powerful antibiotic. This medicament is administered as a suspension, which is causing serious problems dosage, displayed poor solubility in aqueous media. Importantly also, this medicine when absorbed in suspension, the user is likely to absorb in the upper and / or lower concentrations. Aiming to promote increased drug solubility this work has made several steps. Initially, we conducted solubility tests and studies to choice of trainers components of solubilizing agents. This need arose in order to promote the dispersion of ampicillin in liquid medium, motivating us to research methods favorable solubility. Our aim was to promote the solubilization and then suggest a new form of drug presentation in the pharmaceutical industry. For this reason, this study drug dispersion tests were performed in various solvents, and sequencing study of microemulsion systems using soybean oil (oil phase), propylene glycol 400 (surfactant) and water (Aqueous phase). The microemulsion diagrams were obtained using a titration to provide various points in the Winsor IV region. The choices of the points were based on an experimental methodology, following the order of an equilateral triangle, based on a method called Scheffé network, which were chosen nine points. These points were used in the solubility tests. The results obtained showed that the solubility of the drug reached 85%, the four point, which provides 4.5 grams of surfactant, 1.5 grams of oily phase and aqueous phase 4 grams of showing its efficacy.

Key Words: Ampicillin. Surfactants. Solubility.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 – Estrutura da Penicilina..... | 17 |
| Figura 2 – Estrutura química da ampicilina..... | 17 |
| Figura 3 – Representação esquemática dos Tensoativos..... | 20 |
| Figura 4 – Esquema representativos das microemulsões..... | 22 |
| Figura 5 – Diagrama Ternário, mostrando a zona de microemulsão em um sistema de três constituintes..... | 23 |
| Figura 6 – Classificação de Winsor para sistemas Microemulsionados..... | 23 |
| Figura 7 – Fluxograma - Teste de solubilidade da ampicilina em água..... | 27 |
| Figura 8 – Diagrama Pseudoternário..... | 28 |
| Figura 9 – Representação da rede Scheffé..... | 29 |
| Figura 10 – Diagrama Pseudoternário obtido no estudo..... | 33 |

LISTA DE QUADROS E TABELAS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 – Teste de solubilidade com solventes orgânicos..... | 27 |
| Quadro 2 – Caracterização do princípio ativo..... | 32 |
| Tabela 1 – Composição dos pontos de microemulsão | 29 |
| Tabela 2 – Valores obtidos após definição da rede Scheffé..... | 30 |
| Tabela 3 – Inserção de dados pré-estatísticos..... | 33 |
| Tabela 4 – Massa de ampicilina retida no papel filtro..... | 34 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μg - micrograma

A/O – Água/Óleo

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

EHL – Equilíbrio hidrófilo limpófilo

FA – Fase Água

FO – Fase óleo

g – gramas

ME – Microemulsão

mg – miligrama

mL – mililitro

nm – nanômetro

O/A – Óleo/água

°C – Graus celcius

P1 – Ponto 1

PA – Princípio Ativo

PEG 400 – Polietilenoglicol 400

pH – potencial hidrogeniônico

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos

RPM – Rotações por minuto

RW – Razão de Winsor

TA – Tensoativo

u.g/ml – Micrograma por mililitro

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 Introdução | 15 |
| 2 Fundamentação teórica | 17 |
| 2.1 <i>Ampicilina</i> | 17 |
| 2.1.1 Propriedades farmacológicas..... | 18 |
| 2.1.2 Forma farmacêutica..... | 19 |
| 2.2 <i>Aspectos gerais sobre os tensoativos</i> | 19 |
| 2.2.1 Classificação dos tensoativos..... | 20 |
| 2.2.1.1 Tensoativos aniônicos..... | 20 |
| 2.2.1.2 Tensoativos catiônicos..... | 20 |
| 2.2.1.3 Tensoativos anfóteros..... | 20 |
| 2.2.1.4 Tensoativos não-iônicos..... | 21 |
| 2.3 <i>Microemulsões</i> | 22 |
| 2.3.1 Teoria de formação de Microemulsão..... | 22 |
| 2.3.1.1 Teoria da solubilização..... | 22 |
| 2.3.1.2 Estrutura das Microemulsões..... | 22 |
| 2.4 <i>Diagrama de Fases</i> | 22 |
| 2.4.1 Sistema Ternário..... | 22 |
| 2.4.2 Classificação de Winsor..... | 23 |
| 3 Objetivo | 25 |
| 3.1 <i>Objetivo Geral</i> | 25 |
| 3.2 <i>Objetivo Específico</i> | 25 |

| | |
|---|----|
| 4 Material e Métodos | 26 |
| <i>4.1 Material</i> | 26 |
| 4.1.1 Matérias Primas..... | 26 |
| 4.1.2 Equipamentos e Acessórios..... | 26 |
| <i>4.2 Métodos</i> | 27 |
| 4.2.1 Teste de solubilidade utilizando solventes orgânicos..... | 27 |
| 4.2.2 Testes de solubilidade em água..... | 27 |
| 4.2.3 Obtenção do tensoativo | 28 |
| 4.2.4 Caracterização do composto obtido..... | 28 |
| 4.2.5 Obtenção dos diagramas..... | 28 |
| 4.2.6 Escolha do diagrama de ME..... | 28 |
| 4.2.7 Teste de solubilidade utilizando sistemas MES..... | 30 |
| 5 Resultados e Discussão | 31 |
| <i>5.1 Testes com solventes orgânicos</i> | 31 |
| <i>5.2 Testes de solubilidade em água</i> | 32 |
| <i>5.3 Caracterização do principio ativo</i> | 32 |
| <i>5.4 Diagrama de ME obtido</i> | 32 |
| <i>5.5 Resultados da inserção da ampicilina a ME</i> | 34 |
| 6 Conclusão | 35 |
| Referências | 36 |

1 – Introdução

Antibióticos são compostos naturais ou sintéticos capazes de inibir o crescimento ou causar a morte de fungos ou bactérias. Podem ser classificados como bactericidas, quando causam a morte da bactéria, ou bacteriostáticos, quando promovem a inibição do crescimento microbiano. O grande marco no tratamento das infecções bacterianas ocorreu com a descoberta da penicilina, por Alexander Fleming, em 1928. A primeira classe de antibióticos a ser descoberta e a ser usada com sucesso foi à classe dos antibióticos β -lactâmico. É exemplificada por: penicilina G (benzilpenicilina), penicilina V, ampicilina, amoxicilina, oxacilina e carbenicilina (GUIMARÃES et al., 2010)

A ampicilina é usada no tratamento de infecções como um poderoso antibiótico. Utilizado principalmente no tratamento de infecções do trato urinário, digestivo, do trato respiratório e também o trato biliar. Além de atuar em infecções dos seios nasais e meningites (RANG; DALE, 2011).

Atualmente este fármaco é administrado na forma suspensão oral, que deve diluída em água com agitação vigorosa. Suspensões são dispersões de fármaco insolúvel ou outra substância em uma fase contínua aquosa ou não. As suspensões são preparadas principalmente para uso oral, intramuscular e subcutâneo. Os problemas que aparecem quando um fármaco sólido está disperso em um líquido incluem sedimentação, formação de sedimento compacto ou *caking* (que leva a dificuldade de ressuspensão), floculação e crescimento de partículas (por meio da dissolução e recristalização). Na prática o ideal é evitar a agregação de partículas na suspensão assegurando sua redispersão eficiente na reconstituição com água ou outro meio (FLORENCE; ATTWOOD, 2003).

O problema de solubilização se deve a estrutura química da Ampicilina, que apesar da presença de grupos funcionais orgânicos em sua estrutura com afinidade pela água, esse fármaco não permite a total solubilização devido ao tamanho da cadeia e a grupos hidrofóbicos.

As microemulsões (ME) atualmente representam-se como uma excelente alternativa na dispersão de líquidos imiscíveis, favorecendo a solubilização de diversos princípios ativos. Desde a introdução das microemulsões em 1943 por Hoar e Schulman, elas atraem considerável atenção em vista de sua utilização em muitos produtos, como tintas, refrigerantes, loções pós-barba, refrescantes bucais, substituintes do sangue, cosméticos e como carreadores de fármacos (BAKER et al., 1984; CONSTANTINIDES et al., 1995;

TENJARLA, 1999). Neste último ramo, elas atuam incrementando a solubilização, dissolução e biodisponibilidade de fármacos. Além disso, podem permitir liberação prolongada e transporte de fármacos pela via oral, parenteral, tópica, pulmonar, ocular e vaginal no campo farmacêutico (BAKER et al., 1984; CONSTANTINIDES et al., 1995; FORMARIZ et al., 2005; KAWAKAMI et al., 2002; SILVA et al., 2010; TENJARLA, 1999).

Para tentar resolver o problema, neste estudo sugerimos a facilitação da dispersão da ampicilina em meio aquoso com o objetivo de aumentar a sua solubilidade. Para isso, utilizamos soluções de tensoativos em diversas concentrações e ainda em sistemas microemulsionados.

2 – Fundamentação teórica

2.1 – Ampicilina

Os β -lactâmicos constituem a classe maior e mais amplamente prescrita de antibióticos que inibem a síntese da parede celular das bactérias. Os β -lactâmicos compartilham o mesmo mecanismo antibiótico de ação: a inibição da ligação cruzada dos polímeros de mureína. Quimicamente, o elemento-chave desse mecanismo de ação consiste na presença de um **anel β -lactâmico** de quatro membros (Figura 1). Esse anel faz com que todo β -lactâmico seja um análogo estrutural do dipeptídeo D-Ala-D-Ala do peptídeo de Park e, portanto, um substrato para uma ou mais transpeptidases bacterianas (GOLLAN, 2009).

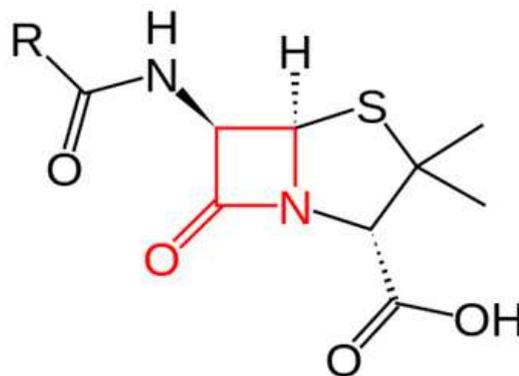


Figura 1: Estrutura da penicilina (anel β lactâmico em vermelho)

Fonte: <<http://www.biomedicinapadiao.com.br/2012/02/staphylococcus-aureus-resistente.html>>

A ampicilina é uma penicilina de amplo espectro, resistente a ação do suco gástrico, porém sensível as beta-lactamases. Pertence a classe das aminopenicilina que são penicilinas semissintéticas, disponíveis desde 1960 (ANVISA, 2014), e tem a seguinte fórmula estrutural (Figura 2).

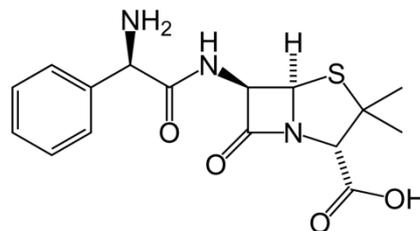


Figura 2: Estrutura química da ampicilina.

Fonte: ANVISA, 2014.

- o Nome Químico: Ácido[2*S*-[2*α*,5*α*,6*β*(*S*^{*})]]-6-[(aminofenilacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0] heptano-2-carboxílico triidratado.
- o Fórmula molecular: C₁₆H₁₉N₃O₄S.
- o Peso molecular: 349,41.
- o Características físicas: Pó cristalino branco a levemente amarelado.
- o Solubilidade: Pouco solúvel em água e metanol, praticamente insolúvel em acetona, clorofórmio, etanol absoluto e éter etílico, insolúvel em benzeno e tetracloreto de carbono. Solúvel em soluções ácidas e alcalinas diluídas.
- o Constantes físico-químicas
Faixa de fusão: 199 °C a 202 °C. pH: 3,5 a 6,0. (ANVISA, 2014).

Segundo Golan (2009) a ampicilina possui um grupo amino de carga positiva na cadeia lateral. Essa carga positiva aumenta a difusão através dos canais de porina com isso ela apresenta atividade em bactérias gram negativas, mas não confere resistência às β-lactamases.

2.1.1 – Propriedades farmacológicas

A ampicilina é usada no tratamento de infecções como um poderoso antibiótico. Utilizado principalmente no tratamento de infecções do trato urinário, digestivo, do trato respiratório e também o trato biliar. Além de atuar em infecções dos seios nasais e meningites (RANG; DALE, 2011). Ampicilina é uma penicilina de amplo espectro, tendo atividade contra gram-positivos e gram-negativos, mas é inativada por penicilinasas, incluindo as produzidas por *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, muitas cepas de *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella spp.* e *Shigella spp.* são resistentes (FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL, 2010).

O mecanismo de ação da ampicilina baseia-se na inibição da síntese da parede celular das bactérias.

A ampicilina é estável em ácido e bem absorvida após administração oral. Uma dose oral de 0,5g provoca concentrações plasmáticas máximas de cerca de 3 µg/mL em 2 horas. A ingestão de alimento antes da administração da ampicilina resulta em absorção menos completa. A injeção intramuscular de 0,5 ou 1g de ampicilina sódica gera concentrações plasmáticas máximas de cerca de 7 ou 10 µg/mL, respectivamente, dentro de 1 hora; essas concentrações declinam de modo exponencial, com meia-vida de aproximadamente 80 minutos. A presença de grave comprometimento renal prolonga bastante a permanência da

ampicilina no plasma. A dialise peritoneal é ineficaz na remoção do fármaco do sangue, mas a hemodiálise remove cerca de 40% das reservas corporais em cerca de 7 horas. É necessário proceder a um ajuste da dose de ampicilina na presença de disfunção renal. A ampicilina aparece na bile, sofre circulação entero-hepática e excretada em quantidades apreciáveis nas fezes (GOODMAN; GILMAN, 2006).

Ela pode ser administrada pelas vias oral, intramuscular e intravenosa. Apesar de resistir à ação do suco gástrico, sua absorção, ao nível gastrointestinal varia de 30 a 50 % da dose ingerida geralmente essa absorção se torna prejudicada devido à falta de solubilidade na forma de suspensão. A ampicilina se liga as proteínas plasmáticas na taxa de 20%. E tem principal eliminação por via renal. Sua atividade *in vitro* contra a maioria das bactérias Gram-positivas (estafilococos, estreptococos, com exceção dos estafilococos produtores de beta-lactamases) também apresenta atividade contra algumas bactérias gram-negativas sendo sua atividade reduzida contra esse tipo, pois em sua grande maioria são produtoras de beta-lactamases (RANG; DALE, 2011).

2.1.2 – Forma Farmacêutica

Suspensão é a forma farmacêutica líquida que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, na qual as partículas não são solúveis (BRASIL, 2012). O uso oral de suspensões que tem ampicilina na sua formulação é largamente empregado por médicos por todo o mundo em casos de infecções por bactérias sensíveis a esse princípio ativo, geralmente bactérias gram-positivas. Comumente podemos encontrar ampicilina 250 mg suspensão oral. No entanto devido ao problema de solubilidade e capacidade de reconstituição do pó nem sempre as doses são administradas de forma correta. Ocorrendo então um desequilíbrio e um erro de dosagem até mesmo quando o paciente faz o uso consciente e de forma correta. Para melhorar essas características de dificuldade de dispersão utiliza-se tensoativos.

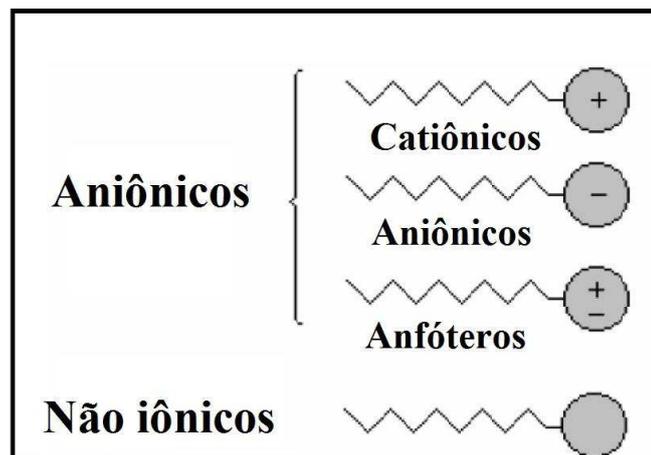
2.2 – Aspectos gerais sobre os tensoativos:

Os tensoativos são moléculas anfifílicas constituídas de duas regiões com características diferentes: Uma região polar ou hidrofílica e outra região apolar ou hidrofóbica. Essa presença de duas partes na mesma molécula caracteriza o termo anfifílico, sendo esta dupla natureza química responsável pela sua estrutura e propriedades, dentre elas a absorção nas interfaces líquido-líquido, líquido-gás e líquido-sólido reduzindo a tensão interfacial. (MITTAL, 1979)

2.2.1 – Classificação dos tensoativos:

De acordo com a região polar ou hidrofílica os tensoativos podem ser classificados em (Figura3):

Figura 3 : Representação esquemática dos tensoativos



Fonte: SILVA, 2008 (disponível em:<http://blog.newtonpaiva.br/pos/e6-farm-23-biotensoativos-uma-alternativa-mais-limpa-para-as-industrias-de-cosmeticos/>)

2.2.1.1–Tensoativos aniônicos;

São aqueles que possuem grupamentos funcionais que, ao se ionizarem em solução aquosa, fornecem íons carregados negativamente. Destacam-se neste grupo, os sabões, compostos sulfonados e os sulfatados (MOURA, 1997).

2.2.1.2– Tensoativos catiônicos;

São classificados como catiônicos, os tensoativos que possuem grupamentos funcionais que fornecem íons carregados positivamente na parte polar, ao se ionizarem em solução aquosa. Os tensoativos catiônicos mais importantes são formados por nitrogênio quaternário (ATTWOOD; ELWORTHY;KAYNE, 1971).

2.2.1.3– Tensoativos anfóteros;

São tensoativos que apresentam em sua estrutura o radical ácido e o básico. Eles ostentam características aniônicas ou catiônicas dependendo das condições de pH da solução aquosa. A combinação de grupos aniônicos e catiônicos coligados em uma mesma molécula anfifílica confere-lhes caráter anfótero, admitindo sua classificação como moléculas zwitteriônicas (LANGE, 1999).

2.2.1.4 – Tensoativos não iônicos.

Os tensoativos não iônicos têm estrutura semelhante aos aniônicos e catiônicos. Entretanto, não formam íons, quando em soluções aquosas. Na falta de carga eletrostática, as interações entre as cabeças dos tensoativos não iônicos são proporcionadas por impedimento estérico. Estes tensoativos possuem poder hidrofílico em decorrência da presença de grupos polares do tipo éter, álcool, carbonila e amina. Em virtude da não formação de íons em solução, os tensoativos não iônicos comumente não apresentam repulsões fortes entre as cabeças polares, e assim a presença do cotensoativo, é facultativa (LANGE, 1999).

2.3 – *Microemulsões*

Os avanços da tecnologia farmacêutica têm produzido inovadores sistemas carreadores de fármacos visando incrementos na liberação, distribuição e/ou dissolução de princípios ativos. As formas farmacêuticas tidas como convencionais, nem sempre satisfazem os requisitos de biodisponibilidade podendo não exercer o efeito farmacológico desejado, além de possibilitar o aparecimento de efeitos tóxicos (DAMASCENO, 2010).

As Microemulsões (MEs) são definidas como dispersões de água e óleo estabilizadas por um emulsionante e por um co-emulsionante. São sistemas transparentes, termodinamicamente estáveis e isotropicamente translúcidos de dois líquidos imiscíveis apresentando tamanho de partículas menor que 1,0 μm (DAMASCENO et al., 2011).

Elas são constituídas de água, um solvente hidrofóbico que é chamado de fase oleosa, um tensoativo e, frequentemente, também de um cotensoativo, normalmente um álcool de cadeia curta. Estes sistemas comportam-se de forma similar aos solventes orgânicos polares e, apesar de aparentemente homogêneos sob observação visual, as microemulsões são na verdade micro-heterogêneas. São sistemas formados de partículas com diâmetro da ordem de 1 a 100 nm dispersas em uma fase contínua. (MENDONÇA, 2005). As MEs são sistemas de alta estabilidade, baixa viscosidade, de formação espontânea, límpidas, com grande poder de solubilização. O interesse na aplicação das microemulsões surge, sobretudo, da capacidade de solubilização de substâncias hidrofílicas e lipofílicas ao mesmo tempo, e, ainda por melhorar a solubilidade e a estabilidade dos princípios ativos (CUNHA JUNIOR et al., 2003; AZEVEDO, 2012). Tais atributos tornam as microemulsões sistemas de interesse, especialmente, na área farmacêutica.

2.3.1– Teoria de formação de Microemulsão

2.3.1.1– Teoria da solubilização;

A teoria da solubilização profere que a formação de uma ME é oriunda do simples intumescimento de micelas na qual a água é solubilizada nas micelas inversas ou o óleo é solubilizado em micelas normais (TENJARLA, 1999). Baseado nisso tornou-se possível a facilitação da solubilidade da Ampicilina.

2.3.1.2 – Estrutura das Microemulsões;

As microemulsões são encontradas em diversas formas estruturais, variando de acordo com sua composição. Elas podem ser de três tipos: Óleo em água (O/A), Água em óleo (A/O) ou bicontínua (Figura 3). Geralmente, os sistemas do tipo O/A são formados na presença de baixa concentração de fase oleosa e com emulsionantes que apresentam equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL); os do tipo A/O são formados quando a concentração de fase aquosa é baixa e com emulsionantes; e, os do tipo bicontínuo se formam quando as concentrações de fase aquosa e fase oleosa são similares e tanto o óleo quanto a água existem como uma fase contínua (CUNHA JUNIOR et.al., 2003).

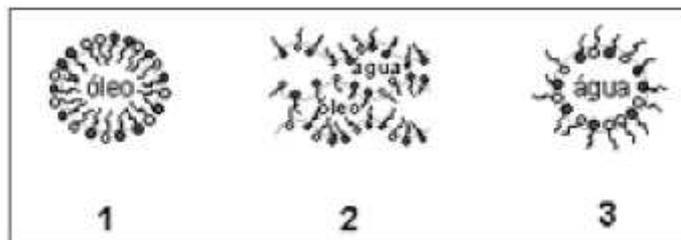


Figura 4: Esquema representativo das Microemulsão. (1 O/A; 2 bicontínuo; 3 A/O).

Fonte: CUNHA JUNIOR et.al., (2003)

2.4 – Diagrama de Fases

2.4.1 – Sistema Ternário

A representação gráfica dos sistemas microemulsionados a três constituintes (água, óleo e tensoativo), pode ser feita num diagrama triangular, mostrando as zonas de microemulsão (LUCENA NETO, 2005), como podemos observar na Figura 4.

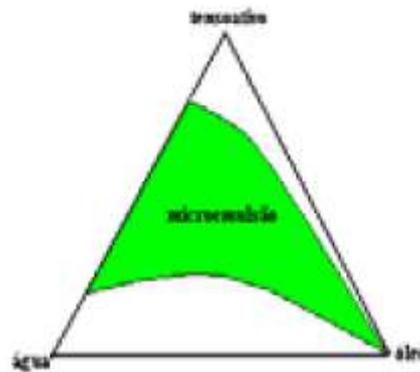


Figura 5: Diagrama ternário, mostrando a zona de microemulsão em um sistema de três constituintes.

Fonte: LUCENA NETO, 2005.

4.2 – Classificação de Winsor

Winsor (1948) criou um método semiquantitativo de relatar o equilíbrio entre as características hidrofílicas e lipofílicas do tensoativo em um sistema particular. Esse método, denominado *Razão de Winsor* (RW), pode ser modificado pela mudança na estrutura do tensoativo por ajustes na temperatura do sistema ou pela adição de cotensoativos. Desse modo, os sistemas podem ser classificados em quatro tipos: Winsor I, II, III e IV (DAMASCENO, et. al., 2011).

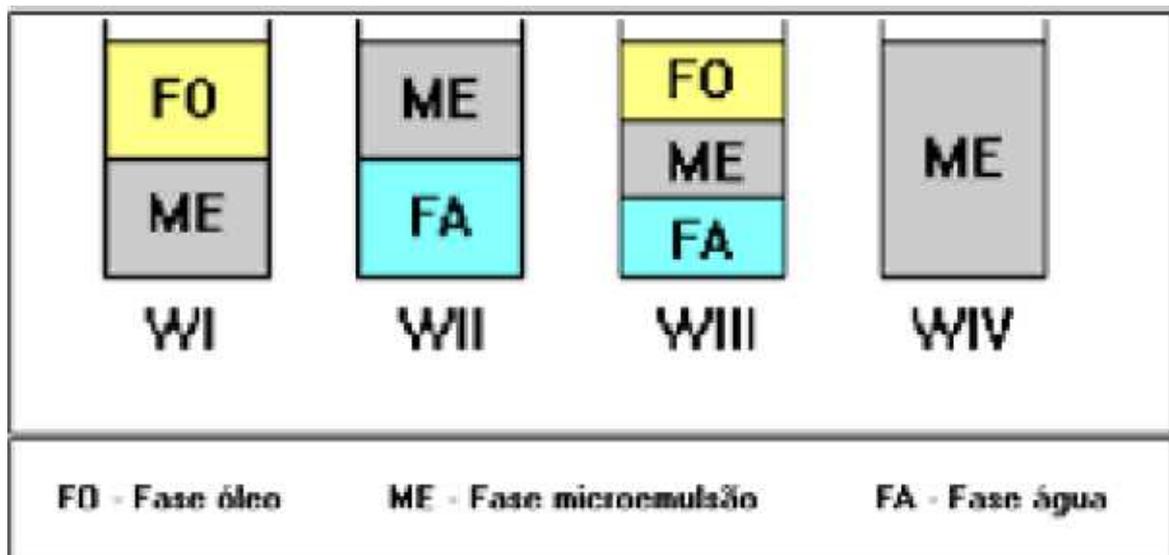


Figura 6: Classificação de Winsor para sistemas microemulsionados

Fonte: Dados da pesquisa

- o Winsor I: É representado pelo equilíbrio entre a fase emulsionada com a fase oleosa em excesso. Por possuir densidade menor que a da emulsão, a fase oleosa posiciona-se acima da emulsão;
- o Winsor II: Representa o equilíbrio entre a fase emulsionada e a fase aquosa em excesso. Por possuir densidade menor que a da fase aquosa, a emulsão posiciona-se na parte superior à fase aquosa;
- o Winsor III: Existem três fases em equilíbrio, óleo, emulsão e água, na qual o óleo é a fase superior, a emulsão a fase intermediária e a água a fase inferior;
- o Winsor IV: É um sistema em que apenas existe a fase microemulsão, isto é, um sistema visualmente monofásico. (FORMARIZ, 2004).

3 – Objetivos

3.1 – Objetivo Geral

Promover a solubilização da ampicilina utilizando sistemas microemulsionados.

3.2 – Objetivos Específicos

- ◆ Testar a solubilidade utilizando diversos solventes;
- ◆ Escolher o tensoativo, da fase oleosa e fase aquosa;
- ◆ Construir diagramas de microemulsões;
- ◆ Escolher os pontos na região de microemulsão, pela metodologia experimental Rede de Scheffé, a serem utilizados na solubilização;
- ◆ Avaliar a solubilidade com os pontos de microemulsão;
- ◆ Calcular o rendimento de solubilidade.

4 – Material e Métodos

4.1 – Material

4.1.1 – Matérias Primas

- o Ampicilina obtida na Farmácia Básica. Cuité – PB, Brasil;
- o Óleo de Soja (Liza);
- o Óleo de milho (Mazola);
- o Polietilenoglicol 400 (PEG 400) (VETEC);
- o Água Destilada;
- o Álcool Isopropílico;
- o Cicloexano;
- o Clorofórmio;
- o Metanol;
- o Anilina;
- o Diclorometano;
- o Álcool Etílico;
- o Álcool Butílico Secundário;
- o Papel filtro milimetrado.

4.1.2– Equipamentos e Acessórios:

- o Agitador Mecânico Fisaton
- o Papel filme de PVC (RoyalPack);
- o Estantes;
- o Espátula;
- o Centrífuga;
- o Balança analítica
- o pHmetro Phtek modelo PHS-3B;
- o Vidrarias: tubos de ensaio. balões volumétricos, béqueres, erlenmayer, funis, pipeta conta gotas, tubos de ensaio e vidro de relógio);
- o Bomba de pressão à vacuo;
- o Mangueira (1 metro).

4.2– Métodos

4.2.1 – Teste de solubilidade utilizando solventes orgânicos:

Os testes de solubilidade foram feitos utilizando os solventes orgânicos mostrados apresentados no quadro 1. Os testes foram feitos utilizando 0,1 g de ampicilina em 1mL de solvente. Os testes foram realizados a frio e a quente sob agitação quando necessário.

Quadro 1: Testes de solubilidade com solventes orgânicos.

| Solvente | Solubilidade a frio | Solubilidade a quente |
|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Água | Insolúvel sem agitação* | Solúvel |
| Álcool Isopropílico | Insolúvel | Insolúvel |
| Ciclohexano | Insolúvel | Insolúvel |
| Clorofórmio | Insolúvel | Insolúvel |
| Metanol | Parcialmente Solúvel | Solúvel |
| Anilina | Insolúvel | Insolúvel |
| Diclorometano | Parcialmente Solúvel | Solúvel |
| Etanol | Parcialmente Solúvel | Solúvel |
| 2-Butanol | Parcialmente Solúvel | Solúvel |

Fonte: Dados da pesquisa.

4.2.2 – Teste de solubilidade em água

Para a realização desse teste foi utilizada 25 g de ampicilina e solubilizada em 50 mL de água sob agitação manual e em seguida filtrada a vácuo. Essa etapa foi realizada com objetivo de simular a preparação da administração do fármaco pelos pacientes que adquirem o fármaco nas farmácias.

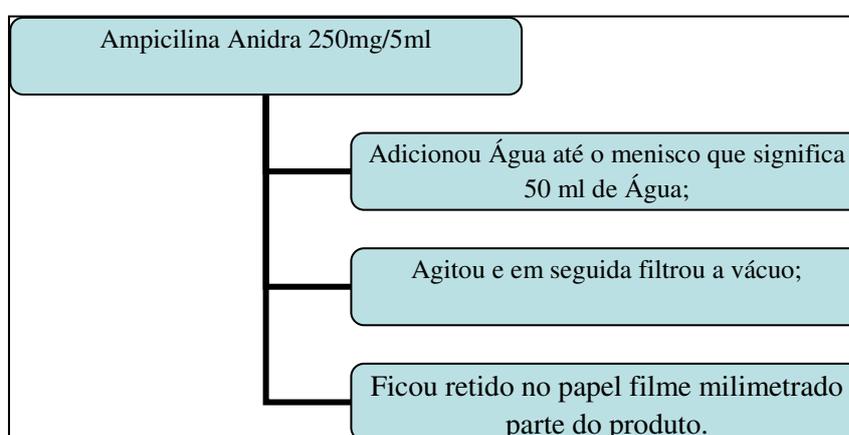


Figura 7: Fluxograma - Teste de solubilidade da ampicilina em água.

4.2.3 – Obtenção do Tensoativo

O tensoativo obtido foi o polietilenoglicol $[H(OCH_2CH_2)_nOH]$ de marca NEON Comercial LTDA.

4.2.4 – Caracterização do Composto Obtido

Como se trata de um tensoativo comercial e todas as especificações encontram-se apresentadas no handbook (LANGE, 1999).

4.2.5 – Obtenções dos Diagramas

Os diagramas pseudoternários são um recurso que se usa na preparação das microemulsões com o objetivo de se obter uma combinação crítica entre os componentes, isto é, utilizado para determinar as regiões de microemulsão para um dado sistema, composto de um tensoativo (TA), uma fase aquosa (FA) e uma fase oleosa (FO), a solubilização máxima da fase dispersa. A figura 6 apresenta de forma esquemática o processo de titulação para obtenção das regiões de Winsor. Onde a região amarela representa a região de Winsor IV, a região cinza representa a região de Winsor I.

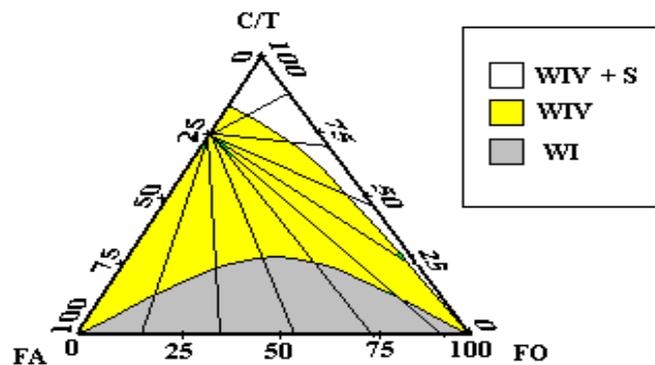


Figura 8: Diagrama pseudoternário

Fonte: LUCENA NETO, 2005.

4.2.6 – Escolha dos pontos no diagrama de microemulsão

As escolhas dos pontos foram feitas na região de microemulsão, conhecida como região de Winsor IV. Que pode ser observada na Figura 7.

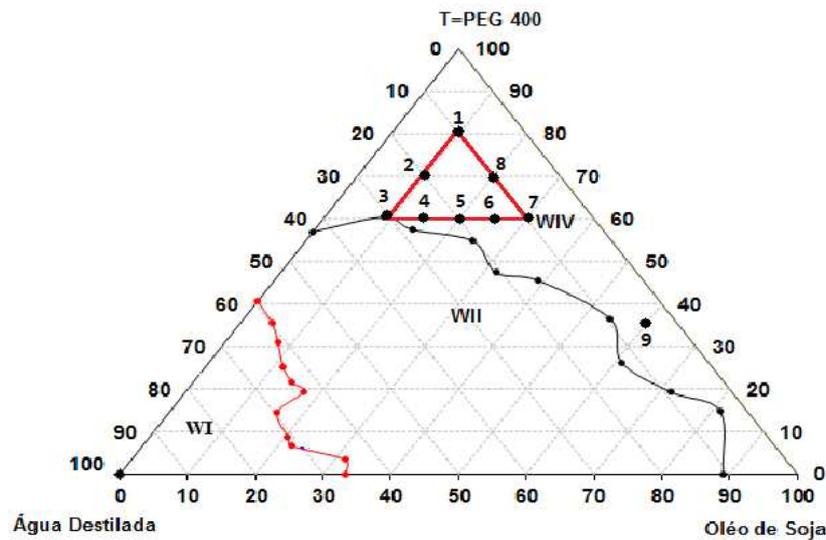


Figura 7: Representação da rede Scheffé.

Fonte: Dados da pesquisa.

A escolha desses pontos foi baseada em uma metodologia experimental, conhecida como rede de Scheffé, baseada na construção de um triângulo equilátero, com a composição dos pontos apresentados na tabela 1.

Tabela 1: Composição dos pontos de microemulsão

| Pontos | Massa de Tenssoativos (g) | Massa de Óleo (g) | Massa de Água (g) |
|--------|---------------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 0,7 | 0,10 | 0,20 |
| 2 | 0,6 | 0,10 | 0,30 |
| 3 | 0,5 | 0,10 | 0,40 |
| 4 | 0,45 | 0,15 | 0,40 |
| 5 | 0,40 | 0,20 | 0,40 |
| 6 | 0,35 | 0,25 | 0,40 |
| 7 | 0,30 | 0,30 | 0,40 |
| 8 | 0,50 | 0,20 | 0,30 |
| 9 | 0,05 | 0,32 | 0,63 |

Fonte: Dados da pesquisa.

Inicialmente a base de cálculo foi realizada para 1g. Para aplicar nos teste de solubilidade da ampicilina essa base cálculo foi aumentada para 10 g (tabela 2).

Tabela 2: Valores obtidos após definição da rede Scheffé.

| Pontos | Massa de Tensoativos (g) | Massa de Fase Oleosa (g) | Massa de Fase Aquosa (g) |
|---------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 7,0042 | 1,0021 | 2,0181 |
| 2 | 6,0152 | 1,0240 | 2,0420 |
| 3 | 5,0228 | 1,0262 | 4,0106 |
| 4 | 4,5285 | 1,5164 | 4,0426 |
| 5 | 4,0156 | 2,015 | 4,0876 |
| 6 | 3,1590 | 2,5050 | 4,0872 |
| 7 | 3,0156 | 3,0100 | 4,0013 |
| 8 | 5,0084 | 2,0034 | 3,0411 |
| 9 | 0,5046 | 3,2033 | 6,3107 |

Fonte: Dados da pesquisa.

4.2.7 – Teste de Solubilidade utilizando sistemas microemulsionados

Para realizar a solubilização do fármaco foram preparados 09 pontos (Tabela 2). Inicialmente foi utilizado 5g de ampicilina para 10 mL de microemulsão sob agitação vigorosa durante 5 minutos. Após esse tempo as amostras foram deixadas em repouso, também por 5 minutos. As amostras foram filtradas a vácuo, uma a uma, em papel de filtro e expostas a secagem para determinação da ampicilina retida no papel de filtro. O cálculo do rendimento foi realizado utilizando a equação abaixo:

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

Eq. 1

Onde:

R% - Cálculo do rendimento em percentual;

MI – massa inicial da ampicilina;

MF – massa final depois de solubilizada pela ME e filtrada.

5 – Resultados e Discussão

5.1 – Testes solubilidade com solventes orgânicos:

Os resultados dos testes de solubilidade para os diversos solventes estão apresentados na Quadro 1.

Quadro 1: Testes de solubilidade com solventes orgânicos.

| Solvente | Solubilidade a frio | Solubilidade a quente |
|---------------------|-------------------------|-----------------------|
| Água | Insolúvel sem agitação* | Solúvel |
| Álcool Isopropílico | Insolúvel | Insolúvel |
| Ciclohexano | Insolúvel | Insolúvel |
| Clorofórmio | Insolúvel | Insolúvel |
| Metanol | Parcialmente Solúvel | Solúvel |
| Anilina | Insolúvel | Insolúvel |
| Diclorometano | Parcialmente Solúvel | Solúvel |
| Etanol | Parcialmente Solúvel | Solúvel |
| 2-Butanol | Parcialmente Solúvel | Solúvel |

Fonte: Dados da pesquisa.

Os resultados apresentados no quadro 1 mostram que a ampicilina apresentou-se pouco solúvel em água, o que era de esperar, quando se observa a estrutura da molécula na Figura 2. A molécula apresenta grupos polares e apolares, dificultando a solubilidade. Observa-se que apenas o grupo OH tem afinidade pela água, por ligações de hidrogênio, e isso não é suficiente para solubilizar a molécula totalmente. Porém quando submetido à aumento de temperatura e a agitação, a mesma apresentou-se parcialmente solúvel. Perfeitamente explicado pelo aumento do produto de solubilidade do fármaco que é aumentado pela temperatura e agitação (energia cinética). Para Álcool Isopropílico, Ciclohexano e Clorofórmio a ampicilina apresentou-se totalmente insolúvel. Fato explicado pela diferença de polaridade das substâncias envolvidas, e também por efeitos, como impedimento estérico entre os grupos volumosos das moléculas. No caso do Metanol, Diclorometano, Etanol e 2-Butanol a ampicilina é parcialmente solúvel a frio e solúvel a quente. O fato de esses solventes solubilizarem parcialmente o fármaco a frio, se deve a semelhança de polaridade da molécula, com o grupo hidroxila livre para formar ligações intermoleculares de hidrogênio. De acordo com a regra de solubilidade, “Semelhante dissolve

semelhante”. E quando aquecido, também a solubilidade é aumentada pela ajuda do produto de solubilidade.

5.2 – Testes de solubilidade em água

Os testes de solubilidade com a água mostrou que após a filtração e pesagem do material a amostra ficou retida, cerca de 40% da ampicilina ficou retida. Esse teste reforçou ainda mais a necessidade de um estudo alternativo na solubilidade de fármacos. O que se observa ainda é que no dia a dia existem pessoas que não tem acesso às informações necessárias, e acabam administrando os fármacos de forma totalmente equivocada.

5.3 - Caracterização do princípio ativo:

A caracterização do princípio ativo está apresentada no Quadro 2. As características físicas, solubilidade, constantes físico químicas e o pH. Os testes foram feitos usando como padrão as normas da ANVISA.

Quadro 2: Caracterização do princípio ativo.

| Parâmetros | Ampicilina | Ampicilina Teste |
|------------------------------------|---|----------------------------|
| Características físicas | Pó cristalino branco a levemente amarelado. | Comprovado. |
| Solubilidade | Pouco solúvel em água e metanol. | Comprovado em laboratório. |
| Constantes Físicos químicas | Faixa de fusão: 199 °C a 202 °C. | Aproximadamente 200°C. |
| Ph | pH entre 3,5 a 6,0. | pH de 4,3 ~ 4,4. |

Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com os dados da Quadro 2 a ampicilina se apresenta na forma de pó cristalino branco a levemente amarelado, apresentando pouca solubilidade em água e metanol, apresentando ainda uma faixa de fusão entre 199°C a 202°C e um pH entre 3,5 e 6,0. Esses resultados foram confirmados comparando com dados publicados na FARMACOPÉIA BRASILEIRA (2012).

5.4 – O diagrama de microemulsão obtido

Para obtenção do diagrama de microemulsão, foram utilizados os dados constantes na Tabela 3, usando os seguintes constituintes:

- ◆ Fase aquosa: Água;
- ◆ Fase oleosa: Óleo de Soja;

♣ Tensoativo: Propilenoglicol (PEG 400).

Tabela 3: Inserção de dados pré-estatísticos.

| Ptos | m Cot | m Tens | m óleo | mtub+px | m total |
|------|--------|--------|--------|---------|---------|
| 100 | 0,0000 | 1,0000 | 0,0000 | 9,5000 | 10,5000 |
| 90 | 0,0000 | 0,9028 | 0,1193 | 9,2718 | 10,2982 |
| 80 | 0,0000 | 0,8236 | 0,2065 | 9,3810 | 10,4114 |
| 70 | 0,0000 | 0,7102 | 0,3199 | 9,4358 | 10,4680 |
| 60 | 0,0000 | 0,6201 | 0,4170 | 12,3120 | 13,3750 |
| 50 | 0,0000 | 0,5879 | 0,5038 | 9,4154 | 10,5071 |
| 40 | 0,0000 | 0,4068 | 0,6038 | 9,5887 | 10,5993 |
| 30 | 0,0000 | 0,3173 | 0,7379 | 12,2637 | 13,2980 |
| 20 | 0,0000 | 0,2151 | 0,8036 | 9,4130 | 10,4427 |
| 10 | 0,0000 | 0,1674 | 0,9162 | 6,6552 | 7,7721 |
| 0 | 0,0000 | 0,0000 | 1,0000 | 10,0000 | 11,0000 |

Massa de cotenosoativo (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).

Fonte: Dados do autor.

Os dados na Tabela 5 geraram o seguinte diagrama com as regiões de Winsor (Figura 10).

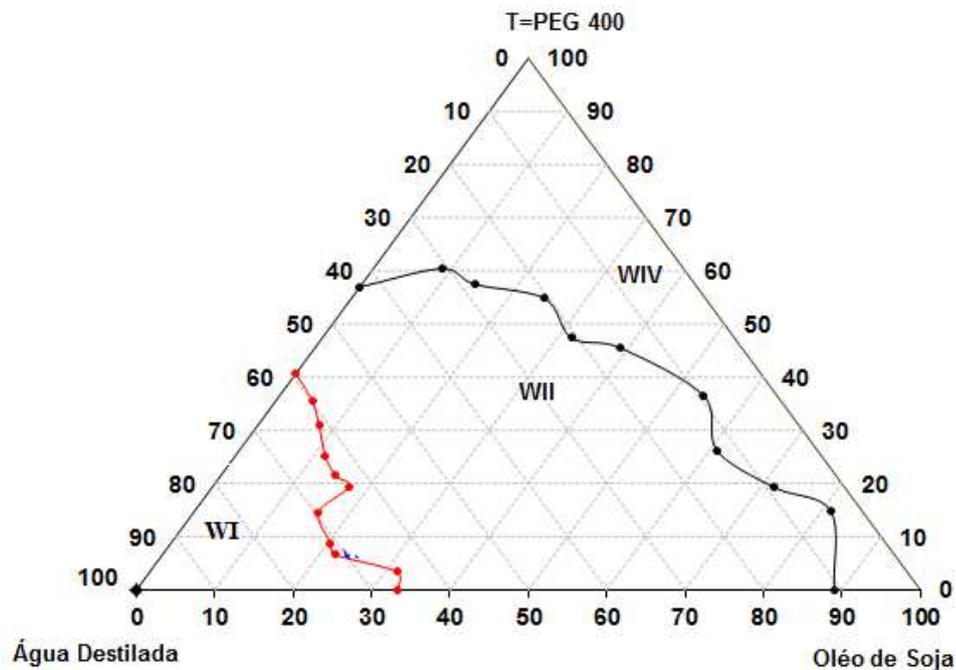


Figura 10: Diagrama pseudoternário obtido no estudo.

A região escolhida, como descrita na metodologia deste trabalho, foi à região de Winsor WIV, por ser uma região monofásica e passível a ser utilizada como um solvente alternativo. Trata-se de uma região rica em micelas que favorecem a redução da tensão

interfacial dos líquidos a valores próximos de zero. Esses sistemas quando utilizados como solventes são capazes de solubilizar líquidos de polaridades diferentes.

5.5 – Resultados da incorporação da ampicilina na microemulsão

A Tabela 4 mostra os resultados de solubilidade quando se utilizou os pontos de microemulsão.

Tabela 6: Massa de ampicilina retida no papel filtro.

| ME | Massa de ampicilina | Ampicilina retida | Porcentagem de ampicilina retida |
|----|---------------------|-------------------|----------------------------------|
| 1 | 5g | 4,1448g | 97,42% |
| 2 | 5g | 4,2074g | 99,61% |
| 3 | 5g | 1,3854g | 27,96% |
| 4 | 5g | 0,9823g | 15,83% |
| 5 | 5g | 0,9957g | 16,80% |
| 6 | 5g | 1,8666g | 33,85% |
| 7 | 5g | 1,4821g | 27,76% |
| 8 | 5g | 1,8644g | 39,17% |
| 9 | 5g | 1,5659g | 26,66% |

Fonte: Dados da pesquisa.

Os dados apresentados na Tabela 4 mostram os resultados obtidos nos sistemas microemulsionados para os nove pontos. De acordo com a tabela 6 os melhores resultados de solubilidade, ou seja, menor quantidade de retenção da ampicilina foram os pontos 3, 4, 5 e 7. Observa-se que nesses pontos a quantidade de água (fase água) é constante e quando associada ao tensoativo e fase óleo, favorece a formação de micelas diretas e conseqüentemente uma melhor solubilização do fármaco. O mesmo ocorrendo com o ponto 9. O que se observa ainda, é que o aumento considerável de tensoativo, nos pontos 1 e 2, desfavorecem a solubilização do fármaco, possivelmente explicado pela forma como os tensoativos se organizam em altas concentrações, que são formas lamelares, desfavorecendo a solubilização do fármaco.

6 – Conclusão

O presente trabalho é um estudo de grande relevância para as inovações da indústria farmacêutica. No estudo podemos concluir que:

- ◆ A ampicilina teste obteve aprovação nos parâmetros físicos, de solubilidade, constantes físico químicas e pH quando comparada com a monografia relatada na ANVISA;
- ◆ A ampicilina nos testes de solubilidade em solventes orgânicos mostrou-se pouco solúvel em água e metanol e insolúvel ou pouco solúvel nos demais solvente, como já era esperado;
- ◆ No teste de solubilidade em água, a ampicilina mostrou-se pouco solúvel, apresentando uma solubilidade de 60%; como apresentado na literatura;
- ◆ A construção do diagrama pseudoternário, possibilitou a escolha da melhor faixa de obtenção de microemulsão;
- ◆ No estudo de solubilização de ampicilina em sistemas microemulsionados, foi possível obter resultados ótimos, pois a forma farmacêutica obtida apresentou uma solubilização de aproximadamente 85 %;
- ◆ Mesmo após o repouso a ME não se desfez apresentando a característica de transparência.

Para melhores resultados ainda serão avaliados outros tensoativos como o objetivo de aumentar mais um pouco essa solubilidade. Com a formulação que está pronta serão feitos testes de estabilidade acelerada e eficácia microbiológica da microemulsão de ampicilina.

Referências

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.

ATTWOOD, D.; ELWORTHY, P. H.; KAYNE, S.B. Membrane osmometry of solubilized systems. **The journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 23, p. 496-503, 2000.

AZEVEDO, M.G.B.; **Estudo da solubilização do cetoconazol por microemulsão para incorporação em xampu**. 2012. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2012.

BAKER RC, FLORENCE AT, TADROS TF, WOOD RM. Investigations into the Formation and Characterization of Microemulsions.1. Phase-Diagrams of the Ternary-System Water Sodium Alkyl Benzene Sulfonate Hexanol and the Quaternary System Water Xylene Sodium Alkyl Benzene Sulfonate Hexanol. **Journal of Colloid Interface Science**. Vol. 100, p. 311-331, 1984.

Biomedicina Padrão. Disponível em <http://www.biomedicinapadrao.com.br/2012/02/staphylococcus-aureus-resistente.html>.> Acessado em; 27 de setembro de 2014.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário terapêutico nacional**. 2.ed. p. 224. Brasília: ANVISA, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, **Tecnologia e Insumos Estratégicos**. **Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**. Formulário Terapêutico Nacional 2010: Rename 2010. 2a. edição. p. 1135. Brasília: Ministério da Saúde 2010.

CONSTANTINIDES P.P.; YIV S. H.; Particle-Size Determination of Phase-Inverted Water-in-Oil Microemulsion under Different Dilution and Storage-Conditions. **International Journal Pharmaceutics**. p. 225-234. Março, 1995.

CUNHA JÚNIOR, A.S.; FIALHO, S.L.; CARNEIRO, L.B.; ORÉFICE, F. Microemulsões como veículo de drogas para administração ocular tópica. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**. Vol. 66, p. 385-91, 2003.

DAMASCENO, B.P.G.L.; SILVA, J.A.; OLIVEIRA, E.E.; SILVEIRA, W.L.L.; ARAÚJO, I.B.; OLIVEIRA, A.G.; EGITO, E.S.T. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Revista de Ciência Farmacêutica Básica Aplicada**. Vol. 2, p. 9-18, 2011.

DAMASCENO, B.P.G.L.; **Sistema microemulsionado como carreador lipídico para fármacos insolúveis**. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde). Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2010.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios Físico-Químicos em Farmácia**, 3. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003.

FORMARIZ, T.P. **Incorporação da doxorrubicina em microemulsões estabilizadas por fosfatidilcolina de soja e estudo da atividade antiproliferativa “in vitro” através de cultura de células**. 199p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Estadual Paulista. Araraquara, 2004.

FORMARIZ, T.P.; URBAN, M.C.C.; SILVA JR., A.A.; GREMIÃO, M.P.D.; OLIVEIRA, A.G. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. Vol.41, nº.3, p.301-313, 2005.

FURNISS, B. S.; HANNAFORD, A. J.; VOGEL, S.. **Handbook of practical organic chemistry**. 5^a ed., London: Ed Loman, 1989.

GOLAN, David et al. **Principios da farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GOODMAN & GILMAN. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill interamericana, S.A. DE C.V, p. 1103-1117, 2006.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T.; Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes, **Química Nova**, São Paulo, vol.33, n.3, 2010.

Kawakami K, Yoshikawa T, Moroto Y, Kanaoka E, Takahashi K, Nishihara Y, Masuda K. **Microemulsion formulation for enhanced absorption of poorly soluble drugs – I**. Prescription dising. J Controlled Release. 2020^a May 17;81(1-2): 64-74.

LANGE, K. R. Surfactants – **Lange's handbook of chemistry**. Munich: Hanser Publishers, ed. 5, 1999.

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.

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.

MITTAL, K.L.. **Solution Chemistry of Surfactants** , New York; Plenum Press, Vol. 1, ed.1, 1979.

MOURA, M. C. P. A. **Otimização do processo de recuperação do cromo de efluentes de curtumes por microemulsões no extrator Morris**. 1997. Dissertação (Mestrado) – Centro de Tecnologia, Departamento de Engenharia Química, Programa de Pós Graduação em Engenharia Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON G. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elseveier, p 622 - 637, 2011.

SILVA JA, SANTANA DP, BEDOR DGC, BORBA VFC, LIRA AAM, EGITO EST. Estudo de liberação e permeação *in vitro* do diclofenaco de dietilamônio em microemulsão *gel-like*., **Química Nova**. Vol. 32. p 32, 2010.

SILVA, PENILDO. **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara 2002.

TENJARLA, S. Microemulsions: An over view and pharmaceutical applications. **Critical Reviews in Therapeutic Drug**. Vol. 16, p. 461-521, 1999.

VOGEL, A.L.. **Análise Orgânica Qualitativa**. Trad. Carlos A. C. V. 3^a ed., Rio de Janeiro: Livro técnico S. A., 1972.