

Mtra. María Elena Contreras Garfias
 Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
 PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre :	
Matrícula :	Licenciatura :
Domicilio :	
Teléfono :	Celular :
Correo Electrónico :	CURP :

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto :							
Lugar donde se realizó el Servicio Social :							
Dependencia :							
Entidad Federativa :							
Municipio :	Localidad :						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: _____ Tipo: _____

Orientación: _____

FIRMAS

Asesor Interno
 Nombre, firma y No. Económico

Asesor Externo
 Nombre, firma y No. Económico

Alumno
 Nombre, firma

Dra. Verónica Barón Flores
 Vo. Bo. de la Comisión
 Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Ciudad de México a 11 de octubre de 2021.

ASUNTO: *Notificación de término
de proyecto de servicio social*

Dr. Juan Esteban Barranco Florido
Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos
PRESENTE:

Por este medio informo de la terminación del proyecto específico de Servicio Social:
*“Sistemas de liberación de fármacos autoemulsionables. Aspectos fisicoquímicos de la
formulación y métodos de caracterización”*, que realizó la alumna: Diana Vanessa Mendoza
Varela, matrícula 2162031041, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación
Controlada de la UAM-Xochimilco, durante el periodo comprendido del 07 de abril de 2021 al
07 de octubre de 2021, cumpliendo un total de 480 horas.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

Dr. Jorge Esteban Miranda Calderón
ASESOR, No Eco. 38889

Ccp: Responsable del Servicio Social del D.S.B.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHILILCO

NOMBRE DEL PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL

Sistemas de liberación de fármacos autoemulsionables. Aspectos fisicoquímicos de la formulación y métodos de caracterización.

SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY. PHYSICOCHEMICAL ASPECTS OF FORMULATION AND CHARACTERIZATION METHODS.

DATOS GENERALES

NOMBRE DEL ALUMNO

MATRICULA

MENDOZA VARELA DIANA VANESSA

2162031041

NOMBRE DEL ASESOR

NÚMERO ECONÓMICO

MIRANDA CALDERÓN JORGE ESTEBAN

38889

LUGAR Y PERIODO DE REALIZACIÓN

LABORATORIO DE FARMACIA MOLECULAR Y LIBERACIÓN CONTROLADA EN MODALIDAD REMOTA A DISTANCIA / 07-APR-2021 – 07-OCT-2021

UNIDAD

XOCHIMILCO

DIVISIÓN

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD (CBS)

LICENCIATURA

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

ÍNDICE

OBJETIVO GENERAL	3
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
JUSTIFICACIÓN	4
METODOLOGÍA	5
ACTIVIDADES REALIZADAS	5
RESULTADOS E INFORME DE SERVICIO SOCIAL	6
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
Estrategias de solubilidad de fármacos poco solubles en agua (FPSA).....	8
SEDDS	10
Parámetros fisicoquímicos de los fármacos y su relación con la solubilización	13
Componentes de los SEDDS	19
Tensioactivos.....	21
Cosolventes	28
Componente hidrofóbico	32
VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA UTILIZACIÓN DE LOS SEDDS	36
Formas de dosificación de los SEDDS	36
DIAGRAMA DE FASE TERNARIO.....	39
Construcción del diagrama de Fase Ternario	39
PROCESO DE AUTOEMULSIFICACIÓN	43
Aspectos termodinámicos.....	43
Aspectos físicos de caracterización de la autoemulsificación en los SEDDS.....	44
Evaluación visual de la autoemulsificación	45
Microscopía electrónica de barrido	46
Tamaño de la gota.....	46
Índice de polidispersión	47
Potencial z	47
CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE LOS SEDDS, SMEDDS Y SNEDDS	48
MECANISMO <i>In vivo</i> DE DIGESTIÓN DE LOS SISTEMAS AUTOEMULSIONANTES 49	

Evaluación in vitro	50
Modelo de digestión de lípidos	51
Modelo de lipólisis intestinal.....	51
Modelo gástrico dinámico.....	52
APLICACIONES DE LOS SEDDS.....	53
AVANCES EN LOS SEDDS.....	54
CONCLUSIÓN	56
REFERENCIAS.....	57

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un trabajo monográfico de actualización sobre los SEDDS mediante la consulta de información en bases de datos científicas, que permita la identificación de los principales aspectos fisicoquímicos a considerar en la etapa de diseño, así como de los métodos de caracterización.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recopilar información general y específica de los SEDDS en las diferentes bases de datos.
- Caracterizar los componentes de los SEDDS para fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos en base a sus propiedades fisicoquímicas.
- Comparar diferentes medicamentos formulados convencionalmente contra los formulados en base a los SEDDS.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una gran cantidad de investigaciones sobre los avances tecnológicos realizadas durante los últimos años con respecto a los sistemas autoemulsificantes (SEDDS) que sirven para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua. A pesar de que se cuenta con un vasto repertorio, la comprensión de dicho tema resulta complejo, esto es debido a que dicha información se encuentra dispersa en diferentes bases de datos y fechas de publicación; esto trae a colación que el tema no esté delimitado para el entendimiento de universitarios con conocimientos previos con fines de practicidad.

JUSTIFICACIÓN

La vía de administración oral de medicamentos es una de las más utilizadas, por su comodidad y seguridad. Sin embargo, la administración de fármacos lipofílicos presenta un obstáculo importante debido a su baja solubilidad en el lumen del tracto gastrointestinal (TGI) por lo tanto, se han desarrollado formulaciones basados en lípidos (LBF, por sus siglas en inglés) (Boyd *et al.*, 2019) como estrategias para suministrarlos, por ejemplo, uno de ellos es el empleo de los Sistemas Autoemulsificantes de Liberación de Fármacos (SEDDS, por sus siglas en inglés), cuyo objetivo es aumentar la solubilidad y la biodisponibilidad de dichos fármacos. Los SEDDS están conformados por emulsiones finas de mezclas isotrópicas de aceites naturales o sintéticos en agua, más el uso tensioactivos o cosolventes con el principio activo poco soluble en agua, capaces de emulsionar establemente en micro y nano utilizando la motilidad del estómago y el intestino para la autoemulsificación.

Actualmente los SEDDS son una de las bases de lípidos más estudiados y considerados como técnicas innovadoras en el campo no invasivo de la administración de fármacos lipofílicos para el mejoramiento de la solubilidad y resistencia gástrica de clase II y IV (conforme a la clasificación biofarmacéutica), por ende, se realizará una búsqueda actualizada del tema, que servirá de apoyo a la comunidad científica para precisar su entendimiento y así aprovechar eficazmente el potencial terapéutico de los fármacos poco solubles en agua en beneficio a la humanidad.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de información relacionada con los SEDDS en diversas fuentes bibliográficas. Para la recopilación de información se utilizaron palabras clave, dichos términos son: sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables (self-emulsifying drug delivery systems), auxiliares de formulación lipídicos (lipid excipients) autoemulsionables (self-emulsifying), avances tecnológicos (technological advances) sistemas lipídicos (lipid systems), biodisponibilidad (bioavailability), solubilización (solubilization), fármacos lipófilos (lipophilic drugs), excipientes (excipients), tensioactivo (surfantant), cosolvente (cosolvent), caracterización (characterization), desarrollo (development), y mecanismo SEDDS (SEDDS mechanism). La búsqueda se realizó en artículos con una antigüedad no mayor a 20 años en base de datos tales como BiDi UAM, ScienceDirect, Scielo, Redalyc, y Pubmed.

ACTIVIDADES REALIZADAS

- Recabar información bibliográfica de los sistemas autoemulsionables en bases de datos por orden de importancia del portal de bidi.uam.mx.
- Especificar y categorizar los componentes de los SEDDS.
- Analizar y comparar diferentes medicamentos formulados convencionalmente vs los formulados en base a los SEDDS.
- Analizar de los aspectos de calidad desde el diseño en la formulación de SEDDS.
- Ordenar la información compilada y generar un artículo de revisión.
- Análisis y conclusiones del artículo de revisión.
- Elaboración del informe del servicio social.

RESULTADOS E INFORME DE SERVICIO SOCIAL

SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS AUTOEMULSIONABLES. ASPECTOS FÍSICOQUÍMICOS DE LA FORMULACIÓN Y MÉTODOS DE CARACTERIZACIÓN.

SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY. PHYSICOCHEMICAL ASPECTS OF FORMULATION AND CHARACTERIZATION METHODS.

RESUMEN

Las formulaciones farmacéuticas orales han sido los medicamentos más utilizados a lo largo del tiempo. La vía de administración oral presenta la ventaja de ser una ruta cómoda y no invasiva para la aplicación de los medicamentos. No obstante, uno de los inconvenientes que se pueden presentar es la dificultad de formular fármacos con baja solubilidad acuosa los cuales representan desde el 40 % hasta 70% de los fármacos empleados. Esta característica de los Fármacos Poco Solubles en Agua (FPSA) tipo II y IV de acuerdo con la clasificación biofarmacéutica, provocan una mala disolución y por consiguiente una inadecuada absorción, de forma que, se han desarrollado nuevas estrategias de formulación con la finalidad de superar este tipo de dificultades asociados a fármacos lipofílicos. El empleo de Sistemas Autoemulsificantes de Liberación de Fármacos (SEDDS, por sus siglas en inglés) han permitido mejorar la solubilidad oral de los FPSA en una absorción específica en el tracto gastro intestinal (TGI) en comparación con el fármaco puro o una forma farmacéutica convencional. Los SEDDS están conformados por el fármaco, tensioactivos, cotensioactivos y un componente hidrofóbico y son capaces de autoemulsionarse utilizando la motilidad del TGI (este proceso dependerá siempre y cuando exista un cambio en la energía requerida para aumentar el área de superficie). Para la formulación de estos sistemas, se debe considerar los parámetros de solubilidad y permeabilidad del principio activo, por lo que, el sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) es de utilidad para identificar a los fármacos que presentan problemas con estos parámetros (II y IV) para así poderlos incluir en una formulación apta para ellos.

La presente revisión ofrece una descripción actualizada de los avances en SEDDS con respecto a su composición, formulación, así como diversas aplicaciones con el objetivo de pretenden ayudar a los investigadores o alumnos del área farmacéutica a esclarecer los principios y conceptos básicos para desarrollar un SEDDS a través de la literatura consultada.

ABSTRACT

Oral pharmaceutical formulations have been the most widely used drugs over time. The oral route of administration has the advantage of being a convenient and non-invasive route for the application of drugs. However, one of the disadvantages that may arise is the difficulty of formulating drugs with low aqueous solubility, which represent from 40% to 70% of the drugs used. This characteristic of the Poorly Water-Soluble Drugs (FPSA) type II and IV according to the biopharmaceutical classification, cause poor dissolution and consequently inadequate absorption, so that new formulation strategies have been developed to overcome this type of difficulties associated with lipophilic drugs. The use of Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) has allowed improving the oral solubility of FPSAs in a specific absorption in the gastrointestinal tract (GIT) compared to the pure drug or a conventional dosage form. SEDDS are comprised of the drug, surfactants, co-surfactants and a hydrophobic component and are capable of self-emulsifying using the motility of the GIT (this process will depend on a change in the energy required to increase the surface area). For the formulation of these systems, the solubility and permeability parameters of the active ingredient must be considered, therefore, the biopharmaceutical classification system (BCS) is useful to identify drugs that present problems with these parameters (II and IV) to include them in a formulation suitable for them.

The present review offers an updated description of the advances in SEDDS with respect to their composition, formulation, as well as diverse applications with the objective of helping researchers or students in the pharmaceutical area to clarify the basic principles and concepts to develop a SEDDS through the literature consulted.

INTRODUCCIÓN

La vía de administración oral de medicamentos permanece como la ruta principal en comparación con las demás, esto se debe a sus múltiples cualidades como indolora, cómoda, fácil y segura (Thakral et al., 2021). Los medicamentos administrados por esta vía de administración liberan el activo, el cual se disuelve en el líquido Gastrointestinal (GI) antes de su absorción en la circulación sanguínea (Arredondo, Recamán, Suarez-Herrera, & Cuadra, 2021) para realizar el efecto terapéutico deseado (Falavigna, Brurok, Klitgaard, & Flaten, 2021). No obstante, en los últimos años se ha reportado que aproximadamente el 70% de los medicamentos comercializados o en etapa de desarrollo contienen fármacos con una solubilidad acuosa débil, desde poco hasta completamente insolubles en agua (Buyukozturk, Benneyan, & Carrier, 2010; Dokania & Joshi, 2015; Thakral et al., 2021), dando como resultado una inadecuada absorción y una baja biodisponibilidad si no son formuladas adecuadamente (Arredondo et al., 2021).

Estrategias de solubilidad de fármacos poco solubles en agua (FPSA)

Los estudios de solubilidad de los fármacos son una etapa muy importante para el desarrollo de productos farmacéuticos. Así mismo, son esenciales en procesos de cristalización, purificación, cuantificación y análisis de calidad del producto final. En la literatura se describe el modelo matemático propuesto por Yalkowsky y Roseman (Y-R) en el 2001, para estimar la solubilidad de diferentes sustancias de interés farmacéutico y por lo tanto, establecieron un vínculo entre el estado sólido y la lipofilidad del compuesto y así como la solubilidad acuosa resultante (Delgado, 2017). Los FPSA que poseen una red cristalina fuerte poseen una capacidad limitada para disociarse de la forma sólida (Boyd et al., 2019), por consiguiente, una forma de mejorar la permeabilidad es realizando modificaciones químicas para cambiar sus propiedades a través de varias estrategias (Pawar et al., 2012; Tengshe, Karande, & M, 2020) para optimizar la biodisponibilidad oral, una de ellas es el diseño de moléculas por ejemplo una de ellas utiliza la formación intramolecular de enlaces de hidrógeno (con el objetivo de presentar los donantes y aceptores a la fase acuosa del intestino delgado provocando el aumento en la solubilidad acuosa con la ayuda de sales e inhibidores de precipitación como lo es la aplicación de

soluciones sobresaturadas); uso de tecnologías para la reducción del tamaño de partículas o bien la preparación del fármaco en forma amorfa (para incrementar la velocidad de disolución); la síntesis de profármacos (que bloquean los grupos polares incrementando la lipofilicidad de la molécula y la difusión pasiva transcelular); en cambio la utilización de micelas tensioactivas se hallan con reiteración en formulaciones a base de lípidos (FBL) contribuyendo a la mejora de la solubilidad del fármaco en sistemas portadores incluso posterior de la aplicación (por ejemplo se ha documentado que la capacidad de solubilización del fármaco puede ser directamente proporcional con la longitud de cadena de los tensioactivos) (Boyd et al., 2019).

Las FBL en un sistema portador de lípidos compuesto por fármacos disueltos de dos o más excipientes, aceites (glicéridos), tensioactivos y cotensioactivos (Poonia, Kharb, Lather, & Pandita, 2016; Tengshe et al., 2020), que se incluyen en soluciones, emulsiones, suspensiones hasta en Sistemas Autoemulsificantes de Liberación de Fármacos (SEDDS por sus siglas en inglés) (Han et al., 2009), han mejorado la absorción a través de diversos mecanismos auxiliares como la solubilización del fármaco, el aumento en la permeabilidad de la membrana gastrointestinal, la difusión del transporte linfático del fármaco al torrente sanguíneo, entre otros; de la misma manera las cualidades de los FBL se basan en brindar una adaptabilidad tanto en la dosificación como en la fabricación (Pawar et al., 2012) siendo así de especial interés en el desarrollo de nuevas formulaciones.

Las FBL consideran su diseño con base a la Clasificación de Formulación de Lípidos (CFL) establecida por Pouton y Porter en el 2000; la cual se divide en cuatro clasificaciones y se encuentran relacionadas en función a las proporciones relativas de los lípidos, cosolventes y tensioactivos; particularmente las clases II y III (subclase A y B) se caracterizan por constituir a los SEDDS (formadores de nano y microemulsiones respectivamente), por lo tanto, sus propiedades dependen de la proporcionalidad de sus excipientes lipofílicos. En la clase II de la CFL, el uso de mezclas isotrópicas de lípidos (triglicéridos, di y monoglicéridos) tienen una concentración del 40-80% y la clase IIIA constituyen una mayor cantidad de lípidos (40-80%) en comparación con las formulaciones tipo IIIB (<20%). Por consiguiente, el uso de tensioactivos diferirá en cada

clase; para la clase II deberá ser insoluble en agua a una concentración del 20-60% con un valor inferior a 12 de HLB, y finalmente la clase III deberá ser acuoso, pero con una proporción del 20-50%, en donde la IIIA tendrá una variación menor (-10%) que el IIIB. En el caso del uso de los codisolventes hidrófilos (únicamente para la clase III) la concentración se aplicara de la misma manera que los tensioactivos para esta clase IIIA y IIIB (Pouton & Porter, 2008).

El rendimiento general de las FBL se fundamenta en la elección adecuada de vehículos y el diseño de la formulación, otros aspectos importantes a considerar son la información de las propiedades fisicoquímicas y la actividad termodinámica de dichas sustancias, así como la fisiología gastrointestinal para prevenir la precipitación del fármaco después de la dispersión en el TGI y finalmente las fases coloidales tras la digestión (Vithani, Jannin, Pouton, & Boyd, 2019).

SEDDS

Los Sistemas Autoemulsificantes de Liberación de Fármacos se definen como mezclas homogéneas e isotrópicas, conformadas por un componente oleoso (parte hidrófoba) (aceites naturales o sintéticos), tensioactivos y cotensioactivos (parte hidrofílica) y un Principio Activo (PA) (Shahzadi, Dizdarević, Efiana, Matuszczak, & Bernkop-Schnürch, 2018) (en la figura 2 se muestra una representación de estos sistemas), capaces de formar espontáneamente emulsiones de aceite en agua (O/W) con una agitación suave o la motilidad digestiva posteriormente de la dilución con fluidos gastrointestinales (GI) (Čerpnjak, Zvonar, Vrečer, & Gašperlin, 2015; Dokania & Joshi, 2015; Nazir, Asim, Dizdarević, & Bernkop-Schnürch, 2019), cuya objetivo es la solubilización del PA lipofílico (sólido o líquido) para reducir la tensión superficial formando una monocapa entre el aceite y la parte hidrofílica y un componente cotensioactivo que aumenta la fluidez interfacial (Chatterjee, Hamed Almurisi, Ahmed Mahdi Dukhan, Mandal, & Sengupta, 2016; Sheth & Mistry, 2011)

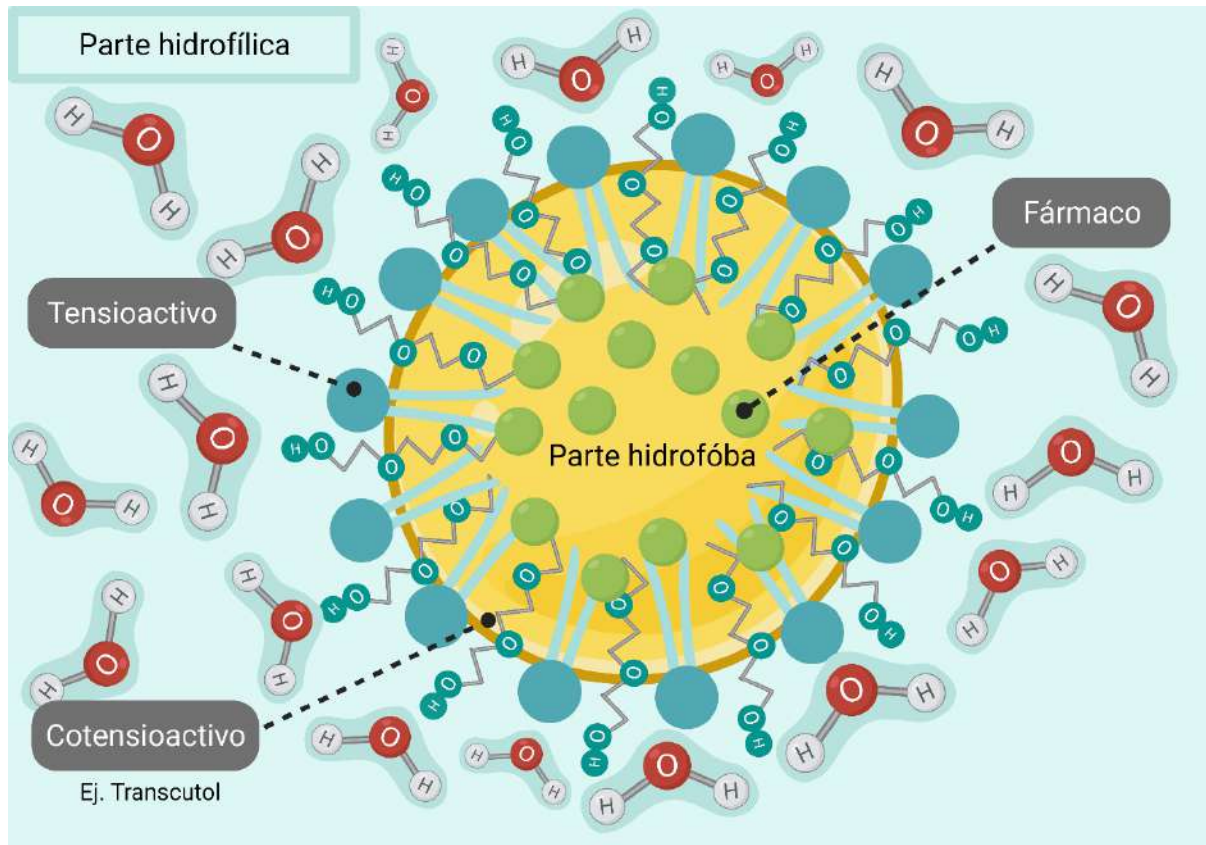


Figura 2. Representación esquemática de los componentes que integran la formación de los SEDDS. Modificado y creado con BioRender.com de (Chatterjee et al., 2016).

La implementación de estos sistemas abarcan una limitada fracción de los medicamentos actualmente disponibles en el mercado debido a la ausencia de ensayos clínicos *in vivo* (Han et al., 2009) y al desarrollo de nuevos excipientes. Sin embargo, el progreso de estos excipientes pueden proporcionar una liberación sostenida de fármacos y por ende se implementaría una mejora en la calidad de vida de las personas que consumen los medicamentos (Okada, Todo, Itakura, Hijikuro, & Sugibayashi, 2021) en conformación con los FPSA para una disminución en la frecuencia de los síntomas de la enfermedad.

Los SEDDS se diferencian principalmente por su tamaño: micro (SMEDDS) y nanoautoemulsiones (SNEDDS), además de su polidispersidad de las gotas que va de >0.05 y >0.1 , respectivamente (Figura 1) (Dokania & Joshi, 2015; Mahmood & Bernkop-Schnürch, 2019; Vithani et al., 2019). Son considerados una plataforma en desarrollo

para la liberación de fármacos con una permeabilidad alta/baja y una solubilidad acuosa baja (Bernkop-Schnürch & Jalil, 2018), por ende, pertenecen a las clases II y IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) (Holm, 2019).

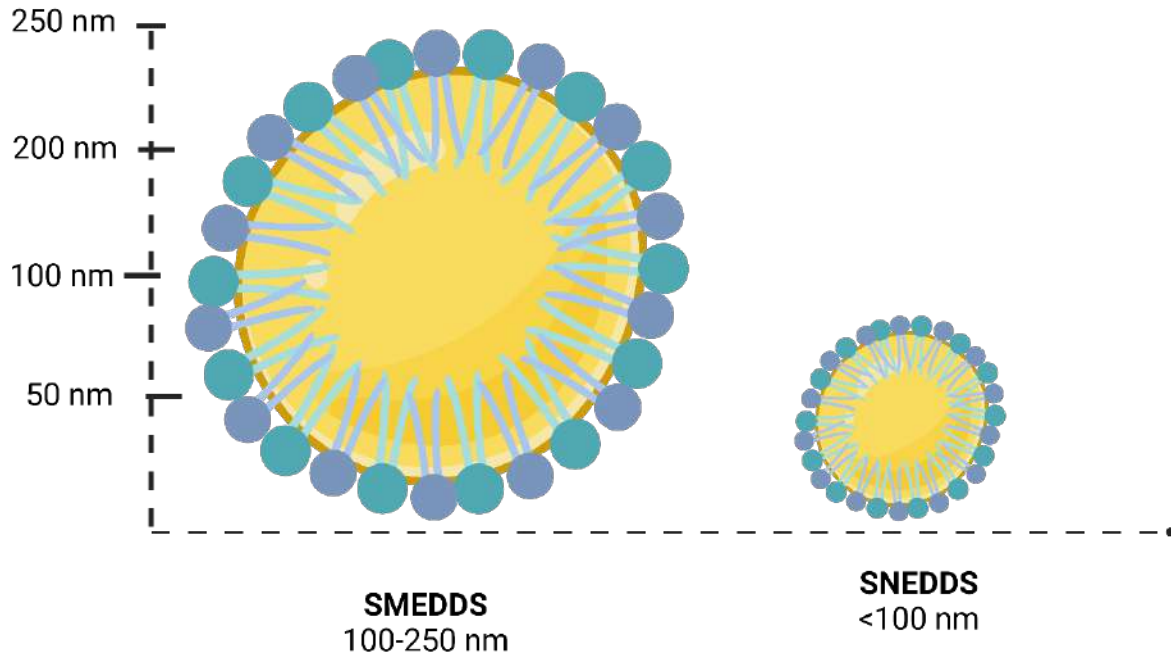


Figura 1. Representación esquemática de la diferencia en tamaño entre un SMEDDS y un SNEDDS. Modificado y creado con BioRender.com de (van Staden, du Plessis, & Viljoen, 2020).

La liberación de los SEDDS se realiza a través de la formación de emulsiones *in vivo* del surfactante-aceite (cinéticamente estable) o bien una microemulsión del aceite-agua (O/W) [termodinámicamente estable] en las mucosas diana (intestinal, ocular e intraoral), para el caso de la mucosa intestinal las mezclas de excipientes tienen la finalidad de mantener la dispersión de la fase oleosa después de la exposición de los fluidos gástricos, para proceder a la formación espontánea de la autoemulsificación a través de los movimientos peristálticos de la zona que proporcionan la agitación necesaria (Bernkop-Schnürch & Jalil, 2018).

Parámetros fisicoquímicos de los fármacos y su relación con la solubilización

La relación cuantitativa entre la estructura-actividad de los fármacos es un método primordial para el diseño de nuevas moléculas con actividad farmacológica. Esta relación describe la correlación entre la actividad biológica de un compuesto con su estructura química y así diferenciarlas a través de parámetros fisicoquímicos como: volumen molecular; lipofilicidad; pH, entre otros (Nycz–Empel, Bober, Wyszomirski, Kisiel, & Zięba, 2019).

En la solubilización de fármacos, el volumen molecular se debe tomar en consideración durante el diseño de fármacos. El volumen molecular de un fármaco está asociado con el Peso Molecular (PM), a medida que se incrementa, se verá afectado el tamaño de la cavidad que debe formarse el disolvente para solubilizar la molécula (Di & Kerns, 2016). Por otra parte, la existencia de un sistema aprobado por la FDA que ha sido ampliamente utilizado para la identificación de nuevas moléculas terapéuticas es el Cribado de Alto Rendimiento y con base a los parámetros establecidos por Lipinski y colaboradores determinan que los PPMM que tienden a ser más altos poseen una alta lipofilicidad (Ghadi & Dand, 2017).

La lipofilicidad de una molécula es la tendencia de dividirse en una matriz lipídica no polar frente a una matriz acuosa. Así mismo, conecta la interacción farmacocinética y farmacodinámica de un fármaco en el organismo, por lo tanto, determina la biodisponibilidad, la solubilidad en los fluidos corporales y la permeabilidad del fármaco en las membranas biológicas para ejercer su actividad terapéutica (Nycz–Empel et al., 2019); su evaluación se realiza mediante la extracción líquida con un sistema no polar-polar (octanol-agua). La obtención de los valores de partición se denominan log P y log D (coeficiente de distribución del compuesto entre una capa orgánica y una acuosa). La diferencia entre el log P y log D está en el pH, donde todas las moléculas del compuesto se pueden encontrar en forma neutra, o bien solo una fracción de ellas están en forma iónica o neutra, respectivamente; los valores se ven afectados por las condiciones de pH, fuerza iónica, disolventes de partición, solventes y cosolventes (Di & Kerns, 2016). Los compuestos farmacológicos que tienen un valor óptimo de log P entre 2-4 son candidatos

apropiados para el diseño de los SEDDS (Thi et al., 2009). En la tabla 1 se muestra una comparación entre 18 fármacos, evaluando sus propiedades fisicoquímicas.

Tabla 1. Propiedades de FPSA candidatos para el diseño de SEDDS

Fármaco	Indicación terapéutica	Administración	SCB	PM (g/mol)	P. Fusión (°C)	pKa	Grupo funcional	A (ácido), B (base), N (neutro)	Número de donantes de enlaces H	Número de aceptantes de enlaces H	Coefficiente de reparto (Log P)	Referencia
Aceclofenaco	AINE	Oral	2	354.2	149-153	3.44	-COOH	A	2	7	2.17	(Jianxian et al., 2020)
Azitromicina	Antibiótico macrólido	Oral	2	749	126	8.54	NH ₂	B	5	10	4	(Abou Assi et al., 2020)
Carbamazepina	Antiepiléptico	Oral	2	236.27	189-192	15.96	-CONH ₂	B	2	2	2.77	(Milović, Djuriš, Djekić, Vasiljević, & Ibrić, 2012)
Celecoxib	AINE	Oral	2	381.37	157-159	11.1	NH ₂	B	2	6	3.53	(Chavan, Modi, & Bansal, 2015)
Cinarizina	Antihistamínicos	Oral	2	368	117-120	8.10	NH ₂	B	0	0	5.80	(Vithani, Hawley, Jannin, Pouton, &

<i>Clopidogrel</i>	Antiplaquetario	Oral	2	321.8	158	5.14	-COOR	A	0	3	3.84	Boyd, 2018) (D. W. Kim et al., 2014)
<i>Danazol</i>	Androgénico	Oral	2	337.5	224.2-226.8	17.59	-Oxazol	N	1	1	0.51	(Devraj, Williams, Warren, Porter, & Pouton, 2014)
<i>Docetaxel</i>	Agente quimioterapéutico	Inyectable	2	807.9	232	11.9	-NHR	B	5	10	2.59	(Kamal & Nazzal, 2018)
<i>Dutasterida</i>	Anti-androgénico	Oral	2	528.5	242-250	12.56	-NHR	B	2	10	6.8	(M.-S. Kim, Ha, Choo, & Baek, 2015)
<i>Fenofibrato</i>	Antilipémico	Oral	2	360	81	N/A	-COOR	A	0	5	5.24	(Quan et al., 2016)
<i>Flurbiprofeno</i>	AINE	Oral	2	244.26	110-111	4.42	-COOH	A	1	2	4.16	(Kang, Oh, Oh, Yong, & Choi, 2012)
<i>Gliburida</i>	Hipoglucemiantes	Oral	2	494	169	4.32	-RCONH	A	3	9	3.75	(Cirri, Roghi, Valleri, &

<i>Hydrochlorothiazida</i>	Diurético tiazídico	Oral	4	297.7	266-268	9.09	-RNH	B	4	8	-0.15	Mura, 2016) (Dholakiya, Dudhat, Patel, & Mori, 2021)
<i>Indometacina</i>	AINE	Oral	2	357.8	151	4.5	-COOH	A	1	6	4.27	(Shakeel, Haq, El-Badry, Alanazi, & Alsarra, 2013)
<i>Isradipina</i>	Antagonista del calcio	Oral	2	371.4	168-170	5.33	-RNH	B	1	4	4.28	(Tran et al., 2013)
<i>Nimodipina</i>	Bloqueador de los canales de calcio	Oral	2	418.4	125	5.41	-RCOH	A	1	7	3.05	(Alayoubi, Aqueel, Cruz, Ashraf, & Zidan, 2018)
<i>Paclitaxel</i>	Agente quimioterapéutico	Inyectable	2	853.9	216-217	10.36	RNH ₂	B	4	14	3.00	(Devraj et al., 2014)
<i>Ritonavir</i>	Antirretroviral	Oral	4	720.9	120-122	13.68	NH ₂	B	4	9	3.9	(Deshmukh & Kulkarni, 2014)

<i>Sirolimus (SRL)</i>	Agente inmunosupresor	Oral	2	914.2	183-185	9.96	-RNR	B	3	12	4.30	(Hu et al., 2012)
<i>Tacrolimus</i>	Agente inmunosupresor	Oral	2	804	126	9.96	-RNR	B	3	10	3.3	(Huo et al., 2018)
Promedio		Oral	2.2	563.31	146	9.02	-	7A, 12 B y 1 N	2.2	6.75	3.56	

La mayoría de los fármacos enlistados en la tabla 1 se clasifican en el grupo II del SCB, de acuerdo con sus características fisicoquímicas. Una característica importante de los mismos se ve reflejado en sus solubilidades acuosas, que son significativamente más bajas de lo que se podría predecir por su Log P. El promedio del log P es de 3.56 y conforme a Thi, y colaboradores se establece una adecuada correlación para la formulación de los SEDDS, encontrándose dentro de los valores predeterminados. Por otra parte, los puntos de fusión son variados desde 125°C y superiores, lo cual propone una considerable interacción intramolecular, sin embargo, esas fuerzas tendrán que superarse previo a que se disuelvan en agua. De acuerdo con Lipinski existe una probabilidad de que se produzca una incorrecta absorción o permeabilidad de una molécula que contenga más de 5 donantes de enlaces hidrógeno o bien más de 10 aceptores de enlaces hidrogeno (Box & Comer, 2008), con base a eso se determina que en promedio los fármacos propuestos obtendrán una fuerte permeabilidad intestinal.

De acuerdo con la tabla 1, las indicaciones terapéuticas más comunes en los fármacos para formulación de los SEDDS son: AINE's, agentes inmunosupresores, agentes quimioterapéuticos y antagonistas del calcio, esto se debe propiamente a las características físicas de cada uno, como por ejemplo la influencia en el PM, alcalinidad o acidez, etc.

Componentes de los SEDDS

Una composición farmacéutica con las combinaciones óptimas de los excipientes farmacéuticos que integran un SEDDS generan sistemas autoemulsionantes eficientes. La incorporación de aceite y tensioactivos forman una amplia gama de estructuras y fases dependiendo de las proporciones de cada uno y generalmente se requiere una selección cuidadosa de componentes antes de la formulación de SEDDS (Agubata, 2020).

En la tabla 2 se presenta un resumen de los principales componentes de diversas formulaciones reportadas en la literatura en el diseño de los SEDDS.

Tabla 2. Componentes de los SEDDS con base a la literatura consultada.

Fármaco	Aceite	Tensioactivo	Cosolvente	Referencia
<i>Aceclofenaco</i>	Ácido Oleico	Tween 80	PEG 400 + Propilenglicol (PG)	(Jianxian et al., 2020)
<i>Azitromicina</i>	Capryol 90	Tween 20	Transcutol HP	(Abou Assi et al., 2020)
<i>Carbamazepina</i>	Mygliol 812	Tween 80 + Cremophor RH40	NA	(Milović et al., 2012)
<i>Celecoxib</i>	Capryol 90	Tween 20	Transcutol HP	(Chavan et al., 2015)
<i>Cinarizina</i>	Ácido Oleico	Tween 60	NA	(Vithani et al., 2018)
<i>Clopidogrel</i>	Peceol	Cremophor RH60	Transcutol HP	(D. W. Kim et al., 2014)
<i>Danazol</i>	Aceite de soja	Tween 80	NA	(Devraj et al., 2014)
<i>Docetaxel</i>	Vitamina E (TPGS)	NA	Transcutol HP	(Kamal & Nazzal, 2018)
<i>Dutasterida</i>	Capryol 90	Cremophor EL	Transcutol HP	(M.-S. Kim et al., 2015)
<i>Fenofibrato</i>	El oleato de etilo	Cremophor RH40	Transcutol HP	(Quan et al., 2016)
<i>Flurbiprofeno</i>	Labrafil M1944CS	Labrasol	Transcutol HP	(Kang et al., 2012)
<i>Gliburida</i>	Capryol 90	Tween 20	Glicofurol	(Cirri et al., 2016)
<i>Hidroclorotiazida</i>	Ácido Oleico	Tween 20	Propilenglicol	(Dholakiya et al., 2021)
<i>Indometacina</i>	Labrafil	Tween 80	Transcutol HP	(Shakeel et al., 2013)
<i>Isradipina</i>	Ácido Oleico	Brij-98	Poloxámero 407	(Tran et al., 2013)
<i>Nimodipina</i>	Aceite de menta	Cremphor EL	PEG 400	(Alayoubi et al., 2018)
<i>Paclitaxel</i>	Vitamina E (TPGS)	NA	Transcutol HP	(Devraj et al., 2014)

<i>Ritonavir</i>	Imwitor 988	Cremophor EL + Cremophor RH 40	Capmul GMS K- 50	(Deshmukh & Kulkarni, 2014)
<i>Sirolimus (SRL)</i>	Labrafil M1944CS	Cremophor EL	Transcutol P	(Hu et al., 2012)
<i>Tacrolimus</i>	Labrafil M1944CS	Cremophor EL	Transcutol P	(Huo et al., 2018)

Abreviatura NA= No aplica

Tensioactivos

Los tensioactivos también llamados surfactantes se emplean para disminuir la tensión interfacial entre la fase dispersa y la fase dispersante; son moléculas en esencia lineales y asimétricas, generalmente con un PM medio-alto, de carácter anfifílico, es decir, la estructura molecular presente una zona con características hidrofílicas (por un grupo de cabeza polar) y otra zona con características hidrofóbicas (por un grupo de cola apolar) (Figura 3).

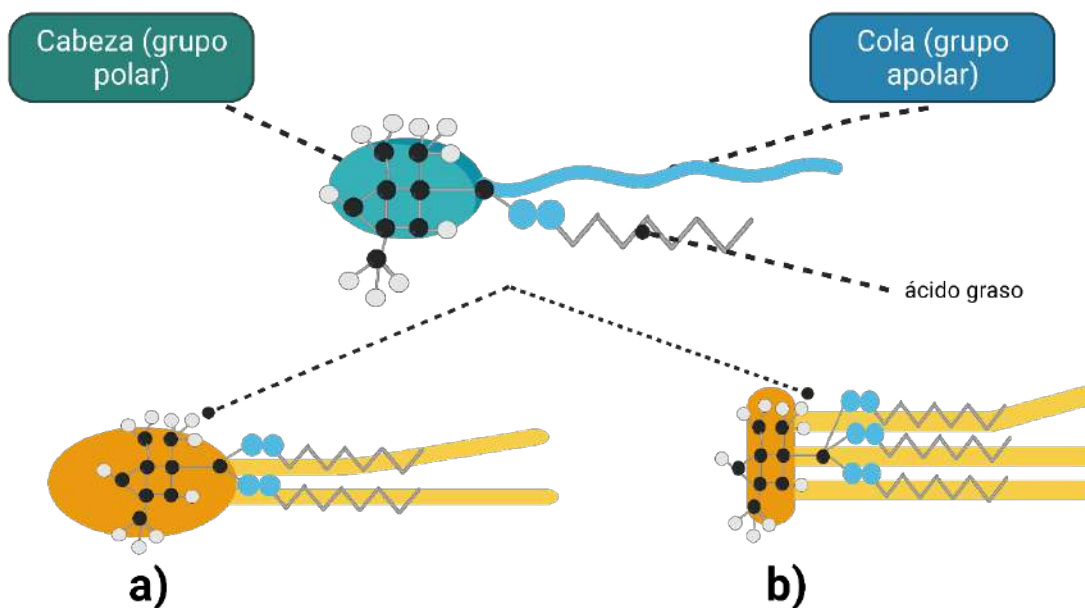


Figura 3. Representación esquemática de la estructura básica que integran los tensioactivos. Dónde (a) representa un glicérido como un tensioactivo y (b) representa un triglicérido como un tensioactivo. Modificado y creado con BioRender.com de (Ríos Ruiz, 2010)

La región polar puede ser de naturaleza iónica, aniónica o catiónica, o incluso no iónica; en cambio, la no sección apolar se establece por una cadena lineal o ramificada de hidrocarburos (generalmente entre 10 a 18 carbonos). La presencia de estos grupos le confieren una variabilidad de propiedades como la capacidad para disminuir la tensión superficial del agua, la formación de emulsiones y/o microemulsiones, entre otros (Ríos Ruiz, 2010).

Los tensioactivos cuando se dispersan en agua, obtienen diferentes fases de equilibrio donde su propia naturaleza influye en la interacción de las fuerzas inter e intramoleculares, así como consideraciones de entropía, por otra parte, el reordenamiento de estas sirve para optimizar los requisitos de solvatación para minimizar la energía libre del sistema. Sin embargo, la incorporación de tensioactivos en mezclas inmiscibles como O/W consiguen ubicarse en la interfaz siendo así termodinámicamente estables (Lawrence & Rees, 2000).

La actividad superficial de los tensioactivos se le atribuye a la estructura de sus moléculas, la región hidrófoba de la molécula entra en contacto con la superficie (solución-aire) y por consiguiente expresan la formación de emulsiones (Morales Florido, 2018).

El parámetro de cada tensioactivo cuando obtiene una mínima tensión superficial se le conoce como Concentración Micelar Crítica (CMC). Los valores por debajo a la CMC en una solución se encuentran en forma de monómeros en una interfaz agua/aire, así bien, los valores altos serán en forma micelar; esta actividad se debe a los cambios en la tensión superficial de los líquidos. Las moléculas de los tensioactivos se ubican en la interfase de fluidos como, por ejemplo, en los sistemas aceite/agua (O/W) y aire/agua. Así mismo, tienden a aumentar la solubilidad y disponibilidad de los compuestos orgánicos en una fase acuosa (Jiménez Islas, Medina Moreno, & Gracida Rodríguez, 2010).

El uso de tensioactivos forma parte de una estrategia para incrementar la solubilidad acuosa de los fármacos lipofílicos (Dahan & Miller, 2012), dado que actúan como mediadores de los compuestos hidrofílicos e hidrofóbicos en interfases aceite-agua (O-W), permitiendo así una disminución en la tensión interfacial que provocará el incremento de la flexibilidad, además de permitir la formación espontánea de la dispersión (Cueto, Ortega, & Sotomayor, 2019). La incorporación de un segundo tensioactivo al sistema permite una mayor reducción de la energía interfacial. Los tensioactivos penetran la monocapa del tensioactivo creando espacios vacíos entre las moléculas de este, proporcionando una fluidez adicional a la película interfacial lo que conlleva a una mejor emulsificación reduciendo el tamaño de gota y el índice de polidispersidad (Nepal, Han, & Choi, 2010).

Factor de Empaquetamiento Crítico

El Factor de Empaquetamiento Crítico (FEC) es una forma de tratar la geometría de los tensioactivos. Este es un reflejo del equilibrio de la interacción entre los restos hidrófobos y la parte polar. Los tensioactivos en soluciones acuosas se utilizan normalmente en condiciones en las que el FEC es pequeño. Las propiedades geométricas o de empaquetamiento de los tensioactivos dependen de su área óptima (Srivastava & Padmaja, 2018), estas se usan para predecir estructuras y formas agregadas de los tensioactivos, a través de dicho factor (R.Gardouh, Nasef, Moustafa, & Gad, 2021).

La geométrica que poseen los tensioactivos es forma de "cono", donde el grupo de la cola o el grupo de la cabeza es mucho más grande que el otro, por lo que tenderán a acumularse en las interfaces curvas, dando como resultado micelas, como se observa en la figura 4 (Verma* et al., 2020).

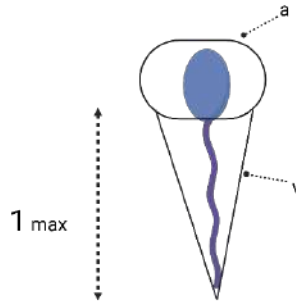


Figura 4. El FEC relaciona el área del grupo de cabeza (a), la longitud extendida y el volumen de la parte hidrofóbica (v) de una molécula de surfactante en un número adimensional. Modificado y creado con BioRender.com de (Srivastava & Padmaja, 2018).

El valor de "a" se rige por las fuerzas repulsivas que actúan entre los grupos de cabeza y las fuerzas hidrófobas atractivas entre las cadenas de hidrocarburos, este puede usarse para determinar qué tipo de agregado se formará espontáneamente en solución.

El FEC se calcula dividiendo el volumen molar parcial de la parte hidrófoba del tensioactivo por el producto del área óptima del grupo de cabeza y la longitud de la cola del tensioactivo. Los valores superiores a 1 indican que los grupos de cabezas son mucho más grandes, lo que da como resultado sistemas de microemulsión W/O y los valores inferiores a 1, producen sistemas de microemulsión O/W, por lo contrario, los valores de alrededor de uno indican la posible formación de fases laminares (Verma* et al., 2020).

Selección de tensioactivos

La selección correcta de tensioactivos se considera esencial en la manufactura de emulsificaciones estables, a través de la influencia en la disminución de la tensión interfacial entre las fases de aceite y agua, así como parámetros de seguridad, temperatura, estabilidad, la escala paramétrica conocida como el Balance Hidrófilo-Lipofílico (HLB, por sus siglas en inglés) (Gupta Roop N, 2009; Hong, Kim, & Lee, 2018). El sistema HLB se estableció por primera vez por Griffin en 1949 (Schmidts, Schlupp, Gross, Dobler, & Runkel, 2012). Se define como el equilibrio entre el tamaño y la fuerza

de los grupos hidrofílicos y lipofílicos de un emulsificante, de ese modo caracteriza a los tensioactivos no iónicos, asignando valores numéricos no dimensionales que se calculan o bien se establecen mediante experimentación. El valor HLB determina la capacidad de formar emulsiones o emulgentes a través de cada tensioactivo conforme a los sistemas W/O y O/W, por ejemplo, un valor igual o cercano a 1 hace referencia a un sistema W/O, en tanto que, valores mayores a 10 tiene relación a un sistema O/W (Jiménez Islas et al., 2010), esto puede apreciarse acorde a la tabla 3.

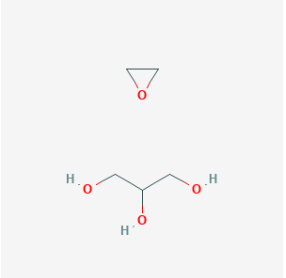
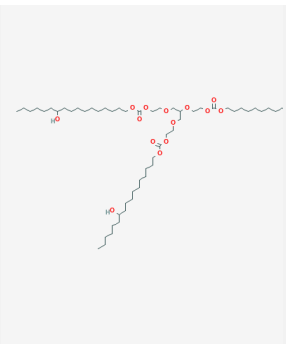
Tabla 3. Valores generales de la función de los tensioactivos en función al HLB

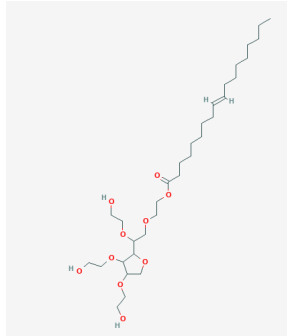
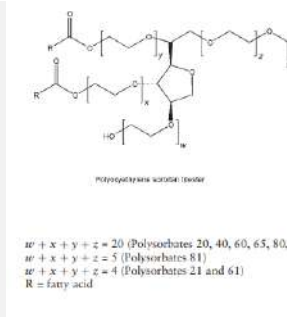
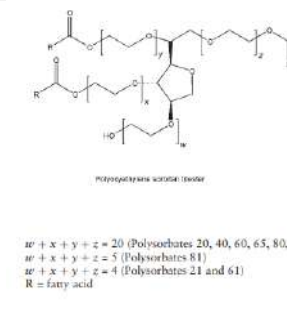
HLB	FUNCIÓN
4-6	Emulgentes para sistemas W/O
7-9	Agentes humectantes
8-18	Emulgentes para sistemas O/W

Modificado de (Jiménez Islas et al., 2010)

Los tensioactivos no iónicos se sustentan en el contenido de una molécula donde la parte hidrófila se constituye por una variedad de grupos polares no cargados, es decir, poseen grupos funcionales no disociados como lo son los grupos hidroxilo, enlaces éter en cadenas de óxido de etileno (Gennaro, 2003a; Wilkinson & Moore, 1990). Son mayoritariamente recomendados para la formación de los SEDDS estables (en la tabla 4 se pueden encontrar algunos ejemplos específicos), poseen un alto valor de HBL a una concentración del 30 al 60 % en peso, como por ejemplo: Cremophor (EL y RH40), Tweens y Spans, Glicéridos poliglicolizados etoxilados, Glicéridos etoxilados, entre otros (Gonçalves et al., 2018).

Tabla 4. Propiedades fisicoquímicas de tensioactivos más utilizados con base a la literatura consultada para la formulación de los SEDDS.

Tensioactivo	Forma química	PM (g/mol)	Formula molecular	HBL	CMC (mM)	Estructura	Referencia
<i>Cremophor EL</i>	Aceite de ricino-PEG-35	136.15	C ₅ H ₁₂ O ₄	12-14	0.02		(CNB, 2021d; Patel & Chen, 2012)
<i>Cremophor RH40</i>	Aceite de ricino hidrogenado-PEG-40	1119.6	C ₆₃ H ₁₂₂ O ₁₅	13	0.03		(CNB, 2021f; Patel & Chen, 2012)

<i>Polisorbato 80</i> / <i>Tween 80</i>	Monooleato de sorbitán de polioxietileno 80	13010	$C_{64}H_{124}O_{26}$	15	0.015		(Patel & Chen, 2012; Rowe, Sheskey, & Quinn, 2009)
<i>Polisorbato 20</i> / <i>Tween 20</i>	Polioxietileno sorbitán monolaurato 20	1128	$C_{58}H_{114}O_{26}$	16.7	0.49	 <small>Polysorbato sorbitano (Tween) $w + x + y + z = 20$ (Polysorbates: 20, 40, 60, 65, 80, $w + x + y + z = 5$ (Polysorbates 81) $w + x + y + z = 4$ (Polysorbates 21 and 61) R = fatty acid</small>	(Rowe et al., 2009)
<i>Polisorbato 60</i> / <i>Tween 60</i>	Polioxietileno sorbitán monoesteara to 60	1312	$C_{64}H_{126}O_{26}$	14.9	-	 <small>Polysorbato sorbitano (Tween) $w + x + y + z = 20$ (Polysorbates: 20, 40, 60, 65, 80, $w + x + y + z = 5$ (Polysorbates 81) $w + x + y + z = 4$ (Polysorbates 21 and 61) R = fatty acid</small>	(Rowe et al., 2009)

Los valores de HLB de los tensoactivos utilizados en el diseño de SEDDS en promedio son mayores a 10 que de acuerdo con Jiménez Islas y colaboradores esos valores hacen referencia a emulsificantes para sistemas O/W, siendo así adecuados para la formulación de los SEDDS, esto también se debe al valor inferior de la CMC, en consecuencia, estos tensoactivos podrán solubilizar a concentraciones bajas; por lo tanto, son señalados como mejores solubilizantes en los fármacos que se han utilizado.

Los tensoactivos no iónicos, específicamente y con base a la literatura los provenientes de los grupos Tweens, así como los Spans (ésteres de sorbitán) son considerados suaves aportando múltiples ventajas en la industria farmacéutica, debido a que son estables con bases, ácidos, dado que, no reaccionan con ingredientes iónicos o activos, además que pueden utilizarse en conjunto con otros para incitar la formación de sistemas O/W o W/O, es por eso que la adición de Tweens y Spans a las formulaciones disminuyen considerablemente el grado de esterificación, otorgando así un incremento en la solubilidad en fases lipofílicas (Hong et al., 2018).

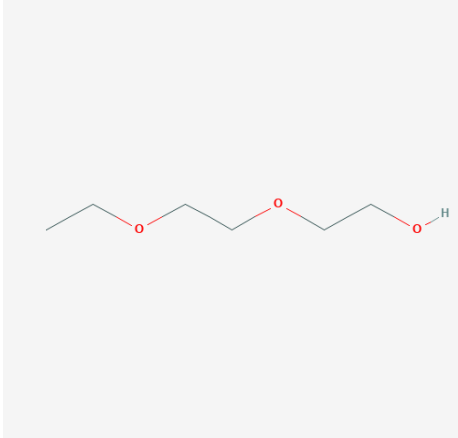
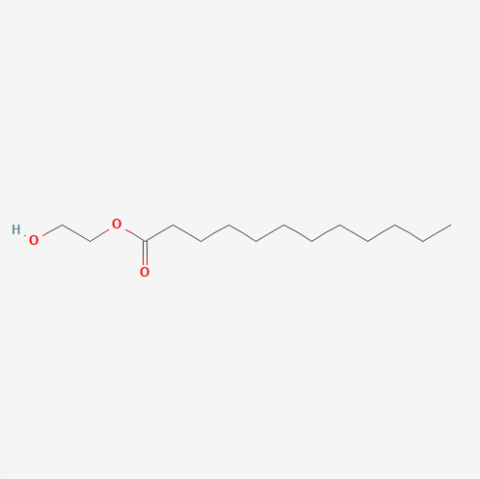
Cosolventes

Los cosolventes o cotensioactivos poseen un carácter anfifílico con una mayor afinidad por las fase oleosa y acuosa (Lawrence & Rees, 2000). Generalmente son miscibles con el agua como alcoholes alifáticos de cadena intermedia (Gennaro, 2003b) y se pueden apreciar algunos ejemplos en la tabla 5.

La incorporación de un cotensioactivo a la formulación tiene como finalidad reducir la tensión interfacial provocando la agilización del proceso de la solubilización del fármaco en el sistema autoemulsificante (Cueto et al., 2019), por lo que divide en un grado óptimo en la monocapa interfacial del tensoactivo en la interfaz O/W (Lawrence & Rees, 2000), mediante la generación de extensas interfases por la dispersión espontánea del aceite en agua o viceversa (Gennaro, 2003b), de modo que disminuye la tensión interfacial de la interfaz y por ende produce una reducción del tamaño de las gotas de dicha la emulsión (Nepal et al., 2010), debe considerarse la miscibilidad que estos poseen ante la fase acuosa, ya que al entrar al ambiente GI podrán aminorar su capacidad solvente y causar

la precipitación del principio activo; no obstante en la literatura se recomienda su utilización en bajas proporciones (Cueto et al., 2019). Los cotensioactivos que han sido farmacéuticamente aceptables incluyen polietilenglicol 400, transcutool, etanol y propilenglicol (Sharma, Koka, Yadav, Sharma, & Keservani, 2016).

Tabla 5. Propiedades fisicoquímicas de cosolventes más utilizados con base a la literatura consultada para la formulación de los SEDDS.

Cosolventes	Forma química	PM (g/mol)	Formula molecular	HBL	Constante dieléctrica (ϵ_r)	Estructura	Referencia
<i>Transcutol HP</i>	Éter monoetílico de dietilenglicol	134.17	C ₆ H ₁₄ O ₃	4	13.01		(CNB, 2021b)
<i>PEG 400</i>	Monolaurato de polioxietileno	244.37	C ₁₄ H ₂₈ O ₃	13.1	12.4		(CNB, 2021c)

Propilenglicol

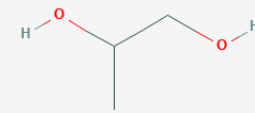
1,2-
propanodiol

76.09

$C_3H_8O_2$

11.6

14.80



(CNB,
2021a)

El promedio de los cosolventes en la tabla 5 determinan que el propilenglicol a diferencia de los demás podrá vencer de una mejor forma a las fuerzas que unen a los iones entre sí, provocando así la disociación, eso debe a que está clasificado como un cosolvente polar y su elevada constante dieléctrica. Sin embargo, el transcitol y el PEG 400 son cosolventes apolares y son poco disociadores por su débil constante dieléctrica (contrariamente los alcoholes), ya que son capaces de disolver sustancias no hidrosolubles, por ende, son considerados como los más utilizados en la formulación de los SEDDS (de acuerdo con el fármaco empleado).

Componente hidrofóbico

El excipiente para la obtención de la fase hidrofóbica en la formulación de los SEDDS son los lípidos o bien el aceite (en la tabla 6 se podrán encontrar algunos ejemplos), dado que se ha considerado como el responsable de la solubilización de los principios activos lipofílicos, así mismo favorece la autoemulsificación en el TGI (Sharma et al., 2016). De acuerdo con la naturaleza y el tamaño de la cadena del aceite en consideración con la cadena hidrófoba del tensioactivo dicho lípido tiene la capacidad de unirse en diferentes grados en las colas del tensioactivo de la monocapa inicial de una microemulsión tanto W/O como O/W como se observa en la figura 5 (Lawrence & Rees, 2000).

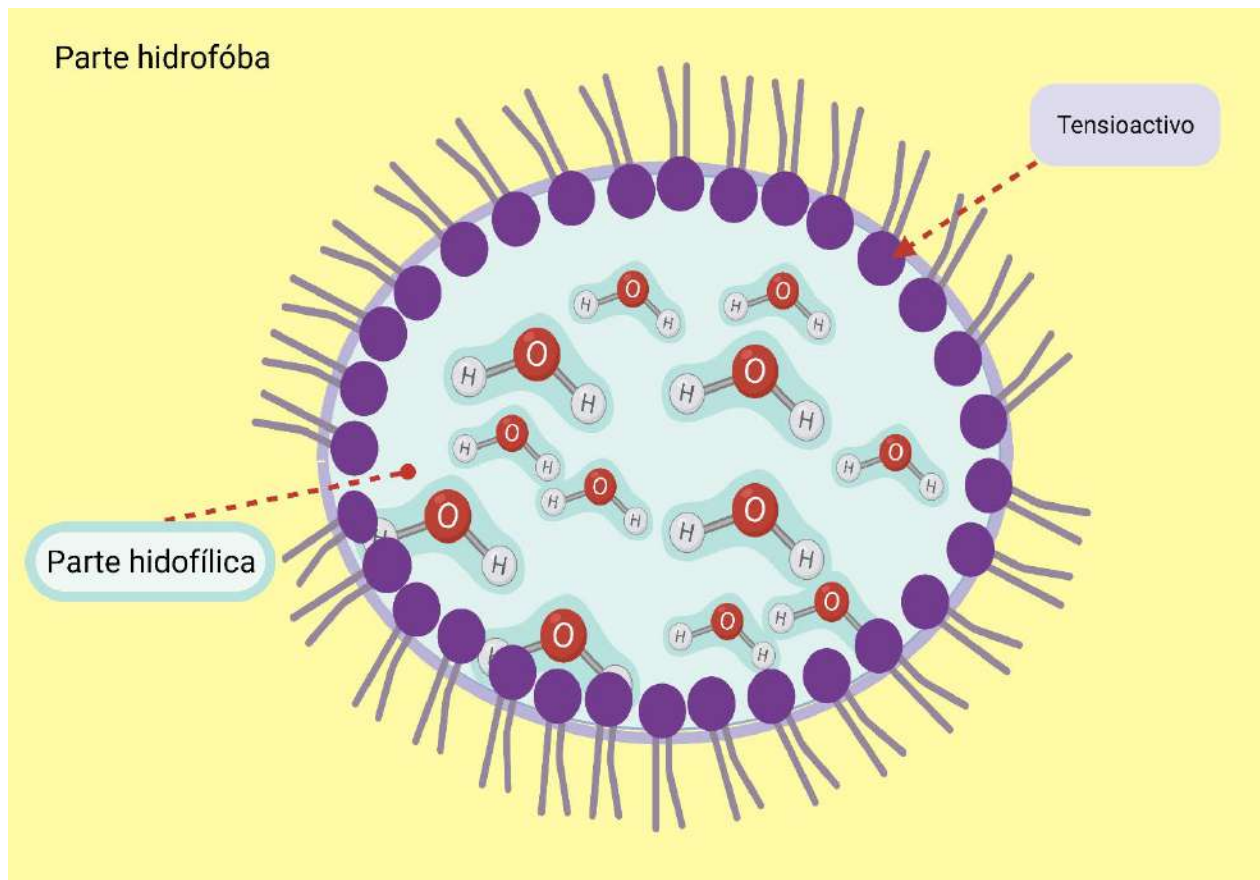
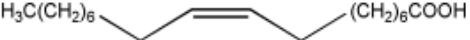
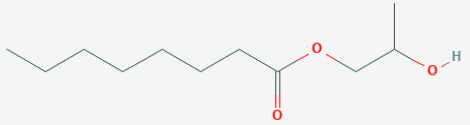


Figura 5. Representación esquemática de la unión de moléculas de aceite entre las cadenas hidrófobas de la monocapa de tensioactivo en una microemulsión W/O. Modificado y creado con BioRender.com de (Lawrence & Rees, 2000).

Los lípidos comúnmente empleados se presentan como los triglicéridos, los diglicéridos, los ácidos grasos, los fosfolípidos, el colesterol y otros lípidos de origen sintético ofrecen una mejora de la biodisponibilidad del fármaco de cadena media o larga, en forma líquida, semisólida o sólida a temperatura ambiente (Gonçalves et al., 2018).

Tabla 6. Propiedades fisicoquímicas de aceites más utilizados con base a la literatura consultada para la formulación de los SEDDS.

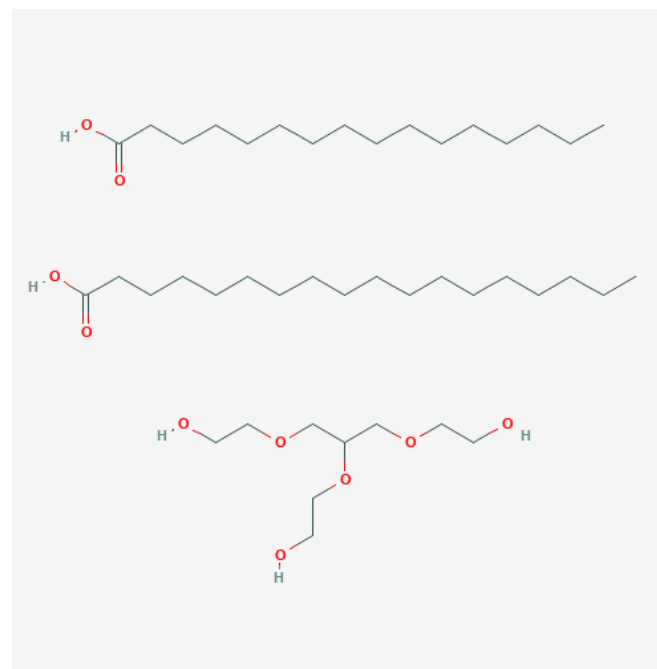
Aceites	Forma química	PM (g/mol)	Formula molecular	Estructura	Referencia
<i>Ácido Oleico</i>	Ácido (Z)-9- Octadecenoico	282.47	C ₁₈ H ₃₄ O ₂		(Rowe et al., 2009)
<i>Capryol 90</i>	Octanoato de 2- hidroxipropilo	202.29	C ₁₁ H ₂₂ O ₃		(CNB, 2021e)

Labrafil
M1944CS

2- [2,3-bis (2-
hidroxietoxi)
propoxi] etanol;
ácido
hexadecanoico;
ácido
octadecanoico

765.2

$C_{43}H_{88}O_{10}$



(NCB, 2021)


VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA UTILIZACIÓN DE LOS SEDDS

Las principales ventajas para las formulaciones de los sistemas autoemulsificantes es establecer una mayor disponibilidad oral para FPSA, reducen la frecuencia de dosificación, facilita la fabricación de formas farmacéuticas lipídicas, tienen la capacidad de administrar biomoléculas activas (péptidos) que son sensibles a la hidrólisis enzimática en el TGI, con la incorporación de un polímero se produce una liberación prolongada del medicamento. Por lo tanto, también pueden administrarse en dispersiones sólidas, nanopartículas, liposomas, etc., dado que, su ejecución de formulación es escalable y sencillo debido a que no exige una gran fuerza de agitación y no requiere de instalaciones complejas en comparación con otros sistemas, tampoco necesita de condiciones específicas de almacenamiento. Sin embargo, una de las dificultades para el desarrollo de estos es la escasez de modelos *in vitro* para su evaluación, esto se debe a que dependen del proceso de digestión antes de la liberación del fármaco (Dumpala & Khodakiya, 2019; Khedekar & Mitta, 2013; Mohite & Harishchandre, 2017; Sharma et al., 2016).

Formas de dosificación de los SEDDS

Las formas de dosificación de los SEDDS se basan en formulaciones orales (Divya & Nilesh, 2015) como:

- a) Cápsulas: contienen una forma líquida o semisólida o sólida del sistema autoemulsionate. Ejemplos:

<i>Presentación comercial</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Actividad</i>
	Sandimmun Neoral®	Ciclosporina	Inmunosupresor





Fortovase® Saquinavir Antiviral

Convulex® Valproico
 ácido Anticonvulsionante

La transformación de formas farmacéuticas líquidas a sólidas para los SEDDS ha sido de interés actualmente, debido a que, las formas de dosificación sólidas podrían garantizar una mejora en la estabilidad y manipulación, esto se logra a través de la aplicación de diversas técnicas de solidificación para permitir la procesabilidad y preservar la capacidad autoemulsionante del sistema tras su transformación en la formulación sólida (Mandić, Zvonar Pobirk, Vrečer, & Gašperlin, 2017).

b) **Tabletas:** el preparado es adsorbido por excipientes granulares, donde finalmente es comprimido. Se somete a procesos de desintegración y disolución. Ejemplo:

<i>Presentación comercial</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Actividad</i>
	BISIPROX®	Erlotinib	Antineoplásicos e inmunomoduladores
	Norvir®	Ritonavir	Antirretroviral

c) **Gránulos:** se emplea una solución aglutinante con aceite, tensioactivo y el API más agua para inducir la formación el sistema autoemulsionate, que posteriormente se añadir a sobre los gránulos de celulosa microcristalina y lactosa para la formación de los gránulos.

d) **Perlas:** se utiliza para una dosificación sólida, pero con menor cantidad de excipientes, donde se depositará en perlas de poliestireno microporosas. Ejemplo:

e) **Microesferas:** se formulan a través del método de difusión de disolventes en cuasi-emulsión.

f) **Nanopartículas:** se desarrollan con técnicas nanométricas como la difusión-evaporación de la emulsión por sonicación.

DIAGRAMA DE FASE TERNARIO

Los diagramas de fase ternario son una representación gráfica de triángulo equilátero (Figura 6). Describen el comportamiento de tres o multicomponentes puros o bien una mezcla de estos en una formulación de emulsión. Los componentes son una fase oleosa, una fase acuosa y un tensioactivo; si se utiliza un cotensioactivo, puede representarse en una proporción fija con el tensioactivo como único componente (pseudocomponente) (Yetukuri & Sudheer, 2012). Se utilizan para obtener una correcta elección en las concentraciones de dichos componentes a fin de alcanzar alta estabilidad y rápida dispersión en el TGI (Novelo-Torres & Gracia-Fadrique, 2010; Ujhelyi et al., 2018).

Construcción del diagrama de Fase Ternario

Están acomodados en cada vértice (A, B y C) representando el componente puro (100%), sin embargo, este vértice de igual manera representará el 0% al alejarse, lo que reduce la fracción del volumen de los otros componentes en específicos. Cada punto dentro del triángulo representa una posible composición de una mezcla de los tres componentes (idealmente, según la regla de las fases de Gibbs) en una, dos o tres fases con los límites entre ellos, que representan el "comportamiento de fase" del sistema a temperatura y presión constantes (Yetukuri & Sudheer, 2012). Las tres líneas del triángulo que se unen los vértices se establece un sistema binario a través de una fracción molar o porcentual entre cada uno de los componentes, por otro lado, las líneas AB, CA y BC son empleadas para la mezcla de dos componentes.

Las combinaciones posibles de A, B y C están representadas por el área del triángulo dando sistemas de tres componentes. La incorporación de este último componente en un par de líquidos miscibles puede llegar a cambiar su solubilidad, por ejemplo, si el tercer componente es más soluble en uno de los dos componentes esto provocara una disminución en la solubilidad, de lo contrario, si el tercer componente es más soluble en ambos componentes la solubilidad aumentara. Esta aplicación es utilizada en la formulación de soluciones, emulsiones entre otros (Hajare Pranit, Kolhe Mahesh, & Laware Ravindra, 2016).

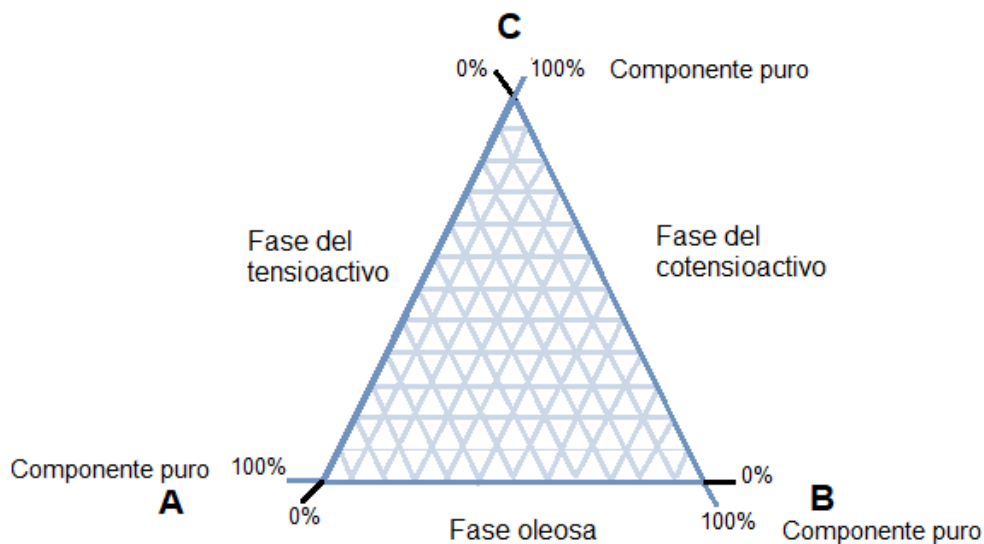


Figura 6. Representación básica del diagrama de fase ternario. Modificada de (Hajare Pranit et al., 2016; Yetukuri & Sudheer, 2012) .

A continuación, se enunciarán algunos ejemplos de la aplicación del diagrama de fase ternario en diferentes API's para la formulación de los SEDDS.

En el estudio "...elaboración de comprimidos dispersables sólidos automicro-emulsionantes a través de Celastrol" por Qi, Xiaole y colaboradores (2014), construyeron diagramas de fase ternarios (Figura 7) para identificar las mejores regiones de microemulsión, mediante el uso de componentes básicos de un sistema SMEDDS (fase oleosa, tensioactivo y un cotensioactivo), por consiguiente, se observó una mayor microemulsión al utilizar el oleato de etilo como fase oleosa, el OP-10 como surfactante y el Transcutol P como cotensioactivo (Figura 7-C) (Qi, Qin, Ma, Chou, & Wu, 2014).

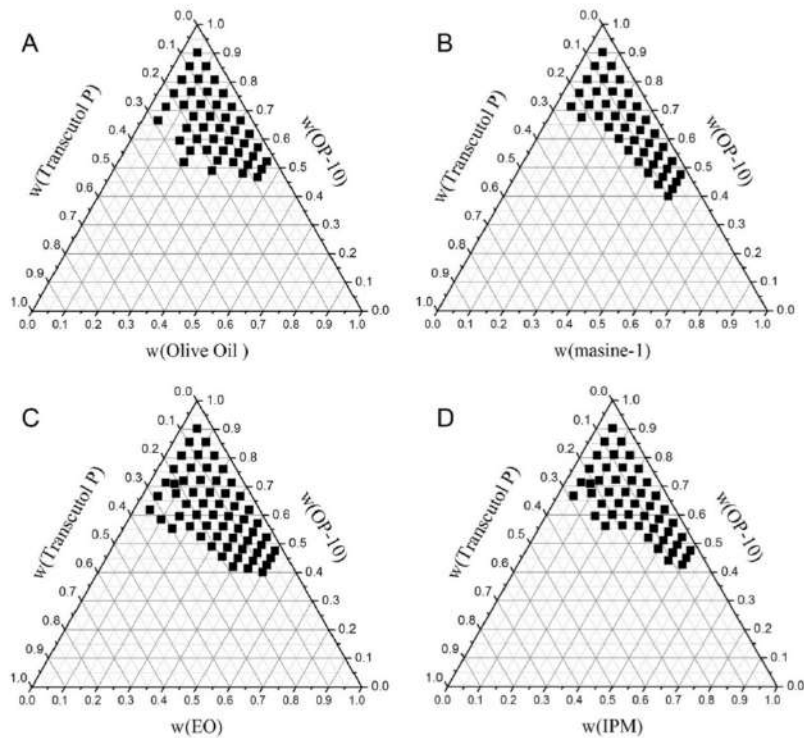


Figura 7. Diagramas de fase ternario del estudio por diferentes aceites (aceite de oliva, masina-1, oleato de etilo, IPM, GTCC, IPP), tensioactivo (OP-10) y co-tensioactivo (Transcutol P). Modificado de (Qi et al., 2014).

El estudio “...desarrollo de un sistema de administración oral autoemulsionado de nimodipina” realizado por Alayoubi, A., y colaboradores (2018), se basaron en la solubilidad de nimodipina para construir diagramas de fase ternario (Figura 8) utilizando aceite de menta (fase oleosa), Cremphor EL (tensioactivo) y PEG 400 (cotensioactivo), e incorporando una carga del fármaco de 0%, 5% y 10%. Se observó que la representación de las áreas de autoemulsificación de color amarillo disminuyen al aumentar la carga del fármaco, debiéndose al efecto de los componentes hidrófobos en contacto con el tamaño de gota <200 nm (como se ha descrito en estudios previos), por lo cual, se seleccionó el diagrama con 5% de nimodipina. Los resultados de esta investigación determinaron que para la disminución óptima del tamaño de las gotas se necesita aumentar la relación de tensioactivo a cotensioactivo con cargas bajas de la fase oleosa así como el fármaco para alcanzar el potencial interfacial adecuado. Este resultado explica la capacidad del

cotensioactivo (Cremphor EL) para reducir el potencial interfacial evitanso así la coalescencia (Alayoubi et al., 2018).

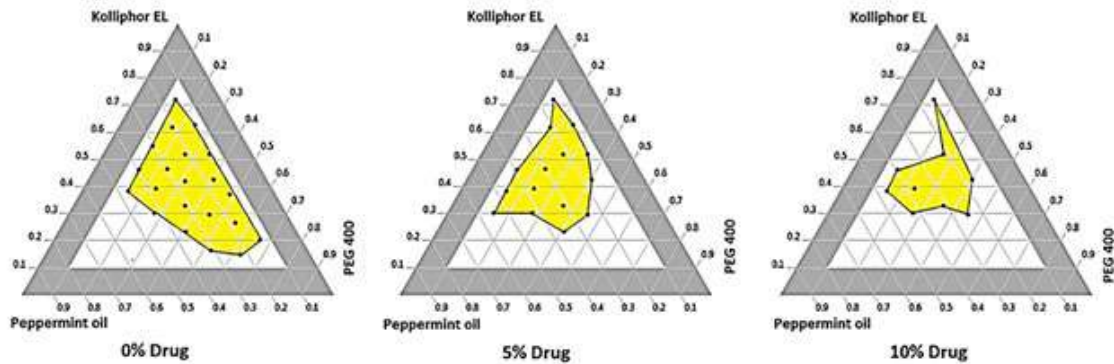


Figura 8. Diagramas de fase ternario con de aceite de menta , cremphor EL y PEG 400 con cargas de fármaco de 0%, 5% y 10%. Modificado de (Alayoubi et al., 2018).

Otro ejemplo de estudio “Gránulos auto-microemulsificantes sólidos de sirolimus...” por Hu, Xiongwei y colaboradores (2012), construyeron diagramas de fase ternario con Labrafil M1944CS (fase oleosa), Tween-80, Solutol HS15 o Cremophor EL (tensioactivos) y Transcutol P (cotensioactivo). Los resultados mostraron una mayor microemulsión al utilizar Cremophor EL cómo tensioactivo (Figura 9-C), por lo que, se seleccionó Labrafil M1944CS, Cremophor EL y Transcutol P como sistema SMEDDS para el fármaco (Hu et al., 2012).

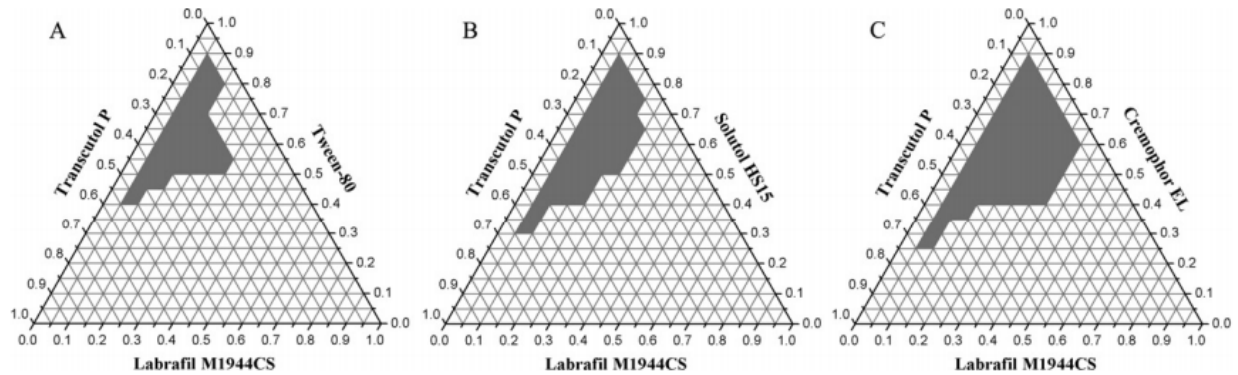


Figura 9. Diagramas de fase ternario con ompuestos por la fase oleosa (Labrafil M1944CS), los siguientes tensioactivos: Tween-80 (A), Solutol HS15 (B) y Cremophor EL(C) y el cotensioactivo (Transcutol P) (Hu et al., 2012).

PROCESO DE AUTOEMULSIFICACIÓN

Aspectos termodinámicos

El método de elaboración de una emulsión fina de O/W para un sistema autoemulsionante (SMEDDS o SNEDDS) es equivalente a la producción de nanoemulsiones (Dokania & Joshi, 2015).

En la autoemulsificación o bien la emulsificación espontánea se produce cuando existe un cambio de entropía (energía). El proceso que describe la formación de una emulsión se establece a través de la energía necesaria y esta se utiliza para formar una superficie entre dos fases, por lo tanto, puede describirse como la suma del número de gotas (N) por el radio (r^2) por la energía interfacial con el tiempo (σ) como se describe en la siguiente ecuación (Khedekar & Mitta, 2013; Zhang et al., 2015):

$$\Delta G = \sum N \pi r^2 \sigma$$

En la emulsión espontánea, la formación de gotas se obtiene al estar en contacto con dos líquidos inmiscibles que no están ni en equilibrio termodinámico como sin un aporte de energía externa, los gradientes de potencial químico entre las fases ocasionará valores negativos de la energía libre de emulsificación ($\Delta G < 0$), provocando que la

emulsificación espontánea mientras que cuando los líquidos inmiscibles estén en equilibrio termodinámico, la energía para expandir la interfaz será grande y por ende, no podrá ser compensada por la pequeña entropía positiva de dispersión, de tal forma que, la energía libre de formación será positiva ($\Delta G > 0$) y a su vez requerirá del aporte de energía externa de tipo mecánica o térmica para que le permita la emulsificación. Aunque prácticamente la obtención de una emulsión requerirá del aporte de energía externa como de energía química interna del sistema (Figura 10) (Solans, Morales, & Homs, 2016).

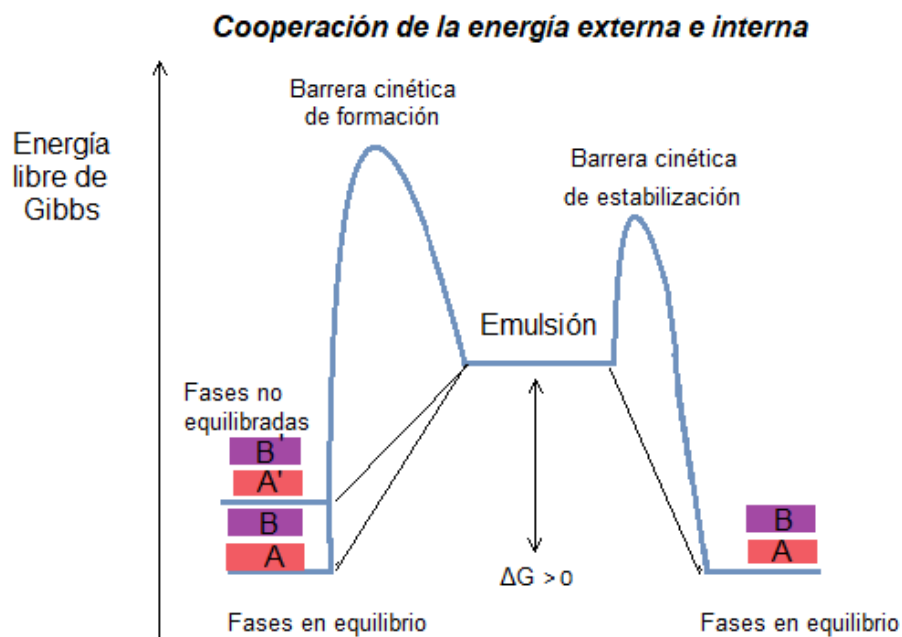


Figura 10. Representación esquemática de energía libre de Gibbs en los procesos de emulsificación. Modificada de (Solans et al., 2016).




Aspectos físicos de caracterización de la autoemulsificación en los SEDDS



El desarrollo de la caracterización de los SEDDS ha utilizado técnicas que permiten la evaluación estos sistemas a través de una evaluación visual, microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés), tamaño de gota por medio de la dispersión dinámica de luz (DLS, por sus siglas en inglés), índice de polidispersión, potencial Z, etc. (Čerpnjak et al., 2015; Dokania & Joshi, 2015).

Evaluación visual de la autoemulsificación

La evaluación visual consiste en proveer datos de las propiedades autoemulsionantes de la dispersión resultante (Kumar, Sharma, & Kamble, 2010). El método consiste en introducir a un vaso de precipitado de 500 mL una dosis unitaria de la formulación del sistema autoemulsionante en 250 mL de agua a una temperatura constante de 37 ± 0.5 °C, procediendo con una agitación lenta y constante (Morales Florido, 2018) y con base al tiempo para emulsionar se categoriza con forme a la tabla 7.

Tabla 7. Grado de autoemulsificación

Grado	Tiempo de dispersión	Tipo de emulsión	Apariencia	Representación fotográfica de los niveles de turbidez
A	≤ 1 minuto	Nanoemulsión	Traslucida o levemente azulada	
B	≤ 1 minuto	Microemulsión	Traslucida o levemente azulada	
C	≥ 1 minuto	Emulsión	Blanca azulada	

<i>D</i>	≥ 1 minuto	Emulsión	Turbia y blanquecina	
<i>E</i>	≥ 2 minuto	Formulación	Glóbulos de aceite visible	

Modificado de (Morales Florido, 2018; Talegaonkar, Mustafa, Akhter, & Iqbal, 2010)

Figuras tomadas de (Santiago Villarreal, 2019)

Microscopía electrónica de barrido

La microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en inglés) es una herramienta empleada en la caracterización de materiales, proporcionando información sobre la estructura, composición de su superficie (UI-Hamid, 2018a, 2018b). El sistema utiliza un haz de electrones que interactúan con las muestras para producir señales que serán detectadas a través de varios detectores, proporcionando información sobre la topografía de la superficie y la composición de las áreas escaneadas [86], es por esa razón que las muestras deben recubrirse con materiales conductores como carbono, oro o platino. Un SEM moderno puede ampliar objetos hasta un millón de veces su tamaño original y puede resolver características de dimensión menor a 1 nm (UI-Hamid, 2018a, 2018b).

Tamaño de la gota

La medición del tamaño de la gota de una emulsión es un factor crucial en el rendimiento de la autoemulsificación, además que también sirve para determinar la velocidad, el

grado de liberación y el grado de absorción del fármaco (Jianxian et al., 2020; Quan et al., 2016).

La consideración de un tamaño de gota menor proporcionará un área interfacial más grande, por lo que, el fármaco podrá penetrar en el TGI, por ende incrementará su absorción (Chamieh et al., 2018). También se ha demostrado en diversos estudios que para obtener un menor tamaño de emulsión se debe elevar la concentración del tensioactivo (Goyal, Gupta, Chand Rana, & Aggarwal, 2012; Nepal et al., 2010).

La determinación de las técnicas más populares para el análisis del tamaño de gota que se han aplicado con éxito para estudiar su evolución estructural es la Dispersión dinámica de luz (DLS, por sus siglas en inglés) (Chamieh et al., 2018). Esta técnica analiza la intensidad de la luz dispersada por las nanopartículas donde estas fluctuaciones se atribuyen al movimiento browniano de las gotas, mediante la función de correlación, se considera como un método no invasivo (Ujhelyi et al., 2018).

Índice de polidispersión

El índice de polidispersidad (PDI, por sus siglas en inglés) es una medida de distribución de tamaño (Kallakunta, Eedara, Jukanti, Ajmeera, & Bandari, 2013). Provee información si la muestra es monodispersa (valor cercano a 0) o presenta una variabilidad de tamaños (valor cercano a la unidad) (Lancheros, Beleño, Guerrero, & Godoy-Silva, 2014).

Potencial z

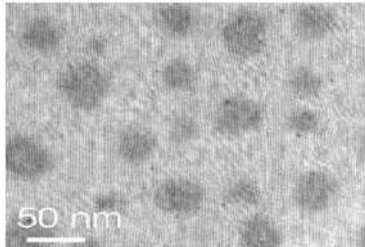
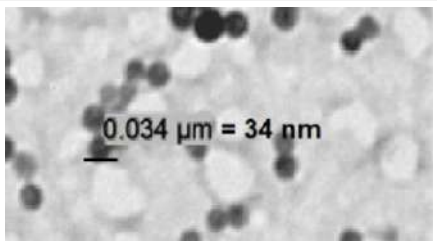
El potencial Z (ζ) es una medida de magnitud electrostática que se utiliza para identificar el grado de atracción o repulsión de las partículas existente en su superficie (Felton, 2013). Es considerado un parámetro esencial dentro de la caracterización, debido a que, con él se puede determinar las causas de la dispersión aplicadas al mejoramiento de las emulsiones, dispersiones o bien suspensiones (Morales Florido, 2018). Si la carga del ζ es >25 mV se consideran formulaciones estables (Czajkowska-Kośnik, Szekalska, Amelian, Szymańska, & Winnicka, 2015), esto se basa cuando las fuerzas de repulsión entre dos partículas superan a las fuerzas de atracción de London. Por lo tanto, cada vez

que dos partículas se acercan entre sí, las fuerzas atractivas toman el control y hacen que se adhieran (Felton, 2013). Para los SEDDS la carga de la gota de aceite es negativa (-) debido a la presencia de ácidos grasos libre (Kumar et al., 2010).

CARACTERIZACIÓN FÍSICA DE LOS SEDDS, SMEDDS Y SNEDDS

En la tabla 8 se aprecian los aspectos físicos de caracterización para cada sistema de autoemulsificación con base a su SCB.

Tabla 8. Propiedades de cada sistema autoemulsionante

Propiedades	SEDDS	SMEDDS	SNEDDS
SCB	Tipo II	Tipo IIB	Tipo IIIB
Tamaño de gota (nm)	300	<250	<100
HBL	<12	>12	>12
Apariencia	Turbio	Ópticamente claro	Ópticamente claro
Concentración de aceite (%)	40-80	>20	>20
Concentración de tensioactivo	30-40	40-80	40-80
Micrografía electrónica de barrido	N/A		
Referencia de la figura	N/A	(Huo et al., 2018)	(Talegaonkar et al., 2010)

Modificado de (Dokania & Joshi, 2015)

N/A= No aplica

MECANISMO *In vivo* DE DIGESTIÓN DE LOS SISTEMAS AUTOEMULSIONANTES

La administración de formulaciones a base de lípidos mejora la solubilidad y absorción de fármacos hidrofóbicos cuya función es mantenerlos en el TGI, por ende, se ha determinado que la vía de absorción para estos sistemas es a través del transporte linfático (Buya, Beloqui, Memvanga, & Préat, 2020; Dokania & Joshi, 2015). Con respecto al proceso de digestión (Figura 11), este inicia en la cavidad oral (Chatterjee et al., 2016) y continua en el estómago donde los lípidos (triglicéridos) parcialmente digeridos se hidrolizan a diglicéridos y ácidos a través de la lipasa gástrica, por medio de los movimientos peristálticos las moléculas del fármaco (al interior de los SEDDS) comienzan a dividirse a través de las finas gotas que precede de la formación de las microemulsiones (con el fin de evitar un rendimiento *in vivo* deficiente) (Čerpnjak et al., 2015; R.Gardouh et al., 2021). A continuación, en el intestino delgado la reesterificación de los triglicéridos se llevará a cabo por las enzimas pancreáticas en forma de dispersiones coloidales. Las dispersiones coloidales se encuentran en forma de lipoproteínas con gran tamaño, donde los grupos polares permanecen en la fase acuosa y los hidrófobos en el núcleo, dando como resultado el atrapamiento del fármaco, pero debido al tamaño que este posee, no es posible atravesar la unión estrecha de los vasos capilares (Agubata, 2020), por lo tanto, los lípidos exógenos (gotitas emulsionadas de SEDDS) del duodeno se transformarán en diversas especies lipolíticas como micelas y vesículas multilaminares y unilaminares. Estos productos lipolíticos se distribuirán hasta los enterocitos (células intestinales) en forma de dispersiones coloidales (Alayoubi et al., 2018) para penetrar hacia la circulación linfática en vez de la circulación portal, de modo que, los compuestos de la linfa intestinal obtendrán el acceso a la circulación sistémica (venas yugular interna y subclavia) donde se liberará en mayor concentración el fármaco ejerciendo su efecto terapéutico (Dokania & Joshi, 2015; Mu, Holm, & Müllertz, 2013), por lo tanto, los capilares linfáticos son vitales en la absorción de partículas, esto se debe a su conformación de una sola capa de células endoteliales no fenestradas, es decir, las células endoteliales se encuentran muy separadas o superpuestas que permiten hendiduras y poros, provocando el acceso de macromoléculas al lumen capilar, cabe

resaltar que, los factores que controlan la entrada de partículas en los linfáticos son el tamaño de las partículas, carga superficial, PM, dosis, composición del fármaco [4].

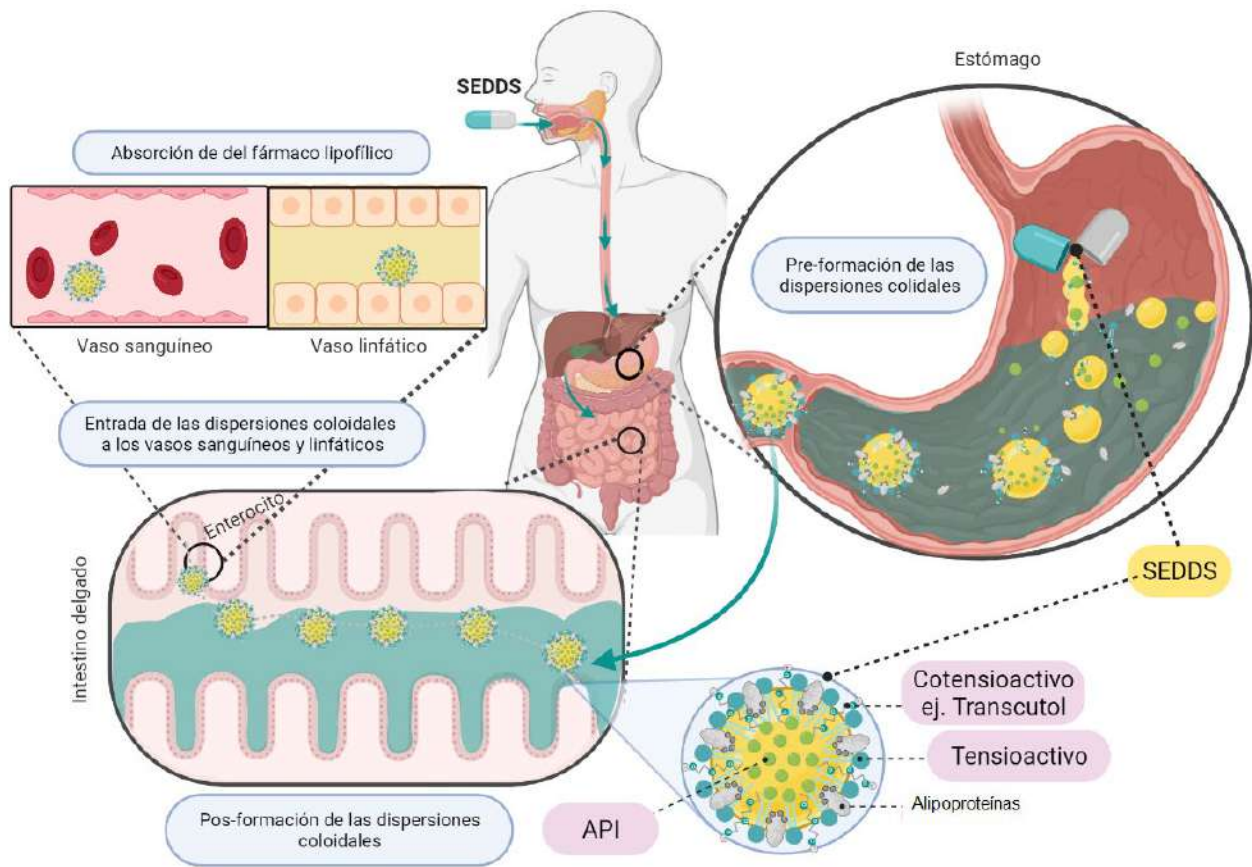


Figura 11. Representación esquemática del proceso de digestión de los SEDDS. Modificado y creado con BioRender.com de (Buya et al., 2020; Chatterjee et al., 2016).

Evaluación in vitro

El desarrollo de pruebas y modelos de digestión *in vitro* determinan el rendimiento de los FPSA. Para esto es necesario la obtención del fármaco en su estado sólido y junto a parámetros específicos determinarán su solubilización. Además de predecir su eficacia (Dokania & Joshi, 2015). Por lo tanto, para formulaciones con fármacos poco solubles con BCS II y IV se han diseñado y elaborado diferentes modelos *in vitro* para obtener el

rendimiento farmacológico en distintos niveles de complejidad, dado que, la lipólisis es esencial para la liberación del PA para su posterior absorción (Fotaki & Klein, 2020). A continuación, se describirán los modelos principales.

Modelo de digestión de lípidos

El modelo de digestión de lípidos es un método estático (Donis Rabanales, 2018). Este ha sido utilizado durante mucho tiempo por la industria farmacéutica para la disolución de fármacos, donde el PA se disuelve en un medio líquido de ensayo proporcionando, introduciendo tapones o buffers digestivos y sales biliares en un recipiente apropiado. El inicio de la digestión de lípidos comienza con agregar lipasa pancreática junto con otros componentes (co-lipasa y componentes biliares) causando la descomposición de los triglicéridos en ácidos grasos y monoglicéridos (los cuales poseen propiedades solubilizantes) provocando el descenso del pH (se cuantifica por medio de un electrodo unido al controlador), por lo tanto, se mantendrán los niveles de pH con el hidróxido de sodio (cantidad equimolar), valorando así a los ácidos grasos permitiendo así la continuidad del proceso (se tomarán muestras ultracentrifugadas para obtener la separación de los productos digeridos) (Devraj et al., 2014). Como resultado, se obtiene el tiempo requerido para su solubilización. Además, permiten una evaluación cuantitativa de los excipientes funcionales, sin embargo, presentan el inconveniente que las muestras no se hallan en condiciones fisiológicas gástricas ni mecánicas como los movimientos peristálticos (Donis Rabanales, 2018).

Modelo de lipólisis intestinal

El modelo de lipólisis intestinal es uno de los más utilizados debido a que a través de la utilización de la lipasa pancreática porcina (que ha evidenciado propiedades similares a la lipasa pancreática humana) da como resultado la lipólisis de los tensioactivos presentes en las FPSA inducida provocando la construcción de estructuras coloidales que actuarán en la solubilización del fármaco en equilibrio con la fracción libre de este. El rendimiento de este modelo se obtiene por la cantidad disponible del fármaco solubilizado en la fase acuosa del medio para la absorción intestinal (Klitgaard, Müllertz, & Berthelsen,

2021). En el estudio por Klitgaard y colaboradores utilizaron modelo de lipólisis intestinal como parte de la caracterización de un SNEDDS, el cual se acopló con Calceína (PermeaPad®) en el medio intestinal, albúmina de suero bovino en el compartimiento aceptor, obteniendo resultados favorables (Figura 11).

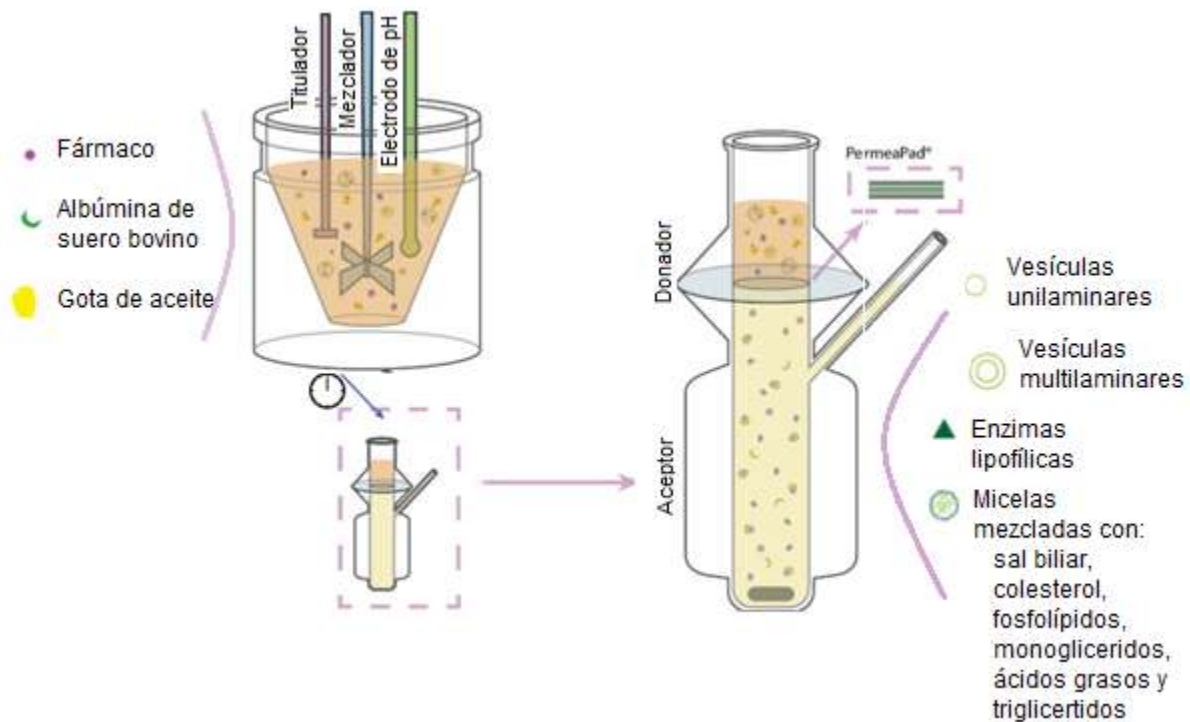


Figura 11. Representación esquemática del método de lipólisis *in vitro* de un SNEDDS. Modificada de (Klitgaard et al., 2021).

Modelo gástrico dinámico

El modelo gástrico dinámico (DGM, por sus siglas en inglés) fue desarrollado por Instituto de Investigación Alimentaria (Norwich, Reino Unido) y consiste en simular funciones digestivas humanas dependiente del tiempo (bioquímicas y mecánicas). Se compone de un cuerpo principal del estómago (membrana elástica en forma de cono), rodeado de agua a 37°C. La membrana permite la transferencia de calor del agua del exterior que simulará los movimientos peristálticos de la parte proximal del estómago; por la parte de adición del medio y se realiza a través de la parte superior del cuerpo principal. Es por

eso que la utilización de dicho modelo se ha considerado uno de los más actualizados para la caracterización de un SEDDS (Thuenemann, Mandalari, Rich, & Faulks, 2015).

APLICACIONES DE LOS SEDDS

Con base a las propiedades de FPSA candidatos en el diseño de los SEDDS que se encuentran en la tabla 1, se denota que a través su indicación terapéutica, los componentes para la formulación de un sistema autoemulsionante (fase oleosa, tensioactivos y cotensioactivos) se encontrarán estrechamente relacionados entre cada PA e incluso llegando a ser completamente iguales, como lo es en el caso de los siguientes fármacos: Sirolimus (SRL) y Tacrolimus que, además de ser agentes inmunosupresores poseen la misma formulación: Labrafil M1944CS (aceite), Cremophor EL (tensioactivo) y Transcutol P (cotensioactivo) y con base a los estudios publicados obtienen una baja biodisponibilidad (14 % para Tacrolimus y 18 % para SRL), haciéndolos aptos para formularse como SMEDDS.

De acuerdo con Hu y colaboradores (2012), en su estudio de “Gránulos automicroemulsioantes sólidos de sirolimus...”, por parte del resultado de la microscopía electrónica de barrido del sistema SRL-SMEDDS revelaron que dichos gránulos poseían una forma esférica. En los espectros IR indicaron la interacción del SRL con los excipientes de los SMEDDS. Continuando con la caracterización del fármaco, el tamaño de la gota y el PDI de la microemulsión fue de 25.8 ± 9.8 nm y 0.095 ± 0.009 respectivamente, indicando que el proceso de solidificación no produjo una variación significativa en el tamaño de las gotas, por lo tanto, la capacidad de automicroemulsificación se mantuvo en los gránulos sólidos dispersándose aceleradamente en el TGI con una disponibilidad oral relativa del 136.9% al Rapamune®.

El estudio “Preparación y comparación de la dispersión sólida cargada con tacrolimus y el sistema de administración automicroemulsionantes...” por Huo y colaboradores (2018), demostraron un incremento en el tiempo de autoemulsión con la carga del fármaco desde 15 s a 18 s para la formulación del SMEDDS. En el tamaño de las gotas fue de 45 ± 3.0 nm observándose en la microscopía electrónica de transmisión una forma esférica, optimizando las dispersiones sólidas cargadas con el fármaco y la

hidroxipropilmetilcelulosa junto con poloxámetro 188 como excipientes en SMEDDS y con base al estudio de absorción intestinal *in vivo* comprobó que el sistema automicroemulsionante mejoró la absorción en comparación con FK 506 (Prograf®).

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, también han estado sujetos a la aplicación de los SEDDS como lo es en el caso del aceclofenaco y flurbiprofeno obtuvieron un tamaño de partícula <300 nm. En el estudio de Jianxian y colaboradores (2020) “Desarrollo y evaluación *in vitro* del sistema de administración de fármacos autoemulsionantes cargados con aceclofenaco...”, obtuvieron un tamaño de gota medio en un rango de 111.3 ± 3.2 nm y un ζ de -33 ± 4.86 mV. Los análisis de disolución *in vitro* indicaron una liberación del fármaco significativamente mejorada de $95.68 \pm 0.02\%$, así como una estabilidad termodinámica activa y estable durante un período más largo, por ende, el desarrollo de un SEDDS oral mejora la disolución del aceclofenaco con una reducida exposición gástrica. Para el flurbiprofeno en el estudio “...biodisponibilidad del flurbiprofeno en el sistema de administración de fármacos autonanoemulsificantes sólidos” de Kang y colaboradores (2012), determinaron la baja solubilidad en agua del fármaco en 5 $\mu\text{g/mL}$. El tamaño de gota fue <100 nm. Para la formulación sólida de SNEDDS utilizaron vehículos sólidos hidrófilos (dióxido de silicio y estearato de magnesio), lo que ocasionó partículas esféricas y con base a eso, la velocidad de disolución de las formulaciones sólidas SNEDDS fue del 80% en 5 minutos y del 100% en 20 minutos, respectivamente, resultando una emulsión espontánea y la disminución del tamaño de gota, indicando una proporción adecuada para la formulación de los SNEDDS.

AVANCES EN LOS SEDDS

Los avances para los sistemas autoemulsionantes abarcan desde SEDDS sólidos, SEDDS súper saturados, autoemulsiones dobles (W/O/W), SEDDS de liberación controlada, entre otros (Khedekar & Mitta, 2013).

Las formas de dosificación de SEDDS líquidos a sólidos han sido investigadas con el paso de los años, debido a que proporcionan estabilidad fisicoquímica, minimizando los costos de producción. Además, se obtienen beneficios en una prolongada resistencia

gástrica (a través de la adición de varios polímeros como HPMC y celulosa microcristalina o incorporando excipientes flotantes, ampliando el tiempo total de disolución y absorción), una mejora en la solubilidad intestinal (mediante la incorporación de nanopartículas poliméricas, inhibidores del precipitador polimérico, reteniendo las moléculas solubilizadas del PA en un estado sobresaturado en el intestino delgado, mejorando la solubilidad intestinal) y una permeabilidad mejorada (con la integración de potenciadores como polímeros mucoadhesivos o quitosano) (Joyce et al., 2019). Esto se logra utilizando diferentes técnicas de solidificación como secado por pulverización, adsorción de portadores sólidos, tecnología de nanopartículas para que posteriormente se integren en las diferentes formas de dosificación (Sharma et al., 2016).

Los SEDDS súper saturados son termodinámicamente estables. Aumentan la actividad termodinámica del fármaco por encima del límite de solubilidad, creando elevadas concentraciones del fármaco libre, es decir, elevan la carga del fármaco a través de la sobresaturación en la formulación con una fuerza motriz más fuerte para el tránsito hacia las barreras biológicas, promoviendo la absorción oral de FPSA, mejorando así su estabilidad. En su formulación contienen un inhibidor de la precipitación con una cantidad menor de tensioactivo (Park, Ha, & Kim, 2020; Tarkase, Damale, Kapare, & Lagad, 2014).

CONCLUSIÓN

El uso de formulaciones a base de lípidos como los sistemas autoemulsificantes de liberación de fármacos se han considerado con gran enfoque prometedor y visionario para el desarrollo de formulaciones con FPSA (BSC II y IV), ayudando a la solubilización y biodisponibilidad evitando la irritación GI. Sin embargo, la escasez de modelos *in vitro* para su evaluación son un obstáculo importante, no obstante, y a pesar de eso, presentan un gran potencial para su incorporación en las diferentes formas de dosificación farmacéutica. Debido a sus características y ventajas de los SEDDS se estima que en los próximos años existirá un posible incremento en el número de publicaciones e investigaciones sobre este tema, porque no solamente serán publicaciones arbitrarias sino tendrán incluso una importancia médica, debido a que, ayudarán al control o tratamiento de diversas enfermedades cuyos fármacos presenten estas limitaciones antes mencionadas, por ese motivo, se invita a la comunidad científica seguir implementando la búsqueda de nuevas formulaciones.

REFERENCIAS

- Abou Assi, R., M Abdulbaqi, I., Seok Ming, T., Siok Yee, C., A Wahab, H., Asif, S. M., & Darwis, Y. (2020). Liquid and Solid Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDs) as Carriers for the Oral Delivery of Azithromycin: Optimization, In Vitro Characterization and Stability Assessment. *Pharmaceutics*, 12(11). doi:10.3390/pharmaceutics12111052
- Agubata, C. (2020). Self-Emulsifying Formulations: A Pharmaceutical Review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10, 231-240. doi:10.22270/jddt.v10i3.3981
- Alayoubi, A., Aqueel, M. S., Cruz, C. N., Ashraf, M., & Zidan, A. S. (2018). Application of in vitro lipolysis for the development of oral self-emulsified delivery system of nimodipine. *International Journal of Pharmaceutics*, 553(1), 441-453. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.066>
- Arredondo, A., Recamán, A. L., Suarez-Herrera, J. C., & Cuadra, S. M. (2021). Recent trends for the management of hypertension in older adults in Latin America in the context of universal coverage: Evidence from Mexico. *The International journal of health planning and management*, 36(2), 579-586. doi:10.1002/hpm.3103
- Bernkop-Schnürch, A., & Jalil, A. (2018). Do drug release studies from SEDDS make any sense? *Journal of Controlled Release*, 271, 55-59. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.027>
- Box, K. J., & Comer, J. E. (2008). Using measured pKa, LogP and solubility to investigate supersaturation and predict BCS class. *Curr Drug Metab*, 9(9), 869-878. doi:10.2174/138920008786485155
- Boyd, B. J., Bergström, C. A. S., Vinarov, Z., Kuentz, M., Brouwers, J., Augustijns, P., . . . Jannin, V. (2019). Successful oral delivery of poorly water-soluble drugs both depends on the intraluminal behavior of drugs and of appropriate advanced drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 137, 104967. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.104967>
- Buya, A. B., Beloqui, A., Memvanga, P. B., & Prétat, V. (2020). Self-Nano-Emulsifying Drug-Delivery Systems: From the Development to the Current Applications and Challenges in Oral Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 12(12), 1194. Retrieved from <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/12/1194>
- Buyukozturk, F., Benneyan, J., & Carrier, R. (2010). Impact of emulsion-based drug delivery systems on intestinal permeability and drug release kinetics. *Journal of Controlled Release*, 142(1), 22-30. doi:10.1016 / j.jconrel.2009.10.005
- Čerpnjak, K., Zvonar, A., Vrečer, F., & Gašperlin, M. (2015). Characterization of naproxen-loaded solid SMEDDSs prepared by spray drying: The effect of the polysaccharide carrier and naproxen concentration. *International Journal of Pharmaceutics*, 485(1), 215-228. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.015>
- Chamieh, J., Merdassi, H., Rossi, J.-C., Jannin, V., Demarne, F., & Cottet, H. (2018). Size characterization of lipid-based self-emulsifying pharmaceutical excipients during lipolysis using Taylor dispersion analysis with fluorescence detection. *International Journal of Pharmaceutics*, 537(1), 94-101. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.032>
- Chatterjee, B., Hamed Almurisi, S., Ahmed Mahdi Dukhan, A., Mandal, U. K., & Sengupta, P. (2016). Controversies with self-emulsifying drug delivery system from pharmacokinetic point of view. *Drug Delivery*, 23(9), 3639-3652. doi:10.1080/10717544.2016.1214990
- Chavan, R. B., Modi, S. R., & Bansal, A. K. (2015). Role of solid carriers in pharmaceutical performance of solid supersaturable SEDDS of celecoxib. *International Journal of Pharmaceutics*, 495(1), 374-384. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.011>
- Cirri, M., Roghi, A., Valleri, M., & Mura, P. (2016). Development and characterization of fast-dissolving tablet formulations of glyburide based on solid self-microemulsifying systems. *European Journal*

- of *Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 104, 19-29.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.04.008>
- CNB. (2021a). Resumen de compuestos de PubChem para CID 1030, Propilenglicol. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propylene-glycol>
- CNB. (2021b). Resumen de compuestos de PubChem para CID 8146, éter monoetílico de dietilenglicol. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diethylene-glycol-monoethyl-ether>
- CNB. (2021c). Resumen de compuestos de PubChem para CID 62699, laurato de 2-hidroxietilo. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Hydroxyethyl-laurate>
- CNB. (2021d). Resumen de compuestos de PubChem para CID 104840, Cremophor EL. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cremophor-EL>
- CNB. (2021e). Resumen de compuestos de PubChem para CID 109307, octanoato de 2-hidroxiopropilo. . Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Hydroxypropyl-octanoate>
- CNB. (2021f). Resumen de compuestos de PubChem para CID 154733642, aceite de ricino hidrogenado Polyoxyl 40. . Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Polyoxyl-40-hydrogenated-castor-oil>
- Cueto, Y. L., Ortega, W. L., & Sotomayor, R. G. (2019). Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables: una plataforma de desarrollo alternativa para la industria farmacéutica colombiana. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 48, 260-313. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182019000200260&nrm=iso
- Czajkowska-Kośnik, A., Szekalska, M., Amelian, A., Szymańska, E., & Winnicka, K. (2015). Development and Evaluation of Liquid and Solid Self-Emulsifying Drug Delivery Systems for Atorvastatin. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 20(12), 21010-21022. doi:10.3390/molecules201219745
- Dahan, A., & Miller, J. M. (2012). The solubility-permeability interplay and its implications in formulation design and development for poorly soluble drugs. *The AAPS journal*, 14(2), 244-251. doi:10.1208/s12248-012-9337-6
- Delgado, D. R. (2017). Modelos Matemáticos y Producción Limpia en la Industria Farmacéutica. *Revista Ciencia, Ingeniería y Desarrollo Tec Lerdo*, 3, 165-168. Retrieved from <http://revistacid.itslerdo.edu.mx/coninci2017/29%20Modelos%20Matem%C3%A1ticos%20y%20Producci%C3%B3n%20Limpia%20en%20la%20Industria.pdf>
- Deshmukh, A., & Kulkarni, S. (2014). Solid self-microemulsifying drug delivery system of ritonavir. *Drug development and industrial pharmacy*, 40(4), 477-487. doi:10.3109/03639045.2013.768632
- Devraj, R., Williams, H. D., Warren, D. B., Porter, C. J. H., & Pouton, C. W. (2014). Choice of Nonionic Surfactant Used to Formulate Type IIIA Self-Emulsifying Drug Delivery Systems and the Physicochemical Properties of the Drug Have a Pronounced Influence on the Degree of Drug Supersaturation that Develops During In Vitro Digestion. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(4), 1050-1063. doi:<https://doi.org/10.1002/jps.23856>
- Dholakiya, A., Dudhat, K., Patel, J., & Mori, D. (2021). An integrated QbD based approach of SMEDDS and liquisolid compacts to simultaneously improve the solubility and processability of hydrochlorthiazide. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61, 102162. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102162>
- Di, L., & Kerns, E. H. (2016). *Drug-Like Properties : Concepts, Structure Design and Methods from ADME to Toxicity Optimization*. San Diego, UNITED STATES: Elsevier Science & Technology.
- Divya, K., & Nilesh, K. (2015). A Review On: Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4(5), 573-587.
- Dokania, S., & Joshi, A. K. (2015). Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) – challenges and road ahead. *Drug Delivery*, 22(6), 675-690. doi:10.3109/10717544.2014.896058

- Donis Rabanales, L. F. (2018). *Estudio hidrodinámico in vitro del flujo gástrico*. (Maestro en Ingeniería Mestría). Universidad Nacional Autónoma de México,
- Dumpala, R. L., & Khodakiya, A. (2019). A review on: Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 5(10), 45-51.
- Falavigna, M., Brurok, S., Klitgaard, M., & Flaten, G. E. (2021). Simultaneous assessment of in vitro lipolysis and permeation in the mucus-PVPA model to predict oral absorption of a poorly water soluble drug in SNEDDSs. *International Journal of Pharmaceutics*, 596, 120258. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120258>
- Felton, L. A. (2013). Coarse Dispersions: Suspensions. In J. Swarbrick, J. T. Rubino, & O. P. Rubino (Eds.), *Remington: Essentials of Pharmaceutics* (1 ed., pp. 372-374).
- Fotaki, N., & Klein, S. (2020). Digestion. In D. Douroumis, F. S. Alfred Fahr, J. Siepmann, M. Snowden, & V. Torchilin (Series Eds.), *In Vitro Drug Release Testing of Special Dosage Forms*. (Reprinted from: 1)
- Gennaro, A. R. (2003a). Fenómenos de interfase: Agentes Tensioactivos. In PANAMERICANA (Ed.), *Remington Farmacia* (20a ed., pp. 329-333). Madrid.
- Gennaro, A. R. (2003b). Fenómenos de interfase: Microemulsiones. In PANAMERICANA (Ed.), *Remington Farmacia* (20a ed., pp. 363-364). Madrid.
- Ghadi, R., & Dand, N. (2017). BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development. *Journal of Controlled Release*, 248, 71-95. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.014>
- Gonçalves, A., Nikmaram, N., Roohinejad, S., Estevinho, B. N., Rocha, F., Greiner, R., & McClements, D. J. (2018). Production, properties, and applications of solid self-emulsifying delivery systems (S-SEDS) in the food and pharmaceutical industries. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 538, 108-126. doi:<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.10.076>
- Goyal, U., Gupta, A., Chand Rana, A., & Aggarwal, G. (2012). Self microemulsifying drug delivery system: A method for enhancement of bioavailability. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(1), 66-79. Retrieved from <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.216.6631&rep=rep1&type=pdf>
- Gupta Roop N, G. R. A. R. G. S. (2009). Enhancement of oral bioavailability of lipophilic drugs from self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS). *International Journal of Drug Development & Research*, 1(1), 10-18. Retrieved from <https://www.ijddr.in/drug-development/enhancement-of-oral-bioavailability-of-lipophilic-drugs-from-self-microemulsifying-drug-delivery-system-smedds.pdf>
- Hajare Pranit, P., Kolhe Mahesh, H., & Laware Ravindra, B. (2016). Construction of ternary phase diagram for three component system (oil-water-surfactant). *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research an official publication of Human Journals*, 7(3), 108-114. Retrieved from <https://www.ijppr.humanjournals.com/wp-content/uploads/2016/11/11.Hajare-Pranit-Pandurang-Kolhe-Mahesh-Hari-Laware-Ravindra-Bhimraj.pdf>
- Han, S.-f., Yao, T.-t., Zhang, X.-x., Gan, L., Zhu, C., Yu, H.-z., & Gan, Y. (2009). Lipid-based formulations to enhance oral bioavailability of the poorly water-soluble drug anethol trithione: Effects of lipid composition and formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 379(1), 18-24. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.06.001>
- Holm, R. (2019). Bridging the gaps between academic research and industrial product developments of lipid-based formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142, 118-127. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.01.009>
- Hong, I. K., Kim, S. I., & Lee, S. B. (2018). Effects of HLB value on oil-in-water emulsions: Droplet size, rheological behavior, zeta-potential, and creaming index. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 67, 123-131. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.06.022>

- Hu, X., Lin, C., Chen, D., Zhang, J., Liu, Z., Wu, W., & Song, H. (2012). Sirolimus solid self-microemulsifying pellets: Formulation development, characterization and bioavailability evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 438(1), 123-133. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.055>
- Huo, T., Tao, C., Zhang, M., Liu, Q., Lin, B., Liu, Z., . . . Song, H. (2018). Preparation and comparison of tacrolimus-loaded solid dispersion and self-microemulsifying drug delivery system by in vitro/in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114, 74-83. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.12.002>
- Jianxian, C., Saleem, K., Ijaz, M., Ur-Rehman, M., Murtaza, G., & Asim, M. H. (2020). Development and in vitro Evaluation of Gastro-protective Aceclofenac-loaded Self-emulsifying Drug Delivery System. *International journal of nanomedicine*, 15, 5217-5226. doi:10.2147/IJN.S250242
- Jiménez Islas, D., Medina Moreno, S. A., & Gracida Rodríguez, J. N. (2010). Propiedades , aplicaciones y producción de biotensoactivos: una revisión. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 26, 65-84. Retrieved from http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-49992010000100006&nrm=iso
- Joyce, P., Dening, T. J., Meola, T. R., Schultz, H. B., Holm, R., Thomas, N., & Prestidge, C. A. (2019). Solidification to improve the biopharmaceutical performance of SEDDS: Opportunities and challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142, 102-117. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.11.006>
- Kallakunta, V. R., Eedara, B. B., Jukanti, R., Ajmeera, R. K., & Bandari, S. (2013). A Gelucire 44/14 and labrasol based solid self emulsifying drug delivery system: formulation and evaluation. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 43(3), 185–196. doi:10.1007/s40005-013-0060-9
- Kamal, M. M., & Nazzal, S. (2018). Novel sulforaphane-enabled self-microemulsifying delivery systems (SFN-SMEDDS) of taxanes: Formulation development and in vitro cytotoxicity against breast cancer cells. *International Journal of Pharmaceutics*, 536(1), 187-198. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.063>
- Kang, J. H., Oh, D. H., Oh, Y.-K., Yong, C. S., & Choi, H.-G. (2012). Effects of solid carriers on the crystalline properties, dissolution and bioavailability of flurbiprofen in solid self-nanoemulsifying drug delivery system (solid SNEDDS). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80(2), 289-297. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.11.005>
- Khedekar, K., & Mitta, S. (2013). Self emulsifying drug delivery system: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 4(12), 4494-4507. doi:10.13040/IJPSR.0975-8232.4(12).4494-07
- Kim, D. W., Kwon, M. S., Yousaf, A. M., Balakrishnan, P., Park, J. H., Kim, D. S., . . . Choi, H.-G. (2014). Comparison of a solid SMEDDS and solid dispersion for enhanced stability and bioavailability of clopidogrel napadisilate. *Carbohydrate Polymers*, 114, 365-374. doi:<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.08.034>
- Kim, M.-S., Ha, E.-S., Choo, G.-H., & Baek, I.-H. (2015). Preparation and in vivo evaluation of a dutasteride-loaded solid-supersaturatable self-microemulsifying drug delivery system. *International journal of molecular sciences*, 16(5), 10821-10833. doi:10.3390/ijms160510821
- Klitgaard, M., Müllertz, A., & Berthelsen, R. (2021). Estimating the Oral Absorption from Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems Using an In Vitro Lipolysis-Permeation Method. *Pharmaceutics*, 13(4), 489. doi:10.3390/pharmaceutics13040489
- Kumar, A., Sharma, S., & Kamble, R. (2010). Self emulsifying drug delivery system (SEDDS): Future aspects. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2, 4-13. Retrieved from <https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol2Suppl4/781.pdf>
- Lancheros, R. J., Beleño, J. Á., Guerrero, C. A., & Godoy-Silva, R. D. (2014). Producción de nanopartículas de PLGA por el método de emulsión y evaporación para encapsular N-Acetilcisteína (NAC).

- Universitas Scientiarum Journal of the Faculty of Sciences*, 12(2), 161-168. doi: 10.11144/Javeriana.SC19-2.mpre
- Lawrence, M. J., & Rees, G. D. (2000). Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 45(1), 89-121. doi:[https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00103-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00103-4)
- Mahmood, A., & Bernkop-Schnürch, A. (2019). SEDDS: A game changing approach for the oral administration of hydrophilic macromolecular drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142, 91-101. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.07.001>
- Mandić, J., Zvonar Pobirk, A., Vrečer, F., & Gašperlin, M. (2017). Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(2), 335-345. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.036>
- Milović, M., Djuriš, J., Djekić, L., Vasiljević, D., & Ibrić, S. (2012). Characterization and evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery systems with porous carriers as systems for improved carbamazepine release. *International Journal of Pharmaceutics*, 436(1), 58-65. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.032>
- Mohite, P. B., & Harishchandre, V. S. (2017). Self micro emulsifying drug delivery system (SMEDDS): An approach to enhance an oral bioavailability. *Caribbean Journal of Science and Technology* 5, 1002-1011.
- Morales Florido, M. I. (2018). *Desarrollo de un sistema autoemulsificable para administración de fármacos (SEDDS) que incremente la solubilidad de enrofloxacin para su administración oral*. (Maestría en Ciencias Farmacéuticas). Universidad Autónoma Metropolitana
- Mu, H., Holm, R., & Müllertz, A. (2013). Lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), 215-224. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.03.054>
- Nazir, I., Asim, M. H., Dizdarević, A., & Bernkop-Schnürch, A. (2019). Self-emulsifying drug delivery systems: Impact of stability of hydrophobic ion pairs on drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 561, 197-205. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.001>
- NCB. (2021). Resumen de compuestos de PubChem para CID 198429, Labrafil. Retrieved from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Labrafil>
- Nepal, P. R., Han, H.-K., & Choi, H.-K. (2010). Preparation and in vitro–in vivo evaluation of Witepsol® H35 based self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of coenzyme Q10. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 39(4), 224-232. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.12.004>
- Novelo-Torres, A. M., & Gracia-Fadrique, J. (2010). Trayectorias en diagramas ternarios. *Educación Química*, 21(4), 300-305. doi:[https://doi.org/10.1016/S0187-893X\(18\)30099-5](https://doi.org/10.1016/S0187-893X(18)30099-5)
- Nycz–Empel, A., Bober, K., Wyszomirski, M., Kisiel, E., & Zięba, A. (2019). The Application of CA and PCA to the Evaluation of Lipophilicity and Physicochemical Properties of Tetracyclic Diazaphenothiazine Derivatives. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 1-10. doi:10.1155/2019/8131235
- Okada, A., Todo, H., Itakura, S., Hijikuro, I., & Sugibayashi, K. (2021). A Lipid-Based Depot Formulation with a Novel Non-lamellar Liquid Crystal Forming Lipid. *Pharmaceutical Research*, 38(3), 503-513. doi:10.1007/s11095-021-03014-y
- Park, H., Ha, E.-S., & Kim, M. (2020). Current Status of Supersaturable Self-Emulsifying Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, 12, 365. doi:10.3390/pharmaceutics12040365
- Patel, M. V., & Chen, F.-J. (2012). España Patent No. 2 379 626: O. E. d. P. y. Marcas.
- Pawar, Y. B., Purohit, H., Valicherla, G. R., Munjal, B., Lale, S. V., Patel, S. B., & Bansal, A. K. (2012). Novel lipid based oral formulation of curcumin: Development and optimization by design of experiments approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 436(1), 617-623. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.07.031>

- Poonia, N., Kharb, R., Lather, V., & Pandita, D. (2016). Nanostructured lipid carriers: versatile oral delivery vehicle. *Future science OA*, 2(3), FSO135-FSO135. doi:10.4155/fsoa-2016-0030
- Pouton, C. W., & Porter, C. J. H. (2008). Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(6), 625-637. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.10.010>
- Qi, X., Qin, J., Ma, N., Chou, X., & Wu, Z. (2014). Solid self-microemulsifying dispersible tablets of celastrol: Formulation development, characterization and bioavailability evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 472(1), 40-47. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.019>
- Quan, G., Wu, Q., Zhang, X., Zhan, Z., Zhou, C., Chen, B., . . . Wu, C. (2016). Enhancing in vitro dissolution and in vivo bioavailability of fenofibrate by solid self-emulsifying matrix combined with SBA-15 mesoporous silica. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 141, 476-482. doi:<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.02.013>
- R.Gardouh, A., Nasef, A., Moustafa, Y., & Gad, S. (2021). Self -Emulsifying Drug Delivery System: A Novel Approach for Oral Delivery of Poorly Water Soluble Drugs. *Records of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 5, 52-58. doi:10.21608/rpbs.2021.52929.1086
- Ríos Ruiz, F. (2010). *Comportamiento ambiental de tensioactivos comerciales aniónicos y no iónicos*. (Maestría). Universidad de Granada,
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., & Quinn, M. E. (2009). Handbook of Excipients, 6th Edition: a book review. *Pharmaceutical Technology Europe*, 1-907.
- Santiago Villarreal, O. (2019). *Desarrollo y caracterización de sistemas autoemulsionables para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de praziquantel*. (Licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México,
- Schmidts, T., Schlupp, P., Gross, A., Dobler, D., & Runkel, F. (2012). Required HLB Determination of Some Pharmaceutical Oils in Submicron Emulsions. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 33(6), 816-820. doi:10.1080/01932691.2011.584800
- Shahzadi, I., Dizdarević, A., Efiana, N. A., Matuszczak, B., & Bernkop-Schnürch, A. (2018). Trypsin decorated self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): Key to enhanced mucus permeation. *Journal of Colloid and Interface Science*, 531, 253-260. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.07.057>
- Shakeel, F., Haq, N., El-Badry, M., Alanazi, F. K., & Alsarra, I. A. (2013). Ultra fine super self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) enhanced solubility and dissolution of indomethacin. *Journal of Molecular Liquids*, 180, 89-94. doi:<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2013.01.008>
- Sharma, V. K., Koka, A., Yadav, J., Sharma, A. K., & Keservani, R. K. (2016). Self-micro emulsifying drug delivery systems: a strategy to improve oral bioavailability. *Ars Pharm*, 57(3), 97-109
- Sheth, N. S., & Mistry, R. B. (2011). A review: Self Emulsifying Drug Delivery System. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 23-28.
- Solans, C., Morales, D., & Homs, M. (2016). Spontaneous emulsification. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*, 22, 88-93. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cocis.2016.03.002>
- Srivastava, S., & Padmaja, G. (2018). Study of nano-sized micelles formation with surfactant critical packing parameter and its applications. 4, 348-353. doi:10.18231/2454-9150.2018.0742
- Talegaonkar, S., Mustafa, G., Akhter, S., & Iqbal, Z. I. (2010). Design and Development of Oral Oil-in-Water Nanoemulsion Formulation Bearing Atorvastatin: In Vitro Assessment. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 31(5), 690-701. doi:10.1080/01932690903120540
- Tarkase, K., Damale, P., Kapare, P., & Lagad, V. (2014). Formulation and evaluation of Supersaturable Self Nano-Emulsifying Drug Delivery System of poorly water soluble Atorvastatin Calcium. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 2(04), 22-33.
- Tengshe, A., Karande, K., & M, D. (2020). A review on Self Micro-Emulsifying drug delivery system: a tool for solubility enhancement. *SSRN Electronic Journal*, 7, 101-114.

- Thakral, N. K., Meister, E., Jankovsky, C., Li, L., Schwabe, R., Luo, L., & Chen, S. (2021). Prediction of in vivo supersaturation and precipitation of poorly water-soluble drugs: Achievements and aspirations. *International Journal of Pharmaceutics*, 600, 120505. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120505>
- Thi, T. D., Van Speybroeck, M., Barillaro, V., Martens, J., Annaert, P., Augustijns, P., . . . Van den Mooter, G. (2009). Formulate-ability of ten compounds with different physicochemical profiles in SMEDDS. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(5), 479-488. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.09.012>
- Thuenemann, E. C., Mandalari, G., Rich, G. T., & Faulks, R. (2015). Chapter 6: Dynamic Gastric Model (DGM). In *The Impact of Food Bioactives on Health: in vitro and ex vivo models* (pp. 64-54). doi:10.1007/978-3-319-16104-4_6
- Tran, P. H.-L., Tran, T. T.-D., Piao, Z. Z., Van Vo, T., Park, J. B., Lim, J., . . . Lee, B.-J. (2013). Physical properties and in vivo bioavailability in human volunteers of isradipine using controlled release matrix tablet containing self-emulsifying solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*, 450(1), 79-86. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.022>
- Ujhelyi, Z., Vecsernyés, M., Fehér, P., Kósa, D., Arany, P., Nemes, D., . . . Bácskay, I. (2018). Physico-chemical characterization of self-emulsifying drug delivery systems. *Drug Discovery Today: Technologies*, 27, 81-86. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2018.06.005>
- Ul-Hamid, A. (2018a). Components of the SEM. In *A Beginners' Guide to Scanning Electron Microscopy* (pp. 15-76). Cham: Springer International Publishing.
- Ul-Hamid, A. (2018b). Introduction. In *A Beginners' Guide to Scanning Electron Microscopy* (pp. 1-14). Cham: Springer International Publishing.
- van Staden, D., du Plessis, J., & Viljoen, J. (2020). Development of Topical/Transdermal Self-Emulsifying Drug Delivery Systems, Not as Simple as Expected. *Scientia Pharmaceutica*, 88(2), 17. Retrieved from <https://www.mdpi.com/2218-0532/88/2/17>
- Verma*, N. K., Singh, A. K., Mall, P. C., Yadav, V., Jaiswal, R., Dwivedi, K. P., & Gupta, A. K. (2020). Topical Micro emulsions and it's Application - A Review. *EAS Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2(2), 36-45. doi:10.36349 / easjpp.2020.v02i02.003
- Vithani, K., Hawley, A., Jannin, V., Pouton, C., & Boyd, B. J. (2018). Solubilisation behaviour of poorly water-soluble drugs during digestion of solid SMEDDS. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 130, 236-246. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.07.006>
- Vithani, K., Jannin, V., Pouton, C. W., & Boyd, B. J. (2019). Colloidal aspects of dispersion and digestion of self-dispersing lipid-based formulations for poorly water-soluble drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142, 16-34. doi:<https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.01.008>
- Wilkinson, J. B., & Moore, R. J. (1990). Fabricación y componentes de los productos: Agentes Tensioactivos. In *Cosmetología de Harry* (7a ed., pp. 701-710). Madrid: Díaz de Santos, S.A
- Yetukuri, K., & Sudheer, P. (2012). Approaches to development of solid - self micron emulsifying drug delivery system: Formulation techniques and dosage forms: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(10), 3550-3558.
- Zhang, L., Zhang, I., Zhang, M., Pang, Y., Li, Z., Zhao, A., & Feng, J. (2015). Self-emulsifying drug delivery system and the applications in herbal drugs. *Drug Delivery*, 22(4), 475-486. doi:10.3109/10717544.2013.861659