

# MICROEMULSÕES I: FUNDAMENTOS TEÓRICOS DA FORMAÇÃO DO SISTEMA MICROEMULSIONADO

ANSELMO GOMES DE OLIVEIRA<sup>1</sup>

MARIA VIRGÍNIA SCARPA<sup>2</sup>

1. Professor adjunto do Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp, Araraquara. Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, FCF – Unesp. Rodovia Araraquara-Jaú, km 01, 14801-902-Araraquara, São Paulo.

E-mail <oliveiag@fcfar.unesp.br>

2. Professora doutora do Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp, Araraquara, São Paulo.

E-mail <mvscarpa@fcfar.unesp.br>

## I- INTRODUÇÃO:

O conceito da relação homem-doença-medicamento tem sido modificado profundamente, através do tempo, mas é capaz de refletir diretamente a evolução dos processos na área farmacêutica. Particularmente, a farmacotécnica e a tecnologia farmacêutica, cujo objetivo principal está relacionado à procura de meios de tornar o arsenal terapêutico mais eficiente, a ponto de modificar o curso de doenças graves, normalmente, não atingíveis através das formas farmacêuticas convencionais, está inserida neste contexto.

Neste aspecto, a interação de fármacos com interfaces de agregados supramoleculares de compostos anfifílicos ou de polímeros representa um aspecto importante em tecnologia farmacêutica, pelas implicações biológicas da presença destes compostos em formulações farmacêuticas, seja interferindo no perfil de biodisponibilidade, alterando constantes de ionização de fármacos cujo efeito terapêutico depende substancialmente da fração ionizada da droga ou modificando a estabilidade de grande número de compostos de uso terapêutico.

Independentemente de como se possa definir adequadamente uma interface, podemos imaginar uma superfície, a partir da qual duas regiões podem ser descritas: Uma região externa, contínua, representada pelo meio dis-

persante e, que, geralmente, é de natureza aquosa. Outra, representada pela própria interface, com características particulares e propriedades físico-químicas bastante diferentes das do meio dispersante. Sendo estas propriedades diferenciadas que permitem a aplicação destas estruturas em tecnologia farmacêutica. Assim, um sítio ativo de enzima, uma membrana biológica, a superfície de um polímero, micelas, microemulsões e lipossomas representam bons exemplos de interfaces, em cuja superfície uma série de fenômenos podem ocorrer.

Raramente, a experiência clínica com agentes terapêuticos satisfaz as expectativas criadas com resultados pré-clínicos e isto pode ser facilmente entendido, se considerarmos que entre o local de administração e o órgão ou tecido alvo existem uma série de barreiras anatômicas, químicas ou biológicas que contrariam a obtenção do efeito terapêutico desejado.

Neste contexto, surgiu o conceito de sistemas transportadores de fármacos, capazes de direcionar a substância ativa para os sítios específicos onde devem exercer seu efeito farmacológico, além de poder modular a velocidade de liberação, em função do tempo, sem alterar a estrutura química da molécula transportada.

Com esses objetivos, no desenvolvimento de novos produtos, podemos pensar nos seguintes sistemas:

a - Os sistemas matriciais ou monolíticos, onde o

fármaco está intimamente misturado com os excipientes da formulação, podendo proporcionar maiores tempos de liberação do mesmo.

b - Os sistemas reservatórios, onde o fármaco encontra-se separado do meio de dissolução, através de um revestimento, uma membrana ou simplesmente uma interface, devendo transpor essa interface para ser liberado para o meio. Micelas e Microemulsões constituem exemplos de sistemas reservatórios, que proporcionam um ambiente dimensionalmente restrito, com propriedades particulares, capazes de ligar ou associar moléculas de diferentes grupos de fármacos, com o objetivo de solubilizar, modular estabilidade ou melhorar o perfil de biodisponibilidade.

## II - MICROEMULSÕES:

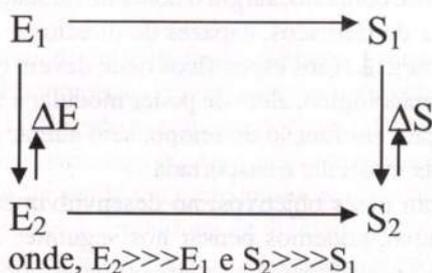
### Aspectos Gerais:

Uma definição precisa do termo emulsão depende do ponto de vista de sua aplicação. Na área farmacêutica pode ser caracterizada como um sistema heterogêneo, envolvendo a mistura de dois líquidos imiscíveis, termodinamicamente instável, mas com tempo de vida útil aceitável na temperatura ambiente. Quando dois líquidos imiscíveis são misturados, por agitação mecânica, as duas fases tendem, inicialmente, a formar gotículas dispersas de um dos líquidos no interior do outro.

Quando a agitação é cessada, as gotículas tendem a coalescer e os líquidos separam-se, novamente. Podemos, então, definir o tempo de vida de uma emulsão, que envolve o tempo decorrido, desde o momento em que os líquidos estão completamente misturados, até a separação total do sistema. Portanto, este "tempo de vida" é proporcional à estabilidade do sistema, ou seja, é tanto maior, quanto melhor for a estabilidade. Neste ponto, interessa-nos analisar os motivos que levam à desestabilização da emulsão.

Na verdade, quando um dos líquidos dividiu-se no interior do outro, formou-se uma fase interna, dispersa ou descontínua, rodeada por uma fase externa, dispersante ou descontínua. O processo da emulsificação implica, portanto, num grande aumento de área interfacial ( $S_1 \Rightarrow S_2$ ), levando a um aumento brusco da energia livre de superfície ( $E_1 \Rightarrow E_2$ ):

**Esquema 1** - Diagrama energético da formação de gotículas entre dois líquidos imiscíveis.



Este fenômeno (esquema 1), à temperatura constante, pode ser descrito pela equação:

$$DE = \gamma_i \times DS \quad (1)$$

onde,  $\gamma_i$  representa a tensão interfacial entre as fases aquosa e oleosa.

Se considerarmos que o aumento da área interfacial ( $S_1 \Rightarrow S_2$ ) é imprescindível, do ponto de vista tecnológico, uma das alternativas para se tentar a estabilização de uma emulsão seria fornecer energia, mecânica continuamente, de modo a manter a área interfacial aumentada. Este fator é necessário para a dispersão, mas, por si só, não é suficiente, pois vence a tensão superficial apenas temporariamente, enquanto durar a agitação.

Observando-se a equação 1, podemos verificar que o caminho mais viável para a estabilização do sistema seria a diminuição da tensão interfacial da dispersão, numa proporção tal que a energia livre derivada da expansão da área interfacial fosse neutralizada, pelo menos parcialmente.

Fica extremamente fácil visualizar, através da equação 1, que a estabilidade da emulsão aumenta, quanto maior for a neutralização da energia livre, tendendo a um sistema termodinamicamente estável, caso o aumento da energia livre fosse totalmente neutralizada. Se, por exemplo, considerarmos  $1\text{cm}^3$  de água e  $1\text{cm}^3$  de óleo separados por uma área interfacial de  $1\text{cm}^2$  para obter uma emulsão, O/A ou A/O, com fase interna de  $1\text{m}$  de raio, podemos estimar a criação de cerca de  $1\text{m}^2$  de área interfacial.

A energia interfacial é, então,  $10^4$  vezes maior do que a inicial. Obviamente, este sistema não é estável e tenderá a retornar ao seu estado energético inicial, ou seja, óleo e água separados. Nas microemulsões, a situação é ainda mais dramática, desde que o tamanho das gotículas da fase interna são da ordem de  $100\text{Å}$  de raio a área interfacial para o exemplo seria de  $100\text{m}^2$  e a energia livre derivada da expansão da interface da ordem de  $10^6$  vezes maior que a inicial.

Neste aspecto, os compostos com propriedades de diminuir a tensão superficial ou interfacial, os agentes tensoativos, encontram seu papel fundamental na estabilização de emulsões e microemulsões. Entretanto, os agentes emulsivos verdadeiros (tensoativos), com raras exceções, não conseguem diminuir a tensão interfacial, a ponto de neutralizar toda a energia livre de superfície criada pelo aumento de área interfacial.

Por isso, as emulsões comuns são sistemas termodinamicamente instáveis. Isto significa que, no desenvolvimento tecnológico, procura-se utilizar meios que visam a retardar o maior tempo possível a separação das fases, mas que, em algum momento, isto ocorrerá. Aqui, pode-se estabelecer as diferenças fundamentais entre as emulsões e microemulsões: enquanto que as emulsões são estruturadas contendo como componentes básicos água, óleo e um agente emulsivo (tensoativo), as microemulsões possuem um componente adicional, o co-tensoativo, cujo papel é abaixar ainda mais tensão interfacial, de modo a neutralizar a energia livre remanescente, derivada da expansão

da interface, que o tensoativo não conseguiu neutralizar.

As microemulsões diferem das emulsões comuns não somente por ser opticamente transparentes, mas essencialmente pela estabilidade termodinâmica. Assim, o sistema forma-se espontaneamente, quando a energia remanescente da interface muito próxima de zero:

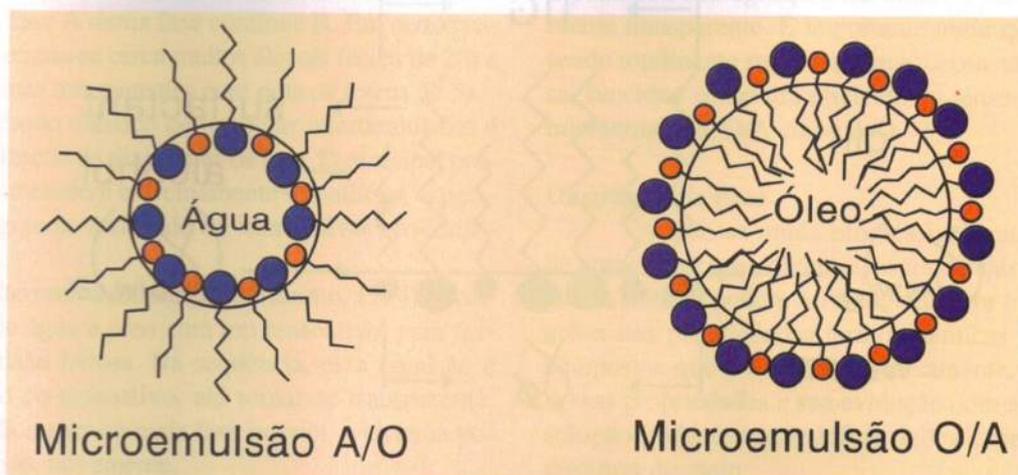
$$\Delta E = E_2 - E_1 = 0 \quad (2)$$

Hoar & Shulman, em 1943, descreveram sistemas

transparentes formados espontaneamente, quando óleo e água eram misturados com quantidades relativamente grandes de tensoativo iônico e um álcool de cadeia média (co-tensoativo). Entretanto, o termo microemulsão só apareceu, na década de 50 (Schulman et al, 1959).

Do ponto de vista farmacêutico, podem ser definidas como emulsões transparentes, nas quais um óleo ou um fármaco lipofílico é disperso num meio aquoso (ou vice-versa), contendo um tensoativo e co-tensoativo apropriados, gerando um sistema termodinamicamente estável.

Figura 1 - Representação esquemática da organização das microemulsões.



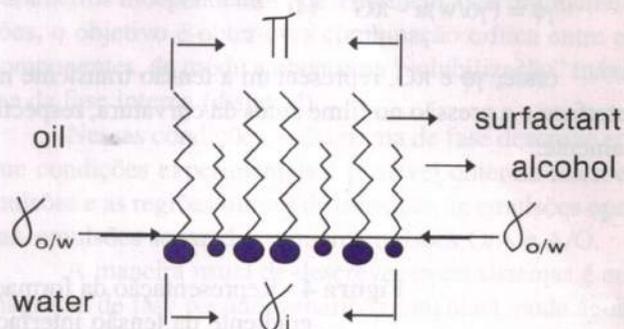
São geralmente caracterizados como agregados esféricos e com diâmetros menores que 1400Å, geralmente de 100Å (Langevin, 1988). Essa afirmação baseia-se no fato de, num sistemas coloidal, se o diâmetro das partículas for menor do que ¼ do comprimento de onda da luz incidente, as partículas não espalharão luz, resultando num sistema opticamente transparente. Outros tipos de estruturas interna, como as bicontínuas (Scriven, 1977; Auvray et al, 1984; Geyger & Tabony, 1986) e bicontínuas tubulares (Chem et al, 1984; 1986; Zemb et al, 1987) foram demonstradas.

#### Teoria da Formação:

Durante a formação da fase interna, a área interfacial aumenta marcadamente. Uma das teorias publicadas para explicar a formação das microemulsões é originada do conceito de uma *Tensão Negativa Transiente na Interface*. A energia livre de superfície pode ser definida pela equação 1 à temperatura, volume e número de moles constantes. Pela análise desta equação, verifica-se que DE varia diretamente com a área interfacial. Nestas condições, se num determinado instante  $\gamma_i$  for negativo, DE será  $< 0$  e as condições para a emulsificação espontânea aparecerão.

Para visualizar este conceito, é necessário considerar um filme misto monomolecular de tensoativo e álcool, absorvido na interface óleo-água. As moléculas orientam-se, na interface, com suas cabeças polares voltadas para a fase aquosa e as cadeias carbônicas para a fase oleosa.

Figura 2 - Organização da mistura de agentes emulsivos na interface óleo-água.



Quando o número dessas moléculas, por unidade de área, aumenta, elas começam a comprimirem-se, umas ao lado das outras, desenvolvendo uma pressão lateral bidimensional ( $\pi$ ). O estudo desse filme mostra que a tensão de superfície ( $\gamma_i$ ) na interface diminui proporcionalmente com o desenvolvimento da pressão. Esta idéia pode ser expressa pela equação:

$$\gamma_i = \gamma_{o/w} - \pi \quad (3)$$

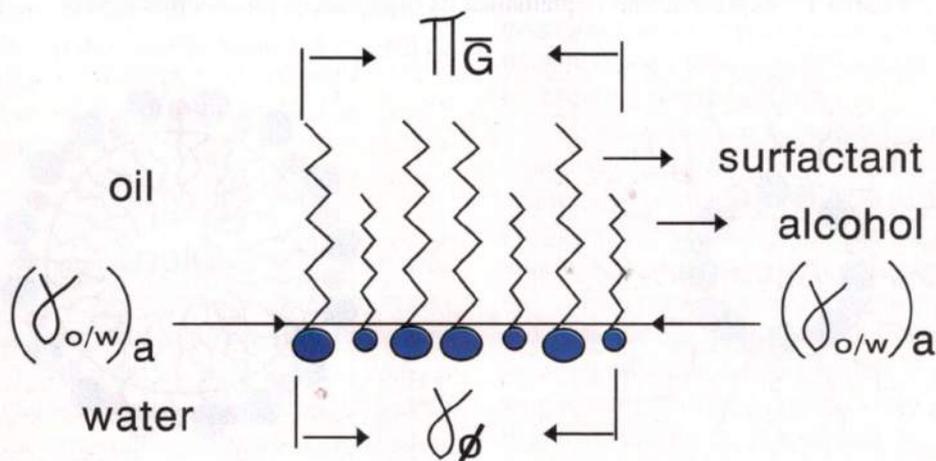
Esta equação mostra claramente que a repulsão entre as espécies do filme (pressão  $\pi$ ) exceder  $\gamma_{o/w}$ ,  $\gamma_i$  será negativa. Deste modo, a energia,  $\gamma_i \times dS$ , torna viável a expansão espontânea da interface. A existência temporária de  $\pi > \gamma_{o/w}$  dirige a força que reduz o tamanho da gota

de um volume fixo de óleo, até que não haja mais necessidade de energia para aumentar a área interfacial. O equilíbrio é conseguido quando a tensão negativa volta a zero, em virtude da descompressão das moléculas, com a conseqüente diminuição da pressão na interface.

Na verdade, uma análise mais criteriosa do sistema mostra que a tensão negativa é resultado não só da

alta pressão inicial do filme, mas também da grande diminuição da tensão original entre o óleo e a água. Esta depressão começa porque o álcool de cadeia média sendo solúvel tanto na fase oleosa como na interface, pode particionar nestas fases, fazendo com que a fração solubilizada no óleo diminua a tensão original de  $\gamma_{o/w}$  a  $(\gamma_{o/w})_a$ .

**Figura 3** - Representação do gradiente da tensão interfacial entre as fases aquosa e oleosa nas microemulsões.



Devido a este particionamento, a pressão do filme é agora contrariada por uma tensão muito menor, descrita pela equação 4:

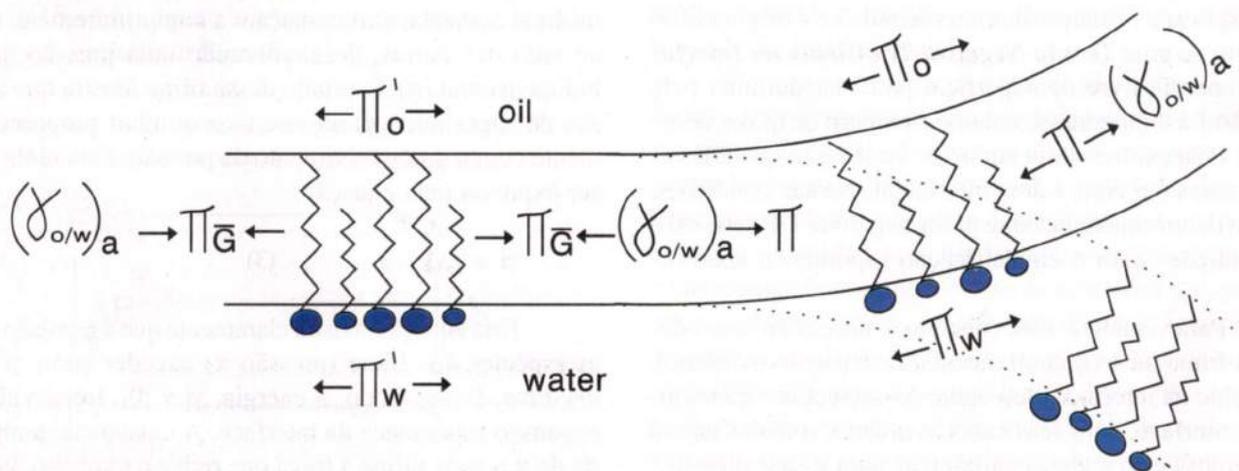
$$\gamma_{\phi} = (\gamma_{o/w})_a - \pi G \quad (4)$$

onde,  $\gamma_{\phi}$  e  $\pi G$ , representam a tensão transiente na interface e a pressão no filme antes da curvatura, respectivamente.

Esta seqüência de fatos leva a um mecanismo de curvatura do filme, o qual é aplicável não somente para a formação de microemulsões O/A e A/O, mas também para a magnitude da curvatura.

O filme de tensoativo-álcool na interface água-óleo é de natureza dupla, possuindo diferentes tensões (ou pressões) em cada lado. Devido a essas diferentes tensões, ocorre a curvatura, dissipando a pressão gradiente, até que ambos os lados estejam, finalmente, com a mesma tensão.

**Figura 4** - Representação da formação do tipo de microemulsão em relação ao gradiente da tensão interfacial entre as fases aquosa e oleosa.



O lado com maior tensão é côncavo e, consequentemente, engloba o outro líquido deste lado, fazendo-o a fase interna. Durante este processo, a tensão original ( $\gamma_0/w$ ) a que contraria as pressões nos dois lados do filme monomolecular na interface permanece constante. A pressão total neste filme é igual à soma das pressões de cada lado. Assim  $\pi G$  é a pressão transiente inicial, resultada da pressão gradiente devido a  $\pi' o$  e  $\pi' w$  através do filme e  $\pi$  é a soma de  $\pi o$  e  $\pi w$ .

### Aspectos Práticos

Geralmente, as microemulsões são muito específicas quanto à relação tensoativo/co-tensoativo usados para dispersar uma fase A numa fase contínua B. Em certos casos, (Rosano) ensaia-se cerca muitos álcoois (cerca de 20) e obtém-se sistemas transparentes com poucos (cerca de 5).

Um método clássico de formular microemulsões é através da utilização de diagramas de fase. O principal problema é que o método é extremamente trabalhoso, especialmente se é grande variedade de tensoativos, co-tensoativos e óleos.

Uma alternativa simplificada (Rosano, 1974) envolve a mistura de água e óleo com um tensoativo, para formar uma emulsão leitosa. Na seqüência, essa emulsão é titulada com o co-tensoativo, até tornar-se transparente. No caso de adicionar-se mais fase interna, o sistema poderá ficar leitoso, novamente.

O da titulação é otimizar a combinação tensoativo/co-tensoativo no filme interfacial, a qual vai produzir condições para tensão interfacial negativa transiente. A quantidade mínima de tensoativo necessário é determinada, calculando-se a área superficial ou, mais racionalmente, a área do filme monomolecular interfacial entre as fases dispersa e fase contínua.

Se um volume  $V$  (ml) de fase for disperso na forma de gotículas esféricas, com raio  $r$  (Å) o volume total pode ser expresso por:

$$V = \eta \cdot (4/3) \cdot \pi \cdot r^3 \quad (5)$$

onde,  $\eta$  é o número total de gotículas.

A superfície total (área  $a$ ) das gotículas é dada por:

$$A = \eta \cdot 4 \cdot \pi \cdot r^2 = \sigma \cdot T \quad (6)$$

onde  $s$  é a área ocupada por uma molécula de tensoativo e  $T$  o número de moléculas do tensoativo.

Combinando-se as equações 1 e 2 temos:

$$\frac{\sigma \cdot T = \eta \cdot 4 \cdot \pi \cdot r^2}{V = \eta \cdot (4/3) \cdot \pi \cdot r^3}$$

$$\text{assim, } r = 3 \cdot V / \sigma \cdot T \quad (8)$$

Exemplo:

Calcular a quantidade de laurilssulfato de sódio (peso molecular 288) para emulsificar 5ml de água em hexadecano, usando raio da fase interna de  $500 \text{ \AA}$  ( $500 \cdot 10^{-8} \text{ cm}$ ) e  $\sigma = 50 \text{ \AA}^2$  ( $(50 \cdot (10^{-8})^2) = 50 \cdot 10^{-16} \text{ cm}^2$ ) por molécula.

$$T = 3 \cdot 5 \text{ cm}^3 / 500 \cdot 10^{-8} \text{ cm} = 50 \cdot 10^{-16} \text{ cm}^2$$

$$T = 15 \text{ cm}^3 / 2.5 \cdot 10^{-20} \text{ cm}^3 = 6 \cdot 10^{20} \text{ moléculas}$$

$$1 \text{ mol (288g)} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 6,02 \cdot 10^{23} \text{ moléculas}$$

$$\text{massa de SDS} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 6,00 \cdot 10^{20} \text{ moléculas}$$

$$\text{massa de SDS} = 0.287 \text{ g}$$

Resumindo:

0.287g de SDS são dissolvidos em cerca de 5ml de água, adicionados de 25ml de hexadecano e agitar para emulsificação. A emulsão resultante pode ser titulada com 1-pentanol, sob agitação, até obter-se um sistema opticamente transparente. É importante notar que o álcool, não sendo totalmente solúvel na fase oleosa nem na fase aquosa, funciona como um eficiente co-tensoativo, tanto para microemulsões O/A como A/O.

### Diagramas de Fase

Quando se muda progressivamente a composição de uma mistura de solventes, as mudanças que se produzem na solução podem ser traduzidas por importantes variações nas propriedades termodinâmicas individuais dos compostos que a compõe. Inversamente, as observações dessas propriedades e sua evolução com a composição da solução pode fornecer informações específicas sobre a estrutura do meio.

As microemulsões, que se apresentam sob o aspecto de solução homogênea, onde participam tensoativo, co-tensoativo, água e óleo, constituem um grande campo de aplicação desse tipo de estudo, com relação aos parâmetros independentes que a definem. Nas microemulsões, o objetivo é obter uma combinação crítica entre os componentes, de modo a obter uma "solubilização" máxima da fase interna (dispersa).

Nessas condições, o diagrama de fase descreve em que condições experimentais é possível obter-se microemulsões e as regiões limites de transição de emulsões opacas, emulsões separadas e microemulsões O/A e A/O.

A maneira usual de descrever esses sistemas é em diagrama de fase pseudo-ternário (triangular), onde água, óleo e mistura de tensoativo/co-tensoativo são representados nos três vértices do triângulo. Note-se que esse tipo de diagrama também suporta outras misturas, como óleo, álcool e água/tensoativo, por exemplo.

A maneira mais completa de representar o sistema é através do diagrama de fase quaternário, onde água, álcool e água são representados nos vértices de um triângulo e o óleo na projeção bidimensional do mesmo. O primeiro triângulo corresponde a zero de óleo e, portanto, não temos microemulsão, mas, sim, uma solução micelar do tensoativo. Por isso, alguns autores tratam as microemulsões como uma extensão de soluções micelares.

### Desenvolvimento do Diagrama de Fase

Uma vez misturados a água e o óleo com um tensoativo capaz de produzir uma emulsão leitosa e titular, essa emulsão com um álcool apropriado, até tornar o sistema

ópticamente transparente, podemos determinar a relação co-tensoativo/tensoativo ideal para a obtenção da microemulsão.

O diagrama de fase é definido para cada relação co-tensoativo/tensoativo que se pretende utilizar. Em seguida prepara-se misturas binárias dos componentes, correspondentes a cada lado do triângulo:

Mistura emulsiva (S) / óleo (O) em várias proporções e titula-se com água.

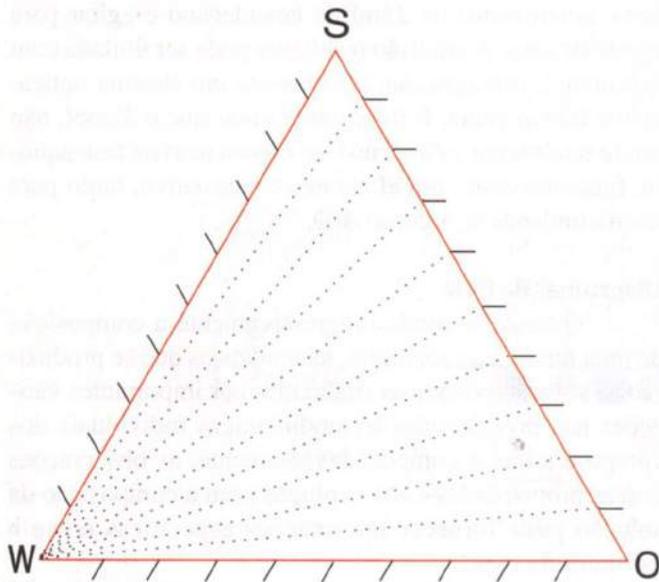


Figura 5 - Titulação com fase aquosa.

Mistura emulsiva (S) / água (W) em várias proporções e titula-se com óleo (O).

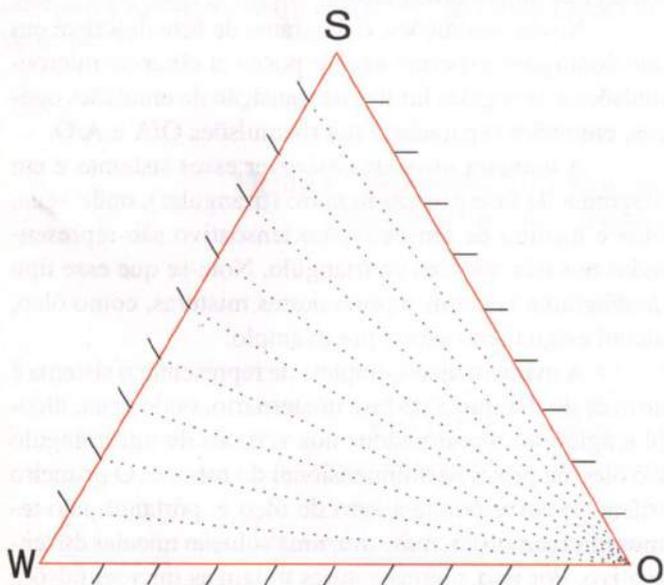


Figura 6 - Titulação com fase oleosa.

Água (W) / óleo (O) em várias proporções e titula-se com a mistura emulsiva (S).

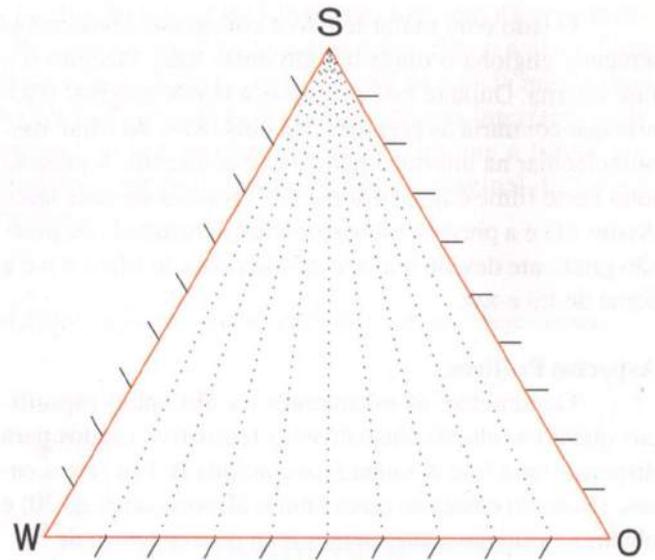


Figura 7 - Titulação com mistura emulsiva.

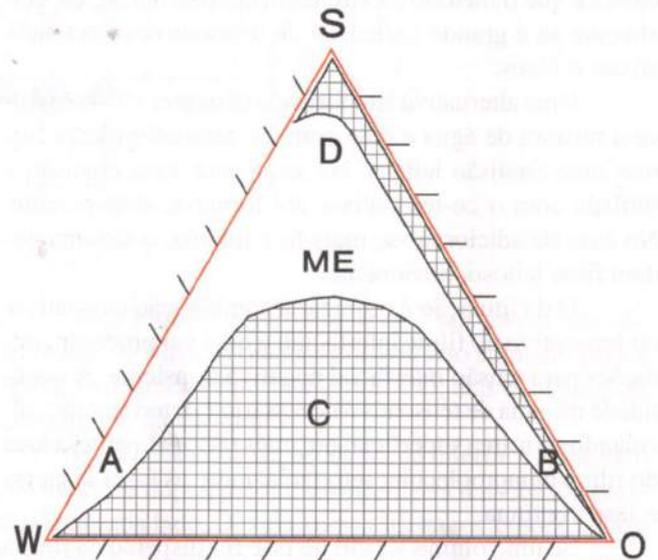


Figura 8 - Regiões do diagrama de fase

**Descrição das Regiões do Diagrama de Fase:**

Região A: Rica em água. A concentração relativa de tensoativo é muito pequena <20%. Numa diluição infinita com água o sistema tende à obtenção de micelas mistas da mistura emulsiva. O volume de fase ( $\phi = 1 - \omega \cdot \delta$ ) é extremamente pequeno.

Região B: Rica em óleo, pobre em água e em mistura emulsiva. Numa diluição infinita, tende a formar micelas reversas, compostas por grande parte de fase externa oleosa, com água solubilizada nas micelas. O volume de fase é pequeno.

Região C: Região de inversão. É interessante, porque é intermediária entre as duas regiões de estruturas bem definidas. A microestrutura do sistema corresponde a fases bicontínuas, as quais podem explicar a passagem gradual de um sistema tipo O/A para outro O/A. Esse fenômeno pode ser acompanhado facilmente, medindo-se a variação da condutividade, utilizando-se como parâmetro a adição de óleo numa microemulsão A/O ou de água numa microemulsão O/A.

Região D: Rica em mistura emulsiva, contém pouca água e pouco óleo. A estrutura que melhor representa essa região consiste de uma fase contínua onde a mistura de álcool, tensoativo óleo e água organizam-se em fases lamelares.

#### **BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA.**

---

ATTWOOD, D.; FLORENCE, A.T. *Surfactants Systems: Their Chemistry, Pharmacy and Biology*; Chapman and Hall: London, 1983, pp 739-748.

FRIBERG, S.E.; BOTHOREL, P. *Microemulsions: Structure and dynamics*; CRC: New York, 1988

FRIBERG, S.E.; VENABLE, R.L. In: *Encyclopedia of emulsions technology*; BECKER, P., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1983; pp 287-337.

HOAR, T.P. & SCHULMAN, J.H. (1943) Transparent water-in-oil dispersions: The oleopathic hydro-micelle. *Nature* 152:102-103.

JAYAKHRISHNAN, A.; KALAIARASI, K. & SHAH, D.O. (1983) Microemulsions: evolving technology for cosmetic applications. *J.Soc.Cosmet.Chem.* 34:335-350.

SHAH, D.O. *Micelles, microemulsions and monolayers: Science and technology*. Marcel Dekker: New York, 610 p., 1998.