

**LAS MICROEMULSIONES Y SU APLICACIÓN COMO SISTEMAS DE
ADMINISTRACIÓN DE EXTRACTOS VEGETALES**

Cristian José Arrieta Ballesteros



UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

CARTAGENA DE INDIAS D, T Y C

2020

**LAS MICROEMULSIONES Y SU APLICACIÓN COMO SISTEMAS DE
ADMINISTRACIÓN DE EXTRACTOS DE VEGETALES**

Cristian José Arrieta Ballesteros

Monografía presentada como requisito para optar el título de Químico Farmacéutico


Carlos Alberto Bernal Rodríguez Q.F. M.Sc. Ph.D.

Director



UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

CARTAGENA DE INDIAS D, T Y C

2020

Nota de Aprobación del Jurado

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

La Universidad de Cartagena ni el jurado examinador, se hacen responsables de los
conceptos emitidos en el presente trabajo

CARTAGENA DE INDIAS, 2020

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A *Dios*, el padre celestial, al quien, principalmente, le dedico este trabajo, porque me ha dado la vida y me ha permitido llegar hasta este punto, y por haberme dado la fe, la fortaleza y la salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor. Gracias por escucharme, estar siempre conmigo, por mi familia, por las personas que pones en mi camino para continuar con el propósito que tienes para conmigo y por motivarme hacer las cosas de la mejor manera.

A la *Universidad de Cartagena* y en especial a la *Facultad de Ciencias Farmacéuticas* que me dieron la oportunidad de ser parte de ellas y de ver el lado humano de mi formación profesional.

Al *GITFCA* y a todos sus miembros muchas gracias por su apoyo en el proceso.

Al *Dr. Carlos Bernal*, agradezco de manera muy especial por acogerme en su grupo de investigación, motivarme y guiarme en el desarrollo y culminación de este trabajo.

A todos los profesores que hicieron parte de mi formación profesional, en especial: al *Dr. Ricardo Gaitán* (QEPD) a quien admiré su forma de enseñar y motivarme siempre a la búsqueda del conocimiento; a la *Dra. Claudia Baena* por su amistad, a la *Profesora Lucía Álvarez* por su paciencia y cariño; al *Dr. Juan Urrego* por su motivación y apoyo ofrecido para la culminación de este trabajo.

A mis padres queridos *Elci Ballesteros* y *Ernesto Arrieta*; a mi hermana *María Arrieta*; a mis abuelos *Rosaicela Buelvas* y *Wilfrido Ballesteros*; a tía *Carmen Buelvas* y mi prima *Luz Estela Castro*; a toda mi familia en general porque son de bendición para mí, me han brindado su apoyo incondicional y porque son un estímulo para seguir adelante.

A mis amigos, *Ana Castro*, *Daniela Barreto*, *Natalia Chacón*, *Lineth Giménez*, *Eris Pava* y *German Terán*; por apoyarnos mutuamente en nuestra formación profesional y por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas, jamás los olvidaré y siempre les estaré agradecido.

Cristian José Arrieta Ballesteros

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS	I
ÍNDICE DE TABLAS	III
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IV
RESUMEN.....	V
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 1. LAS MICROEMULSIONES	4
1.1. Comparación de las MEs con las macro y nanoemulsiones	4
1.1.1. ME frente a una macroemulsión (emulsión convencional).....	5
1.1.2. ME frente a nanoemulsión.....	6
1.2. Antecedentes.....	7
1.3. Teorías de la formación de MEs	8
1.3.1. Teoría de la película interfacial o mixta.....	8
1.3.2. Teoría de la termodinámica	8
1.4. Las MEs y sus estructuras.....	9
1.5. Microestructuras básicas de las MEs	11
1.6. Parámetros que influyen en la formación de las microestructuras de las MEs	13
1.6.1. Parámetro del equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB)	13
1.6.2. Parámetro crítico del empaquetamiento molecular (PCE)	14
1.7. Tipos de sistemas de ME	18
1.8. Los componentes y las consideraciones involucradas en la formulación de MEs	19
1.8.1. Fase oleosa	19
1.8.2. Surfactantes.....	21
1.8.3. Cosurfactantes	24
1.8.4. Fase acuosa	26
1.8.5. Cosolventes	26
1.9. Métodos usados en la preparación de MEs	27
1.9.1. Método de titulación acuosa	27
1.9.2. Método de inversión de fase	27
1.10. Técnicas comúnmente utilizadas para la caracterización de MEs.....	29
1.11. Parámetros de evaluación de las MEs.....	30
1.11.1. Tensión interfacial.....	30

1.11.2.	Viscosidad.....	30
1.11.3.	Conductividad eléctrica.....	31
1.11.4.	Tamaño de gota	31
1.11.5.	Potencial zeta	31
1.11.6.	Turbidez	32
CAPÍTULO 2. LAS MICROEMULSIONES COMO SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE EXTRACTOS VEGETALES: REVISIÓN DE ARTÍCULOS Y DE PATENTES.....		33
2.1.	Extractos vegetales (EV)	33
2.2.	Ventajas de las MEs como sistemas de administración de EV	33
2.3.	Desventajas de las MEs como sistemas de administración de EV.....	35
2.4.	Ventajas de las MEs como sistemas de entrega de EV hacia diferentes vías de administración.....	36
2.4.1.	Vía de administración parenteral	36
2.4.2.	Vía de administración oral	37
2.4.3.	Vía de administración tópica.....	39
2.5.	Método de búsqueda de artículos sobre formulación de MEs fitoterapéuticas	40
2.6.	Método de búsqueda de patentes sobre formulación de MEs fitoterapéuticas	40
2.6.1.	Análisis de los artículos y patentes	41
2.7.	Tablas de artículos de formulación de MEs fitoterapéuticas	42
2.8.	Tablas de patentes de formulaciones de MEs fitoterapéuticas	47
2.9.	Análisis y discusión de resultados.....	52
a)	Tipo de formulación de ME	52
b)	Vía de administración preferida.....	53
c)	Enfermedades preferencialmente tratadas con MEs fitoterapéuticas	54
d)	Países dedicados a la investigación y/o formulación de MEs fitoterapéuticas.....	55
e)	Estado de las publicaciones de formulaciones de MEs fitoterapéuticas.....	55
3.	CONCLUSIONES.....	56
4.	RECOMENDACIONES.....	58
5.	BIBLIOGRAFÍA	58

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO 1. LAS MICROEMULSIONES

Tabla 1. 1 Comparación de las propiedades entre los sistemas coloidales emulsión, nanoemulsión y ME	4
Tabla 1. 2 Lista de aceites comúnmente usados	20
Tabla 1. 3 Lista de surfactantes comúnmente usados	22

CAPÍTULO 2. LAS MICROEMULSIONES COMO SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE EXTRACTOS VEGETALES: REVISIÓN DE ARTÍCULOS Y DE PATENTES

Tabla 2. 1 Lista de MEs fitoterapéuticas para administración oral	42
Tabla 2. 2 Lista de MEs fitoterapéuticas para administración dérmica.....	44
Tabla 2. 3 Lista de MEs fitoterapéuticas para administración transdérmica	45
Tabla 2. 4 Lista de MEs fitoterapéuticas para administración tópica	46
Tabla 2. 5 Lista de patentes de patentes de formulaciones de MEs fitoterapéuticas.....	47

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 1. LAS MICROEMULSIONES

Figura 1. 1 Orientación de las moléculas S/CoS en un interfaz aceite-agua.....	10
Figura 1. 2 Esquema de las diversas microestructuras micelares posibles dependiendo de la proporción de agua, aceite, S/CoS utilizados.....	11
Figura 1. 3 Microestructuras básicas de la MEs	13
Figura 1. 4 Representación de las curvaturas de los surfactantes en base al PCE con su respectivo modelo de ME.....	15
Figura 1. 5 Representación visual del grado de flexibilidad de la película interfacial en la formación de gotas O/W en presencia y ausencia de cosurfactantes.....	16
Figura 1. 6 Efecto de los cambios en la composición y las condiciones de solución en las MEs sobre el PCE.....	17
Figura 1. 7 Sistemas Winsor de MEs	18

CAPÍTULO 2. LAS MICROEMULSIONES COMO SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE EXTRACTOS VEGETALES: REVISIÓN DE ARTÍCULOS Y DE PATENTES

Figura 2. 1 Porcentaje de los tipos de sistemas de ME utilizados en la administración de EV .	52
Figura 2. 2 Porcentaje de publicaciones de MEs fitoterapéuticas separadas por vía de administración.....	53
Figura 2. 3 Porcentaje de publicaciones de MEs fitoterapéuticas utilizadas para el tratamiento de diversas patologías	54
Figura 2. 4 Porcentaje de publicaciones de MEs fitoterapéuticas por país	55
Figura 2. 5 Porcentaje de publicaciones de MEs entre los años 2015 al 2020	56

RESUMEN

Los extractos vegetales son mezclas extremadamente complejas que contienen compuestos bioactivos de diferente naturaleza química que pueden actuar sinérgicamente para ejercer actividades fisiológicas o terapéuticas. De ahí su interés creciente derivado del inmenso potencial para prevenir y tratar numerosas enfermedades humanas. La formulación de microemulsiones (MEs) que incorporan o encapsulan extractos vegetales (EV) son adecuadas para mejorar las propiedades farmacéuticas y biofarmacéuticas de los compuestos bioactivos derivados de estos. Los sistemas de ME son dispersiones termodinámicamente estables, transparentes e isotrópicas, de 10 a 100 nm de diámetro, que se forman espontáneamente al mezclar aceite, agua, y proporciones adecuadas de surfactantes y cosurfactantes (S/CoS). Estos sistemas pueden proteger los EV frente a la degradación prematura ya sea física o química, modular su liberación, aumentar la solubilidad y, por lo tanto, mejorar la entrega y la biodisponibilidad, sobre todo de aquellos extractos que presentan poca solubilidad en agua.

Para apreciar el potencial de las MEs como vehículos de administración de EV esta monografía ofrece una revisión de la literatura existente hasta el momento en el tema de MEs en cuanto a sus diferencias con las macro y nanoemulsiones, antecedentes, el comportamiento de formación, su clasificación; las consideraciones farmacéuticas para su formulación, caracterización y evaluación; así como de las ventajas y desventajas como vehículos de EV. Además, ofrece una evaluación del estado de las MEs fitoterapéuticas, a través de una previa búsqueda bibliográfica de artículos y patentes publicados en el período comprendido entre el 1 de enero de 2015 al 31 de agosto de 2020. Para la evaluación de esta búsqueda, se identificaron y seleccionaron 49 publicaciones entre artículos y patentes, relacionadas con la administración de MEs fitoterapéuticas. Los resultados indicaron que el uso de MEs predominantes, como vehículos de EV lipofílicos, son los sistemas Tipo I (aceite en agua) (78,9%) para la administración oral (49%) o tópica (23,7%). Además, de los mismos resultados, se evidenció que las enfermedades inflamatorias son el tipo de patología preferencialmente tratada con MEs fitoterapéuticas. Por último, las publicaciones sobre la administración

de MEs fitoterapéuticas provienen principalmente de China, lo que sugiere oportunidades de investigación adicionales en otros países.

INTRODUCCIÓN

Las MEs son sistemas de dispersiones coloidales isotrópicos, termodinámicamente estables y a menudo transparentes (o translúcidos), que consisten en una mezcla de dos fases líquidas inmiscibles, una acuosa y la otra oleosa, uno de los cuales se mantiene establemente dispersado en el otro por una película interfacial de surfactantes a veces combinado con cosurfactantes con un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) adecuado (Ita, 2020; Syed & Peh, 2014; Theochari *et al.*, 2020). Básicamente, las MEs pueden aparecer en al menos tres principales microestructuras de dispersión: gotas de agua en aceite, gotas de aceite en agua y estructuras bicontinuas. En consecuencia, tales sistemas coloidales pueden incorporar sustancias tanto hidrofílicas como lipofílicas y formularse con un perfil generalmente no tóxico con el potencial de mejorar la estabilidad y biodisponibilidad de ingredientes farmacéuticamente activos, así como de controlar su liberación resultando en una uniformidad de dosis (Ohadi *et al.*, 2020). Otras propiedades específicas que poseen las MEs incluyen su estabilidad termodinámica, tensión interfacial ultrabajas entre las fases acuosa y oleosa y el tamaño pequeño de sus gotas; los cuales brindan enormes beneficios para sus aplicaciones farmacéuticas incluida la formación de MEs con poco aporte energético en términos de suministro de calor y en el mezclado, vida útil a largo plazo, fácil escalamiento y la capacidad de mantener su integridad de formulación cuando se someten a procesos de esterilización, por ejemplo, con vapor de agua o por filtración (Djekic & Primorac, 2016).

Recientemente, las MEs que incorporan extractos provenientes de plantas medicinales han sido de interés creciente para los investigadores y han demostrado un gran potencial en aplicaciones industriales como productos fitoterapéuticos (Falcão *et al.*, 2018). Un producto fitoterapéutico (también conocido como medicamento herbario, remedio herbario, medicina herbaria, fitomedicina o preparado fitofarmacéutico) es un medicamento que contiene como ingredientes activos drogas vegetales y/o extractos a base de una o más plantas medicinales, que puede ser fabricado en forma cruda o como una formulación farmacéutica purificada (Srivastava *et al.*, 2019; World Health Organization, 2007). Las drogas vegetales consisten en partes no procesadas de plantas

o plantas enteras. Las drogas incluyen material vegetal crudo como hojas, flores, frutas, semillas, tallos, madera, corteza, raíces, rizomas u otras partes de plantas; que pueden ser enteras, fragmentadas o en polvo. Los extractos a base de plantas incluyen cualquier tipo de aceites, tinturas o extractos fluidos o secos; que pueden ser producidos u obtenidos por extracción, fraccionamiento, purificación, concentración u otros procesos físicos o biológicos (Falcão *et al.*, 2018; Mukherjee *et al.*, 2015).

La utilidad de las MEs como producto fitoterapéutico radica en su capacidad de incorporar matrices complejas como los EV en las microestructuras dispersadas. La actividad terapéutica de los productos derivados de las plantas medicinales frente a las enfermedades, a saber cáncer, infecciones, trastornos asociados al sistema nervioso central, cardiovascular, de la piel etc., depende de la función general de una variedad de metabolitos secundarios, dado que todos juegan un papel importante y están relacionados entre sí, proporcionando una acción sinérgica y, por lo tanto, aumentan el valor terapéutico (Briskin, 2000; Musthaba *et al.*, 2009). Por esta razón los productos fitoterapéuticos generalmente conservan la composición original (total o parcialmente) y la integridad de la fuente vegetal, puesto que la naturaleza de esta se caracteriza por tener numerosos compuestos químicos mezclados, de las cuales algunas son metabolitos secundarios cuyas propiedades se ve facilitada por otros compuestos, algunos inertes, que actúan como coadyuvantes; de modo que tanto la planta entera como un porcentaje deseado de sus componentes, mínimamente adulterados, se usan con fines medicinales (Baulies Romero & Torres Castella, 2012; Cecchi *et al.*, 2020; Falzon & Balabanova, 2017). Cabe mencionar que, aquellos productos fitoterapéuticos, a los que se le han agregado compuestos activos definidos químicamente, incluidos compuestos sintéticos y/o componentes aislados de un material vegetal no se consideran fitoterapéuticos, puesto que no muestran funcionalmente o es alterada la complejidad sinérgica de los compuestos propios de las drogas o los EV (Vennos *et al.*, 2019; World Health Organization, 2007).

Debido a las propiedades terapéuticas y la composición compleja de los EV, la tecnología de soporte de las MEs, como producto fitoterapéutico, resulta ser una alternativa que ofrece un enfoque inteligente para la entrega de dichos ingredientes activos de origen

vegetal hacia diferentes vías de administración, ya sea parenteral, oral o tópica. En consecuencia, el propósito de esta monografía se basa en analizar y evaluar el estado del arte de las MEs fitoterapéuticas, tras una previa búsqueda bibliográfica, para situarlas en una perspectiva como sistemas portadores de elección para los EV. Los resultados de este análisis pueden arrojar una idea de qué tan bien se ponen en práctica los conocimientos teóricos, por lo que se realizó una previa revisión exhaustiva sobre los sistemas de ME tratado en el primer capítulo del presente trabajo monográfico.

La monografía se divide en dos capítulos. El primero es de carácter explicativo y descriptivo, en él se aborda, las diferencias de las MEs con otros sistemas coloidales de naturaleza similar, luego sus antecedentes, las teorías de formación, las microestructuras básicas, los parámetros involucrados en la formación de las MEs; así como de las consideraciones farmacéuticas para su formulación, caracterización y evaluación. El segundo capítulo introduce una breve generalidad sobre los EV, las ventajas y desventajas que tienen las MEs al incorporarlos y describe de manera general su uso hacia las diferentes vías de administración. Además, muestra la metodología de recopilación de información de artículos y patentes de formulaciones de MEs como portadores, exclusivamente, de EV con su respectiva utilidad fitoterapéutica para su posterior análisis y evaluación.




CAPÍTULO 1. LAS MICROEMULSIONES

1.1. Comparación de las MEs con las macro y nanoemulsiones

Hay tres tipos principales de sistemas de emulsión: macroemulsiones, nanoemulsiones y MEs (Callender *et al.*, 2017), cuyas diferencias entre sus propiedades se resumen en la **Tabla 1.1** y también se discuten teniendo en cuenta las MEs como el foco de comparación para con los demás sistemas restantes.

Tabla 1. 1

Comparación de las propiedades entre los sistemas coloidales emulsión, nanoemulsión y ME

Propiedades	Emulsión	Nanoemulsión	Microemulsión
	Opaco (blanco) ^a	Claros o semiopaco	Transparente o translúcido de color blanco azulado
Apariencia			
Isotropía óptica	Anisotrópico	Isotrópico	Isotrópico
Diámetro de la gota	>400 nm	100-400 nm	10-100 nm
Tipo de sistema	O/W, W/O, W/O/W, O/W/O	O/W, W/O y bicontinuos	Winsor tipo I, II, III y IV
Concentración de surfactantes	1 a 20% de la fase oleosa	3 a 10% de la fase oleosa	15 a 30% p/p de la fase oleosa
Tipos de cosurfactantes	Ninguno	Alcohol de cadena larga	Alcohol de cadena corta
Formación	Requiere cizallamiento mecánico	Requiere cizallamiento mecánico	Espontánea (autoensamble)
Estabilidad	Cinéticamente estable	Cinéticamente estable	Termodinámicamente estable, larga vida útil
Fase	Bifásica	Monofásica	Monofásica
Viscosidad	Alta	Baja	Baja
Tensión interfacial	Alta	Baja	Muy baja
Costo de preparación	Alto	Alto	Bajo

Nota, ^alas emulsiones suelen ser opacas porque la mayor parte de sus gotas es mayor que la longitud de onda de la luz, por lo tanto, no la dejan pasar. Adaptado de Callender *et al.*, (2017); Kale & Deore, (2017); Patel *et al.*, (2017); Stubenrauch, (2009)

1.1.1. ME frente a una macroemulsión (emulsión convencional)

Una macroemulsión, al igual que la ME, consiste en un sistema coloidal de dispersión de agua y aceite estabilizados por una monocapa de moléculas anfifílicas, sin embargo, la ME difiere esencialmente de una emulsión por su estabilidad termodinámica; de ahí que la primera no requiere de una entrada considerable de energía para su formación, puesto que ocurre espontáneamente, de hecho, se requiere energía para la disociación de una ME en sus componentes originales (Callender *et al.*, 2017). En cambio, una emulsión al mostrar una estabilidad cinética y no termodinámica, las gotas dispersadas en el líquido, al cual es inmiscible, tienden a agregarse continuamente y aumentan de tamaño con el tiempo cuando colisionan entre sí y, finalmente, separarse en fases de aceite y agua; por consiguiente este tipo de sistema, no solamente requiere la elección racional de agentes emulsionantes o surfactantes para su estabilidad, sino que también depende de la energía suministrada utilizando cizallamiento mecánico para su formación y a la vez para retrasar el proceso de separación de las fases en su totalidad (Lu & Gao, 2010; S. Mikkonen, 2020).

La distinción fundamental anterior entre los dos sistemas de dispersiones tiene implicaciones a la hora de considerar el costo de preparación y uso. Por ejemplo, se requieren equipos complejos de alto cizallamiento sumados a un costo considerable en términos de insumos de energía para la preparación de una emulsión, mientras que una ME se puede preparar utilizando equipos de mezclas simples, los cuales son compensados por la baja entrada de energía que requiere dicho sistema coloidal debido a su formación espontánea y estabilidad física (autoensamble) (Lu & Gao, 2010; Pavoni *et al.*, 2020).

Otras diferencias significativas entre una ME y una emulsión incluyen las propiedades físicas características de cada una; en una ME la baja viscosidad y la transparencia, como consecuencias del diámetro de las gotas entre 10–100 nm (Adki & Kulkarni, 2020; Caritá *et al.*, 2020; Zhang & Feng, 2020), difieren notablemente de una emulsión, dado que la última se caracteriza por tener un tamaño de gota variable >400 nm (generalmente de 1-100 μm) y a menudo resultan ser dispersiones viscosas con un aspecto lechoso u opaco.

Además, para estabilizar las diminutas gotas dispersas (y gran área interfacial) de una ME es necesario una concentración superior de surfactantes (15 a 30% p/p de la fase oleosa) a las que se requieren para estabilizar un sistema de emulsión convencional (1 a 20% de la fase oleosa) (Callender *et al.*, 2017; Kale & Deore, 2017; Rajpoot & Tekade, 2019; Stubenrauch, 2009).

1.1.2. ME frente a nanoemulsión.

Las micro y nanoemulsiones comparten cierta similitud en cuanto a su composición, ya que consisten básicamente en una mezcla de aceite, surfactantes y fase acuosa, muy a menudo incluido con cosurfactantes y cosolvente; por lo tanto, dichas dispersiones, técnicamente, se consideran una formación clásica de emulsión, pero que difieren generalmente de este por ser sistemas coloidales ópticamente transparentes como consecuencia del pequeño tamaño relativo de las gotas (Katamreddy *et al.*, 2018; Tiwari *et al.*, 2020). Aunque las propiedades físicas de una ME a menudo se asemeja a la de una nanoemulsión, en que ambos son dispersiones dinámicas, ópticamente isotrópicas, transparentes y de baja viscosidad; la estabilidad termodinámica de las ME se convierte en un factor esencial que lo diferencia de una nanoemulsión, dado que este último sistema de dispersión se caracteriza por tener estabilidad cinética y que, además, suele ser mayor comparado con las emulsiones convencionales o macroemulsiones (McClements, 2012; Y. Singh *et al.*, 2017).

En consideración a lo anteriormente expuesto, es evidente entonces que para formar una nanoemulsión, del mismo modo que en una emulsión, se requieren mezclar los componentes de tal manera que superen una barrera energética mediante la entrada de energía y agitación (Callender *et al.*, 2017). Por esta razón, muchas nanoemulsiones son formadas utilizando métodos de alta energía a través de dispositivos mecánicos, tales como los microfluidizadores, ultrasonicadores y homogeneizadores de alta presión; que hacen aumentar relativamente los costos de producción de nanoemulsiones, lo que resultaría ser una desventaja económica en comparación con lo que se requiere para producir MEs (Y. Singh *et al.*, 2017).

Por otro lado, los dispositivos mencionados en los métodos de emulsión de alta energía son capaces de crear fuerzas disruptivas, de tal manera que forman dispersiones coloidales al reducir el tamaño de las gotas a nanoescala y dispersarlas en la fase continua, obteniendo nanoemulsiones con tamaños de gotas en el rango medio entre macro y MEs, es decir aproximadamente entre 100–400 nm de diámetro (Callender *et al.*, 2017; Y. Singh *et al.*, 2017). Cabe señalar que, un resultado importante del diámetro de las gotas de una nanoemulsión es la concentración relativamente baja de surfactantes necesarios para estabilizar el sistema, en el orden de 3 a 10% en peso de fase oleosa, en comparación con un 15 a 30% en peso de fase oleosa generalmente necesario para estabilizar una ME; es decir, que para producir gotas de nanoemulsión del tamaño comparable a las de una ME, la cantidad de surfactantes aumentaría como consecuencia del pequeño tamaño de dominio y área interfacial característica de esta última (Kale & Deore, 2016).

1.2. Antecedentes

Las MEs fueron descubiertas sin saberlo por las amas de casa australianas quienes han usado desde principios del siglo XX mezclas de agua, aceite de eucalipto, hojuelas de jabón y *White Spirit* (también denominado gasolina blanca, un producto derivado del petróleo) para lavar la lana; y las primeras MEs que se comercializaron fueron probablemente las ceras líquidas descubiertas por Rodawald en 1928 (Cosgrove, 2010). En la década de 1950 se introdujo por primera vez el término “microemulsión” por Schulman *et al.* (1959), pero el concepto de ME comenzó a tener reconocimiento a partir del trabajo de Hoar & Schulman (1943), quienes notaron que las emulsiones (macroemulsiones) estabilizadas por un surfactante iónico se volvieron transparentes (una característica usual de las MEs) después de la adición de un alcohol de cadena media. En ese momento, tales dispersiones se llamaban “hidromicelos oleopáticos”. Desde entonces, las estructuras y los procesos a nivel molecular propios de las MEs han sido objeto de investigación teórica y experimental, sobre todo en la década de 1980 cuando surgió una gran escasez de petróleo, ya que se pensaba que tales sistemas eran importante para la recuperación de petróleo terciario (Rakshit *et al.*, 2019). Los resultados de estas investigaciones desmintieron la percepción temprana de las MEs

como “*pequeñas estructuras similares a emulsiones*” o “*soluciones estructuradas*” y señalaron la complejidad del comportamiento de fase y la diversidad de la microestructura con una naturaleza dinámica en los sistemas formadores de ME (Djekic & Primorac, 2016).

1.3. Teorías de la formación de MEs

La reducción de la energía libre interfacial a un valor muy bajo es de primordial importancia en la formación de una ME. En consecuencia, las diferentes teorías y enfoques detrás de la formación de MEs se enumeran a continuación:

1.3.1. Teoría de la película interfacial o mixta

Esta teoría supone que la película interfacial formada por S/CoS tiene afinidad doble, ya que limita una región de fase acuosa por un lado y una región de fase oleosa por el otro (ver **Figura 1.1**). La película interfacial posee una tensión interna (entre los S/CoS) y está expuesta a una tensión externa (de parte de las fases acuosa y oleosa) ambas actuando de forma independiente. La película de S/CoS en la interfaz ejerce una presión que excede el valor de la tensión del agua y del aceite provocando una reducción de sus tensiones a un valor cercano o igual a cero dando lugar a la formación espontánea de la ME. Sin embargo, aunque la formación de una ME no está del todo garantizada con valores extremadamente bajos en la tensión interfacial, es conveniente tener en cuenta que este también dependerá del tipo de interacciones moleculares que pueden ocurrir en la interfaz líquida de las fases acuosa y oleosa (A. K. Sharma *et al.*, 2015; Xavier-Junior *et al.*, 2017).

1.3.2. Teoría de la termodinámica

La relación interdependiente entre las propiedades termodinámicas de la MEs, como la energía libre, la tensión superficial y el área interfacial, pueden explicarse mediante una ecuación algebraica simple, como se indica a continuación:

$$\Delta G_f = \gamma \Delta A - T \Delta S$$

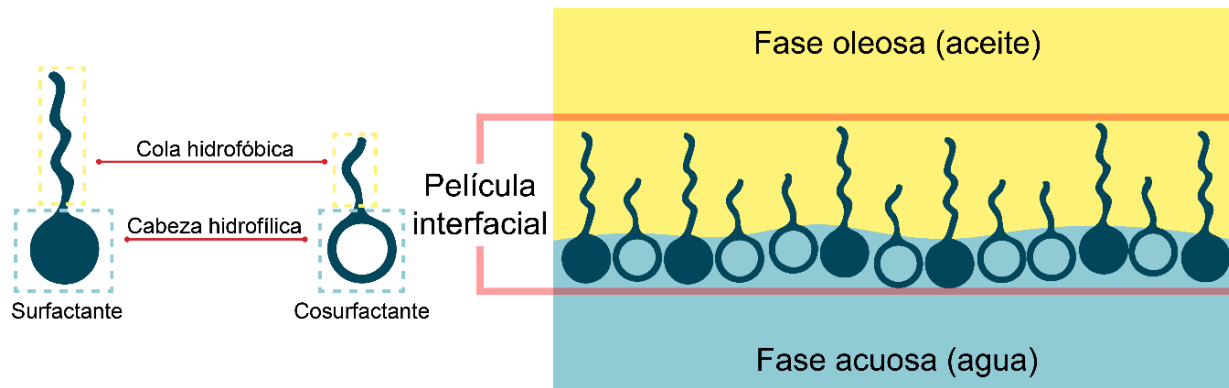
Donde ΔG_f es la energía libre de formación, γ es la tensión superficial de la interfaz existente entre el agua y el aceite; ΔA es el cambio en el área interfacial en la microemulsificación, ΔS es el cambio en la entropía del sistema, que es efectivamente la entropía de dispersión, y T es la temperatura. Los valores negativos de la energía libre de formación se obtienen cuando grandes reducciones en la tensión superficial por efecto de la adición de surfactantes y/o de cosurfactantes van acompañadas de cambios positivos de entropía. Por lo tanto, la microemulsificación resulta un proceso espontáneo termodinámicamente estable. Sin embargo, cabe mencionar que, si bien las MEs son termodinámicamente estables puede haber barreras cinéticas para su formación, por ejemplo, el orden de adición de los componentes involucrados puede afectar la facilidad de su preparación, y en algunos casos la agitación mecánica o la entrada de calor al sistema ayudará a una microemulsificación más rápida (Lawrence & Rees, 2012; Pavoni *et al.*, 2020).

1.4. Las MEs y sus estructuras

Las MEs se forman al mezclar dos líquidos inmiscibles, como el aceite y el agua, y son estabilizadas mediante la combinación adecuada de surfactantes y cosurfactantes, siendo las últimas a menudo utilizadas. El término “aceite” hace referencia a cualquier líquido insoluble en agua (Theochari *et al.*, 2020). Por otro lado, tanto los surfactantes como los cosurfactantes son moléculas que se caracterizan por ser de naturaleza anfifílica, ya que poseen en su estructura un grupo no polar que tiene afinidad por el aceite (cola hidrofóbica o lipofílica) y un grupo polar que tiene afinidad por el agua (cabeza hidrofílica o lipofóbica) que le permiten su migración y orientación a la interfaz de las fases de aceite y agua, respectivamente, formando una película interfacial que promueve la miscibilidad y a la vez la reducción de la tensión interfacial existente entre ambos líquidos, cambiando así la entropía del sistema (Lombardo *et al.*, 2015). La **Figura 1.1** muestra la orientación de los S/CoS en una interfaz oleosa y acuosa de acuerdo con su naturaleza anfifílica.

Figura 1. 1

Orientación de las moléculas S/CoS en un interfaz aceite-agua



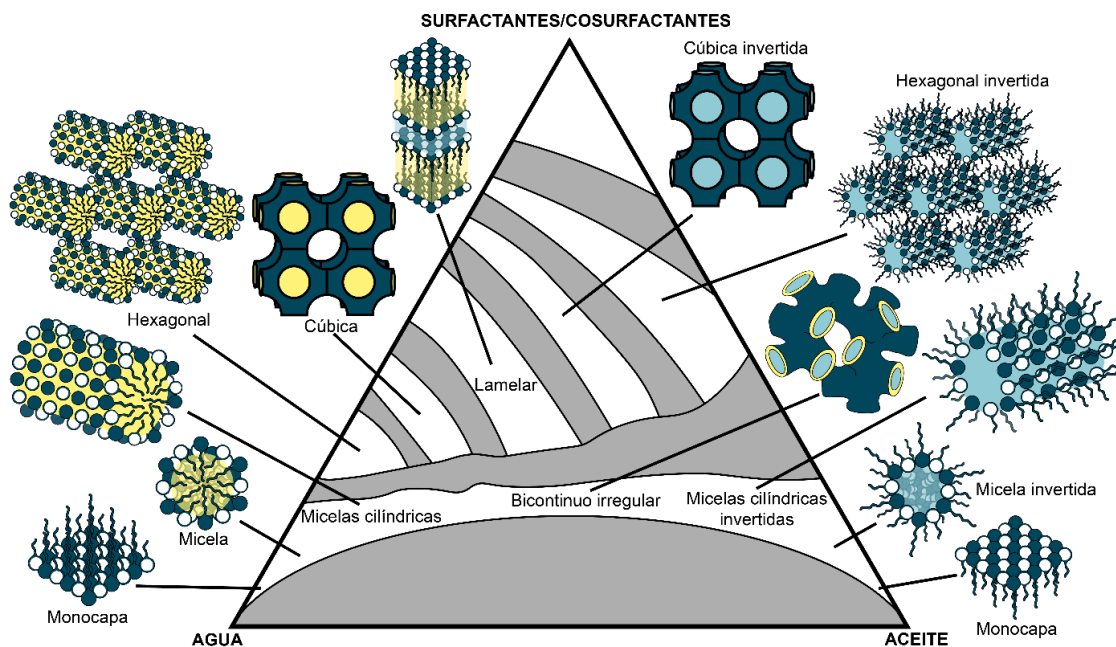
Las MEs se caracterizan por ser un sistema dinámico, esto quiere decir que la película interfacial formada puede fluctuar de forma continua y espontánea, de manera que, son posibles una amplia variedad de estructuras cuya formación depende, particularmente, de las proporciones de aceite, agua, S/CoS (ver **Figura 1.2**); así como del grado de flexibilidad que puede presentar la película interfacial (Lam & Schechter, 1987; Talegaonkar *et al.*, 2008). Cabe señalar que la concentración requerida de S/CoS para la formación de la ME dependerá de la afinidad que tengan con las fases del sistema, puesto que se requiere una menor concentración si tienen una fuerte orientación por la interfaz aceite-agua en comparación con aquellos que tienen una fuerte afinidad ya sea por el agua o por el aceite (Xavier-Junior *et al.*, 2017).

Como se observa en la **Figura 1.2**, cuando los S/CoS se dispersan en la mezcla aceite-agua la película resultante puede ejercer una presión superficial en ambos líquidos hasta que se vuelva constante formando una monocapa. Después de que estas moléculas anfifílicas ocupen toda la interfaz entre ambos líquidos, la adición de más surfactantes y/o de cosurfactantes, en caso de mayor proporción de agua que de aceite, dará lugar a micelas cuya organización estructural puede ser esférica o cilíndrica, las cuales mantienen las partes hidrofílicas de las moléculas anfifílicas en contacto con el agua mientras protegen las partes hidrofóbicas dentro del interior micelar. El aumento adicional en la concentración de surfactantes y/o de cosurfactantes resultan en la autoorganización de las micelas en mesofases periódicas hexagonales, lamelares o cúbicas. En contraste

con lo anterior, una mayor proporción de aceite, resulta con las mismas organizaciones estructurales pero de forma invertidas, es decir, las partes hidrofóbicas del anfifílico estarán en contacto con el aceite mientras protegen las partes hidrofílicas dentro del interior micelar (Brinker *et al.*, 1999; Lombardo *et al.*, 2015).

Figura 1. 2

Esquema de las diversas microestructuras micelares posibles dependiendo de la proporción de agua, aceite, S/CoS utilizados



Nota, esta figura muestra una ilustración típica de un diagrama pseudoternario triangular, en el que cada vértice se ubican los componentes del sistema, de tal forma que suponen ser una concentración pura del mismo (100%), y nula de los demás otros dos componentes, es decir, que cada uno de los lados del triángulo representa una proporción del 0% del componente, los cuales se ubican de manera opuesta a su respectivo vértice. Por ejemplo, a una concentración dada de S/CoS, a medida que aumenta la proporción de agua en el sistema, los S/CoS se orientarán desde el lado derecho del triángulo hacia su vértice opuesto (agua), tendiendo a formarse las microestructuras que aparecen a lado izquierdo del diagrama, mientras que la situación opuesta será cierta a medida que aumenta la proporción de aceite en el sistema. Adaptado de (Callender *et al.*, 2017)

1.5. Microestructuras básicas de las MEs

La entidad estructural más simple de las MEs es el modelo de gotas, que consisten en micelas esféricas hinchadas por aceite o por agua que se forman en presencia de

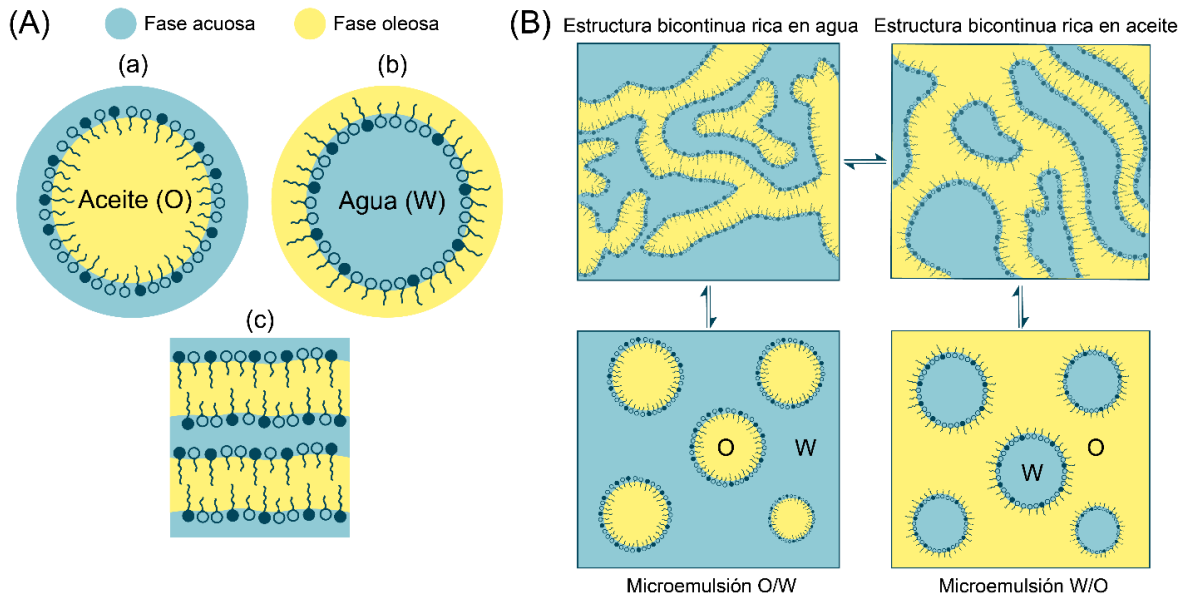
moléculas anfifílicas (Glatter & Salentinig, 2020; Lingyan *et al.*, 2019) (ver ilustración de las gotas (a) y (b) de la **Figura 1.3**). La orientación de estas moléculas diferirá, por supuesto, en el contenido interno de las gotas, es decir, las porciones hidrofóbicas de las moléculas anfifílicas rodearán las gotas de aceite con los grupos hidrofílicos sobresaliendo en la fase continua acuosa, mientras que la situación opuesta será cierta para las gotas cuyo contenido atrapado es agua (Asgari *et al.*, 2019).

En general, la organización estructural de las MEs dependen de la cantidad masiva de fase oleosa, fase acuosa y de mezcla de S/CoS (Hejazifar *et al.*, 2020). En ese sentido, las MEs, estructuralmente, suelen clasificarse en aceite en agua (*oil in water*), agua en aceite (*water in oil*) y MEs bicontinuas (BC). Las dos primeras clasificaciones corresponden a las siglas en inglés O/W y W/O, respectivamente. Las MEs O/W, o MEs directas, consisten en gotas de aceite rodeadas de moléculas anfifílicas dispersadas en un exceso de fase acuosa; mientras que las MEs W/O, también conocida como MEs inversas, se forman cuando las gotas de agua rodeadas de moléculas anfifílicas se dispersan en una alta proporción de fase oleosa. Por otro lado, si en un sistema las proporciones de agua y aceite son similares, en presencia de una cantidad adecuada de moléculas anfifílicas, se tienden a formar MEs BC, que consisten en estructuras de curvatura aproximadamente plana o lamelar de fases oleosa y acuosa separados por una monocapa de S/CoS (Ezrahi *et al.*, 2019). La **Figura 1.3** ilustra las tres microestructuras básicas de las MEs y la representación de su formación en función de las proporciones fases oleosa y acuosa y de S/CoS.

El proceso de preparación de MEs W/O es generalmente más fácil que las MEs O/W, puesto que su tensión interfacial tiende a ser menor debido a la facilidad que tienen los S/CoS para disponerse en una interfaz con alta curvatura, dado que el grupo lipofílico se extiende hacia afuera en una fase continua de aceite, lo cual es entrópicamente más favorable gracias a la libertad espacial que tienen las colas de los hidrocarburos como consecuencia de la penetración de las moléculas de aceite en las colas de los S/CoS (Lawrence & Rees, 2012).

Figura 1. 3

Microestructuras básicas de la MEs



Nota, (A) Modelos básicos de las microestructuras de las MEs definidas y estabilizadas por S/CoS: gota esférica de aceite (O/W) (a), gota esférica de agua (W/O) (b) y estructura aproximadamente plana típica de una ME BC (c). *(B)* Representación de la formación dinámica de MEs O/W, W/O y BC; según la cantidad masiva de fase oleosa, acuosa, S/CoS.

1.6. Parámetros que influyen en la formación de las microestructuras de las MEs

Los surfactantes son un componente clave en la formación de MEs. El intento de comprender el comportamiento del surfactante en la formación de las estructuras de las MEs se reduce a enfoques empíricos, pero además pueden ser una guía útil para la selección de los surfactantes. Los diferentes enfoques detrás de la formación de MEs se enumeran a continuación:

1.6.1. Parámetro del equilibrio hidrofílico-lipofílico (HLB)

La formación del tipo de ME generalmente está impulsado por el valor HLB de los surfactantes, el cual intenta estimar la atracción simultánea que experimenta por las fases oleosa y acuosa, y al influir en el empaquetamiento molecular y en la curvatura de la película interfacial (Khalil & Zarari, 2014). El parámetro del HLB tiene en cuenta la contribución relativa de la cabeza hidrofílica y de la cola hidrofóbica de la molécula

surfactante. Los surfactantes utilizados para producir MEs W/O, son aquellos que están dentro del rango de HLB de 3 a 8, mientras que las MEs O/W tienden a formarse en presencia de surfactantes con un valor HLB que oscila entre 8 y 18. Para la formación de MEs BC por lo general requieren de surfactantes que tengan un valor de HLB aproximado a 10. La elección del surfactante está determinada por el requerimiento promedio de HLB para la formación de MEs. A menudo se requiere de la adición de cosurfactantes para reducir el HLB efectivo a un valor dentro del rango óptimo y, finalmente, favorecer la formación de la ME (Chauhan *et al.*, 2019; Lawrence & Rees, 2012; Ohadi *et al.*, 2020; Pant *et al.*, 2019; Xavier-Junior *et al.*, 2017)

1.6.2. Parámetro crítico del empaquetamiento molecular (PCE)

El PCE relaciona la capacidad que tienen los surfactantes para formar las estructuras de MEs O/W, W/O o BC con la geometría de la molécula misma, la cual a su vez está relacionada con los tamaños relativos de los grupos hidrofílicos e hidrofóbicos de la molécula. Este parámetro, en otras palabras, mide la geometría propia del surfactante (producto del tamaño de los grupos lipófilos e hidrófilos del mismo) y, en consecuencia, predice el tipo de estructura de ME que probablemente se formará (Glatter & Salentinig, 2020; Khalil & Zarari, 2014; Lombardo *et al.*, 2015). El PCE se puede calcular utilizando la siguiente ecuación:

$$PCE = \frac{v}{a} \cdot l_c$$

donde v es el volumen de la cola hidrocarbonada, a es el área óptima de la cabeza polar del anfifílico y l_c la longitud de la cadena hidrocarbonada extendida ($l_c \sim 70 - 80\%$).

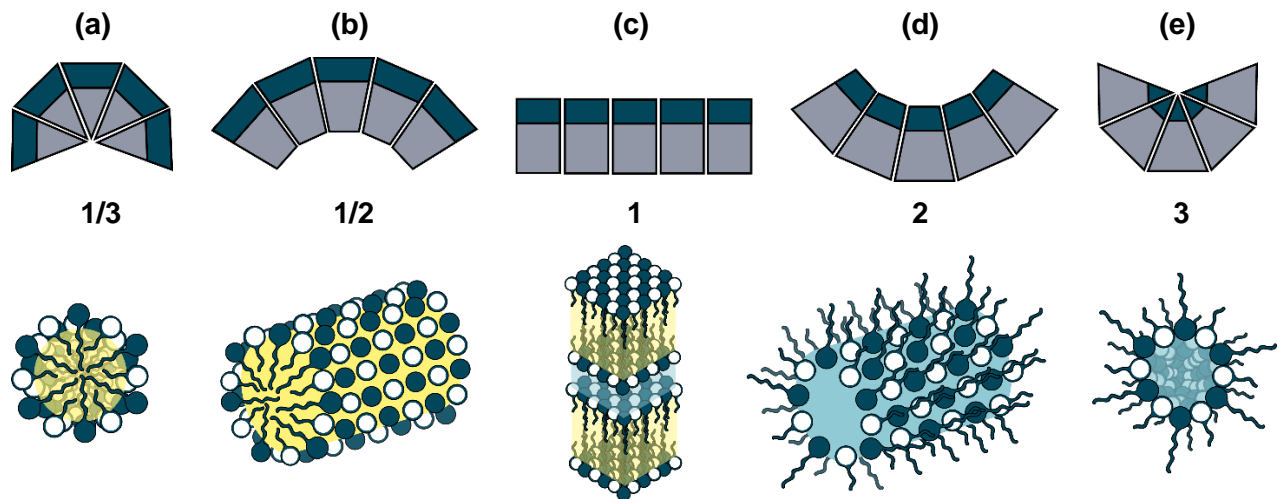
- Si el valor de PCE es menor que 1 (es decir, $PCE < 1$), la curvatura de la interfaz se orienta hacia la fase acuosa (es decir, la curvatura es positiva) y tiende a formar MEs de tipo O/W.
- Si el valor de PCE es mayor que 1 (es decir, $PCE > 1$), la curvatura de la interfaz se orienta hacia la fase oleosa (es decir, la curvatura es negativa) y tiende a formar MEs de tipo W/O.

- Si el valor de PCE es igual que 1 (es decir, $PCE = 1$), entonces se forman estructuras bicontinuas o lamelares.

El efecto del PCE en relación a la curvatura de la interfaz en un sistema de ME se ilustra en la **Figura 1.4** y, en pocas palabras, muestra que los surfactantes con geometría en forma de cono se empaquetarán en interfaces curvas (disposiciones a y e) formando micelas normales e inversas, mientras que los surfactantes cuya geometría está representada por conos truncados (disposiciones b y d) o bloques rectangulares (disposición c) prefieren formar micelas con forma cilíndrica o estructuras lamelares respectivamente (Lawrence & Rees, 2012; Lombardo *et al.*, 2015). Los números 1/3, 1/2, 1, 2 y 3 corresponde al valor de PCE de las disposiciones (a), (b), (c), (d) y (e), respectivamente.

Figura 1.4

Representación de las curvaturas de los surfactantes en base al PCE con su respectivo modelo de ME



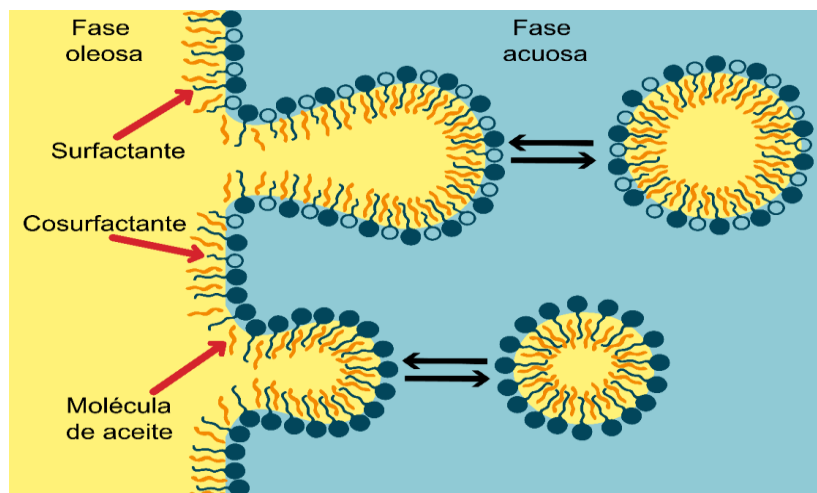
Nota, Cada disposición está formada por la unión de surfactantes cuya curvatura depende de la geometría de este. Las ilustraciones de arriba muestran que la parte superior de cada surfactante (color verde azulado oscuro) representa el área de la cabeza hidrofílica, mientras que la inferior (color gris) es el volumen de la cola lipofílica. Las disposiciones (a) y (b) muestran la curvatura típica de MEs O/W como se reflejan, respectivamente, en las ilustraciones de abajo; lo mismo para las disposiciones (d) y (e) que muestran la curvatura de MEs W/O y para la disposición (c) que muestra la de una ME BC.

La curvatura del empaquetamiento de las moléculas surfactantes también se rige por la energía libre de la interfaz entre el aceite y el agua, que a su vez está determinada por

la flexibilidad y la curvatura de la película interfacial como resultado del grado de penetración del aceite en las colas de los surfactantes. La elasticidad de la película interfacial depende no solo de la geometría del surfactante y de las condiciones termodinámicas, sino también de la presencia de aditivos como alcoholes, electrolitos, copolímeros de bloque y polielectrolitos (Lawrence & Rees, 2012). Por ejemplo, Monton *et al.*, (2020) demostraron que el cosurfactante PEG 400, un polientilenglicol utilizado en una formulación de aerosol oral a base de ME de aceite esencial de clavo de olor, afectaba la curvatura, la fluidez y la flexibilidad de la película interfacial al evidenciar un aumento en el tamaño de las gotas, deduciendo que dicho cosurfactante se intercalaba entre las moléculas surfactantes en la interfaz aceite-agua, y a la vez facilitaba que un mayor número de moléculas de la fase oleosa penetrara las colas hidrofóbicas de la película interfacial favoreciendo a una curvatura más positiva. La situación anteriormente expuesta se ilustra con un ejemplo de ME O/W en la **Figura 1.5**.

Figura 1. 5

Representación visual del grado de flexibilidad de la película interfacial en la formación de gotas O/W en presencia y ausencia de cosurfactantes



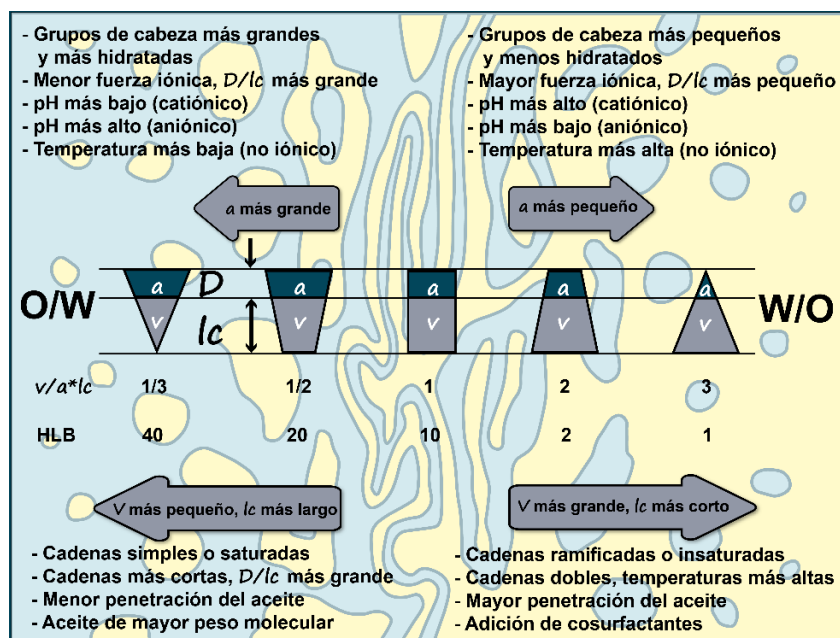
Nota, un mayor número de moléculas de aceite logran penetrar la película que posee cosurfactantes apreciándose un aumento en el tamaño de la gota (ubicada arriba) en comparación de la gota que carece de cosurfactantes (ubicada abajo). Lo anterior es consecuencia del aumento de la flexibilidad de la película interfacial y de la disminución del impedimento estérico tras la adición del cosurfactante.

Por otro lado, la forma global del empaquetamiento de las moléculas surfactantes puede verse afectada por los cambios en la composición y/o de las condiciones de dispersión

de la ME, a saber: adición de cosurfactantes, naturaleza del aceite, pH, temperatura, etc.; lo que conducirá a cambios en el valor del PCE como se muestra en la **Figura 1.6**. Por ejemplo, en un sistema de ME, se esperaría que la penetración de pequeñas moléculas de aceite aumentara el volumen hidrófobo del surfactante favoreciendo la formación de MEs W/O, mientras que no se esperaría lo mismo para los sistemas que contienen aceites de gran volumen molecular, ya que no ejercerían un efecto significativo al valor del PCE debido a su esforzada capacidad de penetrar las colas de los surfactantes. De la misma manera, se esperaría que los aumentos en la fuerza iónica den como resultado una disminución en el área del grupo de la cabeza hidrofílica de los surfactantes iónicos, permitiendo un acercamiento de estos y al mismo tiempo la contracción de las fases como se observó en la disposición (e) de la **Figura 1.4**, que da lugar a la formación de gotas W/O (Lawrence & Rees, 2012).

Figura 1. 6

Efecto de los cambios en la composición y las condiciones de solución en las MEs sobre el PCE



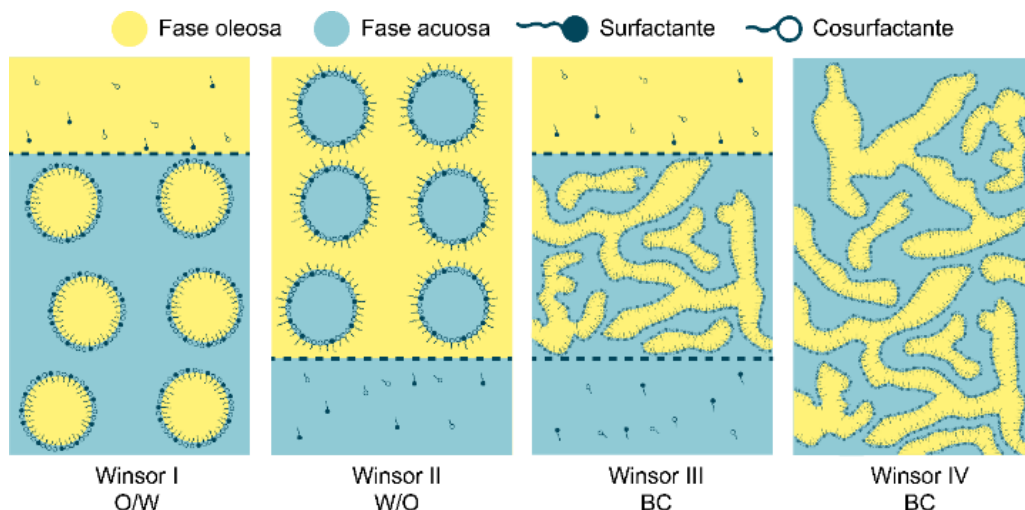
Nota, las cuatro flechas grises son clave para la comprensión de la figura. Lo que se indica dentro de cada una de las flechas cortas es determinado por los factores que se enlistan en la parte de arriba de las mismas, mientras lo que indica cada una de las flechas largas es determinado por los factores que se enlistan justo debajo de ellas. Cada una de estas flechas apunta hacia el tipo de ME que se tiende a formar si cumple con alguno de los factores correspondientes. Por otro lado, D representa la altura de la cabeza hidrofílica del surfactante por encima de la interfaz. Adaptado de Glatter & Salentinig, 2020.

1.7. Tipos de sistemas de ME

Según Winsor, 1948 existen cuatro tipos generales de sistemas de ME dependiendo de su organización estructural. No obstante, cabe señalar que cuando Winsor identificó estos tipos de sistemas en 1948, el término “microemulsión” aún no estaba de moda, por lo que utilizó términos como “hidrotropía”, “emulsificación”, “solubilización”, etc (Winsor, 1948, 1968). Estos tipos de sistemas, a menudo empleados, se conocen como Winsor tipo I, II, III y IV; tal y como se ilustran en la **Figura 1.7**. Winsor tipo I es un sistema bifásico que consiste en una fase inferior de ME O/W en equilibrio con un exceso de fase oleosa con baja concentración de surfactantes ubicada en la parte superior del sistema. Winsor tipo II es aquel sistema bifásico que está formado por una fase superior de ME W/O en equilibrio con un exceso de fase acuosa con baja concentración de surfactantes ubicada en la parte inferior del sistema. Winsor tipo III es un sistema trifásico en equilibrio conformado por una fase intermedia de ME BC (también conocida como fase media rica en surfactantes) que coexiste con un exceso de fase acuosa inferior y fase oleosa superior, ambos con baja concentración de surfactantes. Winsor tipo IV se caracteriza por ser un sistema monofásico formado por una mezcla homogénea de agua, aceite y surfactantes (Hejazifar *et al.*, 2020; A. Sharma *et al.*, 2020); este tipo de sistema también suele formarse cuando una suficiente cantidad de surfactantes se añade a Winsor tipo III para solubilizar el exceso de agua y aceite en la ME (Quintero & Carnahan, 2013).

Figura 1. 7

Sistemas Winsor de MEs



1.8. Los componentes y las consideraciones involucradas en la formulación de MEs

La selección de los componentes a utilizar en la ME es un paso muy crítico. Los componentes involucrados en la formulación general de las MEs incluyen: una fase oleosa, surfactantes, cosurfactantes, una fase acuosa, cosolventes y el ingrediente activo (IA). Desde una perspectiva farmacéutica, es importante considerar la aceptabilidad clínica de cada uno de los componentes del sistema, puesto que el producto debe tener una buena biocompatibilidad; de tal manera que la ME dependiendo de la vía de administración, no genere toxicidad, irritación, no obstruya los poros de la piel (es decir, que no tenga efecto comedogénico) ni tampoco induzca sensibilidad. Siempre se debe enfatizar la selección de excipientes generalmente considerados seguros (Sahu *et al.*, 2015).

Desde una perspectiva que favorece el fenómeno de microemulsificación y la estabilidad de esta es importante considerar: (1) la naturaleza y la concentración del aceite (que hace parte de la fase oleosa), el surfactante, el cosurfactante y de la fase acuosa; (2) la relaciones aceite/surfactante y surfactante/cosurfactante; (3) la temperatura y el pH del medio; y (5) las propiedades fisicoquímicas del IA tales como: hidrofilia, lipofilia, pKa y polaridad (Mahajan *et al.*, 2013).

1.8.1. Fase oleosa

La alta solubilidad del IA en el aceite reduce la cantidad de fase oleosa en la formulación, determina la selección de los demás componentes para la formación de la ME y mejora la absorción del IA a través de la capa lipídica presente en el cuerpo. Por esta razón la selección apropiada del aceite es un criterio importante (Kale & Deore, 2017; Kandhula & Nippani, 2019). Es difícil contar con un aceite que logre la máxima solubilidad del IA y que a su vez facilite la formación de MEs con las características deseadas; por lo que, en ciertos casos, la mezcla de aceites, con volúmenes moleculares que difieren uno del otro, se convierte en una opción para cumplir ambos requisitos. Es bien aceptado que los aceites con cadenas de hidrocarburos excesivamente largas (o de alto volumen

molecular) como el aceite de soja son difíciles de microemulsionar, mientras aquellos con cadena más corta (o de bajo volumen molecular) como los lípidos de ácidos grasos de 6-12 carbonos son más fáciles de microemulsionar. Cabe señalar que la capacidad de solubilizar moléculas lipofílicas generalmente aumenta con la longitud de la cadena del aceite (Gurram *et al.*, 2015; Pavoni *et al.*, 2020).

El tamaño de la cadena de los aceites también influye en la curvatura de la película interfacial por su capacidad de penetrar y por lo tanto aumentar el volumen de la región hidrofóbica de la monocapa de surfactantes. Los aceites de cadena media en comparación con los de cadena larga (ver ejemplos en la **Tabla 1. 2**), penetran en mayor medida la región de las colas de los surfactantes, lo que resulta en una mayor curvatura negativa (y reducción del HLB efectivo) (Lawrence & Rees, 2012). Las diversas clases de aceites que están disponibles para las MEs farmacéuticas, así como ejemplos con nombres comerciales y aceptabilidad para varias vías de administración se enumeran en la **Tabla 1. 2**; entre los cuales se describen los mono y diglicéridos de cadena media y larga que se prefieren principalmente para la administración oral y dérmica, dado que favorecen la permeabilidad del IA a través de las membranas biológica (Gursoy & Benita, 2004; Lundin *et al.*, 1997), mientras que para las aplicaciones parenterales y oculares se prefieren los triglicéridos de cadena media y los ésteres de ácidos grasos (Akers, 2002; Vandamme, 2002).

Tabla 1. 2

Lista de aceites comúnmente usados

Clase general	Ejemplos	Nombre comercial	Aceptabilidad
Aceites fijos	Aceite de soja, aceite de ricino		P/O/T/Oc/M
Triglicéridos de cadena media	Triglicéridos de ácido caprílico/cáprico Triacetina	Miglyol 810, 812, Labrafac CC, Crodamol GTCC, Captex 300, 355 Captex 500	P/O/T/Oc/M
Mono y diglicéridos de cadena media	Mono y diglicéridos de ácidos caprílico / cáprico	Capmul MCM, Imwitor 742, Akoline MCM	O/T

Nota, P, parenteral; O, oral; T, tópica (dérmica); Oc, ocular; M, mucosa. Adaptado de Stubenrauch, 2009.

Tabla 1.2 Continuación*Lista de aceites comúnmente usados*

Clase general	Ejemplos	Nombre comercial	Aceptabilidad
Monoglicéridos de cadena larga	Monooleato de glicerilo	Peceol, Capmul-GMO	O/T
	Monolinoleato de glicerilo	Maisine-35	
Ésteres de ácido graso de propilenglicol (PG)	Monocaprilato de PG	Capryol 90, Capmul PG-8	O/T
	Monolaurato de PG	Lauroglycol 90, Capmul PG-12	O/T
	Dicaprilato / caprato de PG	Miglyol 840, Captex 200	O/T
Ésteres de ácidos grasos	Oleato etílico	Crodamol EO	P/O/T/Oc/M
	Miristato de isopropilo		P/T/Oc/M
	Palmitato de isopropilo		P/T/Oc/M
Ácidos grasos	Ácido oleico, ácido caprílico	Crossential O94	O/T/M
Vitaminas	Vitamin E		P/T/Oc/M

Nota, P, parenteral; O, oral; T, tópica (dérmica); Oc, ocular; M, mucosa. Adaptado de Stubenrauch, 2009.

1.8.2. Surfactantes

Los surfactantes se utilizan para estabilizar las MEs al reducir la tensión interfacial entre las fases acuosa y oleosa a un valor tan pequeño que promueve el proceso de dispersión. Los surfactantes en conjunto logran formar una película que puede deformarse fácilmente para dar lugar a diversas microestructuras como las observadas en la **Figura 1.2**, y su carácter lipofílico favorece la curvatura correcta en la región interfacial para el tipo de ME deseado, ya sea de tipo I, II, III o IV. Según la naturaleza del grupo polar, los surfactantes se pueden clasificar como no iónico, catiónico, aniónico y zwitteriónico (Pavoni *et al.*, 2020).

La selección del surfactante depende de su capacidad de microemulsificar el aceite seleccionado, así como de su potencial de favorecer la solubilización del IA. Además de esto, la aceptabilidad para la vía de administración deseada es un criterio igualmente importante, debido a que estos, aunque tengan aceptabilidad farmacéutica no son del todo inocuos, puesto que pueden mostrar efectos adversos por encima de las

concentraciones recomendadas, por ejemplo, a mayor concentración pueden causar hemólisis (es decir, descomposición de los glóbulos rojos acompañado de liberación de hemoglobina) cuando se administra parenteralmente. Además, pueden causar irritación en la mucosa gastrointestinal y en la piel a concentraciones más altas. Generalmente, los surfactantes de origen natural como los fosfolípidos (consulte **Tabla 1.3**) se prefieren sobre los surfactantes sintéticos. Entre varios surfactantes sintéticos, se prefieren los no iónicos sobre los catiónicos y aniónicos, ya que el uso de estos últimos puede irritar o alterar la piel o las mucosas. En general, la concentración de surfactantes en MEs debe ser lo más baja posible, independientemente de la naturaleza, el origen y el tipo. Como se ha mencionado, la elección del surfactante depende también del tipo de ME que se va a formular. Los surfactantes con bajo valor de HLB (3-6), como los monoésteres de sorbitán, son lipófilos y se usan preferiblemente para la formación las MES Tipo II, mientras que los surfactantes con alto valor de HLB (8-18), como los polisorbatos 80 o 20, son considerados para formar MEs Tipo I debido a su hidrofiliidad (M. Mishra, 2015; Stubenrauch, 2009).

Los surfactantes disponibles para la formulación de MEs, con sus respectivos ejemplos de nombres comerciales y aceptabilidad para distintas vías de administración se muestra en la **Tabla 1. 3**. Entre los diversos surfactantes aceptables para la administración dérmica, oral y parenteral se encuentran los fosfolípidos, los polisorbatos, el polaxámero 188 y el hidroxistearato PEG-660-12 (Akers, 2002; Strickley, 2004). Los glicéridos poliglicolizados son otra clase de surfactantes comúnmente utilizados en la administración dérmica y oral debido a gran capacidad de mejorar la permeabilidad el IA a través de las membranas biológica (Strickley, 2004).

Tabla 1. 3

Lista de surfactantes comúnmente usados

Clase general	Ejemplos	Nombre comercial	Aceptabilidad
Polisorbatos	Monooleato de sorbitán POE (20)	Tween 80, Crillet 4	P/O/T/Oc/M
	Monolaurato de sorbitán POE (20)	Tween 20, Crillet 1	

Nota, POE, polioxietileno; P, parenteral; O, oral; T, tópica (dérmica); Oc, ocular; M, mucosa. Adaptado de Stubenrauch, 2009.

Tabla 1.3 Continuación*Lista de surfactantes comúnmente usados*

Clase general	Ejemplos	Nombre comercial	Aceptabilidad
Ésteres de sorbitán	Monooleato de sorbitán	Span 80, Crill 4	P/O/T/Oc/M
	Monolaurato de sorbitán	Span 20, Crill 1	P/O/T/Oc/M
	Monoestearato de sorbitán	Span 60, Crill 3	O/T/M
Copolímeros de bloque PEO-PPO	Polaxámero 188	Pluronic/Lutrol F 68	P/O/T/Oc/M
	Polaxámero 407	Pluronic/Lutrol F 127	O/T/Oc/M
Alquil éteres de POE	Oleil eter POE (10)	Brij 96 V	T
Aceite de ricino de POE	Aceite de ricino de POE (35)	Cremophore EI, Etocas 35 HV	P/O/T/Oc/M
Aceite de ricino hidrogenado de POE	Aceite de ricino hidrogenado de POE (40)	Cremophor RH 40, HCO-40, Croduret 40 LD	P/O/T/Oc/M
	Aceite de ricino hidrogenado de POE (40)	Cremophor RH 60, HCO-60	
Estearato de POE	Hidroxiestearato PEG-660-12	Solutol HS 15	P/O/T/Oc/M
Vitamina E de POE	Tocoferil-PEG 1000-succinato	Vitamina E TPGS	O/T/Oc/M
Alquil poliglucósidos	Glucósidos caprílico	Oramix CG 10, NS	T
Glicéridos poliglicolizados	Macroglicéridos de linoleoilo	Labrafil 2125 CS	O/T
	Macroglicéridos de oleoilo	Labrafil 1944 CS	
	Macroglicéridos de caproilo	Labrasol	
	Oleato de poliglicerilo	Plurol oleique CC 497	
	Macroglicéridos de lauroilo	Gelucire 44/14	
	Macroglicérido de estearoilo	Gelucire 50/13	
Alcoholes poliéter	Polietetrametil butil fenol éter	Tyloxapol	OC/T/Pulmonar
	Isononil fenil POE 9 éter	Nonoxynol 9	Vaginal
Fosfolípidos	Lecitina de soja		Todas las vías de administración
	Lecitina de huevo		
	Dioleoil fosfatidilcolina		

Nota, POE, polioxietileno; P, parenteral; O, oral; T, tópica (dérmica); Oc, ocular; M, mucosa. Adaptado de Stubenrauch, 2009.

Tabla 1.3 Continuación*Lista de surfactantes comúnmente usados*

Clase general	Ejemplos	Nombre comercial	Aceptabilidad
Fosfolípidos	Distearoil fosfatidilglicerol Fosfolípidos pegilados Dimiristoil fosfatidilcolina		Todas las vías de administración
Alquil sulfatos	Diocil sulfosuccinato de sodio	Aerosol OT (AOT)	O/T
Ésteres de sacarosa	Laurato de sacarosa, palmitato de sacarosa		O/T

Nota, POE, polioxietileno; P, parenteral; O, oral; T, tópica (dérmica); Oc, ocular; M, mucosa. Adaptado de Stubenrauch, 2009.

1.8.3. Cosurfactantes

Los cosurfactantes cooperan con los surfactantes reduciendo aún más la tensión interfacial para desarrollar la ME, dicho de otro modo, los cosurfactantes ayudan a los surfactantes cuando estos tienen dificultad o son incapaces de disminuir la tensión interfacial para provocar la dispersión del sistema, como es el caso de los surfactantes de una sola cadena en su cola cuando son utilizados para desarrollar MEs de Tipo I. Para formar una película interfacial estable, fluida y flexible esta debe consistir en cadenas lipofílicas preferiblemente cortas, como los alcoholes con un número total de 3 a 8 carbonos que generalmente se mezclan como cosurfactantes aumentando la flexibilidad de la interfaz (Parhi *et al.*, 2016). En general, los cosurfactantes tienen tres funciones en un sistema de ME:

- I. Modifican la curvatura de la interfaz ayudando a definir la estructura de la ME en función de la longitud de su cadena. Por ejemplo, los alcoholes de cadena más corta hinchan la región de la cabeza más que la región de la cola favoreciendo la curvatura positiva (O/W), mientras que los alcoholes de cadena más larga hinchan la región de la cola más que la región de la cabeza resultando una curvatura negativa (W/O) (Gradzielski, 1998; Stilbs *et al.*, 1983; Yaghmur *et al.*, 2002).

- II. Modifican la fluidez de la película interfacial, lo que resulta ser una ventaja importante al impedir la formación de fases cristalinas líquidas cuando la película, formada solamente de surfactantes, es demasiado rígida, ya que los cosurfactantes penetran en la película o monocapa de surfactantes proporcionando fluidez adicional a esta (Golwala *et al.*, 2020).
- III. Se distribuyen entre la fases acuosa y oleosa alterando así la composición química y, por lo tanto, la hidrofiliidad e hidrofobicidad de los disolventes (Lawrence & Rees, 2012; Vandamme, 2002).

A menudo es innecesario incluir cosurfactantes en la ME cuando esta se formula con la elección adecuada de surfactantes de HLB bajo y alto. Sin embargo, cuando es necesario un cosurfactante, se seleccionan preferentemente los alcoholes atóxicos de cadena corta y media, pero no está limitado a éstos (Gupte *et al.*, 2010). Las MEs que contienen cosurfactantes pueden presentar desventajas, una es que pueden causar irritación, y otra importante es su inestabilidad en la dilución con fluidos biológicos acuosos, que generalmente ocurre después de la administración *in vivo* a través de la mayoría de las vías de administración. Por lo tanto, se opta preparar MEs desprovistas de cosurfactantes con surfactantes de cadena doble y surfactantes iónicos (Gupta, 2011; Nardello-Rataj *et al.*, 2008; Strickley, 2004).

Las diversas clases de cosurfactantes que están disponibles para la formulación de MEs, así como los ejemplos junto con su aceptabilidad para las vías de administración se muestran en la **Tabla 1. 4**; de los cuales el dietilenglicol monoetil éter suele ser el más utilizado para la administración tanto oral como dérmica debido a su naturaleza anfifílica y su propiedad de mejorar la permeación y la solubilización del IA. Por otro lado, los alcoholes polihídricos como el propilenglicol y el PEG 400 son utilizados a menudo para la administración ocular y parenteral (Stubenrauch, 2009)

Tabla 1. 4*Lista de cosurfactantes comúnmente usados*

Clase general	Ejemplos	Aceptabilidad
Alcoholes de cadena corta	Etanol, alcohol bencílico	P/O/T/Oc/M
	Isopropanol, alcohol fenético	T
Alcano dioles y trioles	Propilenglicol (PG)	P/O/T/Oc/M
	Glicerol	P/O/T/Oc/M
	Butilenglicol	T
Polietilenglicoles (PEG)	PEG 400	P/O/T/Oc/M
Éteres de glicol	Dietilenglicol monoetil éter (Transcutol)	O/T
	Tetrahidrofurfuril PEG éter (tetraglicol o glicofuro)	
Derivados de pirrolidina	N-metil pirrolidona (Pharmasolve)	T
	2-pirrolidona (Soluphor P)	O/T
Sales biliares	Desoxicolato de sodio	O/T/P
Ácidos y sales orgánicas	Ácido caprílico	T/O
	Caprilato de sodio	O/T/M
	Sorbato de potasio	O/T

Nota, P, parenteral; O, oral; T, tópica (dérmica); Oc, ocular; M, mucosa. Adaptado de Stubenrauch, 2009.

1.8.4. Fase acuosa

El agua, por lo general, se utiliza como fase acuosa en la mayoría de las formulaciones de MEs. Puede actuar como medio de dispersión de gotas O/W y solubilizar cualquier molécula hidrofílica, en especial los IA que se incorporan en la fase interna en las gotas W/O. Algunas soluciones amortiguadoras también se pueden utilizar como fase acuosa (Rajpoot & Tekade, 2019).

1.8.5. Cosolventes

Los cosolventes se usan a menudo en la formulación de MEs para aumentar la solubilidad del IA por cosolvencia y para estabilizar la fase dispersa. Además, hace que el ambiente del sistema de ME sea más hidrófobo al reducir la constante dieléctrica del

agua. Los cosolventes favorecen la dispersión de concentraciones relativamente altas de surfactantes en la fase acuosa, así como de IA lipofílicos. Ejemplos de cosolventes incluyen: propilenglicol, glicerina, alcohol, etc. (Elshafeey *et al.*, 2009; Narang *et al.*, 2007; Rajpoot & Tekade, 2019).

1.9. Métodos usados en la preparación de MEs

Los métodos comúnmente utilizados para la preparación de MEs se analizan en las siguientes subsecciones:

1.9.1. Método de titulación acuosa

El método de titulación acuosa se utiliza para crear los diagramas de fase pseudoternarios, estos ayudan a describir en detalle el tipo de ME formada y constan de tres vértices, cada uno representa el porcentaje de concentración de aceite, agua y de la mezcla de S/CoS (S_{mix}) en diferentes proporciones en peso. El método de titulación acuosa implica la mezcla de aceite y S_{mix} en varias proporciones (por ejemplo, 1:0, 0.9:0.1, 0.8:0.2, 0.7:0.3, 0.6: 0.4, 0.5:0.5, 0.4:0.6, 0.3:0.7, 0.2:0.8, 0.1:0.9, 0:1) en viales transparentes. A cada vial se le adiciona gota a gota agua destilada y se agita en un vórtex hasta que una gota más de la misma haga que la dispersión resultante se vuelva turbia. Durante el proceso, la inspección visual es importante para confirmar la formación de una ME que consiste en mezclas claras y transparentes. En caso de que aparezca turbidez seguida de la separación de fases, la muestra se considerará bifásica, lo que indicará la transición de una ME a una macroemulsión. La cantidad total de agua añadida antes de que la mezcla alcance visualmente ligera turbidez se registra y luego se trazan las proporciones en peso de agua, aceite y de S_{mix} con un punto en el diagrama de fase. El área cubierta por estos puntos se considerará la región de la existencia de la ME (Buyuktimkin, 2020; Pavoni *et al.*, 2020).

1.9.2. Método de inversión de fase

La inversión de fase de una ME se lleva a cabo en respuesta a un cambio de la temperatura o mediante la adición de un exceso de la fase dispersa (o fase interna).

Cabe mencionar que, durante la inversión de fase, se producen cambios físicos drásticos, incluidos cambios en el tamaño de la gota que pueden afectar la liberación del IA tanto *in vitro* como *in vivo*. Cuando se cambia la temperatura del sistema se modifica la curvatura de la película de surfactantes. Por ejemplo, en el caso de los surfactantes no iónicos, esto se puede lograr forzando la transición de una ME O/W a una W/O al aumentar considerablemente la temperatura; este proceso se denomina inversión de fase de transición (de Oliveira Honse *et al.*, 2018). Durante el enfriamiento, el sistema alcanza una curvatura espontánea igual a cero y una tensión superficial mínima, promoviendo la formación y dispersión de gotas de aceite a un tamaño diminuto. Por lo tanto, este proceso también es llamado temperatura de inversión de fase. Otros parámetros como la concentración de sal o el valor de pH también se pueden considerar en el proceso de inversión de fase en lugar de la temperatura sola (Charin *et al.*, 2015). Además, se puede obtener una transición espontánea en el radio de la curvatura de la película interfacial cambiando la fracción del volumen de agua, lo que conllevaría al agua pasar de una fase dispersa a una fase dispersante (o fase externa). Por ejemplo, un gran volumen de agua altera la curvatura de la película de surfactantes y da como resultado la inversión de fase de una ME W/O a O/W como se puede detallar a continuación (Muzaffar *et al.*, 2013; Pavoni *et al.*, 2020).

- I. En un alto volumen de fase oleosa, los surfactantes producen micelas inversas y solubilizan más agua en ella.
- II. La adición de más fase acuosa en el sistema anterior produce gotas W/O rodeados de una capa interfacial de S_{mix} .
- III. Una vez que alcanza un contenido de agua limitante, cambia a turbio desde la región clara isotrópica.
- IV. Si se agrega más agua, crece en una zona cristalina líquida, en la que la fase acuosa es aplanada entre las películas gemelas de surfactantes, formando así una estructura plana.

- V. Tras la adición de más fase acuosa, la inversión de fase se producirá debido a la ruptura de la estructura lamelar y formará MEs tipo O/W, en el que el agua será el medio continuo que comprende las gotas de aceite estabilizados a través de S_{mix} .

1.10. Técnicas comúnmente utilizadas para la caracterización de MEs

La elucidación de la estructura interna de una ME puede ser muy compleja, y se requieren técnicas físicas sofisticadas para este propósito. Con la disponibilidad de la electromicroscopía de transmisión (TEM), dispersión de rayos X de ángulo pequeño (SAXS), dispersión de neutrones de ángulo pequeño (SANS), dispersión de luz dinámica (o láser) (DLS), resonancia magnética nuclear (RMN); se pueden identificar las diferentes microestructuras en la región transparente del diagrama de fase de aceite + agua + surfactante + cosurfactante (Win *et al.*, 2014). A continuación, se muestra en términos generales la utilidad de cada una de las técnicas:

- La TEM es la técnica más importante para el estudio de microestructuras de ME, ya que nos permite observar directamente, a alta resolución, los sistemas coloidales en su tamaño y forma (Bali *et al.*, 2010).
- El análisis del perfil de dispersión recogido en pequeños ángulos para rayos X (SAXS) y neutrones (SANS) se ha utilizado ampliamente en MEs para sondear su microestructura en términos de morfología (esférica, cilíndrica, cúbica plana o lamelar, etc.), escala de longitud de los agregados y de los cambios obtenidos cuando cambian las condiciones de formulación (Fanun, 2008; Kaur *et al.*, 2012; Moulik & Paul, 1998).
- La DLS es una de las técnicas más aplicadas para estudiar las propiedades de los sistemas coloidales, en especial, aquellos que contienen microestructuras simples como las gotas O/W o W/O dispersas en un volumen continuo bien definido (Cadogan *et al.*, 2017; Goddeeris *et al.*, 2006).
- La RMN ayuda a comprobar experimentalmente qué componente está desempeñando el papel de fase continua. Además, se puede usar para evidenciar las transiciones estructurales de MEs O/W a BC y de esta a O/W (Fanun, 2008).

1.11. Parámetros de evaluación de las MEs

Algunos parámetros importantes de relevancia farmacéutica como lo son la tensión interfacial, la viscosidad, la conductividad eléctrica, el tamaño de gota, el potencial zeta, y la turbidez; proporcionan información generalizada asociada con la estructura y las propiedades fisicoquímica de las MEs, sin embargo dichos parámetros pueden que nunca expliquen completamente lo que está ocurriendo o lo que ocurrirá con el tiempo debido a la naturaleza compleja y dinámica de estos sistemas coloidales (Callender *et al.*, 2017). Los parámetros de evaluación se enumeran en secuencia a continuación:

1.11.1. Tensión interfacial

Se utiliza para evaluar la capacidad que posee el surfactante para reducir la tensión existente en la interfaz de las fases acuosa y oleosa a través de dispositivos de gota giratoria o usando la técnica de “gota sésil”(Rakshit *et al.*, 2019). El resultado determina si son necesarias modificaciones para reducir aún más la tensión interfacial, por ejemplo, adicionando un cosurfactante (Tongcumpou *et al.*, 2003).

1.11.2. Viscosidad

La viscosidad es un parámetro importante que proporciona información útil sobre el control de la liberación del IA y de la velocidad de flujo de una ME al desplazarse (Bubic Pajic *et al.*, 2018; Tavano *et al.*, 2011). La viscosidad de una ME depende de los componentes y sus concentraciones. El alto contenido de agua conduce a una menor viscosidad, por lo tanto, las MEs O/W tienen una viscosidad más baja en comparación con las MEs W/O. Por otro lado, la disminución de la concentración de S/CoS aumenta la tensión interfacial entre las fases acuosa y oleosa, lo que resulta en una alta viscosidad. Las medidas de dicho parámetro pueden confirmar el tipo de micelas presentes en una ME, por ejemplo, las micelas cilíndricas son indicadoras de MEs cuya viscosidad es relativamente alta (Kamranfar & Jamialahmadi, 2014; Talegaonkar *et al.*, 2008).

1.11.3. Conductividad eléctrica

La medición de la conductividad eléctrica se utiliza para confirmar el tipo de ME obtenida, el cual se ve facilitada por la presencia de surfactantes iónicos en comparación con los sistemas de ME formados con surfactantes no iónicos, puesto que en este último se debe añadir una sal como el cloruro de sodio, como fuente de iones, para medir la conductividad eléctrica. Si la ME es un sistema Winsor tipo I tendrán un valor de conductividad eléctrica mayor en comparación con el sistema Winsor tipo II, ya que el agua es un buen conductor de iones y, como tal, cuanto mayor sea el contenido de agua, mayor será el valor de conductividad. A medida que las MEs pasan de un sistema tipo I a un Tipo III, y de este a un sistema Tipo II, debido a la presencia de iones o al aumento de temperatura, la lipofilia aumenta. Por lo tanto, la conductividad se puede utilizar para evaluar los puntos de quiebre en esta transición. En este caso, se podrá observar una disminución constante de la conductividad con una gran disminución en cada punto de ruptura (Callender *et al.*, 2017)

1.11.4. Tamaño de gota

La distribución volumétrica del tamaño de gota de las MEs es medida mediante la técnica de dispersión de luz. En esta técnica las gotas más grandes producen una mayor dispersión de luz que las pequeñas. El tamaño de gota es un parámetro importante en el rendimiento de los sistemas de automicroemulsificación porque determina la velocidad y el alcance de la liberación del IA, así como su absorción y estabilidad *in vivo* (Goddeeris *et al.*, 2006; Zhang *et al.*, 2015).

1.11.5. Potencial zeta

Refleja la carga superficial de las gotas dispersas proporcionando información sobre las interacciones de carga-carga que pueden ocurrir entre las gotas en el sistema de ME, es decir, repulsión electrostática o atracciones (Callender *et al.*, 2017).

1.11.6. Turbidez

Es a menudo un indicador del tamaño de las gotas. Los tamaños de gotas más grandes dan como resultados un aumento de la turbidez debido a la mayor capacidad de estas gotas para dispersar la luz, como es el caso de las emulsiones convencionales que son a menudo turbias y de naturaleza opaca. En cambio, las MEs suelen tener una apariencia clara, como es el caso de los sistemas W/O, ligeramente turbia o con una apariencia azulada, como es el caso de las MEs O/W (Fletcher & Morris, 1995).

CAPÍTULO 2. LAS MICROEMULSIONES COMO SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE EXTRACTOS VEGETALES: REVISIÓN DE ARTÍCULOS Y DE PATENTES

2.1. Extractos vegetales (EV)

Para la obtención de un extracto a partir de un material vegetal, este último debe pasar por varias etapas como: la recolección, el secado, la reducción del tamaño, la extracción y, si es necesario, la concentración del producto obtenido durante la extracción. Se pueden obtener EV a través de distintos procesos extractivos, a saber, maceración, infusión, digestión, percolación, fermentación, destilación, Soxhlet, etc. Entre los tipos de EV podemos encontrar los aceites y los extractos propiamente dichos. Los aceites pueden consistir en aceites grasos o aceites esenciales, mientras que los extractos, según su estado físico, se clasifican en seco, semisólido o blando y líquido. Los extractos secos son sustancias en polvo obtenidas de la evaporación completa del disolvente de extracción. Los extractos blandos son preparaciones muy viscosas obtenidas de la evaporación parcial del disolvente de extracción. Debido a su baja estabilidad y susceptibilidad al crecimiento microbiano, han sido sustituidos casi por completo por extractos secos. Los extractos líquidos conservan el disolvente de extracción, y dependiendo de la proporción entre esta y la sustancia vegetal se diferencian en extractos líquidos y tinturas. Los extractos líquidos se obtienen extrayendo 1 parte de la planta con 1-2 partes de solvente; mientras que para la obtención de tinturas se utiliza 1 parte de la planta con 5 o 10 partes del solvente. Todos estos tipos de EV pueden incorporarse o encapsularse en diferentes sistemas de administración, lo que tiene varias ventajas, como los sistemas de ME (Falcão *et al.*, 2018).

2.2. Ventajas de las MEs como sistemas de administración de EV

Las MEs, como producto fitoterapéutico, ofrecen las siguientes ventajas:

- Son termodinámicamente estables, esto significa que, en muchos casos, no requieren una contribución energética considerable durante la preparación.
- La estabilidad termodinámica de las MEs ayuda a mejorar la vida útil del producto haciéndolos portadores de elección. Por ejemplo, Cecchi *et al.*, (2020) formularon

una ME que portaba extracto etanólico de aceitunas verdes (*Olea europaea* L.) para vía oral, la cual demostró una estabilidad química y física adecuada por más de 30 días durante el almacenamiento a 4 °C.

- La formación de las MEs es reversible, lo que significa que pueden volverse inestables a temperaturas bajas o altas, pero cuando la temperatura vuelve al rango de estabilidad, la ME se vuelve a formar (Rajpoot & Tekade, 2019).
- La espontaneidad de formación o autoemulsificación de MEs, como consecuencia de su estabilidad termodinámica, hace que su fabricación y escalado sea muy fácil y económico (Wang *et al.*, 2012; Ximing *et al.*, 2013), ya que no es necesario el uso de equipos costosos y complejos de alto cizallamiento durante su preparación en comparación con las emulsiones y nanoemulsiones; aminorando así los costos en términos de insumos de energía.
- La capacidad que tiene una ME para solubilizar EV de diferentes polaridades (lipofílicos e hidrofílicos) incluyendo algunos que son relativamente insolubles en disolventes acuosos e hidrófobos, lo convierte en un sistema portador versátil que a la vez mejora la biodisponibilidad *in vivo* de EV con dichas propiedades (Piazzini *et al.*, 2018). Bi *et al.*, (2016) desarrollaron un sistema automicroemulsionante oral que mejoró no solamente la solubilidad del extracto etanólico del rizoma de *Salvia miltiorrhiza*, sino que también mejoró la biodisponibilidad de los constituyentes lipofílicos e hidrofílicos de dicho extracto.
- Las gotas de las MEs de los sistemas Winsor I y II pueden actuar como un reservorio potencial tras incorporar dentro de los mismos EV lipofílicos e hidrofílicos, respectivamente. Además, pueden mejorar la estabilidad de dichos ingredientes al impedir la volatilización de ciertos compuestos y proporcionar protección contra la hidrólisis (ácida o básica), oxidación y/o la degradación enzimática (propia del tracto gastrointestinal). Por ejemplo, el extracto seco de la corteza de sauce se disolvió en la fase interna de las gotas O/W (Piazzini *et al.*, 2018), mientras que el extracto acuoso de hojas de *Eugenia disentericarica* se incorporó dentro de la fase acuosa de las gotas W/O (Ferreira-Nunes *et al.*, 2018);

los estudios de ambas formulaciones de ME mostraron, respectivamente, estabilidad frente a condiciones gastrointestinales simuladas y a la exposición de oxígeno del entorno externo.

- El tamaño de las gotas de las MEs es inferiores a 220 μm , en consecuencia, estos sistemas producen un aumento en la relación entre el área de superficie y el volumen para la absorción del EV, lo que conduce a una mejor biodisponibilidad y una liberación rápida del EV fuera de la gota (fase externa) cuando la difusión *in vitro* o *in vivo* se lleva a cabo, manteniendo el nivel deseado de la concentración del extracto en la fase externa (Callender *et al.*, 2017; Rajpoot & Tekade, 2019). Por otro lado, el diámetro medio de gotas es inferior a 0,22 μm , por lo tanto, las MEs pueden ser esterilizados por filtración sin comprometer la integridad de la formulación (Gohil *et al.*, 2020).
- Pueden mejorar la eficacia de un EV, lo que permite reducir la dosis y la frecuencia de dosificación en comparación cuando es administrado libremente (lo que mejora el cumplimiento del paciente) y, por tanto, reduce los efectos secundarios. Por ejemplo, Wang *et al.*, (2012) formularon una ME transdérmica que incorporaba el extracto de la planta *Tripterygium Wilfordii Hook f.* (TWHF), la cual mostró en varios parámetros farmacodinámicos mayor actividad antiinflamatoria de la artritis inducida por adyuvantes con un efecto prolongado, y menores resultados de toxicidad reproductiva masculina y de hepatotoxicidad en ratas en comparación con el extracto de TWHF libre.
- Las gotas de las MEs, por lo general, no interaccionan con los alimentos, es decir, en presencia de ellos no se afectaría la reproducibilidad del perfil plasmático (S. K. Mishra & Dixit, 2015).

2.3. Desventajas de las MEs como sistemas de administración de EV

Aunque la preparación de MEs ofrecen muchos beneficios para incorporar EV, a pesar de ello, existen algunos desafíos asociados con su formulación y estabilidad tales como (Callender *et al.*, 2017):

- La extensión de la solubilización de los EV está limitada por el volumen de fase disponible de las gotas en un sistema de ME.
- Las MEs requieren altas concentraciones de S/CoS para estabilizar las gotas, en consecuencia, por razones toxicológicas, es necesario el empleo de aquellos agentes surfactantes que solo son aceptables, hasta ciertas concentraciones, para la vía de administración al cual será entregada la formulación.
- Los cambios bruscos de pH, temperatura y salinidad pueden afectar la estabilidad de las MEs, de manera que podría conducir a la ruptura de las gotas y, finalmente, a la separación de las fases.

2.4. Ventajas de las MEs como sistemas de entrega de EV hacia diferentes vías de administración

Está claro que las MEs son sistemas potenciales para la entrega de EV debido a su alta capacidad de solubilización, estabilidad termodinámica, facilidad de preparación y altas tasas de difusión y absorción; pero hace falta destacar las otras ventajas que ofrecen dichos sistemas coloidales cuando son aplicados por distintas vías de administración. A continuación, se exponen las ventajas que ofrecen las MEs para cada vía de administración:

2.4.1. Vía de administración parenteral

Las MEs son beneficiosas para el suministro parenteral de EV escasamente solubles, con baja biodisponibilidad e índices terapéuticos estrechos (Yang *et al.*, 2014). Se pueden utilizar para dirigir la sustancia activa y disminuir los efectos tóxicos en los tejidos (Anil & Kannan, 2020), además proporcionan un medio para obtener una concentración relativamente alta de sustancias activas que pueden liberarse de manera controlada a fin de evitar inyecciones frecuentes que en última instancia conducen a la incomodidad del paciente (Gulati & Gupta, 2011). Otras ventajas de estos sistemas coloidales es que tienen bajas viscosidades y es poco probable que causen dolor, reacción alérgica o embolias durante la administración. El tamaño de las gotas de una ME, por lo general, excede el tamaño de un glóbulo rojo y, como resultado, estas gotas se ven afectadas de

manera insignificante por la albúmina, lo que prolonga su tiempo de residencia en el cuerpo, es decir, aumenta la vida media de las gotas en circulación; una razón más que asegura el no requerimiento de inyecciones frecuentes. Además, comparados con otros sistemas de administración, las MEs formuladas para uso parenteral pueden sobrevivir a la esterilización en vapor en autoclave bajo presión debido a su particular estabilidad termodinámica (Date & Nagarsenker, 2008; Yang *et al.*, 2014).

Durante la última década, muchos estudios sobre el diseño y formulación de MEs farmacéuticamente aceptables para la administración parenteral han sido reportado (Theochari *et al.*, 2020), sin embargo aquellos que portan exclusivamente metabolitos secundarios de origen vegetal sigue siendo un área de nicho. Yang *et al.* (2014) evaluaron una formulación de ME O/W para vía parenteral que incorporaba aceite de *Brucea javanica* (BJ), el cual fue extraído de la fruta madura de *Brucea javanica* (L.) Merr. La formulación óptima se realizó por el método de titulación de agua y estaba compuesta por miristato de isopropilo (como fase oleosa), Solutol HS 15 (como surfactante), sorbitol (como cosurfactante) y agua para inyección (como fase acuosa). Ellos compararon la formulación de ME de aceite BJ con un producto común disponible comercialmente que consistía en una emulsión del mismo aceite. El estudio de seguridad no demostró actividad de hemólisis a las concentraciones experimentales de la microemulsión de aceite de BJ, además no causó hipersensibilidad observada u otras reacciones alérgicas visibles en cobayas. Las curvas de actividad anticancerígena de la microemulsión fueron mucho más dramática comparado con la emulsión de aceite de BJ, lo que resultó ser una formulación superior a los productos disponibles en el mercado y segura para la aplicación médica, como la inyección intravenosa, junto con su calificación de actividad anticancerígena.

2.4.2. Vía de administración oral

Las MEs son sistemas ideales para el suministro oral de EV, ya que ofrecen múltiples ventajas, incluida una mayor absorción (especialmente de sustancias activas con alta solubilidad en agua y/o baja permeabilidad), una mayor estabilidad y protección frente al ambiente degradante del tracto gastrointestinal (TGI), una mejor potencia clínica y una

menor toxicidad del EV, en comparación cuando este es administrado libremente (Lee *et al.*, 2016; Perez-Roman *et al.*, 2019).

Los excipientes que componen las MEs pueden favorecer la biodisponibilidad del EV, como es el caso de los surfactantes, que pueden agregarse en la bicapa lipídica de la membrana de las células epiteliales intestinales y, por lo tanto, alterar la disposición de relleno de lípidos haciendo que aumente la permeabilidad del EV a través membrana (Saxena *et al.*, 2013). Otro beneficio se debe a la actividad inhibitoria de glicoproteína-P (presentes en las membranas de las células epiteliales del TGI) que poseen los surfactantes como el tocoferil-PEG 1000-succinato, el hidroxiestearato PEG-660-12, el aceite de ricino de POE (35) y el monooleato de sorbitán POE (20); al igual que los aceites como los mono y diglicéridos de ácido caprílico; estos inactivan el eflujo de los EV mediados por las glicoproteínas-P, los cuales naturalmente no permiten la entrada de estas sustancias activas a circulación sistémica limitando así su biodisponibilidad (Cornaire *et al.*, 2004; Werle, 2008). Thrower, (2018) patentó una formulación de una ME para administración oral que incorporaba extracto de curcumina y que contenía como excipientes quercetina y piperina con un carbohidrato como agentes inhibidores de glicoproteína-P, con la finalidad de favorecer la biodisponibilidad de dicho extracto.

No obstante, las MEs orales también pueden presentar desventajas asociadas al gusto, ya que suelen ser poco agradables debido a su composición lipídica, sobre todo las MEs Winsor Tipo II, lo que conduce a una poca aceptación por parte del paciente y dificulta su aplicación para la administración oral. En cuanto a los sistemas Winsor Tipo I, debido a su alto contenido de agua, no pueden encapsularse en gelatina blanda y cápsulas duras para administración oral. Además, el contenido de agua también puede conducir a la precipitación del EV en el almacenamiento a largo plazo, lo que podría afectar su utilidad en la administración oral (Gershanik & Benita, 2000; Gursoy & Benita, 2004; S. K. Mishra & Dixit, 2015). Por lo tanto, una alternativa viable a las MEs convencionales son los sistema de suministro de EV auto-microemulsionante (SMEDDS) que se prefieren para el suministro oral (Agarwal *et al.*, 2018; Rajpoot *et al.*, 2020).

Un SMEDDS, también denominado preconcentrado de ME por algunos investigadores, es un sistema anhidro de ME (es decir, sin fase acuosa) que está compuesto por aceite, S/CoS y a veces de cosolventes, y tiene la capacidad de formar gotas de ME O/W tras una agitación leve seguida de dilución en un medio acuoso. Cuando son administrados *in vivo*, la agitación requerida para la autoemulsificación y la fase acuosa (fluidos gastrointestinales) provienen del estómago y de la motilidad intestinal. Las gotitas de ME formadas *in vivo* se caracterizan por tener relaciones de superficie a volumen muy altas que pueden solubilizar eficazmente el EV y hace que este se libere y absorba de una manera más reproducible, es decir, permite al EV volverse menos dependiente de la fisiología gastrointestinal y del estado de alimentación/ayuno del paciente (Rajpoot *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2015).

2.4.3. Vía de administración tópica

Existen dos tipos de sistemas de ME para la administración tópica formuladas en función del lugar donde se encuentre la superficie corporal objetivo para lograr un efecto local o sistémico: las MEs tópicas externas y las tópicas internas. Las MEs tópicas externas se extienden, se rocían o se dispersan sobre la piel o se aplican directamente en el ojo, mientras que las MEs tópicas internas se aplican sobre la membrana mucosa ya sea de la vía bucal, nasal, vaginal o en los tejidos rectales. La administración de MEs tópicas de EV puede tener ventajas sobre otro tipo de administración por varias razones, una de las cuales es evitar el metabolismo hepático de primer paso de la sustancia activa y los efectos de toxicidad relacionados. Otra es la entrega directa y la focalización del EV en las áreas afectadas (Ashara *et al.*, 2014; Laothaweerungsawat *et al.*, 2020). Además, la composición y el tamaño de las MEs hacen de estos sistemas coloidales vehículos potenciales para la difusión, permeación o retención de EV en las membranas biológicas corporales externas e internas, al interactuar con el ambiente lipídico característico de estos y migrar a favor de un gradiente de concentración y de la misma manera liberar el EV, lo que resulta en un aumento de la biodisponibilidad en comparación con el EV libre (El-Sawi *et al.*, 2020).

2.5. Método de búsqueda de artículos sobre formulación de MEs fitoterapéuticas

La búsqueda bibliográfica de artículos de formulación de MEs fitoterapéuticas se realizó en dos bases de datos: PubMed y Scopus, en ambos se delimitó la búsqueda para los años 2015 a 2020. Para la selección de los artículos de formulación en PubMed se utilizaron los criterios de inclusión, mediados por operadores booleanos, como se muestra a continuación: (((microemulsion[Title/Abstract] OR (“micro-emulsion”[Title/Abstract])) OR (“micro emulsion”[Title/Abstract])) OR (((microemulsi*[Title/Abstract] OR (“micro-emulsi*”[Title/Abstract])) OR (“micro emulsi*”[Title/Abstract]))) AND (((“Plant Extracts”[Mesh] OR “Drug Chinese Herbal”[Mesh] OR “Plant Preparations”[Mesh]) OR “Plants, Medicinal”[Mesh])). En cambio, para la búsqueda en Scopus se utilizaron los siguiente criterios de inclusión también mediado por operadores booleanos: ((TITLE-ABS-KEY (microemulsion OR “micro-emulsion” OR “micro emulsion”) OR TITLE-ABS-KEY (microemulsi* OR “micro-emulsi*” OR “micro emulsi*”) AND TITLE-ABS-KEY (“popular folk medicine” OR “medicinal herb” OR “medicinal plant” OR “plant material” OR “plant extract” OR “natural product” OR phyto* OR “phytotherapeutic product” OR “herbal drug” OR “phytotherapeutic product” OR “herbal drug” OR “herbal medicine” OR “herbal extract”))). En base a la búsqueda anterior, se refinó el número de resultados en búsquedas independientes al agregar términos relacionados con la vía de administración objetivo, es decir, para la vía parenteral se agregó a los criterios de inclusión (AND parenteral), vía oral (AND oral), vía nasal (AND nasal OR intranasal OR mucos*), vía tópica para la piel (AND skin AND dermal OR transdermal), vía tópica ocular (AND ocular), vía tópica vaginal (AND vagin*), vía tópica rectal (rectal), vía tópica bucal (buccal OR mucos*), vía tópica periodontal (AND periodontal). Tras la adopción de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron y analizaron 19 artículos de formulación de MEs fitoterapéuticas entre ambas bases de datos.

2.6. Método de búsqueda de patentes sobre formulación de MEs fitoterapéuticas

Las patentes se buscaron en la base de datos World Intellectual Property Organization (WIPO). La selección de patentes se basó en los siguientes criterios de inclusión:

patentes publicadas a partir del 1 de enero del año 2015 hasta el 31 de agosto del año 2020 y que contengan palabras clave en su título o resumen como se muestra a continuación: (microemulsi* OR "micro-emulsi*" OR "micro emulsi*") AND ("plant extract" OR extract OR herb* OR "plant material" OR plant OR medicin* OR phyto*). Solo se seleccionaron aquellas patentes que mencionaron en su resumen o en su descripción el uso de la ME como portador de, exclusivamente, EV, es decir MEs fitoterapéutica; por tanto, las patentes que describían MEs que contenían compuestos definidos químicamente, incluidos compuestos sintéticos y/o componentes aislados de un material vegetal también fueron excluidos, debido a que no se consideran fitoterapéuticos (Venno *et al.*, 2019). La búsqueda de las patentes en la base de datos WIPO sobre MEs fitoterapéuticas produjo 1544 resultados. No obstante, tras la adopción de los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron y analizaron 30 patentes. La lectura del texto completo de cada patente y su posterior análisis se realizó después de ingresar con cada número de patente a la base de datos Google Patents.

2.6.1. Análisis de los artículos y patentes

Los artículos se examinaron para determinar y analizar las siguientes categorías: (a) el tipo de ME formulada, (b) las vías de administración preferidas para el suministro de esta, y (c) las distintas patologías preferencialmente tratadas con las formulaciones de ME. El mismo proceso se aplicó con las patentes, pero en vez de la categoría (a) se consideró qué países están más dedicados a la investigación y/o formulación de MEs fitoterapéuticas (d). Además, tanto para los artículos como las patentes también se consideró el porcentaje de publicaciones en los años 2015 al 2020. Para llevar a cabo el proceso anteriormente descrito, la información se recopiló y se organizó en tablas como se muestra en las secciones 2.4 y 2.5, y luego se graficaron los datos en función de las categorías mencionadas (a, b, c, d y e). En cuanto a las categorías b, c y e se tuvieron en cuenta la información de los artículos y de las patentes para ser graficados, respectivamente, en conjunto.

2.7. Tablas de artículos de formulación de MEs fitoterapéuticas

Tabla 2. 1

Lista de MEs fitoterapéuticas para administración oral

Ingrediente activo vegetal	Constituyentes activos principales	Propiedades terapéuticas	Composición de la ME optimizada	Tipo de ME / Método de preparación	Pruebas <i>In Vitro</i> / <i>In Vivo</i> / <i>Ex Vivo</i>	Resultados	Referencia
Extracto de aceituna	Hidroxitirosol, tirosol, rutina, luteolina-7-O-glucósido, verbacosida, oleuropeína, comselogosida, ligstrosida	Antioxidante, antiinflamatoria, antiaterogénica, anticancerígena, neuroprotectora, tratamiento contra el Alzheimer	Monocaprilato de PG (FO), aceite de ricino de POE (35) (S), dietilenglicol monoetil éter (CoS), agua destilada (FA)	Tipo I / MTA	Ensayo de PAMPA <i>in vitro</i> / Estudios de liberación <i>in vitro</i> con el método de la bolsa de diálisis / Estudio de transporte en células Caco-2	La formulación es adecuada en términos de características fisicoquímicas para la administración oral y muestra estabilidad por más de 30 días durante el almacenamiento a 4°C. Los ensayos <i>in vitro</i> confirmaron el aumento de la permeación del extracto.	(Cecchi <i>et al.</i> , 2020)
Aceite de las semillas de Coix	Ácidos oleicos y linoleicos	Antitumoral	Éter de aceite de ricino de polioxietileno (40) (S), monooleato de sorbitán (S), etanol (CoS), agua destilada (FA)	Tipo I / MTA	Estudios de liberación <i>in vitro</i> en bolsas de diálisis / Estudios de biodisponibilidad en ratas hembra Sprague Dawley	La formulación exhibió una alta estabilidad <i>in vitro</i> , una liberación sostenida y una alta biodisponibilidad <i>in vivo</i> , distribuyéndose principalmente en el hígado, los pulmones y riñones.	(Xiao <i>et al.</i> , 2019)
Extracto de <i>Artemisia absinthium</i> (A. <i>absinthium</i>) libre de tujonas	(Z)-epoxicimeno, crisantenol, (E)-cariofileno y linalol	Nematicida	Monooleato de sorbitán (S), propilenglicol (CoS) y agua destilada (FA)	Tipo II	Medio gástrico simulado / Modelo murino <i>Ex Vivo</i> para larvas de <i>Trichinella spiralis</i> L I	La formulación es capaz de dispersarse en el entorno gástrico en menos de 15 minutos, formando gotas de 10 nm de tamaño. Los resultados evidenciaron que el sistema ME diseñado proporciona una mejora significativa del extracto de <i>A. absinthium</i> en términos de solubilidad acuosa y efecto nematicida.	(Perez-Roman <i>et al.</i> , 2019)
Extracto de corteza de sauce	Derivados salicílicos y flavanona	Dolor lumbar y para las quejas osteoartriticas y reumáticas leves. Tratamiento de enfermedades acompañadas de fiebre y dolores de cabeza.	Triacetina (FO), monolaurato de sorbitán (S), macroglicéridos de caprilo caproilo (S) y agua desionizada (FA)	Tipo I / MTA	Ensayo de permeabilidad en membrana artificial paralela y células Caco-2	La formulación mejoró la penetración de los compuestos del extracto de corteza de sauce.	(Piazzini <i>et al.</i> , 2018)
Extracto de <i>Serenoa rapens</i> (S. <i>rapens</i>). Extractos de tallo de piña y raíz de ortiga	β-caroteno	Reduce los síntomas de la prostatitis inflamatoria (bacteriana o no bacteriana)	Aceite de soya (FO), aceite de ricino PEG-35 (S), agua grado Milli-Q (FA)	Tipo I / MTA	Ensayo de permeabilidad en membrana artificial paralela	La formulación mejoró la permeación en comparación con el extracto de <i>S. rapens</i> libre, prediciendo una absorción humana pasiva oral del 30-70% <i>in vivo</i> .	(Guccione <i>et al.</i> , 2018)

Nota, abreviaciones: fase oleosa (FO), surfactante (S), cosurfactante (CoS), fase acuosa (FA), método de titulación acuosa (MTA), ensayo de permeabilidad de membranas artificiales (PAMPA)

Tabla 2. 1 continuación

Lista de MEs fitoterapéuticas para administración oral

Ingrediente activo vegetal	Constituyentes activos principales	Propiedades terapéuticas	Composición de la ME optimizada	Tipo de ME / Método de preparación	Pruebas <i>In Vitro</i> / <i>In Vivo</i> / <i>Ex Vivo</i>	Resultados	Referencia
Extracto de hojas de <i>Lagerstroemia speciosa</i> (<i>L. speciosa</i>)	Ácido corosólico y ácido 2 α -hidroxiursólico	Antidiabética	Caprilato de propilenglicol (FO), aceite de ricino de POE (35) (S), dietilenglicol monoetil éter (CoS)	(SMEDDS) / MTA	Estudios de biodisponibilidad en ratas albinas machos Wistar	La formulación del extracto elevó el rendimiento farmacodinámico del extracto de <i>L. speciosa</i> dos veces.	(Agarwal <i>et al.</i> , 2018)
Extracto etanólico de <i>Angelica gigas</i> Nakai (AGN)	Decursina y angelato de decursinol	Efecto analgésico, anticancerígeno, antiinflamatorios, antiobesidad, antidiabéticos y de mejora cognitiva.	Omega-3 (FO), macroglicéridos de caprilo caproilo (S) y agua (FA)	Tipo I / MTA	Liberación <i>in vitro</i> asistido en tubos de diálisis / Propiedades farmacocinéticas en ratas macho Sprague-Dawley	La formulación mejoró la absorción intestinal del extracto de AGN y no se observó toxicidad severa	(Lee <i>et al.</i> , 2016)
Extracto de <i>Salvia miltiorrhiza</i> (<i>S. miltiorrhiza</i>)	Tanshinona IIA, ácido savianólico B, criptanshinona y danshensu	Antibacteriano, antitumoral, antioxidante, antiinflamatoria. Mejora la circulación coronaria, protege contra la isquemia miocárdica y el infarto de miocardio.	Monolinoleato de glicerilo y miristato de ispropilo (FO), aceite de ricino de POE (35) e hidroxistearato PEG-660-12 (S), dietilenglicol monoetil éter (CoS)	(SMEDDS sólidos)	Estudios de biodisponibilidad en ratas macho Sprague-Dawley	La formulación aumentó la velocidad de disolución y mejoró la biodisponibilidad oral de los componentes lipofílicos e hidrofílicos del extracto de <i>S. miltiorrhiza</i>	(Bi <i>et al.</i> , 2016)
Extracto de <i>Boswellia serrata</i> Roxb. Ex Colebr.	Ácido 3-acetil-11-ceto- β -boswélico y ácido-11-ceto- β -boswélico	Tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, colitis ulcerosa	Triglicéridos caprílico/cáprico (FO), monooleato de sorbitán (S), PEG-400 (CoS)	(SMEDDS) / MTA	Estudios de disolución <i>in vitro</i> /Ratas albinas (Wistar strains)	La formulación mostró mejor actividad antiinflamatoria que el extracto libre. Además, mejoró la solubilidad y biodisponibilidad del extracto.	(Bhardwaj <i>et al.</i> , 2016)

Nota, abreviaciones: fase oleosa (FO), surfactante (S), cosurfactante (CoS), fase acuosa (FA), método de titulación acuosa (MTA)

Tabla 2. 2

Lista de MEs fitoterapéuticas para administración dérmica

Ingrediente activo vegetal	Constituyentes activos principales	Propiedades terapéuticas	Composición de la ME optimizada	Tipo de ME / Método de preparación	Pruebas <i>In Vitro</i> / <i>In Vivo</i> / <i>Ex Vivo</i>	Resultados	Referencia
Extracto de las hojas de <i>Tiliacora triandra</i> Diels	Polifenoles	Antioxidante y estimulador de la melanogénesis	Aceite de oliva, aceite de salvado de arroz, aceite de coco, ácido oleico y PEG-12 dimeticona (FO); monooleato de sorbitán (S), etanol (CoS) y agua desionizada (FA)	Tipo I / MTA	Liberación <i>in vitro</i> del extracto cargado en bolsas de diálisis previamente hinchadas / Citotoxicidad en células de fibroblastos de piel dérmica humana y melanoma mediante el ensayo SRB	La formulación mejoró la estabilidad y solubilidad del extracto de <i>Tiliacora triandra</i> Diels y pudieron liberarse de forma más controlada en comparación con el extracto en solución acuosa, además no mostró citotoxicidad en las pruebas <i>in vitro</i>	(Soradech <i>et al.</i> , 2018)
Extracto de hojas y tallos de <i>Centella asiática</i> L.	ND						
Extracto de hojas de <i>Juglans nigra</i> L. (nuez)	ND	Tratamiento del eccema	Ácido oleico (FO), monolaurato de sorbitán POE (20) (S), etanol (CoS) y agua desionizada (FA)	Tipo I	Evaluación de liberación <i>in vitro</i> usando celdas de Franz	Las formulaciones de microemulsión de cada uno de los extractos, en todos los casos, demostraron ser más efectivas para reducir las puntuaciones semicuantitativas de eritema y edema en comparación con las formulaciones de gel y de pomada.	(Khiljee <i>et al.</i> , 2015)
Extracto del rizoma de <i>Curcuma longa</i> L.	ND						

Nota, abreviaciones: fase oleosa (FO), surfactante (S), cosurfactante (CoS), fase acuosa (FA), método de titulación acuosa (MTA), no definido (ND)

Tabla 2. 3

Lista de MEs fitoterapéuticas para administración transdérmica

Ingrediente activo vegetal	Constituyentes activos principales	Propiedades terapéuticas	Composición de la ME optimizada	Tipo de ME / Método de preparación	Pruebas <i>In Vitro</i> / <i>In Vivo</i> / <i>Ex Vivo</i>	Resultados	Referencia
Aceite esencial de la planta entera de <i>Origanum vulgare</i>	Carvacrol	Analgésico y antiinflamatorio	Monoestearato de polioxietilensorbitano (20) (S), butilenglicol (CoS) y agua desionizada (FA)	Tipo I / MTA	El perfil de liberación, la absorción percutánea y la retención de la piel se investigaron utilizando una bolsa de diálisis y una célula de difusión de Franz, respectivamente	La formulación redujo el efecto de irritación del aceite esencial de <i>O. vulgare</i> y este pudo liberarse de forma más controlada. La formulación logró el suministro transdérmico, ya que notablemente suministra más carvacrol a través de las capas de piel y se retiene significativamente en estas.	(Laothaweer ungsawat <i>et al.</i> , 2020)
Extracto de raíz de <i>Brosimum gaudichaudii</i>	Bergapteno y psoraleno	Tratamiento del vitiligo	Oleato etílico (FO), mezcla de macroglicéridos de caprilo caproilo y oleato de poliglicerilo (S) y agua ultrapura (FA)	Tipo I / MTA	Pruebas de viabilidad, proliferación y migración de células en melanocitos inmortalizados y queratinocitos primario / Permeabilidad <i>in vitro</i> en trozos de piel de orejas porcinas utilizando celdas de difusión vertical de Franz / Ensayo de irritabilidad <i>in vitro</i> HET-CAM	Estimuló la migración y pigmentación de melanocitos. Controló la permeación del ingrediente activo a través de la piel y se clasificaron como irritantes débiles en el ensayo HET-CAM, lo que sugiere una disminución efectiva de su toxicidad observada <i>in vitro</i> e indica su idoneidad para la aplicación tópica.	(Quintão <i>et al.</i> , 2019)
Extracto de rizomas de jengibre	Gingeroles, shogaoles, paradol	Antiinflamatorio	Miristato de isopropilo (FO), monooleato de sorbitán POE (20) (S), PEG 400 (CoS) y de agua destilada (FA)	Tipo I / MTA	Evaluación de la actividad antiinflamatoria <i>in vitro</i> mediante un estudio de desnaturalización de proteínas	El extracto de rizomas de jengibre mostró significativamente mejor solubilidad y estabilidad mediante la incorporación en el sistema ME. Además, la formulación mostró una potente actividad antiinflamatoria en comparación con la solución estándar de peroxicam.	(Akram <i>et al.</i> , 2019)
Extracto de <i>carthamus tinctorius</i> L. o cártamo	Safflomin A	Inhibidor de la 5 α -reductasa (tratamiento de la alopecia androgénica)	Miristato de isopropilo (FO), monooleato de sorbitán (S), propilenglicol (CoS), agua (FA)	Tipo I	Citotoxicidad e Inhibición de la 5 α -reductasa por el ensayo SRB en células DU-145 / Evaluación de permeabilidad en piel mediante membrana Strat-M®	La formulación mejoró la solubilidad y estabilidad del extracto de cártamo en comparación con la misma en solución. Exhibió mayor actividad de inhibición de la 5 α -reductasa que la finasteride estándar y la dutasteride	(Soradech <i>et al.</i> , 2019)

Nota, abreviaciones: fase oleosa (FO), surfactante (S), cosurfactante (CoS), fase acuosa (FA), método de titulación acuosa (MTA)

Tabla 2. 4

Lista de MEs fitoterapéuticas para administración tópicas

Ingrediente activo vegetal	Constituyentes activos principales	Propiedades terapéuticas	Composición de la ME optimizada	Tipo de ME / Método de preparación	Pruebas <i>In Vitro</i> / <i>In Vivo</i> / <i>Ex Vivo</i>	Resultados	Referencia
Aplicación tópica bucal							
Aceite de clavo de olor de los cogollos de las flores de <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L. M. Perry	Eugenol	Candidiasis oral	Monooleato de sorbitán POE (20) (S), PEG 400 (CoS), agua (FA)	Tipo I	La actividad anti <i>C. albicans</i> se evaluó utilizando el método de difusión de pozos de agar / Estudios de difusión <i>in vitro</i> en celdas de difusión de Franz	La actividad anti <i>C. albicans</i> en todas las formulaciones fue estable durante el período de estudio de 90 días, por lo tanto, la formulación puede utilizarse eficazmente en el tratamiento de la candidiasis oral.	(Monton <i>et al.</i> , 2020)
Aplicación tópica vaginal							
Extracto de hojas de <i>Astronium urundeuva</i>	Chalcones, precursores de flavonoides, aceites esenciales, taninos hidrolizables y condensados	Antifúngica	Colesterol (FO), fosfatidilcolina de soja y polioxetileno (20) cetil éter (S), 80% tampón fosfato salino (FA)	Tipo I	Actividad antifúngica <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> en cepas de <i>C. albicans</i> y <i>C. glabrata</i>	Los ensayos de susceptibilidad <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> demostraron la actividad antifúngica de la microemulsión contra especies de <i>Candida</i> (<i>C. albicans</i> y <i>C. glabrata</i>). El extracto de hojas de <i>A. urundeuva</i> no es probable que induzca resistencia en ambas especies de <i>Candida</i> , en contraste con los resultados obtenidos para fluconazol.	(Bonifácio <i>et al.</i> , 2019)
Aplicación tópica intranasal							
Extracto de <i>Ginkgo biloba</i>	Flavonoides (quercetina, kaempferol, isorhammentina)	Beneficio extendido contra los trastornos del sistema nervioso central	Miristato de isopropilo (FO), monooleato de sorbitán POE (20) (S), etanol (CoS), agua destilada	Tipo I / MTA	Estudios de difusión <i>in vitro</i> del extracto utilizando mucosa nasal fresca de oveja / Estudios de citotoxicidad <i>in vitro</i> : ensayo MTT con línea celular epitelial nasal (RPMI2650).	La formulación mostró un patrón de liberación del extracto de cinética de orden cero con liberación sostenida (hasta 16 horas) y no mostró citotoxicidad.	(M. Singh <i>et al.</i> , 2017)
Aplicación tópica periodontal							
Aceite esencial y extracto hidroetanólico de <i>Baccharis dracunculifolia</i> DC (<i>B. dracunculifolia</i>)	ND	Infecciones periodontal, antimicrobiano y antiviral	Aceite de ricino hidrogenado PEG 40 (S), sorbitol (CoS), glicerol (CoS) y agua purificada (FA)	Tipo I	Ensayo clínico	La formulación de <i>B. dracunculifolia</i> tenía la misma eficiencia de los productos utilizados para la higiene bucal en la reducción de la placa dental y, en consecuencia, la prevención de la caries dental.	(Pedrazzi <i>et al.</i> , 2015)

Nota, abreviaciones: fase oleosa (FO), surfactante (S), cosurfactante (CoS), fase acuosa (FA), método de titulación acuosa (MTA), no definido (ND)

2.8. Tablas de patentes de formulaciones de MEs fitoterapéuticas

Tabla 2. 5

Lista de patentes de patentes de formulaciones de MEs fitoterapéuticas

Número de patente	Título	Extractos vegetales	Propiedades terapéuticas	Vía de administración	Inventores / Año / (Empresa / Institución)	País de protección
CN110859804	Microemulsión de extracto de Radix Auckandiae y su método de preparación y aplicación	Extracto de raíz de Radix Aucklandiae	Antiinflamatorio y espasmolítico	Tópica (transdérmica)	Jingze <i>et al.</i> , 2020 (TIANJIN HUATAI ZHICHENG PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY DEVELOPMENT CO., LTD.)	CN
CN10561713	Composición del sistema automicroemulsionante de semilla de peonía y su método de preparación	Aceites de semilla de peonía y de semilla de coix	Hepatoprotector, hipoglicemiante, antioxidante, reduce la grasa en la sangre, fortalece el sistema inmune y antitumoral	Oral	Huiliang <i>et al.</i> , 2020 (GUANGZHOU OUHUA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)	CN
CN110624029	Composición de la medicina tradicional china para resolver la depresión, calmar el corazón y los nervios y el método de preparación del parche externo	Aceites volátiles y decocciones de agua de flores de naranjo o neroli, lavanda, geranio, rizoma de Grassleaf Sweelflag, rosa y valeriana	Calmante y antidepresivo	Tópica (transdérmica)	Yongmei <i>et al.</i> , 2019 (JIANGXI UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE)	CN
CN109985075	Inyección de extracto de hoja de ginkgo y su método de preparación	Extracto de hojas de Ginkgo biloba	Se utiliza principalmente en distintos tratamientos para los trastornos del cerebro o de bajo flujo sanguíneo	Parenteral	Yudong, 2019 (ZHEJIANG CHANGDIAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)	CN
US20190160024	Uso de portadores comestibles para producir extractos de cúrcuma para uso oral y tópico	Extracto de raíz de <i>Curcuma longa</i> L.	Antiinflamatorio y trata los problemas asociados al tracto gastrointestinal	Oral	Pather & Woldemariam, 2019 (California Northstate College of Pharmacy, LLC)	US
			Antiinflamatorio y antioxidante	Tópica (dérmica)		
CN109432385	Gel de microemulsión y método de preparación de este para el tratamiento del acné	Aceite de té, aceite esencial de menta; extractos de flor de Brassica napus, Radix Notoginseng, Radix Angelicae Sinensis, Radix polygonati officinalis, bletilla striata, raíz de Dahurian angelica, houttuyna cordate, fruta de ciprés de verano, Physalis alkekengi	Tratamiento para el acné	Tópica (transdérmica)	Yongheng, 2019	CN

Nota, abreviaciones: China (CN), Estados Unidos (US)

Tabla 2. 5 continuación

Lista de patentes de formulaciones de MEs fitoterapéuticas

Número de patente	Título	Extractos vegetales	Propiedades terapéuticas	Vía de administración	Inventores / Año / (Empresa / Institución)	País de protección
CN109172522	Microemulsión oral de hoja de ginkgo y su método de preparación	Extracto de hojas de Ginkgo biloba	Antiplaquetario y antioxidante	Oral	Yugang, 2019 (GUIZHOU SIJISHUOGUO AGRICULTURAL DEVELOPMENT CO., LTD.)	CN
CN109260151	Microemulsión de aceite volátil de Forsythia y su método de preparación	Aceite volátil del fruto seco de <i>Fructus forsythiae</i> de la planta <i>Fructus Forsythiae Forsy suspense</i> (Thunb.) Vahl	Antiinflamatorio y antiviral	Oral	Yunxia <i>et al.</i> , 2019 (CHENGDU UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE)	CN
CN109010429	Preparación de microemulsión medicinal china y aplicación de este para disipar el viento y detener la picazón	Extracto de kuh-seng, menta, rizoma atractylodis, fruta del ciprés de verano	Tratamiento para la pruritus o picazón, antiinflamatorio, antibacterianos, antialérgicos.	Tópica (dérmica)	Jin'ao <i>et al.</i> , 2018 (NANJING UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE)	CN
CN108514566	Método de preparación de microemulsión de aceite de nuez en aerosol y su aplicación	Aceite de nuez de macadamia	Antiinflamatorio, dermatitis exudativa, úlcera y xeroderma	Tópica (dérmica)	Xinghao <i>et al.</i> , 2018 (SOUTH SUBTROPICAL CROPS RESEARCH INSTITUTE, CHINESE ACADEMY OF TROPICAL AGRICULTURAL SCIENCES)	CN
BR102018010871	Aceite de copaiba bioformulado (ocp) en sistemas de nanoportadoras de fase de aceite mixto (ocp + aceite de soja; ocp + aceite de girasol; ocp + aceite de coco) para uso dental en procedimiento de implante dental	Aceite de Copaiba	Analgésico, antiinflamatorio y antibacteriano	Periodontal	Neto <i>et al.</i> , 2018	BR
BR102015020384	Preparación de la microemulsión a base de syzigium aromaticum para uso dental	Aceide de syzigium aromaticum	Previene y trata las lesiones de la cavidad bucal	Periodontal	Maciel <i>et al.</i> , 2018	BR

Nota, abreviaciones: China (CN), Brasil (BR)

Tabla 2. 5 continuación

Lista de patentes de formulaciones de MEs fitoterapéuticas

Número de patente	Título	Extractos vegetales	Propiedades terapéuticas	Vía de administración	Inventores / Año / (Empresa / Institución)	País de protección
CN107412699	Un tipo de emplastrum de gel de microemulsión de compuestos de medicina china y su preparación y uso	Extractos de 24 tipos de material de plantas medicinales chinas	Promueve la circulación sanguínea y alivia el dolor	Tópica (transdérmica)	Shuzhi <i>et al.</i> , 2017 (INSTITUTE OF CHINESE MATERIA MEDICA, CHINA ACADEMY OF CHINESE MEDICAL SCIENCES ANHUI ANKE YULIANGQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.)	CN
CN107243020	Un tipo de líquido oral de medicina tradicional china para el tratamiento del absceso de garganta de los niños y su método de preparación	Extractos de Gran Bardana Aquenio, ching-chieh y radix glycyrrhizae	Tratamiento del absceso de la garganta de los niños	Oral	Lili <i>et al.</i> , 2017 (SHENZHEN NEPTUNUS PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY RESEARCH COMPANY LIMITED)	CN
CN107213190	Una especie de gel de microemulsión in situ para el tratamiento de la enfermedad de degeneración macular relacionada con la edad	Extracto de las raíces de Ligusticum wallichii y Astragalus	Tratamiento de la degeneración macular	Tópica (ocular)	Shuzhi, Maobo, <i>et al.</i> , 2017 (INSTITUTE OF CHINESE MATERIA MEDICA, CHINA ACADEMY OF CHINESE MEDICAL SCIENCES)	CN
KR1020170013620	Composición de microemulsión que comprende extracto de hierbas medicinales con mayor absorción oral y su método de preparación	Extracto de Angelicas Gigas	Analgésico, anticancerígeno, antiinflamatorio, antiobesidad, antidiabético	Oral	Hyunjong <i>et al.</i> , 2017 (Kangwon National University Industry-Academic Cooperation Foundation)	KR
CN106176603	Una especie de gel de microemulsión de aceite esencial de plantas y su método de preparación y aplicación	Aceite esencial de Oleum Cinnamomi, Oleum Ocimi Gratissimi y Oleum Terebinthinae	Antibacteriano y antifúngico	Tópica (dérmica)	Bo & Yuanmei, 2016 (HUNAN RENSUNG BIO-TECHNOLOGY CO., LTD)	CN
BR102015014703	Microemulsión de la hoja de crotón cajucara benth para su aplicación en terapia digestiva e inmunomoduladora	Extracto de hojas de Crotón Cajuraca Benth	Tratamiento de trastornos digestivos e inmunomoduladora	Oral	Sátiro <i>et al.</i> , 2016	BR
BR102015014705	Extracto hidroalcohólico de croton cajura benth, entregado en un sistema autoemulsionante para terapia inmunomoduladora	Extracto hidroalcohólico de Crotón Cajuraca Benth	Antioxidante e inmunomoduladora	Oral	Rossi <i>et al.</i> , 2016	BR

Nota, abreviaciones: Brasil (BR), República de Corea (KR), China (CN)

Tabla 2. 5 continuación

Lista de patentes de formulaciones de MEs fitoterapéuticas

Número de patente	Título	Extractos vegetales	Propiedades terapéuticas	Vía de administración	Inventores / Año / (Empresa / Institución)	País de protección
CN106038930	Goteo de liberación rápida de la medicina tradicional china para tratar la mordedura de serpiente venenosa y su método de preparación	Extracto concentrado de Rhizoma paradisi, Radix et Rhizoma Dysosmatis, Radix Paeoniae Alba, Exocarpium Benincasae, Flos Lonicerae, Fructus Forstia, Scorpio, Scolopendra y Periostracum Cicadae	Tratamiento de la mordedura de serpiente venenosa	Oral	Yun & Jingjing, 2016	CN
CN105998286	Microemulsión de extracto de flor de dai-dai y su método de preparación	Extracto de flores de Citrus aurantium L. var. amara Engl	Antioxidante, tratamiento de la hiperlipemia	Oral	Xiaoxue <i>et al.</i> , 2016 (SPACE SHENZHOU BIOLOGY & TECHNOLOGY GROUP CO., LTD.)	CN
CN105943604	Píldora de goteo de liberación rápida de automicroemulsión Danshen y su método de preparación	Extracto de Radix Salviae Miltiorrhizae, Radix Notoginseng y Borneolum Syntheticum	Tratamientos de problemas asociados al corazón	Oral	Jingjing <i>et al.</i> , 2016	CN
CN105943687	Píldora de liberación instantánea de automicroemulsión de medicina tradicional china para tratar la angina de pecho y su método de preparación	Extractos de Herba Patriniae, Melantheritum, Flos Rhododendri Mollis, Radix Sophorae Tonkinesis, Lapis Chloriti, Caluculus Equi, Herba Selaginellae, Fructus Schisandrae Chinensis	Tratamiento de la angina de pecho	Oral	Jingjing, Rui, <i>et al.</i> , 2016	CN
CN105943640	Píldora de liberación instantánea de automicroemulsión de medicina tradicional china para el tratamiento de la isquemia del micardio y su método de preparación	Extracto de Radix Astragali, Radix Paeoniae Rubra, Radix Rhodiola y Flos Carthami	Tratamiento de la isquemia miocárdica	Oral	Yun <i>et al.</i> , 2016 (ANHUI GAOSHAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)	CN
CN105943606	Composición medicinal para el tratamiento de la isquemia cerebral y su método de preparación	Extracto de la raíz de Radix Salviae Miltiorrhizae y complejo de fosfolípidos de extracto de Flos Carthami	Tratamiento de la isquemia cerebral	Intranasal	Yajun <i>et al.</i> , 2016 (SHAANXI UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE)	CN
CN105708911	Composición del sistema automicroemulsionante de aceite de semilla de peonía y su método de preparación	Aceite de semilla de peonía	Hepatoprotector, hipoglicemiante, antioxidante, reduce la grasa en la sangre y fortalece el sistema inmune	Oral	Huilian <i>et al.</i> , 2016 (GUANGZHOU OUHUA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)	CN

Nota, abreviaciones: China (CN), Brasil (BR)

Tabla 2. 5 continuación

Lista de patentes de patentes de formulaciones de MEs fitoterapéuticas

Número de patente	Título	Extractos vegetales	Propiedades terapéuticas	Vía de administración	Inventores / Año / (Empresa / Institución)	País de protección
CN105878815	Píldora de gotas de liberación rápida de automicroemulsión de medicina tradicional china para en tratamiento de enfermedades coronarias y su método de preparación	Extracto de Radix Conopsis, Caulis Bambusae En Taenia, Rhizoma Pinelliae Preparata, Poria, Exocarpium Citri Rubrum, Fructus Aurantii, Radix Glycyrrhizae, Radix Salviae Miltiorrhizae	Tratamiento de la enfermedad coronaria	Oral	Yun & Jingjing, 2016	CN
CN104758241	Gel a base de microemulsión de Zuo Jin para tratar el dolor de estómago y su método de preparación	Extracto de zuojin	Tratamiento del absceso gástrico, acidez, molestias estomacales	Tópica (transdérmica)	Shuzhi <i>et al.</i> , 2015 (Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences)	CN
CN104921005	Aceite de ajo líquido en microemulsión a escala nanométrica y su método de preparación	Aceite de ajo	Antibiótico, hipoglicemiante, hipotensor, antitumoral, reduce la grasa en la sangre	Oral	Ruyi <i>et al.</i> , 2015 (XUZHOU LIMING FOODSTUFF CO., LTD. ZHEJIANG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY)	CN
CN104288235	Microemulsión de aceite de árbol de té y su aplicación para tratar la neumonía bacteriana y fúngica	Aceite de árbol de té	Tratamiento de la neumonía bacteriana y fúngica	Pulmonar	Yiguang <i>et al.</i> , 2015 (INSTITUTE OF RADIATION MEDICINE, ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES, PLA)	CN

Nota, abreviación: China (CN)

2.9. Análisis y discusión de resultados

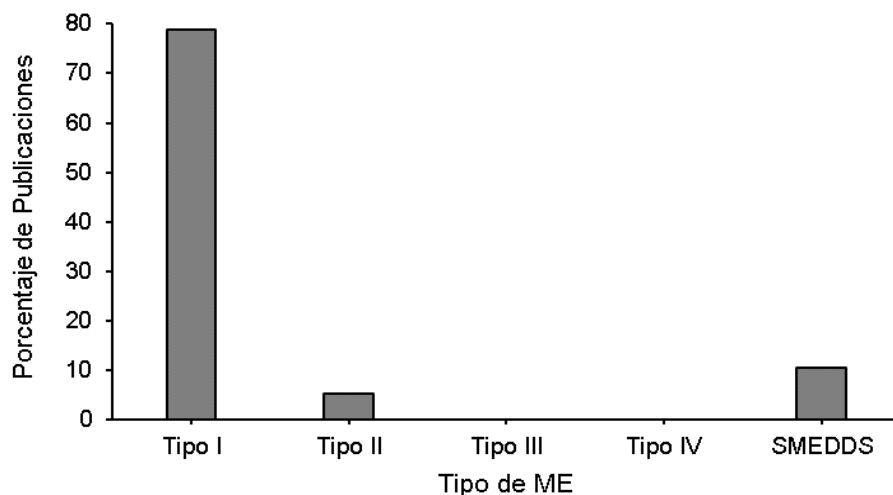
La información recopilada entre los años 2015 al 2020 indica tendencias interesantes acerca de los tipos de MEs formuladas para la entrega de EV, la vía de administración preferida, las patologías preferencialmente tratadas con esta tecnología de administración, e incluso el país con más investigaciones y/o publicaciones de formulaciones de MEs fitoterapéuticas como se muestra a continuación:

a) Tipo de formulación de ME

Los artículos publicados entre los años 2015 al 2020 en función del tipo de ME fitoterapéutica formulada, como se representa en la **Figura 2.1**, muestran que más del 70% (78,9%) lo ocupan las MEs de tipo I, le siguen los SMEDDS con el 15,8% y las MEs de tipo II con el 5,3%. Estos resultados indican que los EV incorporados y/o administrados con mayor frecuencia son de naturaleza lipofílica, o, dicho de otra manera, la mayoría de los metabolitos secundarios, de interés terapéutico, de los EV incorporados en los sistemas de ME tienden a tener propiedades lipofílicas. En cuanto a las MEs tipo III y IV se observa que son inexistentes, quizás debido al alto contenido de S/CoS requerido en estas formulaciones, lo que las hace menos adecuadas para el suministro, en especial las MEs tipo IV.

Figura 2. 1

Porcentajes de los tipos de sistemas de ME utilizados en la administración de EV

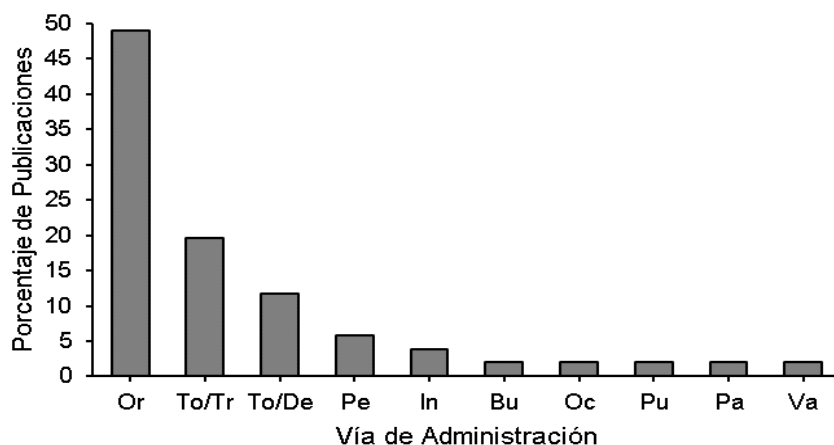


b) Vía de administración preferida

De acuerdo con la bibliografía, los datos sobre la administración de MEs fitoterapéuticas graficado en la **Figura 2.2**, muestran que la vía de administración preferida es la oral, el cual representa el 49% de las publicaciones. Esto confirma el aprovechamiento de las ventajas que tienen los sistemas de ME de estar presentes, la mayoría de las veces, en forma líquida y de facilitar la solubilización y absorción del EV en el sistema digestivo. Por otro lado, la aplicación de MEs fitoterapéuticas en la piel ya sea para su acción local (vía dérmica) o para su absorción en la sangre (vía transdérmica) con un 11,8% y 19,6% de las publicaciones, respectivamente; demuestran la versatilidad funcional de las MEs, posicionando la vía de administración tópica en el segundo lugar de preferencia, tras la suma de ambos porcentajes. Esto puede atribuirse al tamaño a nanoescala de las gotas de las MEs que las hacen adecuadas para alojarse y/o para penetrar las diferentes capas de la piel, en especial el estrato córneo (la barrera fisiológica) mejorando significativamente la biodisponibilidad del EV (Ashara *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2020). Por último, se puede observar el interés notable que se tiene de formular MEs fitoterapéuticas adecuadas para la administración periodontal (5,9%) e intranasal (3,9%), así como de aprovechar su versatilidad para ser aplicados en distintas vías de administración como la bucal, ocular, parenteral y vaginal (cada una con un 2% de publicaciones).

Figura 2. 2

Porcentaje de publicaciones de MEs fitoterapéuticas separadas por vía de administración



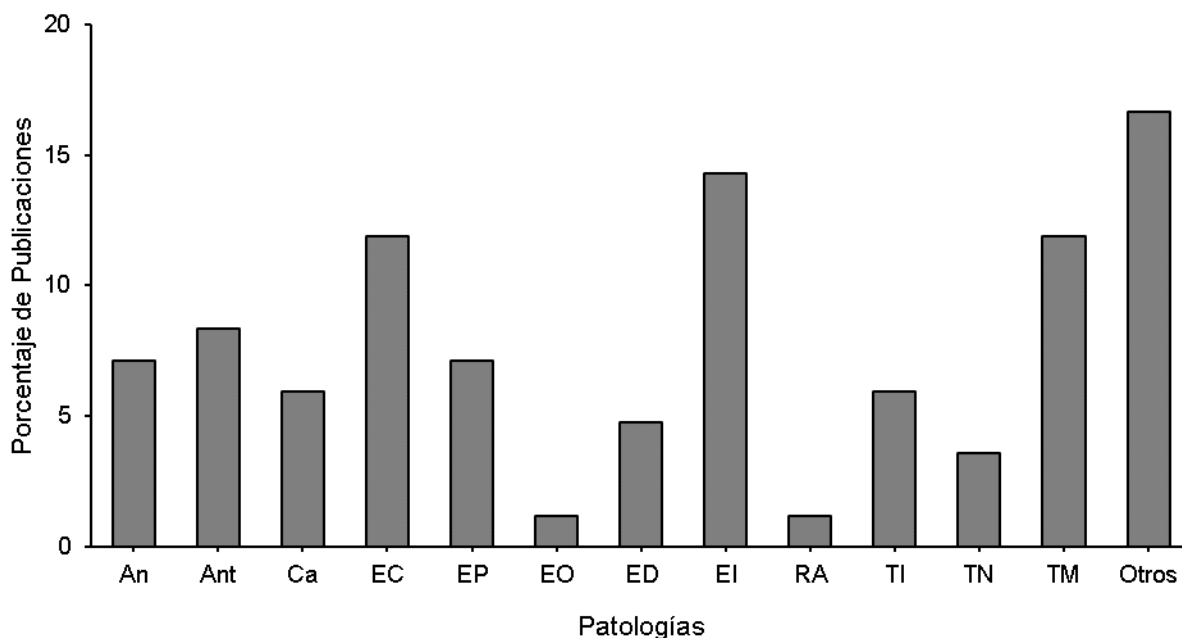
Nota, abreviaciones: oral (Or), tópica/transdérmica (To/Tr), tópica/dérmica (To/De), periodontal (Pe), intranasal (In), bucal (Bu), ocular (Oc), pulmonar (Pu), parenteral (Pa) y vaginal (Va).

c) Enfermedades preferencialmente tratadas con MEs fitoterapéuticas

La evolución y la utilidad de la nanotecnología como alternativa para la administración de EV (Zorzi *et al.*, 2015) pueden evidenciarse por los estados de enfermedad que a menudo se eligen para el tratamiento. Las patologías tratadas con formulaciones de MEs fitoterapéuticas entre los años 2015 al 2020 se muestran en la **Figura 2.3**. Se puede observar que las enfermedades inflamatorias son la principal patología tratada, y representa exactamente el 14,3% de las publicaciones. Esto seguido de cerca por las enfermedades cardiovasculares (11,9%), trastornos microbianos (11,9%), enfermedades de la piel (7,1%), cáncer (6%), trastornos inmunes (6%); lo que demuestra que las formulaciones exitosas de MEs fitoterapéuticas son prometedoras en el campo del tratamiento de enfermedades crónicas, así como de la administración de EV con múltiples propiedades terapéuticas.

Figura 2. 3

Porcentaje de publicaciones de MEs fitoterapéuticas utilizadas para el tratamiento de diversas patologías



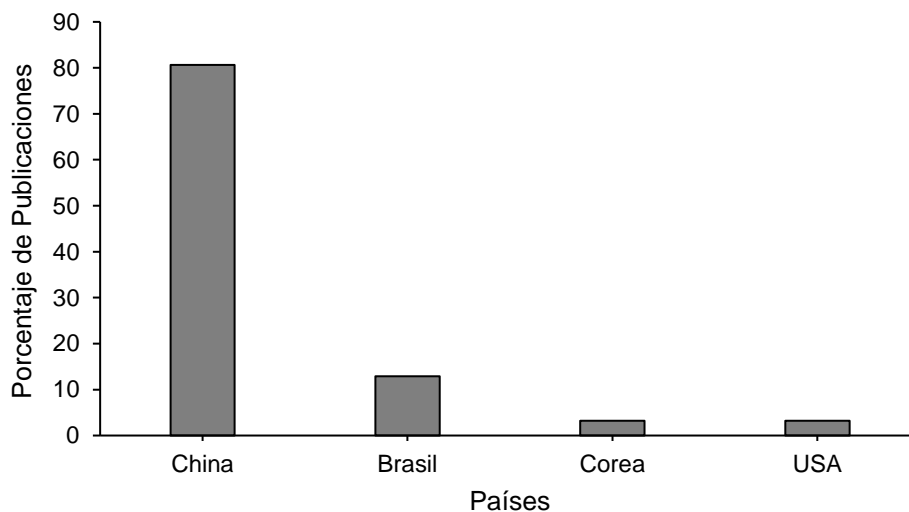
Nota, abreviaciones: analgésicos (An), antioxidantes (Ant), cáncer (Ca), enfermedades cardiovasculares (EC), enfermedades de la piel (EP), enfermedades de los ojos (EO), enfermedades digestivas (ED), enfermedades inflamatorias (EI), reacciones alérgicas (RA), trastornos inmunes (TI), trastornos neurodegenerativos (TN), trastornos microbianos (TM).

d) Países dedicados a la investigación y/o formulación de MEs fitoterapéuticas

La **Figura 2.4** muestra que China es líder en publicaciones de formulación de MEs fitoterapéuticas, con el 80,6%, seguida de Brasil con el 12,9%; la República de Corea y Estados Unidos, ambos con el 3,2% de publicaciones. Cabe mencionar, que Colombia siendo un país tan biodiverso en flora como Brasil, no se hallaron publicaciones de formulaciones de formulaciones fitoterapéuticas. En síntesis, China representa más de la mitad de todas las publicaciones relacionadas con MEs fitoterapéuticas entre los años 2015 al 2020.

Figura 2. 4

Porcentaje de publicaciones de MEs fitoterapéuticas por país



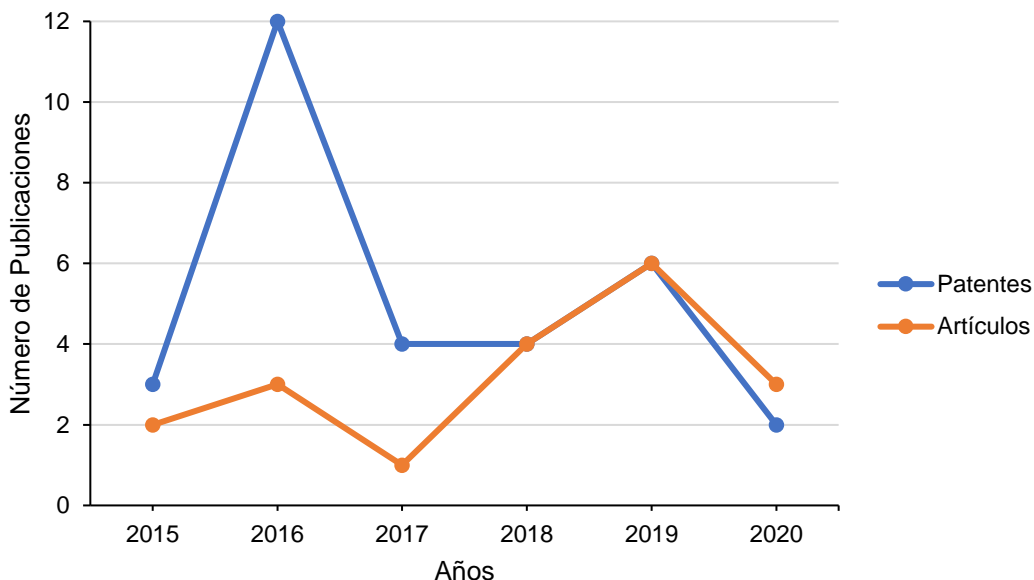
e) Estado de las publicaciones de formulaciones de MEs fitoterapéuticas

La tasa de formulaciones relacionadas con las MEs fitoterapéuticas, tanto para los artículos como las patentes (ver **Figura 2.5**), ha tenido un aumento interesante a partir del año 2015 hasta el año 2016, pero este empieza a descender en el año 2017. Los años 2018 y 2019 muestran una convergencia que puede evidenciar el interés de retomar las investigaciones y utilidades de esta tecnología para la administración de EV con fines terapéuticos, lo cual podría redefinirse al culminar el año 2020 con la finalidad de

corroborar si se está reconociendo los sistemas de ME como vehículos eficientes para la administración de EV.

Figura 2. 5

Porcentaje de publicaciones de MEs fitoterapéuticas entre los años 2015 al 2020



3. CONCLUSIONES

Durante las últimas décadas, las MEs han sido, y siguen siendo, una alternativa tecnológica muy importante y prometedora para la entrega de IA hacia diferentes vías de administración, por lo que despierta cierto interés en su estudio y aplicación. En el primer capítulo de esta monografía, se ha discutido inicialmente las diferencias de las MEs frente a las macro y nanoemulsiones, destacando su facilidad de fabricación y estabilidad a largo plazo. Además, se presentaron los enfoques teóricos acerca de la formación de MEs, sus posibles estructuras y una descripción de los parámetros que se utilizan hoy en día para el estudio de estos sistemas coloidales y a la hora de formularlos, como lo son el parámetro de HLB y el PCE. En este capítulo también se describieron los componentes con sus respectivos ejemplos y las consideraciones involucradas para la formulación de MEs, así como los métodos usados en la preparación de estas. En cuanto a los componentes involucrados en la formulación, se intentó aclarar, en algunos, su

aceptabilidad clínica y cómo a la vez estos impactan la tensión interfacial y el desempeño general de un sistema de ME.

Dado que las MEs son sistemas coloidales termodinámicamente estables, ópticamente isotrópicas y transparentes, también fue necesario discutir las diferentes técnicas y los parámetros de evaluación experimentales que permiten comprender mejor la microestructura. Las técnicas más comunes son la TEM, SAXS, SANS, DLS y la RMN; mientras que algunos de los parámetros de evaluación de relevancia farmacéutica descritos en este capítulo son la tensión interfacial, la viscosidad, la conductividad eléctrica, el tamaño de gota, el potencial zeta y la turbidez.

Los sistemas de ME son una gran herramienta farmacéutica para incorporar matrices complejas de diferentes propiedades fisicoquímicas como los EV, en especial aquellos que aún no se han dilucidado completamente y, por lo tanto, no se conoce bien su composición. Hasta la fecha, se ha demostrado que la encapsulación de EV en sistemas de ME para cualquier vía de administración puede mejorar su solubilidad, absorción, controlar su liberación y aumentar su biodisponibilidad, así como de mejorar su estabilidad protegiéndolo de la degradación y volatilización (en especial los EV lábiles frente a distintos factores fisicoquímicos). En consecuencia, promueve el aumento de su actividad biológica y resuelve problemas relacionados con otras formas de medicamentos a base de EV, en términos de estabilidad y de la variabilidad del paciente.

La revisión sistemática de los artículos y patentes, sobre formulaciones de MEs como sistemas portadores de EV, publicados en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 al 31 de agosto de 2020 y su posterior análisis ha resultado en las siguientes conclusiones: (I) las MEs tipo I se han utilizado con mayor frecuencia para incorporar o encapsular EV lipofílicos para la administración oral; (II) las enfermedades inflamatorias son el tipo de patología más común dirigida a los tratamientos que utilizan formulaciones de ME; (III) China ha producido la mayoría de las publicaciones relacionadas con las MEs fitoterapéuticas, lo que sugiere un interés para la investigación en Colombia, un país líder en diversidad de flora; (IV) el número de publicaciones sobre MEs fitoterapéuticas

evidencia el interés que vuelve a retomarse a partir del descenso del año 2017 y que podría redefinirse al culminar el año 2020.

4. RECOMENDACIONES

Para corroborar el reconocimiento de las MEs como sistemas portadores de elección de EV en lo que respecta al año 2020, es necesario, en un futuro, continuar con la revisión bibliográfica bajo los criterios de búsqueda planteados tras culminar el año 2020.

En Colombia no se hallaron patentes entre los años 2015 al 2020 según los criterios de inclusión planteados en el método de búsqueda en la base de datos WIPO, por lo que se recomienda anexar o intercambiar términos claves que arrojen resultados pertinentes.

5. BIBLIOGRAFÍA

Agarwal, V. K., Amresh, G., & Chandra, P. (2018). Pharmacodynamic evaluation of self micro-emulsifying formulation of standardized extract of *Lagerstroemia speciosa* for antidiabetic activity. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 9(1), 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.02.007>

Akers, M. J. (2002). Excipient–Drug Interactions in Parenteral Formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(11), 2283-2300. <https://doi.org/10.1002/jps.10154>

Akram, A., Rasul, A., Waqas, M. K., Irfan, M., Khalid, S. H., Aamir, M. N., Murtaza, G., Rehman, K. U., Iqbal, M., & Khan, B. A. (2019). Development, Characterization and Evaluation of In-vitro anti-inflammatory activity of Ginger Extract based Micro emulsion. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 7.

Anil, L., & Kannan, K. (2020). Intralesional microemulsions for effective dermal delivery of chondroitinase: Formulation, characterisation and evaluation. *ACTA Pharmaceutica Scientia*, 58(2), 204. <https://doi.org/10.23893/1307-2080.APS.05813>

- Asgari, S., Saberi, A. H., McClements, D. J., & Lin, M. (2019). Microemulsions as nanoreactors for synthesis of biopolymer nanoparticles. *Trends in Food Science & Technology*, 86, 118-130. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.02.008>
- Ashara, K. C., Paun, J. S., Soniwala, M. M., Chavada, J. R., & Mori, N. M. (2014). Micro-emulsion based emulgel: A novel topical drug delivery system. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4, S27-S32. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(14\)60411-4](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(14)60411-4)
- Bali, V., Ali, M., & Ali, J. (2010). Study of surfactant combinations and development of a novel nanoemulsion for minimising variations in bioavailability of ezetimibe. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, 76(2), 410-420. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.11.021>
- Baulies Romero, G., & Torres Castella, R. M. (2012). Actualización en fitoterapia y plantas medicinales. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 19(3), 149-160. [https://doi.org/10.1016/S1134-2072\(12\)70324-9](https://doi.org/10.1016/S1134-2072(12)70324-9)
- Bhardwaj, A., Dwivedi, H., Kymonil, K. M., Pareek, A., Upadhyay, S. C., Tripathi, C. B., & Saraf, S. A. (2016). *Solubility enhancement of Boswellia serrata Roxb. Ex Colebr. Extract through a self dispersible lipidic formulation approach*. 11.
- Bi, X., Liu, X., Di, L., & Zu, Q. (2016). Improved Oral Bioavailability Using a Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System Containing a Multicomponent Mixture Extracted from *Salvia miltiorrhiza*. *Molecules*, 21(4), 456. <https://doi.org/10.3390/molecules21040456>
- Bo Z., & Yuanmei L. (2016). *A kind of plants essential oil micro emulsion gel and its preparation method and application* (China Patent N.º CN106176603). <https://patents.google.com/patent/CN106176603A/en?q=CN106176603>
- Bonifácio, B. V., Vila, T. V. M., Masiero, I. F., da Silva, P. B., da Silva, I. C., de Oliveira Lopes, É., dos Santos Ramos, M. A., de Souza, L. P., Vilegas, W., Pavan, F. R.,

- Chorilli, M., Lopez-Ribot, J. L., & Bauab, T. M. (2019). Antifungal Activity of a Hydroethanolic Extract From *Astronium urundeuva* Leaves Against *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Frontiers in Microbiology*, *10*, 2642. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02642>
- Brinker, C. J., Lu, Y., Sellinger, A., & Fan, H. (1999). Evaporation-Induced Self-Assembly: Nanostructures Made Easy. *Advanced Materials*, *11*(7), 579-585. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4095\(199905\)11:7<579::AID-ADMA579>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4095(199905)11:7<579::AID-ADMA579>3.0.CO;2-R)
- Briskin, D. P. (2000). Medicinal Plants and Phytomedicines. Linking Plant Biochemistry and Physiology to Human Health. *Plant Physiology*, *124*(2), 507-514. <https://doi.org/10.1104/pp.124.2.507>
- Bubic Pajic, N., Nikolic, I., Mitsou, E., Papadimitriou, V., Xenakis, A., Randjelovic, D., Dobricic, V., Smitran, A., Cekic, N., Calija, B., & Savic, S. (2018). Biocompatible microemulsions for improved dermal delivery of sertaconazole nitrate: Phase behavior study and microstructure influence on drug biopharmaceutical properties. *Journal of Molecular Liquids*, *272*, 746-758. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.10.002>
- Buyuktimkin, T. (2020). Water titration studies on microemulsions with a nonionic surfactant derived from castor oil and a series of polar oils. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *56*, 101521. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101521>
- Cadogan, S. P., Hahn, C. J., Rausch, M. H., & Fröba, A. P. (2017). Study on the applicability of dynamic light scattering (DLS) to microemulsions including supercritical carbon dioxide-swollen micelles. *Journal of Colloid and Interface Science*, *499*, 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2017.03.111>
- Callender, S. P., Mathews, J. A., Kobernyk, K., & Wettig, S. D. (2017). Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery. *International*

Journal of Pharmaceutics, 526(1-2), 425-442.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.005>

Cecchi, L., Piazzini, V., D'Ambrosio, M., Luceri, C., Rocco, F., Innocenti, M., Vanti, G., Mulinacci, N., & Bergonzi, M. C. (2020). Formulation of a Phenol-Rich Extract from Unripe Olives (*Olea europaea* L.) in Microemulsion to Improve Its Solubility and Intestinal Permeability. *Molecules*, 25(14), 3198.

<https://doi.org/10.3390/molecules25143198>

Charin, R. M., Araújo, B. C., Farias, A. C., Tavares, F. W., & Nele, M. (2015). Studies on transitional emulsion phase inversion using the steady state protocol. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 484, 424-433.

<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2015.08.003>

Chauhan, L., Thakur, P., & Sharma, S. (2019). *Microemulsions: New vista in novel drug delivery system*. 7(2), 8.

Cornaire, G., Woodley, J., Hermann, P., Cloarec, A., Arellano, C., & Houin, G. (2004). Impact of excipients on the absorption of P-glycoprotein substrates in vitro and in vivo. *International Journal of Pharmaceutics*, 278(1), 119-131.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.03.001>

Cosgrove, T. (2010). *Colloid Science: Principles, Methods and Applications*. John Wiley & Sons.

Date, A. A., & Nagarsenker, M. S. (2008). Parenteral microemulsions: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, 355(1), 19-30.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.01.004>

de Oliveira Honse, S., Kashafi, K., Charin, R. M., Tavares, F. W., Pinto, J. C., & Nele, M. (2018). Emulsion phase inversion of model and crude oil systems detected by near-infrared spectroscopy and principal component analysis. *Colloids and*

Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 538, 565-573.

<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2017.11.028>

Djekic, L., & Primorac, M. (2016). Microemulsion systems: Application in delivery of poorly soluble drugs. *Colloids in Drug Delivery*, 245-270.

<http://farfar.pharmacy.bg.ac.rs/handle/123456789/2713>

El-Sawi, S. A., Maamoun, A. A., Salama, A. H., Maamoun, M. A. I., & Farghaly, A. A. (2020). Application of micro-emulsion formulation in improving the antiproliferative performance of *Salix mucronata* (Thunb) leaves with chemical investigation of the active extract. *Acta Ecologica Sinica*, S187220321930006X.

<https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2020.04.004>

Elshafeey, A. H., Bendas, E. R., & Mohamed, O. H. (2009). Intranasal microemulsion of sildenafil citrate: In vitro evaluation and in vivo pharmacokinetic study in rabbits.

AAPS PharmSciTech, 10(2), 361-367. [https://doi.org/10.12249-009-9213-](https://doi.org/10.12249-009-9213-6)

6

Ezrahi, S., Aserin, A., & Garti, N. (2019). Basic principles of drug delivery systems – the case of paclitaxel. *Advances in Colloid and Interface Science*, 263, 95-130.

<https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.11.004>

Falcão, D. Q., Oliveira, A. P., Lima, B. G., Cardoso, A. C. A., Almeida, K. B., Santos, T. C., Nascimento, L. M., Desmarais, G. C., Sanches, P. S., Araújo, E. M., & Mourão, S. C. (2018). Chapter 3 - Nanotechnology in phytotherapy: Current challenges of lipid-based nanocarriers for the delivery of natural products. En A. M. Grumezescu (Ed.), *Lipid Nanocarriers for Drug Targeting* (pp. 139-174).

William Andrew Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813687-4.00003-7>

Falzon, C. C., & Balabanova, A. (2017). Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. *Primary Care*, 44(2), 217-227.

<https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.02.001>

- Fanun, M. (2008). A study of the properties of mixed nonionic surfactants microemulsions by NMR, SAXS, viscosity and conductivity. *Journal of Molecular Liquids*, 142(1), 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2008.05.006>
- Ferreira-Nunes, R., Silva, S. M. M. da, Souza, P. E. N. de, Magalhães, P. de O., Cunha-Filho, M., Gratieri, T., & Gelfuso, G. M. (2018). Incorporation of Eugenia dysenterica extract in microemulsions preserves stability, antioxidant effect and provides enhanced cutaneous permeation. *Journal of Molecular Liquids*, 265, 408-415. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.06.023>
- Fletcher, P. D. I., & Morris, J. S. (1995). Turbidity of oil-in-water microemulsion droplets stabilised by nonionic surfactants. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 98(1), 147-154. [https://doi.org/10.1016/0927-7757\(95\)03107-0](https://doi.org/10.1016/0927-7757(95)03107-0)
- Gershanik, T., & Benita, S. (2000). Self-dispersing lipid formulations for improving oral absorption of lipophilic drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 179-188. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(00\)00089-8](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00089-8)
- Glatter, O., & Salentinig, S. (2020). Inverting Structures: From Micelles via Emulsions to Internally Self-assembled Water- and Oil-Continuous Nanocarriers. *Current Opinion in Colloid & Interface Science*. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2020.05.003>
- Goddeeris, C., Cuppo, F., Reynaers, H., Bouwman, W. G., & Van den Mooter, G. (2006). Light scattering measurements on microemulsions: Estimation of droplet sizes. *International Journal of Pharmaceutics*, 312(1), 187-195. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.01.037>
- Gohil, R., Patel, A., Pandya, T., & Dharamsi, A. (2020). Optimization of Brinzolamide Loaded Microemulsion using Formulation by Design Approach: Characterization

- and In-vitro Evaluation. *Current Drug Therapy*, 15(1), 37-52.
<https://doi.org/10.2174/1574885514666190104115802>
- Golwala, P., Rathod, S., Patil, R., Joshi, A., Ray, D., Aswal, V. K., Bahadur, P., & Tiwari, S. (2020). Effect of cosurfactant addition on phase behavior and microstructure of a water dilutable microemulsion. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 186, 110736. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110736>
- Gradzielski, M. (1998). Effect of the Cosurfactant Structure on the Bending Elasticity in Nonionic Oil-in-Water Microemulsions. *Langmuir*, 14(21), 6037-6044.
<https://doi.org/10.1021/la980074c>
- Guccione, C., Bergonzi, M., Awada, K., Piazzini, V., & Bilia, A. (2018). Lipid Nanocarriers for Oral Delivery of *Serenoa repens* CO₂ Extract: A Study of Microemulsion and Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems. *Planta Medica*, 84(09/10), 736-742. <https://doi.org/10.1055/a-0589-0474>
- Gulati, N., & Gupta, H. (2011). Parenteral Drug Delivery: A Review. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 5(2), 133-145.
<https://doi.org/10.2174/187221111795471391>
- Gupta, S. (2011). Biocompatible microemulsion systems for drug encapsulation and delivery. *Current Science*, 101, 174-188.
- Gupte, S. V., Hontz, J., Khankari, R. K., Kumbale, R., & Pather, S. I. (2010). *Microemulsiones como formas farmaceuticas solidas para la administracion oral* (Patent N.º ES2341510T3). <https://patents.google.com/patent/ES2341510T3/es>
- Gurram, A. K., Deshpande, P. B., Kar, S. S., Nayak, U. Y., Udupa, N., & Reddy, M. S. (2015). Role of Components in the Formation of Self-microemulsifying Drug Delivery Systems. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77(3), 249-257.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4502138/>

- Gursoy, R. N., & Benita, S. (2004). Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 58(3), 173-182.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2004.02.001>
- Hejazifar, M., Lanaridi, O., & Bica-Schröder, K. (2020). Ionic liquid based microemulsions: A review. *Journal of Molecular Liquids*, 303, 112264.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112264>
- Hoar, T. P., & Schulman, J. H. (1943). Transparent Water-in-Oil Dispersions: The Oleopathic Hydro-Micelle. *Nature*, 152(3847), 102-103.
<https://doi.org/10.1038/152102a0>
- Huiliang C., Ying L., Guien C., Guizhu C., & Zhanquan C. (2016). *Peony seed oil self-emulsifying system composition and preparation method thereof* (China Patent N.º CN105708911A).
<https://patents.google.com/patent/CN105708911A/en?q=CN105708911>
- Huiliang C., Ying L., Guien C., Guizhu C., & Zhanquan C. (2020). *Composite peony seed oil self-emulsifying system composition and preparation method thereof* (China Patent N.º CN105617133B).
<https://patents.google.com/patent/CN105617133B/en?q=105617133>
- Hyunjong, C., Lee, J., Jung, J., Dae-deok, K., & Park, J. (2017). *Microemulsion composition comprising herb medicine extract with increased oral absorption and preparation method thereof* (Patent N.º KR1020170013620).
https://patentscope.wipo.int/search/es/detail.jsf?docId=KR201277685&tab=PCTDESCRIPTION&_cid=P21-KDGS12-99961-52
- Ita, K. (2020). Microemulsions. En *Transdermal Drug Delivery Concepts and Application* (pp. 97-122). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822550-9.00006-5>

- Jin'ao D., Dawei Q., Sheng G., Shulan S., & Ling W. (2018). *A kind of Chinese materia medica preparation and the preparation method and application thereof for dispelling wind and arresting itching* (China Patent N.º CN109010429A).
<https://patents.google.com/patent/CN109010429A/en?q=CN109010429>
- Jingjing Z., Lin Z., Xiaokui C., Dali X., & Qiaofeng Y. (2016). *Self-microemulsion rapid-release compound Danshen dripping pill and preparation method* (China Patent N.º CN105943604A).
<https://patents.google.com/patent/CN105943604A/en?q=CN105943604>
- Jingjing Z., Rui F., Xiaokui C., Qiaofeng Y., & Lin Z. (2016). *Traditional Chinese medicine self-microemulsion instant release pill for treating angina pectoris and preparation method thereof* (China Patent N.º CN105943687A).
<https://patents.google.com/patent/CN105943687A/en?q=CN105943687>
- Jingze Z., Huimin L., Dailin L., & Li Z. (2020). *Radix Aucklandiae extract microemulsion and preparation method and application thereof* (China Patent N.º CN110859804A).
<https://patents.google.com/patent/CN110859804A/en?q=CN110859804>
- Kale, S. N., & Deore, S. L. (2017). Emulsion Micro Emulsion and Nano Emulsion: A Review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 8(1), 39-47.
<https://doi.org/10.5530/srp.2017.1.8>
- Kamranfar, P., & Jamialahmadi, M. (2014). Effect of surfactant micelle shape transition on the microemulsion viscosity and its application in enhanced oil recovery processes. *Journal of Molecular Liquids*, 198, 286-291.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.07.009>
- Kandhula, A., & Nippani, A. D. (2019). Development and evaluation of Zotepine loaded mucoadhesive microemulsion for intranasal delivery. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(4-s), 54-58. <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i4-s.3244>

- Katamreddy, J. D., Yalavarthi, P. R., D, S. R., Battu, S., & Peesa, J. P. (2018). Biopharmaceutical insights of particulate emulsified systems—A prospective overview. *Lipids in Health and Disease*, 17(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0757-x>
- Kaur, G., Chiappisi, L., Prévost, S., Schweins, R., Gradzielski, M., & Mehta, S. K. (2012). Probing the Microstructure of Nonionic Microemulsions with Ethyl Oleate by Viscosity, ROESY, DLS, SANS, and Cyclic Voltammetry. *Langmuir*, 28(29), 10640-10652. <https://doi.org/10.1021/la300540d>
- Khalil, R. A., & Zarari, A. A. (2014). Theoretical estimation of the critical packing parameter of amphiphilic self-assembled aggregates. *Applied Surface Science*, 318, 85-89. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2014.01.046>
- Khiljee, S., Rehman, N. U., Khiljee, T., Loebenberg, R., & Ahmad, R. S. (2015). Formulation and clinical evaluation of topical dosage forms of Indian Penny Wort, walnut and turmeric in eczema. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 7.
- Lam, A. C., & Schechter, R. S. (1987). The theory of diffusion in microemulsion. *Journal of Colloid and Interface Science*, 120(1), 56-63. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(87\)90322-5](https://doi.org/10.1016/0021-9797(87)90322-5)
- Laothaweerungsawat, N., Neimkhum, W., Anuchapreeda, S., Sirithunyalug, J., & Chaiyana, W. (2020). Transdermal delivery enhancement of carvacrol from *Origanum vulgare* L. essential oil by microemulsion. *International Journal of Pharmaceutics*, 579, 119052. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119052>
- Lawrence, M. J., & Rees, G. D. (2012). Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 175-193. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.018>
- Lee, J.-J., Park, J.-H., Lee, J.-Y., Jeong, J. Y., Lee, S. Y., Yoon, I.-S., Kang, W.-S., Kim, D.-D., & Cho, H.-J. (2016). Omega-3 fatty acids incorporated colloidal systems

- for the delivery of Angelica gigas Nakai extract. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 140, 239-245. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.12.047>
- Lili W., Zhiguo W., Jing C., Jing'An Y., Daopeng T., & Jin L. (2017). *A kind of traditional Chinese medicine oral liquid for treating children's abscess of throat and preparation method thereof* (China Patent N.º CN107243020). <https://patents.google.com/patent/CN107243020A/en?q=CN107243020>
- Lingyan, G., Guangzhi, L., Quansheng, C., Hexin, L., & Yujun, F. (2019). Swollen Surfactant Micelles: Properties and Applications. *Acta Physico-Chimica Sinica*, 35(8), 816-828. <https://doi.org/10.3866/PKU.WHXB201810060>
- Liu, X., Xu, L., Liu, X., Wang, Y., Zhao, Y., Kang, Q., Liu, J., Lan, H., Yu, L., & Wu, Q. (2020). Combination of essential oil from *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. and a microemulsion system: Permeation enhancement effect on drugs with different lipophilicity and its mechanism. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55, 101309. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101309>
- Lombardo, D., Kiselev, M. A., Magazù, S., & Calandra, P. (2015). Amphiphiles Self-Assembly: Basic Concepts and Future Perspectives of Supramolecular Approaches. *Advances in Condensed Matter Physics*, 2015, 1-22. <https://doi.org/10.1155/2015/151683>
- Lu, G. W., & Gao, P. (2010). Emulsions and Microemulsions for Topical and Transdermal Drug Delivery. En *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems* (pp. 59-94). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-8155-2025-2.10003-4>
- Lundin, P. D. P., Bojrup, M., Ljusberg-wahren, H., & Lundin, S. (1997). *Enhancing effects of monohexanoin and two other medium-chain glyceride vehicles on intestinal absorption of desmopressin (dDAVP)*. *J Pharmacol Exp Ther*.

- Maciel, M. A. M., Teixeira, E. R. F., Dantas, T. N. D. C., De Carvalho, R. A. D. C., Soares, C. D. S., & Marques, M. M. M. (2018). *Preparation of Syzigium aromaticum-based MICROEMULSION FOR DENTAL USE* (Patent N.º BR102015020384).
<https://patents.google.com/patent/BR102015020384A2/en?q=PREPARO+DE+MICROEMULS%C3%83O+A+BASE+DE+Syzigium+aromaticum+PARA+USO+ODONTOL%C3%93GICO&oq=PREPARO+DE+MICROEMULS%C3%83O+A+BASE+DE+Syzigium+aromaticum+PARA+USO+ODONTOL%C3%93GICO>
- Mahajan, H. S., Rasal, A., & Patel, R. C. (2013). *Microemulsions for Nasal Drug Delivery Systems: An Overview*.
- McClements, D. J. (2012). Nanoemulsions versus microemulsions: Terminology, differences, and similarities. *Soft Matter*, 8(6), 1719-1729.
<https://doi.org/10.1039/C2SM06903B>
- Mishra, M. (2015). *Handbook of Encapsulation and Controlled Release*. CRC Press.
- Mishra, S. K., & Dixit, G. (2015). *FABRICATION AND CHARACTERIZATION OF MICROEMULSION BASED ORAL SOLID DOSAGE FORM OF GLIMEPIRIDE*.
</paper/FABRICATION-AND-CHARACTERIZATION-OF-MICROEMULSION-Mishra-Dixit/53ba1ee70296b8e98e6a90f1ba4f3ae8b4b9a664>
- Monton, C., Settharaksa, S., Suksaeree, J., & Chusut, T. (2020). The preparation, characterization, and stability evaluation of a microemulsion-based oral spray containing clove oil for the treatment of oral candidiasis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57, 101735.
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101735>
- Moulik, S. P., & Paul, B. K. (1998). Structure, dynamics and transport properties of microemulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, 78(2), 99-195.
[https://doi.org/10.1016/S0001-8686\(98\)00063-3](https://doi.org/10.1016/S0001-8686(98)00063-3)

- Mukherjee, P. K., Bahadur, S., Chaudhary, S. K., Kar, A., & Mukherjee, K. (2015). Chapter 1—Quality Related Safety Issue-Evidence-Based Validation of Herbal Medicine Farm to Pharma. En P. K. Mukherjee (Ed.), *Evidence-Based Validation of Herbal Medicine* (pp. 1-28). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800874-4.00001-5>
- Musthaba, S. M., Baboota, S., Ahmed, S., Ahuja, A., & Ali, J. (2009). Status of novel drug delivery technology for phytotherapeutics. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 6(6), 625-637. <https://doi.org/10.1517/17425240902980154>
- Muzaffar, F., Singh, U. K., & Chauhan, L. (2013). *REVIEW ON MICROEMULSION AS FUTURISTIC DRUG DELIVERY*. 5(3), 15.
- Narang, A. S., Delmarre, D., & Gao, D. (2007). Stable drug encapsulation in micelles and microemulsions. *International Journal of Pharmaceutics*, 345(1-2), 9-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.08.057>
- Nardello-Rataj, V., Caron, L., Borde, C., & Aubry, J.-M. (2008). Oxidation in Three-Liquid-Phase Microemulsion Systems Using “Balanced Catalytic Surfactants”. *Journal of the American Chemical Society*, 130(45), 14914-14915. <https://doi.org/10.1021/ja805220p>
- Neto, E. D. L. A., Maciel, M. A. M., Pereira, J. D. D. S., Medeiros, M. L. D., Veiga, V. F. da, Carvalho, R. A. D., & Marques, M. M. (2018). *Bioformulated copaiba oil (ocp) in mixed oil phase nanocarrier systems (ocp + soybean oil; ocp + sunflower oil; ocp + coconut oil) for dental use in dental implant procedure* (Patent N.º BR102018010871A2). <https://patents.google.com/patent/BR102018010871A2/en?q=BR102018010871>
- Ohadi, M., Shahravan, A., Dehghannoudeh, N., Eslaminejad, T., Banat, I. M., & Dehghannoudeh, G. (2020). Potential Use of Microbial Surfactant in

- Microemulsion Drug Delivery System: A Systematic Review. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 541-550. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S232325>
- Pant, A., Jha, K., & Singh, M. (2019). Role of Excipient's HLB Values in Microemulsion System. *IOSR Journal Of Pharmacy And Biological Sciences*, 14, 6. <https://doi.org/10.9790/3008-1402020106>
- Parhi, R., Suresh, P., & Pattnaik, S. (2016). Pluronic lecithin organogel (PLO) of diltiazem hydrochloride: Effect of solvents/penetration enhancers on ex vivo permeation. *Drug Delivery and Translational Research*, 6(3), 243-253. <https://doi.org/10.1007/s13346-015-0276-5>
- Patel, R. B., Patel, M. R., Thakore, S. D., & Patel, B. G. (2017). Chapter 17— Nanoemulsion as a Valuable Nanostructure Platform for Pharmaceutical Drug Delivery. En A. M. Grumezescu (Ed.), *Nano- and Microscale Drug Delivery Systems* (pp. 321-341). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52727-9.00017-0>
- Pather, I., & Woldemariam, T. Z. (2019). *Using edible carriers to produce curcuma extracts for oral and topical use* (United States Patent N.º US20190160024A1). <https://patents.google.com/patent/US20190160024A1/en?q=US20190160024>
- Pavoni, L., Perinelli, D. R., Bonacucina, G., Cespi, M., & Palmieri, G. F. (2020). An Overview of Micro- and Nanoemulsions as Vehicles for Essential Oils: Formulation, Preparation and Stability. *Nanomaterials*, 10(1), 135. <https://doi.org/10.3390/nano10010135>
- Pedrazzi, V., Leite, M. F., Tavares, R. C., Sato, S., do Nascimento, G. C., & Issa, J. P. M. (2015). Herbal Mouthwash Containing Extracts of *Baccharis dracunculifolia* as Agent for the Control of Biofilm: Clinical Evaluation in Humans. *The Scientific World Journal*, 2015, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2015/712683>

- Perez-Roman, I., Garcia-Rodriguez, J. J., Kiekens, F., Cordoba-Diaz, D., & Cordoba-Diaz, M. (2019). Enhanced Nematocidal Activity of a Novel Artemisia Extract Formulated as a Microemulsion. *Natural Product Communications*, 14(6), 1934578X1985243. <https://doi.org/10.1177/1934578X19852435>
- Piazzini, V., Bigagli, E., Luceri, C., Bilia, A. R., & Bergonzi, M. C. (2018). Enhanced Solubility and Permeability of Salicis cortex Extract by Formulating as a Microemulsion. *Planta Medica*, 84(12/13), 976-984. <https://doi.org/10.1055/a-0611-6203>
- Quintão, W. de S. C., Alencar-Silva, T., Borin, M. de F., Rezende, K. R., Albernaz, L. C., Cunha-Filho, M., Gratieri, T., de Carvalho, J. L., Sá-Barreto, L. C. L., & Gelfuso, G. M. (2019). Microemulsions incorporating Brosimum gaudichaudii extracts as a topical treatment for vitiligo: In vitro stimulation of melanocyte migration and pigmentation. *Journal of Molecular Liquids*, 294, 111685. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111685>
- Quintero, L., & Carnahan, N. F. (2013). Microemulsions for Cleaning Applications. En *Developments in Surface Contamination and Cleaning* (pp. 66-67). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-7879-3.00002-9>
- Rajpoot, K., Tekade, M., Pandey, V., Nagaraja, S., Youngren-Ortiz, S. R., & Tekade, R. K. (2020). Chapter 9 - Self-microemulsifying drug-delivery system: Ongoing challenges and future ahead. En R. K. Tekade (Ed.), *Drug Delivery Systems* (pp. 393-454). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814487-9.00009-0>
- Rajpoot, K., & Tekade, R. K. (2019). Microemulsion as drug and gene delivery vehicle: An inside story. En *Drug Delivery Systems* (pp. 455-520). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814487-9.00010-7>
- Rakshit, A. K., Naskar, B., & Moulik, S. P. (2019). Commemorating 75 Years of Microemulsion. *Current Science*, 116(6), 898. <https://doi.org/10.18520/cs/v116/i6/898-912>

- Rossi, C. G. F. T., Sátiro, D. S. P., Rocha, H. A. D. O., Araújo, I. F., & Maciel, M. A. M. (2016). *Croton cajucara benth hydroalcoholic extract, delivered in a self-emulsifying system for immunomodulatory therapy* (Patent N.º BR102015014705A2).
<https://patents.google.com/patent/BR102015014705A2/en?q=BR102015014705>
- Ruyi S., Liming Z., Bin H., Jianwei M., Chenggang C., Lijuan P., & Shiwang L. (2015). *Garlic oil nanometer-scale microemulsion liquid and preparation method thereof* (China Patent N.º CN104921005A).
<https://patents.google.com/patent/CN104921005A/en?q=104921005>
- Sahu, G., Sharma, H., Gupta, A., & Kaur, C. (2015). Advancements in Microemulsion Based Drug Delivery Systems for Better Therapeutic Effects. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Developmental Research*, 1(1), 008-015. <https://doi.org/10.17352/ijpsdr.000003>
- Sátiro, D. S. P., Ramalho, H. M. M., Rocha, H. A. D. O., & Maciel, M. A. M. (2016). *Bioveiculation of croton cajucara benth leaf fraction for application in digestive and immunomodulatory therapy* (Patent N.º BR102015014703A2).
<https://patents.google.com/patent/BR102015014703A2/en?q=BR102015014703>
- Saxena, S., Singh, H. N., Agrawal, V. K., & Chaturvedi, S. (2013). Lipid Excipients in Self Emulsifying Drug Delivery Systems. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3(22), 7.
- Schulman, J. H., Stoeckenius, W., & Prince, L. M. (1959). Mechanism of Formation and Structure of Micro Emulsions by Electron Microscopy. *The Journal of Physical Chemistry*, 63(10), 1677-1680. <https://doi.org/10.1021/j150580a027>
- Sharma, A., Dubey, S., & Iqbal, N. (2020). Microemulsion Formulation of Botanical Oils as an Efficient Tool to Provide Sustainable Agricultural Pest Management. En

Nano- and Micro-Encapsulation—Techniques and Applications. IntechOpen.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.91788>

Sharma, A. K., Garg, T., Goyal, A. K., & Rath, G. (2015). Role of microemulsions in advanced drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 1-9.
<https://doi.org/10.3109/21691401.2015.1012261>

Shuzhi L., Maobo D., Lina L., & Juan Y. (2017). *A kind of micro emulsion situ-gel for treating age-related macular degeneration disease* (China Patent N.º CN107213190A).
<https://patents.google.com/patent/CN107213190A/en?q=CN107213190>

Shuzhi L., Rixin L., Hong Y., Weihong F., Maobo D., Lan W., Hua Y., Ying M., Chan J., Nan H., & Fei Y. (2015). *Zuojin microemulsion-based gel for treating stomachache and preparation method thereof* (China Patent N.º CN104758241).
<https://patents.google.com/patent/CN104758241A/en?q=104758241>

Shuzhi L., Yao Y., Daofang L., Hong Y., Rixin L., Aiping H., Lan W., Weihong F., Maobo D., Haibing L., Xiaojie Y., Jinjin B., & Lili X. (2017). *A kind of Chinese medicine compound prescription micro emulsion gel emplastrum and its production and use* (China Patent N.º CN107412699).
<https://patents.google.com/patent/CN107412699A/en?q=CN107412699>

Singh, M., Singh, S., & Rachana, R. (2017). Development, characterization and cytotoxicity evaluation of Gingko biloba extract (EGB761) loaded microemulsion for intra-nasal application. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 024-034.
<https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70104>

Singh, Y., Meher, J. G., Raval, K., Khan, F. A., Chaurasia, M., Jain, N. K., & Chourasia, M. K. (2017). Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 252, 28-49.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.008>

- S. Mikkonen, K. (2020). Strategies for structuring diverse emulsion systems by using wood lignocellulose-derived stabilizers. *Green Chemistry*, 22(4), 1019-1037. <https://doi.org/10.1039/C9GC04457D>
- Soradech, S., Kusolkumbot, P., & Thubthimthed, S. (2018). Development and characterization of microemulsions containing Tiliacora triandra Diels as an active ingredient for antioxidant and melanogenesis stimulating activities - . *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 8(3), 46-54. <https://www.bibliomed.org/?mno=284242>
- Soradech, S., Panapong, K., Soonthornsatitwong, S., Manchun, S., Tubtimted, S., & Kusolkumbot, P. (2019). Development of Microemulsions Containing *Carthamus tinctorius* Extract for 5 α -Reductase Inhibition. *Key Engineering Materials*, 819, 92-97. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.819.92>
- Srivastava, A., Srivastava, P., Pandey, A., Khanna, V. K., & Pant, A. B. (2019). Chapter 24 - Phytomedicine: A Potential Alternative Medicine in Controlling Neurological Disorders. En M. S. Ahmad Khan, I. Ahmad, & D. Chattopadhyay (Eds.), *New Look to Phytomedicine* (pp. 625-655). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814619-4.00025-2>
- Stilbs, P., Rapacki, K., & Lindman, B. (1983). Effect of alcohol cosurfactant length on microemulsion structure. *Journal of Colloid and Interface Science*, 95(2), 583-585. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(83\)90217-5](https://doi.org/10.1016/0021-9797(83)90217-5)
- Strickley, R. G. (2004). Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharmaceutical Research*, 21(2), 201-230. <https://doi.org/10.1023/b:pham.0000016235.32639.23>
- Stubenrauch, C. (Ed.). (2009). *Microemulsions: Background, new concepts, applications, perspectives*. Wiley.

- Syed, H. K., & Peh, K. K. (2014). Identification of phases of various oil, surfactant/ co-surfactants and water system by ternary phase diagram. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 71(2), 301-309.
- Talegaonkar, S., Azeem, A., Ahmad, F. J., Khar, R. K., Pathan, S. A., & Khan, Z. I. (2008). Microemulsions: A novel approach to enhanced drug delivery. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 2(3), 238-257.
<https://doi.org/10.2174/187221108786241679>
- Tavano, L., Alfano, P., Muzzalupo, R., & de Cindio, B. (2011). Niosomes vs microemulsions: New carriers for topical delivery of Capsaicin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 87(2), 333-339.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.05.041>
- Theochari, I., Xenakis, A., & Papadimitriou, V. (2020). Nanocarriers for effective drug delivery. En *Smart Nanocontainers* (pp. 315-341). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816770-0.00019-8>
- Thrower, D. W. (2018). *Pharmaceutical Oral Dose Formulation and Composition of Matter* (United States Patent N.º US20180071214A1).
<https://patents.google.com/patent/US20180071214A1/en?q=US20180071214>
- Tiwari, P., Ranjan Sinha, V., & Kaur, R. (2020). Chapter 4—Clinical considerations on micro- and nanodrug delivery systems. En R. Shegokar (Ed.), *Drug Delivery Trends* (pp. 77-101). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817870-6.00004-3>
- Tongcumpou, C., Acosta, E. J., Quencer, L. B., Joseph, A. F., Scamehorn, J. F., Sabatini, D. A., Chavadej, S., & Yanumet, N. (2003). Microemulsion formation and detergency with oily soils: I. Phase behavior and interfacial tension. *Journal of Surfactants and Detergents*, 6(3), 191-203. <https://doi.org/10.1007/s11743-003-0262-5>

- Vandamme, T. F. (2002). Microemulsions as ocular drug delivery systems: Recent developments and future challenges. *Progress in Retinal and Eye Research*, 21(1), 15-34. [https://doi.org/10.1016/s1350-9462\(01\)00017-9](https://doi.org/10.1016/s1350-9462(01)00017-9)
- Vennos, C., Schwabl, H., & Pinto, D. (2019). Chapter 20—Phytotherapeutics in Diabetes and Diabetic Complications. En R. R. Watson & V. R. Preedy (Eds.), *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes (Second Edition)* (pp. 309-315). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813822-9.00020-5>
- Wang, X., Xue, M., Gu, J., Fang, X., & Sha, X. (2012). Transdermal microemulsion drug delivery system for impairing male reproductive toxicity and enhancing efficacy of *Tripterygium Wilfordii* Hook f. *Fitoterapia*, 83(4), 690-698. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.02.006>
- Werle, M. (2008). Polymeric and Low Molecular Mass Efflux Pump Inhibitors for Oral Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97(1), 60-70. <https://doi.org/10.1002/jps.21090>
- Win, M., Lang, P., Vashishtha, M., & Shah, D. (2014). Pharmaceutical Microemulsions and Drug Delivery. En *Surfactant Science and Technology: Retrospects and Prospects* (pp. 377-398). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b16802-20>
- Winsor, P. A. (1948). Hydrotropy, solubilisation and related emulsification processes. *Transactions of the Faraday Society*, 44(0), 376-398. <https://doi.org/10.1039/TF9484400451>
- Winsor, P. A. (1968). Binary and multicomponent solutions of amphiphilic compounds. Solubilization and the formation, structure, and theoretical significance of liquid crystalline solutions. *Chemical Reviews*, 68(1), 1-40. <https://doi.org/10.1021/cr60251a001>

- World Health Organization (Ed.). (2007). *Quality assurance of pharmaceuticals: A compendium of guidelines and related materials. Volume 2: Good manufacturing practices and inspection* (2nd updated ed). World Health Organization.
- Xavier-Junior, F. H., Vauthier, C., Morais, A. R. V., Alencar, E. N., & Egito, E. S. T. (2017). Microemulsion systems containing bioactive natural oils: An overview on the state of the art. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(5), 700-714. <https://doi.org/10.1080/03639045.2016.1235186>
- Xiao, X., Wang, F., Zhou, J., Luo, J., Li, J., & Yi, X. (2019). Oral delivery of coix seed oil in o/w microemulsion: Preparation, characterization, and in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101325. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101325>
- Xiaoxue W., Lei D., Meizi Z., & Xin P. (2016). *Dai-dai flower extract microemulsion preparation and preparation method thereof* (China Patent N.º CN105998286A). <https://patents.google.com/patent/CN105998286A/en?q=CN105998286>
- Ximing X., Chengxue Y., Jiangnan Y., Huiyun Z., Chaoqun X., & Jianfang F. (2013). *Micro-emulsion preparation prepared from sterol in unsaponifiable flammulina velutipes extracts and preparation method of micro-emulsion preparation* (China Patent N.º CN102872164A). <https://patents.google.com/patent/CN102872164A/en?q=CN102872164>
- Xinghao T., Liquing D., Shuaizhong Z., Hui Z., Xixiang S., Ming Z., & Feiyue M. (2018). *A kind of nut oil microemulsion spray preparation method and applications* (China Patent N.º CN108514566). <https://patents.google.com/patent/CN108514566A/en?q=CN108514566+>
- Yagmur, A., Aserin, A., & Garti, N. (2002). Phase behavior of microemulsions based on food-grade nonionic surfactants: Effect of polyols and short-chain alcohols. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 209, 71-81. [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(02\)00168-1](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(02)00168-1)

- Yajun S., Xiaofei Z., Dongyan G., Chong D., Chunli C., & Junbo Z. (2016). *Medicine composition for treating cerebral ischemia and preparation method thereof* (China Patent N.º CN105943606A).
<https://patents.google.com/patent/CN105943606A/en?q=CN105943606>
- Yang, F., Yu, X. H., Qiao, F., Cheng, L. H., Chen, G., Long, X., Wang, X. R., Li, X. L., Liang, R. C., & Chen, Y. Z. (2014). Formulation and characterization of *Brucea javanica* oil microemulsion for improving safety. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(2), 266-277. <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.756887>
- Yiguang J., Miao L., Lina D., & Boming L. (2015). *Tea-tree-oil nanometer inhalant and application thereof to treat bacterial and fungal pneumonia* (China Patent N.º CN104288235A).
<https://patents.google.com/patent/CN104288235A/en?q=104288235>
- Yongheng L. (2019). *A kind of micro emulsion gel and preparation method thereof for treating acne* (China Patent N.º CN109432385A).
<https://patents.google.com/patent/CN109432385A/en?q=CN109432385>
- Yongmei G., Lihua C., Weifeng Z., Zhenzhong C., Jia L., Chen J., & Qing D. (2019). *Traditional Chinese medicine composition for resolving depression, calming heart and soothing nerves and preparation method of external patch* (China Patent N.º CN110624029A).
<https://patents.google.com/patent/CN110624029A/en?q=+CN110624029>
- Yudong C. (2019). *A kind of ginkgo leaf extract injection and preparation method thereof* (China Patent N.º CN109985075A).
<https://patents.google.com/patent/CN109985075A/en?q=CN109985075>
- Yugang S. (2019). *Oral microemulsion of ginkgo leaf and preparation method thereof* (China Patent N.º CN109172522A).
<https://patents.google.com/patent/CN109172522A/en?q=CN109172522>

Yun L., & Jingjing Z. (2016). *Traditional Chinese medicine fast release droppill for treating venomous snake bite and preparation method thereof* (China Patent N.º CN106038930A).

<https://patents.google.com/patent/CN106038930A/en?q=CN106038930>

Yun L., Junhua Z., Hong T., & Jingchu H. (2016). *Traditional Chinese medicine self-microemulsion instant release pill for treating myocardial ischemia and preparation method thereof* (China Patent N.º CN105943640A).

<https://patents.google.com/patent/CN105943640A/en?q=CN105943640>

Yunxia L., Xiaoyu C., Cheng P., Li Z., Yunqiu, Linyuan Y., Yimeng Z., Yunyun Q., & Meichen L. (2019). *A kind of Forsythia volatile oil is from micro emulsion and preparation method thereof* (China Patent N.º CN109260151).

<https://patents.google.com/patent/CN109260151A/en?q=CN109260151>

Zhang, L., Zhang, lanying, 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. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.861659>

Zorzi, G. K., Carvalho, E. L. S., von Poser, G. L., & Teixeira, H. F. (2015). On the use of nanotechnology-based strategies for association of complex matrices from plant extracts. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 25(4), 426-436.

<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2015.07.015>