

## Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables: una plataforma de desarrollo alternativa para la industria farmacéutica colombiana

Yeimy L. Cueto, Wilfrido L. Ortega, Reinaldo G. Sotomayor\*

Grupo de Investigación en Control y Tecnología Farmacéutica, (GITECFAR), Programa de Farmacia, Facultad de Química y Farmacia, Universidad del Atlántico, Carrera 30 N.º 8-49, Puerto Colombia (081001), Atlántico, Colombia.

\*Correo electrónico: reinaldosotomayor@mail.uniatlantico.edu.co

Recibido para evaluación: 17 de enero de 2019

Aceptado para publicación: 1 de abril de 2019

### RESUMEN

Los grandes avances tecnológicos en la industria farmacéutica, que involucran el uso de la química combinatoria y el cribado de alto rendimiento, han conllevado al descubrimiento de muchas entidades químicas candidatas a fármacos que presentan baja solubilidad acuosa, debido a su elevada complejidad molecular, lo que hace difícil el desarrollo de productos con estas sustancias. Los sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables (SEDDS) han generado un interés para el desarrollo farmacéutico porque son una alternativa efectiva para mejorar la biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua. Para describir el estado de conocimiento sobre estos sistemas se realizó una revisión sistemática en diferentes bases de datos sobre la literatura relacionada con los SEDDS a nivel nacional e internacional, logrando así describir los aspectos más relevantes sobre los SEDDS (tipos, composición, mecanismos para aumentar biodisponibilidad, caracterización, formulaciones).

A pesar de las numerosas investigaciones realizadas durante los últimos años que muestran el potencial de los SEDDS para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua, se pudo evidenciar que solo algunas sustancias activas han sido incluidas en estos sistemas y comercializadas exitosamente, esto debido a algunas limitaciones que indican la necesidad de un mayor entendimiento sobre estos sistemas.

*Palabras clave:* Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables, biodisponibilidad, solubilidad, fármacos poco solubles en agua, caracterización.

## SUMMARY

### Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): an alternative development platform for the Colombian pharmaceutical industry

The great technological advances within the pharmaceutical industry that involve the use of combinatorial chemistry and high-throughput screening have led to the discovery of many chemical entities that are candidates for drugs that have poor water solubility due to their high molecular complexity, which makes it difficult the development of products with these substances. Self-emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) have gained an interest in pharmaceutical development, showing to be an effective alternative to improve the poorly water-soluble drugs' bioavailability. In order to describe the state of knowledge about these systems, a systematic review was carried out in different databases about the literature related to SEDDS at a national and international level, describing the most relevant issues about SEDDS (types, composition, mechanisms to improve bioavailability, characterization, formulations).

Despite the several investigations carried out during past years showing SEDDS potential to improve the bioavailability of poorly water-soluble drugs, it was evident that only a few active substances have been included in these systems and successfully commercialized, due to some limitations that indicate the need for a greater understanding about these systems.

*Key words:* ESelf-emulsifying drug delivery systems, bioavailability, solubility, poor water-soluble drug, characterization.

## INTRODUCCIÓN

La vía oral es la ruta preferida para la administración de fármacos [1, 2], debido a que presenta algunas ventajas en comparación con otras rutas, por ejemplo, comodidad, indolora y seguridad etc. [3]. En el 2014, más del 60% de las nuevas entidades moleculares recibieron aprobación de la FDA (Food And Drug Administration) para ser incluidas en formulaciones orales, lo que refleja la importancia de esta vía de administración [4]. Sin embargo, entre 40% y 70% de las nuevas entidades químicas activas, descubiertas por los avances en la química combinatoria y el cribado de alto rendimiento, presentan baja solubilidad acuosa debido a su elevada complejidad molecular, lo que hace difícil el desarrollo de productos con estas sustancias.

Estos inconvenientes de baja solubilidad son característicos en compuestos que según el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) están categorizados como clase II o clase IV y han motivado la investigación de diferentes enfoques para mejorar la solubilidad de estos compuestos para lograr el desarrollo óptimo de formulaciones farmacéuticas adecuadas [5-9].

En este contexto, las formulaciones basadas en lípidos han generado interés para el desarrollo farmacéutico ya que han mostrado lograr un aumento en la biodisponibilidad oral de fármacos poco solubles en agua [10-12]. Las formulaciones basadas en lípidos consisten en mezclas de aceites, tensioactivos y en ocasiones, cosolventes [13], entre las cuales se encuentran emulsiones [14], microemulsiones [15], dispersiones sólidas [16], nanopartículas lipídicas sólidas [17], liposomas [18], soluciones lipídicas y los sistemas autoemulsificables [19], sobre los cuales está enfocada la presente revisión bibliográfica.

Los sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables (self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS) son una mezcla isotrópica de lípidos, tensioactivos y a algunas veces cosolventes que fácilmente pueden producir finas emulsiones O/W luego de agitación suave como la producida por la motilidad digestiva en el tracto gastrointestinal [20]. Algunas de las ventajas de los SEDDS son: estos proporcionan una gran área interfacial para la absorción del fármaco [21, 22], una estabilidad aumentada de las moléculas del fármaco y la posibilidad de administrar el producto final en diferentes formas farmacéuticas, tales como: cápsulas de gelatina; blanda o dura y sistemas sólidos, por lo cual se vislumbran como una alternativa prometedora para asegurar la entrega de fármacos poco solubles o con poca permeabilidad [23, 24].

De acuerdo con las consideraciones anteriores, el objetivo del presente trabajo es describir el estado de conocimiento y avance tecnológico relacionado con el desarrollo de SEDDS mediante una revisión sistemática y exhaustiva de la literatura pertinente, y contribuir a la comprensión de los conceptos asociados a esta temática poco explorada en el país y así promover la investigación en esta área de la industria farmacéutica.

## METODOLOGÍA

### **Búsqueda bibliográfica y fuentes de consulta**

Se realizó una búsqueda de información existente relacionada a los SEDDS en diversas fuentes bibliográficas. La estrategia de búsqueda para obtener el material bibliográfico apropiado constó de la mezcla de algunos términos claves y operadores booleanos (AND, NOT, OR) para optimizar los resultados. Dichos términos claves fueron:

sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables (self-emulsifying drug delivery systems), sistemas lipídicos (lipid systems), estrategias para aumentar la solubilidad (solubility improvement strategies), baja solubilidad acuosa (poor water solubility), biodisponibilidad (bioavailability), auxiliares de formulación lipídicos (lipid excipients), solubilización (solubilization), fármacos lipófilos (lipophilic drugs), estrategias de formulación (formulation strategies), caracterización (characterization) y desarrollo (development).

Inicialmente se llevó a cabo la búsqueda para caracterizar el estado del arte a nivel nacional, por lo cual se consultó la base de datos del Índice Bibliográfico Nacional (IBN) Publindex para comprobar la existencia de publicaciones indexadas en las revistas colombianas especializadas en las diferentes categorías establecidas por Colciencias, y poder establecer el grado de aplicación de esta estrategia de formulación a nivel Colombia. A continuación, se realizó la búsqueda en diversas bases de datos bibliográficas (SciELO, Redalyc, PubMed) y editoriales (ScienceDirect, Taylor & Francis, Wiley) para obtener el material bibliográfico relacionado con la temática de interés a nivel internacional.

#### Criterios de selección

- a) **Idioma:** para este proyecto se seleccionaron las publicaciones realizadas en idioma inglés y español.
- b) **Ventana de observación:** 5 años.
- c) **Revistas indexadas de acuerdo con las categorías establecidas por Colciencias.**
- d) **Factor de impacto:** para los artículos hallados en revistas internacionales o extranjeras se tuvo en cuenta un factor de impacto  $\geq 2,0$ . Con base en una consulta realizada en el sitio web de InCites Journal Citation Reports sobre las revistas electrónicas relacionadas con el área de la salud, se evidenció que más del 90% de las revistas de los cuartiles Q1 y Q2 tienen un factor de impacto  $\geq 2,0$ .
- e) **Índice H (o de Hirsch):** el índice H se aplicó como un criterio complementario para seleccionar artículos publicados en un lapso mayor a lo establecido en la ventana de observación, pero sin sobrepasar los 10 años, y cuyo autor posee una alta relevancia en cuanto a publicaciones científicas se refiere. Para este caso se seleccionaron artículos de autores con un índice H  $\geq 10$ . En este criterio de selección, es importante destacar la inclusión de C.W Pouton con un índice H de 42.

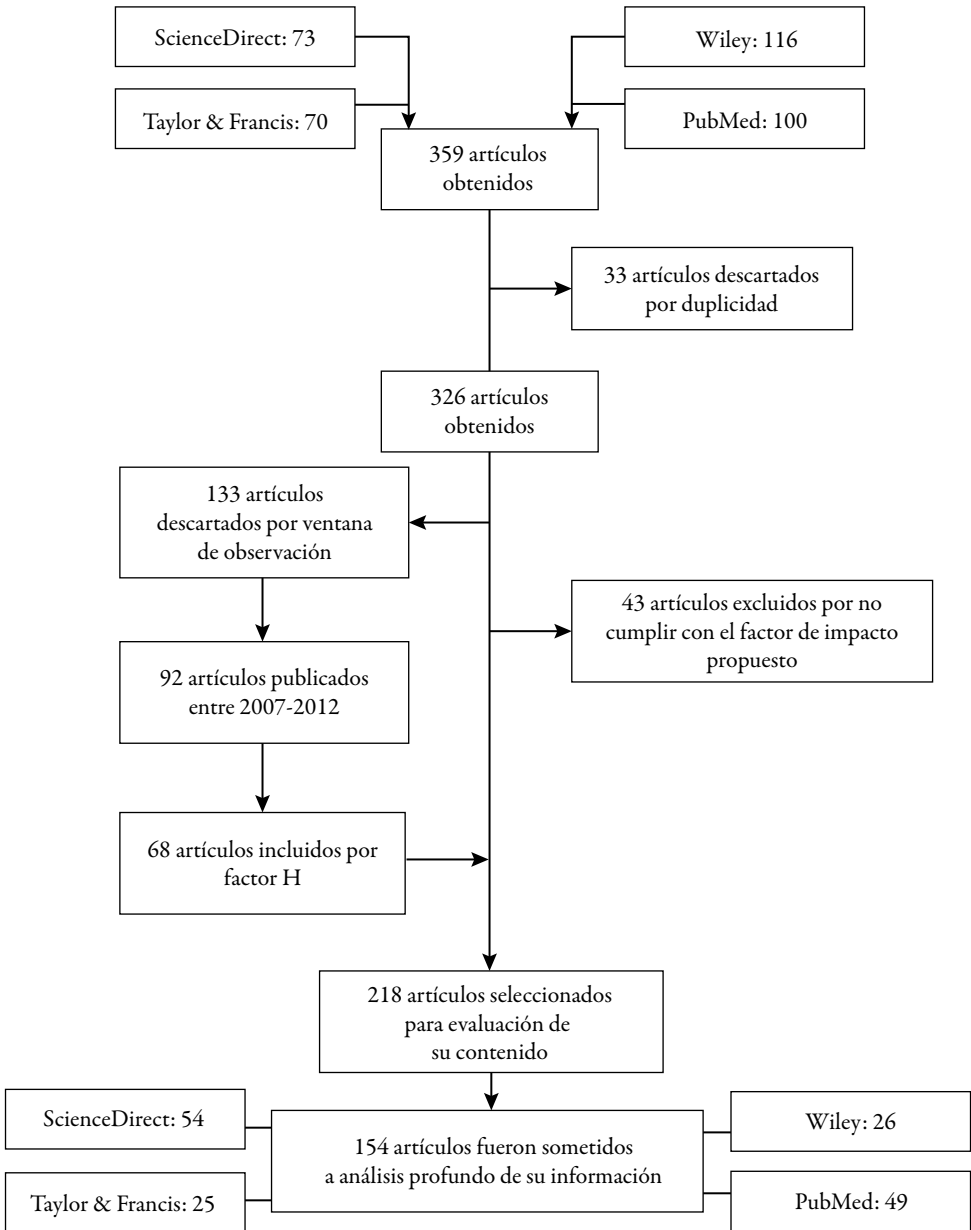
- f) **Lectura de títulos y resúmenes:** mediante una lectura crítica y detallada de los títulos y resúmenes de los artículos, dos investigadores independientes, verificaron que los términos claves, objetivos, metodología, resultados y conclusiones fueran relevantes para el cumplimiento de los objetivos de la presente revisión.

### Resultados de la búsqueda bibliográfica

Una vez realizada la consulta en la base de datos del Índice Bibliográfico Nacional no se encontraron publicaciones realizadas en las revistas colombianas especializadas relacionadas con esta temática. En el ámbito internacional, a nivel latinoamericano (incluyendo España y Portugal) se hizo la consulta en dos bases de datos reconocidas: SciELO y Redalyc; en esta última no se obtuvieron resultados, mientras que para el caso de SciELO se obtuvieron cuatro publicaciones. Sin embargo, estas no fueron tenidas en cuenta para su análisis debido a que los factores de impacto de las revistas donde se publicaron tienen un valor inferior a 2,0 (*Ars Pharmaceutica*: 0,06 y *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*: 0,56) y por lo tanto no cumplieron con los criterios para su inclusión.

Posteriormente, se revisaron cuatro fuentes entre bases de datos y editoriales reconocidas a nivel mundial: ScienceDirect, Taylor & Francis, Wiley y PubMed. En la figura 1 se presentan los resultados obtenidos aplicando los criterios de selección. Un total de 359 artículos fueron obtenidos a través de las bases de datos mencionadas, de los cuales se descartaron 33 artículos por presentar duplicidad. Teniendo la cuenta la ventana de observación, 133 artículos fueron excluidos por ser publicados antes del 2012. Adicionalmente, 43 artículos se excluyeron porque fueron publicados en revistas cuyo factor de impacto era menor a 2,0.

De los 133 artículos excluidos por el año de su publicación, 92 fueron publicados entre 2007 y 2012, de estos, 68 fueron incluidos para ser revisados porque su autor principal posee un factor H mayor a 10. Finalmente, se hizo una selección mediante la lectura crítica de los resúmenes de los 218 artículos para evaluar si el contenido desarrollado era pertinente, obteniéndose así un total de 154 artículos que fueron sometidos a un análisis profundo de su información, de los cuales un total de 42 son artículos de revisión y 112 son artículos originales. Es importante resaltar que en los resultados obtenidos todos los artículos están publicados en el idioma inglés.



**Figura 1.** Artículos obtenidos en las bases de datos consultadas relacionadas a SEDDS.

## FORMULACIONES BASADAS EN LÍPIDOS

Es bien sabido que los avances tecnológicos relevantes de la industria farmacéutica, involucrando el uso de la química combinatoria y el cribado de alto rendimiento, han llevado al descubrimiento de muchas entidades químicas considerables como candidatos a fármacos. Sin embargo, el uso de estas técnicas ha conducido a que estos compuestos sean de estructuras más complejas con gran peso molecular lo que les otorga mayor lipofiliidad [25]. Esta característica representa una dificultad para el desarrollo de medicamentos debido a que la disolución del fármaco en el medio acuoso del tracto gastrointestinal es un factor limitante para la absorción lo que a menudo causa una biodisponibilidad limitada o variable [26].

Se ha estimado que entre 40% y 70% de las nuevas entidades químicas poseen baja solubilidad acuosa [27], lo que representa un gran reto para los científicos de formulación de medicamentos debido a las barreras fisiológicas a las cuales se deben enfrentar los fármacos en el organismo para ser absorbidos y ejercer su efecto terapéutico [28]. Por lo tanto, se han desarrollado diversos enfoques en aras de mejorar la biodisponibilidad de los fármacos pocos solubles en agua y de ese modo aumentar la eficacia de la administración [17].

Dentro de los enfoques explorados para aumentar la biodisponibilidad oral de los fármacos poco solubles en agua, las formulaciones basadas en lípidos son una valiosa alternativa que ha probado ser eficiente, por lo cual ha recibido mucha atención en el campo de la investigación [29, 30]. Estas formulaciones han sido investigadas por lo menos hace 50 años. De hecho, formulaciones lipídicas y emulsiones de sulfonamidas que fueron descritas en la década de los 50; y en la década de los 70 se realizaron estudios más detallados relacionados al uso de lípidos para mejorar la absorción de los fármacos.

El interés por el uso de los lípidos fue motivado por el hecho de los efectos positivos (dilución, solubilidad, transporte y biodisponibilidad de los compuestos ingeridos por vía oral [31]) mostrados en la administración concomitante de los medicamentos con alimentos ricos en grasas [32]. Las formulaciones basadas en lípidos abarcan una amplia gama de composiciones que van desde formulaciones liposomales [33], depósitos lipídicos subcutáneos, emulsiones, soluciones micelares, microemulsiones [34], sistemas autoemulsificables hasta cremas o lociones tópicas [35].

Los lípidos constituyen un gran grupo de sustancias ampliamente utilizada en la industria farmacéutica debido a sus propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas (amplia diversidad, favorable biocompatibilidad, ruta de absorción diferente, biodegradabilidad, funcionalidad específica, etc.) que le otorgan su potencial para mejorar la

solubilización y absorción gastrointestinal de los fármacos [26, 36]. Algunos criterios para la selección de los lípidos incluyen la pureza, estabilidad química, capacidad solvente, miscibilidad, digestibilidad y seguridad [22]. Los lípidos comúnmente utilizados en este tipo de formulaciones incluyen ácidos grasos, alcoholes grasos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos de cadena media o larga y fosfolípidos [37, 38]. La tabla 1 muestra algunos de los lípidos más utilizados en este tipo de formulaciones.

**Tabla 1.** Ejemplos de lípidos utilizados en formulaciones lipídicas.

Clase		Ejemplo	Característica
<b>Triglicéridos</b>	Cadena larga (CL)	Aceite de ricino, aceite de soja, tripalmitina, trioleína	Reconocido como seguro, fácilmente digerido y absorbido. Baja capacidad de autodispersión.
	Cadena media (CM)	Triglicéridos de ácido cáprico/caprílico	Reconocido como seguro, mayor estabilidad química que los de CL. Buena capacidad de autodispersión y mejor capacidad disolvente para moléculas hidrófilas que CL.
<b>Mono, di, y glicéridos</b>		Monoestearato y monooleato de glicerol, palmitoestearato de glicerilo y mono/di glicéridos de ácido caprílico	Reconocido como seguro. Mejor capacidad de autodispersión que CL y CM debido a su naturaleza anfifílica.
<b>Ácidos grasos</b>		Ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido palmítico (subproductos de la degradación de triglicéridos)	Reconocido como seguro. Propiedades tensioactivas y capacidad de autodispersión. Una cadena de carbono más larga dificulta la encapsulación de moléculas hidrofílicas, pero mejora la estabilidad coloidal.
<b>Alcoholes grasos</b>		Alcohol estearílico	Propiedades tensioactivas y capacidad de autodispersión. Usado en mezclas con ácidos grasos para disminuir la recristalización de lípidos.
<b>Fosfolípidos</b>		Fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, dipalmitoil glicero fosphocolina, dimiristoil fosfatidilcolina y diestearoilfosfatidiletanolamina polietilenglicol	Anfífilos iónicos, agentes emulsionantes y de dispersión, Capacidad de autoensamblaje en estructuras bien definidas y bicapas.

(Fuente: adaptado de Niu *et al.* [37]).



El sistema de clasificación de formulación de lípidos (LFCS, por sus siglas en inglés) propuesto por Pouton es una herramienta útil que clasifica estas formulaciones en cuatro tipos de acuerdo a las proporciones relativas de lípidos, tensioactivos y cosolventes incluidos [19], como se puede observar en la tabla 2.

**Tabla 2.** Sistema de clasificación de formulaciones lipídicas.

Excipientes en formulación	Contenido de formulación (%p/p)				
	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIA	Tipo IIIB	Tipo IV
Aceites: triglicéridos o mezcla de mono y diglicéridos	100	40-80	40-80	<20	
Tensioactivos insolubles en agua (HLB* < 12)		20-60			0-20
Tensioactivos solubles en agua (HLB* > 12)			20-40	20-50	30-80
Cosolventes hidrofílicos			0-40	20-50	0-50

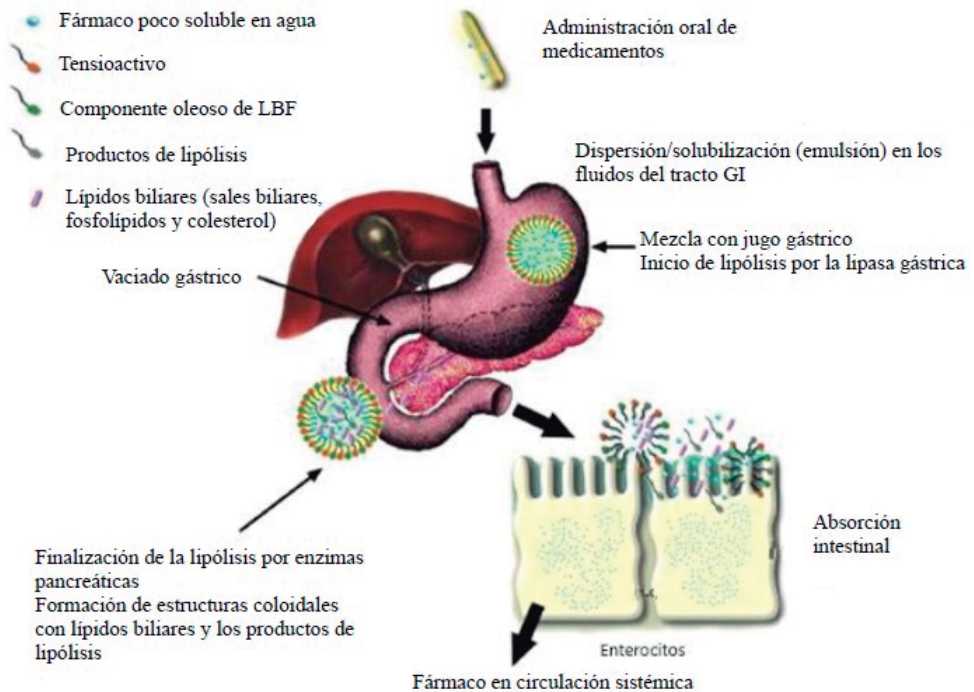
\*HLB: balance hidrofílico-lipofílico por sus siglas en inglés. (Fuente: adaptado de Müllertz *et al.* [19]).

Las formulaciones tipo I son las más sencillas en su composición ya que solo constan del fármaco y un aceite que puede contener tri, di, y monoglicéridos. Las formulaciones tipo II hacen referencia a los primeros sistemas autoemulsificables desarrollados y son una mezcla isotrópica de lípidos y tensioactivo lipofílicos (HLB < 12). Las formulaciones tipo 3 también son mezclas isotrópicas con la diferencia que incluyen tensioactivos hidrofílicos con HLB > 12 o cosolventes. Además, este grupo se puede subclasificar en tipo IIIA y IIIB según la proporción de los lípidos, tensioactivos y cosolventes, teniendo las formulaciones tipo IIIA mayor contenido de lípidos que las formulaciones tipo IIIB. Las formulaciones tipo IV son libres de lípidos y constan principalmente de mezcla de tensioactivos y cosolventes, siendo estas las de mayor carácter hidrofílico [19, 32, 39, 40].

Un aspecto importante a considerar al desarrollar sistemas de entregas de fármacos es el medio al cual estará expuesto y las barreras fisiológicas (fluidos intestinales, mucosas, el epitelio intestinal etc.) que deben superar luego de la ingestión [41, 42]. Algunos excipientes utilizados en los sistemas lipídicos son susceptibles a los procesos de degradación enzimática que tienen lugar en el tracto gastrointestinal, por lo cual recientemente ha existido un interés por una mejor comprensión de los complejos procesos

involucrados en la digestión de lípidos, ya que esta puede afectar la solubilidad, dispersión y biodisponibilidad de los fármacos pocos solubles en agua [35]. Además, esto permitiría el desarrollo de herramientas con las cuales se puedan obtener correlaciones *in vitro/in vivo* apropiadas, principalmente porque los métodos convencionales para evaluar la disolución y predecir la biodisponibilidad no están adecuados para tal fin [4].

Debido a estas implicaciones se hace importante conocer y entender acerca de la digestión de los lípidos en el organismo. En la figura 2 se esquematiza la lipólisis a la cual las formulaciones lipídicas se exponen en el tracto gastrointestinal.

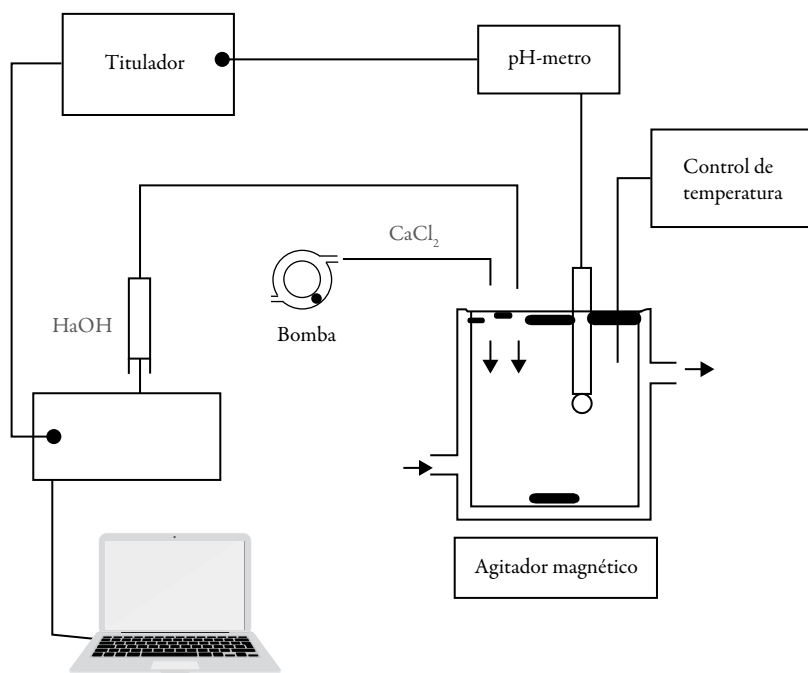


**Figura 2.** Digestión de lípidos en el tracto gastrointestinal. (Fuente: adaptado de Carrière [4]).

La digestión de lípidos empieza en la cavidad oral por la acción de la lipasa lingual secretada por las glándulas de Ebner localizadas en la lengua [14]. La digestión continúa en el estómago donde los triglicéridos se hidrolizan a diglicéridos y ácidos grasos mediante las lipasas gástricas [43]. En el estómago, debido a sus movimientos peristálticos, se da paso a la formación de una emulsión compuesta de líquido gástrico acuoso y productos de digestión de lípidos [26]. Sin embargo, la mayor parte del proceso de digestión se lleva a cabo en el intestino delgado donde la lipasa pancreática continúa con la hidrólisis de los triglicéridos. La presencia de lípidos exógenos en el duodeno

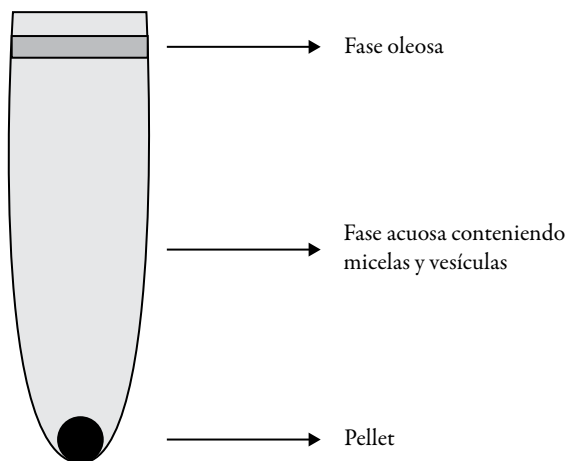
estimula la secreción de lípidos biliares (sales biliares, fosfolípidos y colesterol [44], los cuales se combinan con los productos de la digestión previamente obtenidos para generar una serie de estructuras coloidales, que incluyen micelas, micelas mezcladas y vesículas. La solubilización y la capacidad de absorción del intestino delgado de fármacos se potencian significativamente debido a estos metabolitos lipídicos formados, ya que estos facilitan la absorción a través de la pared intestinal por diversos mecanismos para permitir al fármaco llegar a la circulación sistémica y poder ejercer su efecto terapéutico [19, 36, 43].

Como se mencionó anteriormente, existe el interés de obtener correlaciones *in vivo/in vitro* apropiadas, razón por la cual los modelos de digestión de lípidos *in vitro* son importantes para comprender la interacción del fármaco con las diferentes estructuras coloidales formadas durante el proceso digestivo. La figura 3 muestra un modelo de lipólisis dinámica propuesto para probar la solubilización de un fármaco a medida que avanza la degradación enzimática de las formulaciones lipídicas. Cabe resaltar que el motivo principal para usar este sistema, en lugar del aparato de disolución establecido en la Farmacopea de Estados Unidos (USP), es que se evalúa la precipitación del fármaco y no la disolución ya que los SEDDS evitan la disolución tradicional puesto que el fármaco se encuentra en un estado molecularmente disperso, es decir, en solución en la formulación [35, 44].



**Figura 3.** Modelo de lipólisis dinámica. (Fuente: adaptado de Fatouros y Müllertz [35]).

El montaje experimental consiste en un recipiente de reacción de doble pared termosta-tizado, un pH-stat, con una autobureta para la adición de NaOH, una bomba peristáltica para la adición de  $\text{CaCl}_2$ , y un computador con un *software* para los experimentos de titulación. La temperatura se ajusta a  $37^\circ\text{C}$  y es monitoreada durante el experimento por una termocupla. Además, se mantiene una agitación constante por un agitador magnético. El medio de lipólisis consiste en una mezcla de sales bÍlicas, lecitina, buffer y un sustrato lipídico [35]. La lipólisis se inicia por la adición de un extracto pancreático que contiene todas las enzimas pancreáticas. La acción de estas enzimas induce la hidrólisis de los triglicéridos y los otros excipientes de la formulación, liberando ácidos grasos libres y provocando una caída del pH la cual es corregido automáticamente por la adición de NaOH. Los moles NaOH agregados corresponderán a los moles de ácidos grasos formados. Durante la lipólisis, los ácidos grasos libres se acumulan en la superficie de las gotas lipídicas inhibiendo la actividad de la lipasa pancreática por lo cual se adiciona iones de calcio para su remoción debido a la formación de jabones de calcio con los ácidos grasos libres que son insolubles y conlleva a su precipitación. La adición de los iones de calcio permite el control de la tasa de lipólisis de tal forma que se pueden obtener muestras a diferentes tiempos deseados, las cuales son ultracentrifugadas donde se obtiene tres fases diferentes [19], como se muestra en la figura 4.



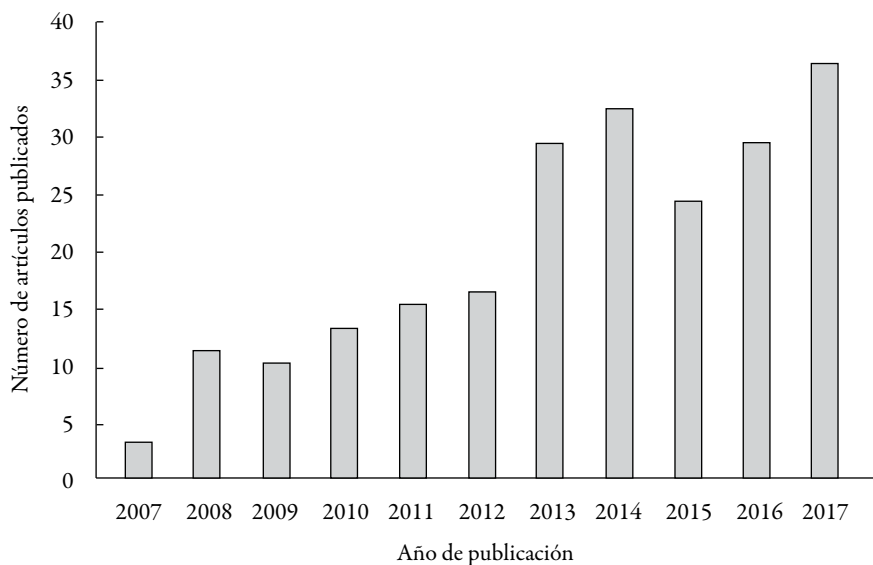
**Figura 4.** Fases formadas después de la ultracentrifugación de las muestras obtenidas en la digestión de lípidos. (Fuente: adaptado de Fatouros y Müllertz [35]).

La fase oleosa en la parte superior representa fracciones no lipolizadas, el *pellet* consiste en jabones de calcio de los ácidos grasos libres y el fármaco precipitado, mientras que la fase micelar contiene la parte del fármaco que se supone disponible para la absorción, que puede ser utilizado para correlacionarlo con su biodisponibilidad [19].

Por lo anterior es evidente que los modelos de digestión de lípidos *in vitro* tienen un gran potencial para convertirse en una herramienta muy útil en el desarrollo de medicamentos.

### SISTEMAS DE ENTREGA DE FÁRMACOS AUTOEMULSIFICABLES (SEDDS)

Como ya se ha señalado, las formulaciones basadas en lípidos han sido el centro de muchas investigaciones enfocadas en la búsqueda de estrategias para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua. De los sistemas lipídicos, los SEDDS son una de las alternativas de formulación emergentes ampliamente exploradas en materia investigativa durante los últimos años [45]. En la figura 5 se muestra la cantidad de artículos publicados por año relacionado a los SEDDS desde el 2007, evidenciando un creciente interés con el transcurrir de los años por esta temática en particular, siendo el 2017, con 36 artículos publicados, el año en el cual se han registrado más publicaciones referentes a los sistemas autoemulsificables.



**Figura 5.** Número de artículos relacionados a SEDDS publicados por año desde el 2007.

Un aspecto importante es que la mayoría de estos artículos están publicados en revistas farmacéuticas de alto impacto. En la tabla 3 se muestra la cantidad de artículos publicados por cada revista. La mayor cantidad de publicaciones se encontraron en *Journal of Pharmaceutical Sciences* correspondiéndole un 17,43% (38 artículos) del total. En *Expert Opinion on Drug Delivery* se encontraron un 11,00% (24 artículos) del total de

las publicaciones, mientras que en *International Journal of Pharmaceutics* se encontraron 8,71% (19 artículos) de las publicaciones.

En general, el 29,81% de los artículos fueron publicados en revistas científicas con un factor de impacto mayor a 5,0 lo que refleja la relevancia de los SEDDS en el ámbito científico como una opción atractiva para superar los problemas de biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua. Además, remarcable el hecho de que los sistemas autoemulsificables han captado la atención de investigadores de áreas diferentes a las ciencias farmacéuticas, lo que se ve reflejado en que revistas como *Journal of Functional Foods*, *Trends in Food Science and Technology* (alimentos), *Langmuir* (química de superficie y coloides), *Materials Science and Engineering* (ingeniería) y han realizado publicaciones concernientes a estos sistemas, lo que demuestra que estos pueden llegar a tener una gran aplicabilidad en diversos sectores de la industria.

**Tabla 3.** Número de artículos relacionados a SEDDS según su revista de publicación.

Revistas	Número de artículos	Factor de impacto
<i>Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	38	2,713
<i>Expert Opinion on Drug Delivery</i>	24	5,657
<i>International Journal of Pharmaceutics</i>	19	3,649
<i>Drug Delivery</i>	13	6,402
<i>European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics</i>	12	4,506
<i>Journal of Pharmacy and Pharmacology</i>	12	2,70
<i>European Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	10	3,756
<i>Drug Development and Industrial Pharmacy</i>	9	2,295
<i>Advanced Drug Delivery Reviews</i>	7	11,764
<i>Journal of Controlled Release</i>	7	7,786
<i>Colloids and Surface B: Biointerfaces</i>	5	3,887
<i>Molecular Pharmaceutics</i>	5	4,44
Otras (< 4 publicaciones)	38	

## Definición de SEDDS

Los sistemas autoemulsificables se pueden definir como mezclas isotrópicas de aceites naturales o sintéticos, tensioactivos, en algunas ocasiones, cosolventes y un principio activo, que son capaces de formar emulsiones finas de aceite en agua cuando se introducen en medio acuoso bajo agitación suave [46-48]. La motilidad del tracto gastrointestinal proporciona la agitación necesaria para la autoemulsificación, por lo cual estos sistemas emulsionan espontáneamente al exponerse a los fluidos gastrointestinales [40, 49].

Las potenciales ventajas que ofrecen estos sistemas incluyen: una biodisponibilidad oral aumentada, posibilidad de reducción en la dosis, perfiles de absorción del fármaco más reproducibles [50], evitar el metabolismo de primer paso hepático [25, 51], orientación selectiva del fármaco a sitios de absorción específica en el tracto gastrointestinal, control en los perfiles de entrega, variabilidad reducida, protección del fármaco (ambiente hostil en el tracto gastrointestinal y fármacos sensibles) [52], mayor capacidad de carga del fármaco y, finalmente, selección de formas de dosificación sólidas y líquidas [53].

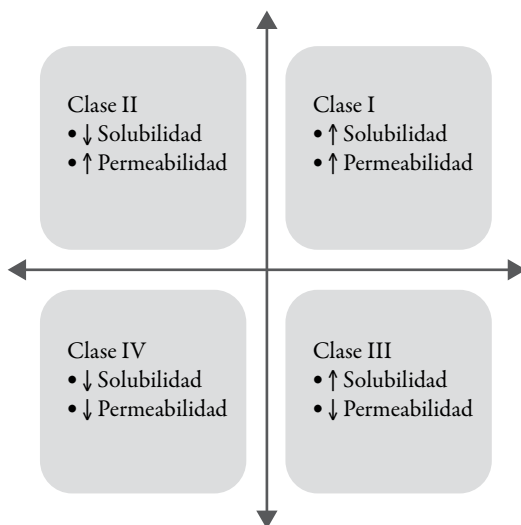
Sin embargo, estos sistemas presentan algunas desventajas por lo cual ha sido necesario el desarrollo continuo de investigaciones para superar estas dificultades. Entre las desventajas de los SEDDS se pueden mencionar: precipitación del fármaco luego de dilución, interacciones de los componentes de relleno con la cubierta de la cápsula, problemas con el sellado de la cápsula [54], costos de fabricación (en el caso de los SEDDS presentados en cápsula de gelatina blanda), falta de modelos *in vitro* adecuados, oxidación y polimorfismos de los lípidos usados en la formulación [20], problemas de almacenamiento y estabilidad (en el caso de SEDDS líquidos) [6], e irritación en el tracto gastrointestinal por la gran cantidad de surfactantes (30%-60%) [8, 55].

## Composición

Básicamente los SEDDS están constituidos por tres componentes: un principio activo, una fase oleosa y un tensioactivo [56]. Sin embargo, en algunas ocasiones puede presentarse la incorporación de excipientes adicionales para mejorar algunas características o el desempeño del sistema como por ejemplo, cosolventes [57], mucoadhesivos [58], inhibidores de la precipitación [59], etc.

## Principio activo

La biodisponibilidad de los principios activos generalmente está en función de la permeabilidad y solubilidad [60]. El SCB se basa en estos dos factores para agrupar los principios activos en cuatro categorías principales [61], como se muestra en la figura 6.



**Figura 6.** Sistema de clasificación biofarmacéutica. (Fuente: adaptado de Shin *et al.* [33]).

Inicialmente, los SEDDS surgieron como una alternativa ante la necesidad de superar los inconvenientes en la formulación de principios activos cuya baja solubilidad acuosa conlleva a una absorción gastrointestinal limitada por la disolución y a su vez en una biodisponibilidad baja y variable [62, 63]. Generalmente, estos compuestos se encuentran categorizados como clase II o clase IV en el SCB [64, 65].

La lipofiliidad del principio activo es un criterio a tener en cuenta para considerar su incorporación en los SEDDS. El coeficiente de partición  $\log P$  (octanol/agua) es un indicador de la lipofiliidad de un compuesto y de acuerdo a la literatura los principios activos con valores de  $\log P$  que oscilan entre 2 y 4 son los candidatos adecuados para ser incluidos en estos sistemas [52, 66]. En la tabla 4 se muestran algunos principios activos que han sido utilizados en investigaciones relacionadas a la formulación de SEDDS. Se pudo apreciar que los principios activos pertenecientes a la clase II del SCB fueron el principal objeto de estudio de las publicaciones incluidas para el presente trabajo, teniendo un valor promedio del coeficiente de partición  $\log P$ : 3,47, que concuerda dentro del rango mencionado. Esto indica que el problema sobre el cual se centra la mayor atención al momento de formular un medicamento es la solubilidad del principio activo.

El grupo farmacológico sobre el que se centraron la mayor cantidad de las investigaciones revisadas corresponde a los principios activos indicados para la reducción de los niveles de lípidos plasmáticos, seguido de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES).



**Tabla 4.** Principios activos candidatos para su incorporación a SEDDS.

<b>Indicación</b>	<b>Principio activo</b>	<b>Clase SCB</b>	<b>Log P</b>	<b>Referencia</b>
AINES	Celecoxib	II	4,37	[67, 68]
AINES	Dexibuprofeno	II	3,5	[69]
Anticancerígeno	Paclitaxel	II	4,73	[58, 70]
Anticancerígeno	Danazol	II	4,5	[13, 71, 72]
Antihipertensivo	Carvedilol	II	4,19	[73, 74]
Antipalúdico	Halofantrina	II	3,21	[2,75]
BCC*	Nimodipino	II	3,05	[76]
Diurético	Furosemida	IV	2,03	[66]
Hipoglicemiante	Repaglinida	II	3,95	[77]
Hipolipemiante	Atorvastatina	II	4,46	[78, 79]
Hipolipemiante	Fenofibrato	II	5,23	[80-83]

\*BCC: bloqueadores de los canales de calcio.

En Colombia, el Instituto Nacional de Salud, por medio de la Encuesta nacional de situación nutricional realizada en el 2015, estableció que la principal causa de muerte en el país corresponde a enfermedad cardiovascular [84], además, diversos estudios han mostrado una alta prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares, entre los cuales la dislipidemia alcanza un 35,7% [85]. Por su parte, los AINES están incluidos en el grupo de medicamentos con mayor venta en el país y existen alrededor de cuatro mil registros sanitarios para productos que contienen algún AINES en su composición. Estos medicamentos son altamente automedicados y están asociados a diferentes riesgos por su uso habitual (nefritis intersticial, hemorragias, cefalea crónica, etc.) [86]. Teniendo en cuenta lo anterior, es pertinente considerar las publicaciones realizadas con estos grupos farmacológicos, como un incentivo para fomentar las investigaciones en el país relacionadas a la utilización de SEDDS como una alternativa para la formulación de los principios activos comúnmente usados pertenecientes a estos grupos farmacológicos y así lograr potenciar la industria farmacéutica colombiana.

De igual manera, también se observó el interés por aprovechar los beneficios de SEDDS en sustancias de las otras clases del SCB. Existen compuestos que presentan características como sensibilidad a la oxidación, termolabilidad, fotosensibilidad, susceptibilidad

al metabolismo de primer paso y mecanismos de eflujo que han motivado el estudio sobre su incorporación a SEDDS debido a su baja o variable biodisponibilidad [40]. Por lo tanto, diversas investigaciones han sido desarrolladas para mejorar la biodisponibilidad de algunos fármacos y productos naturales tales como apomorfina [10, 87], fenobarbital [88], vitamina D [21], resveratrol [40, 89, 90], coenzima Q10 [91, 92] y silimarina [93], entre otros.

### *Fase oleosa*

La fase oleosa representa uno de los principales componentes en los SEDDS puesto que es la encargada de solubilizar el principio activo y de esta dependerá la cantidad máxima que puede soportar el sistema [94-96]. Una mayor solubilidad del principio activo en la fase oleosa reduce los requerimientos de tensioactivos minimizando así los efectos tóxicos causados por las altas concentraciones de estos [97]. Generalmente, son utilizados como fase oleosa aceites constituidos por triglicéridos con diferentes longitudes de cadena carbonada y grados de saturación [98].

Algunos aspectos a tener en cuenta para la elección de la fase oleosa son su capacidad de disolver el fármaco, la toxicidad, la protección del fármaco frente a la degradación enzimática, la estimulación del transporte linfático, etc. [99, 100]. En la tabla 5 se muestran algunos de los excipientes utilizados como fase oleosa en las investigaciones revisadas, siendo el capmul MCM el más usado debido a su gran capacidad solvente. Este excipiente está compuesto por una mezcla de mono y diglicéridos de ácido caprílico y cáprico que son ácidos grasos con una cadena de 8 y 10 átomos de carbono, respectivamente.

**Tabla 5.** Ejemplo de excipientes utilizados como fase oleosa en SEDDS.

<b>Lípido</b>	<b>HLB</b>	<b>Composición</b>
Capmul MCM	5-6	Glicéridos de ácido cáprico/caprílico
Miglyol 812		Triglicéridos del ácido caprílico/ cáprico
Aceite de soya	7	Ácido linoleico (54%) / oleico (22%)
Captex 355	7	Mezcla de caprato/ caprilato de glicerol
Capryol 90	6	Monocaprilato de propilenglicol
Aceite de ricino	14	Ácido ricinoleico (95%)
Ácido oleico	1	Ácido cis-9-octadecanoico
Labrafil M 1944	4	Oleoyl macrogolglícéridos
Maisine 35-1	4	Gliceril monolinoleato

La selección de la fase oleosa es muy importante porque de esta van a depender ciertas características del sistema como: el tamaño de gota, la estabilidad de la dispersión resultante, el tiempo de emulsificación, etc. [101]. A medida que aumenta la proporción de la fase oleosa, hay un aumento en el tiempo de emulsificación ya que se reduce la capacidad del tensioactivo de disminuir la tensión interfacial [99, 102]. Asimismo, al aumentar la concentración de la fase oleosa aumenta el tamaño de la gota formada tras la dispersión y a su vez aumenta el índice de polidispersidad [103]. De igual manera, la longitud de la cadena carbonada de los aceites que componen la fase oleosa influye en la capacidad de solubilización del sistema al exponerse a los procesos enzimáticos del tracto gastrointestinal.

Los aceites de cadena larga (CL) son menos susceptibles a la degradación enzimática por lo cual son menos propensos a presentar precipitación del fármaco en comparación con los aceites de cadena media (CM), debido a que los ácidos grasos productos de su digestión, tienen mayor afinidad por la interface aceite-agua, bloqueando así la actividad enzimática [82, 104]. Sin embargo, los CM al ser hidrolizados con mayor rapidez permiten una absorción más rápida del fármaco, aunque esto implica un mayor riesgo de presentar precipitación del fármaco.

La longitud de la cadena de la fase oleosa influye en la estabilidad de la dispersión resultante. Los ácidos grasos de cadena larga forman dispersiones más estables, evitando la precipitación del fármaco. Adicionalmente, se ha reportado que los ácidos grasos de cadena larga aumentan el transporte linfático al promover la síntesis de quilomicrones [105], además son bien tolerados fisiológicamente debido a su alta biocompatibilidad y biodegradabilidad lo que les otorga una menor toxicidad [70, 106].

La ruta de absorción es determinada por la longitud de la cadena de la fase oleosa. Los CM son transportados hacia la circulación sistémica por medio de la sangre portal, mientras que los CL son transportados a través del sistema linfático intestinal. Sin embargo, si la lipofiliidad del fármaco es lo suficientemente alta ( $\log P > 4,5$ ), las formulaciones con CM también favorecerán el transporte linfático [107].

Algunos aceites ofrecen ventajas adicionales ya que cuentan dentro de su composición con metabolitos que poseen actividad terapéutica. El aceite de Copaiba es conocido por su actividad leishmanicida, por lo cual Gupta *et al.* [108] idearon un SNEDDS de anfotericina B, cuya fase oleosa se componía de aceite de copaiba, logrando así no solo aumentar la biodisponibilidad del fármaco, sino también potenciando sinérgicamente su efecto leishmanicida. Esto conllevó a una reducción en la dosis de anfotericina B y por ende a la reducción de sus efectos adversos (reducción de hemólisis) [108].

### *Tensioactivo*

Los tensioactivos son moléculas anfífilas que generalmente son aplicadas en la estabilización de emulsiones/dispersiones que actúan como mediadores entre compuestos hidrofílicos e hidrofóbicos en las interfaces aceite-agua [60]. Estos logran disminuir la tensión interfacial y aumentar la flexibilidad en la interfaz, lo que permite la formación espontánea de la dispersión, además, producen una capa alrededor de las gotas de la dispersión que estabiliza la interface aceite-agua y proporciona una barrera mecánica para la coalescencia [109, 110].

Un criterio para la selección del tensioactivo es la capacidad de rápida emulsificación de la fase oleosa para formar gotas de menor tamaño y más estables en lugar de su capacidad de solubilizar el principio activo [70]. El valor HLB de los tensioactivos tiene incidencia en la emulsificación espontánea del sistema, ya que se ha logrado observar que con tensioactivos con HLB <10 (tensioactivos de naturaleza hidrofóbica) no se alcanza una emulsificación uniforme.

En ese sentido, los valores altos de HLB correspondientes a tensioactivos de naturaleza hidrofílica facilitan la disminución de la energía interfacial, lo que conduce a la formación de dispersiones más estables y de menor tamaño [63, 107, 111]. En general, el valor HLB para un tensioactivo hidrofílico se encuentra en el rango entre 12 y 18 [112]. En la tabla 6 se presentan algunos de los tensioactivos utilizados en las formulaciones de SEDDS, entre los que se destaca el polisorbato 80 (Tween 80) como el más usado.

**Tabla 6.** Ejemplos de tensioactivos utilizados en SEDDS.

<b>Tensioactivo</b>	<b>HLB</b>	<b>Nombre químico</b>
Cremophor EL	12-14	Aceite de ricino polietoxilado 35
Cremophor RH 40	14-16	Aceite de ricino hidrogenado polietoxilado 40
Gelucire 44-14	14	Lauroyl polyoxilgliceridos
Labrasol	14	Caprylocaproyl macrogol-8
Solutol HS 15	14-16	Macrogol 15 hidroxí estearato
TPGS	13	Alfa tocoferil polietilenglicol succinato
Tween 80	15	Monooleato de polioxietileno (20) sorbitano

La incorporación de un segundo tensioactivo al sistema permite una mayor reducción de la energía interfacial [113]. Los cotensioactivos penetran la monocapa del tensioactivo creando espacios vacíos entre las moléculas de este, proporcionando una fluidez

adicional a la película interfacial lo que conlleva a una mejor emulsificación reduciendo el tamaño de gota y el índice de polidispersidad [94, 96]. Generalmente, suele usarse la combinación de tensioactivos con valores de HLB altos y bajos para mejorar la habilidad de emulsificación del sistema [109, 114].

Los tensioactivos no iónicos son reconocidos como más seguros y son aceptados para utilizarse en formulaciones de administración oral [107], debido a que son menos tóxicos, más compatibles con los tejidos biológicos y menos susceptibles a cambios de pH durante su paso a través del tracto gastrointestinal que los tensioactivos iónicos [112, 113]. La presencia de tensioactivos en las formulaciones de SEDDS permite mejorar la absorción de los principios activos al aumentar su permeabilidad intestinal puesto que generan una desorganización o ruptura de la integridad estructural de la bicapa lipídica epitelial que afecta principalmente las uniones estrechas intercelulares [63, 83, 111]. Sin embargo, a altas concentraciones de tensioactivos como es habitual en los SEDDS, ocurren mayores interacciones entre las moléculas del tensioactivo y la membrana a tal punto que esta puede ser disuelta en micelas mezcladas formadas por el tensioactivo y la membrana epitelial lo que genera la presencia de efectos adversos como irritación gastrointestinal [93].

Los efectos adversos de algunos excipientes comúnmente usados en las formulaciones lipídicas han promovido la investigación de alternativas para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos alterando lo menos posible la integridad del organismo [14, 115]. Es así como los ácidos biliares PEGilados (BA-PEG, por sus siglas en inglés) se perfilan como una opción interesante para los tensioactivos tradicionales. Le Dévédec *et al.* [106] sintetizaron diversos BA-PEG, los cuales se usaron como tensioactivos para formular diferentes SEDDS de itraconazol con resultados destacables logrando mejorar la capacidad de carga del sistema más de 4 veces comparado con una formulación comercial que usaba una ciclodextrina modificada como vehículo.

Además de mejorar los aspectos farmacocinéticos, estos BA-PEG mostraron una mejora significativa en lo concerniente a seguridad, obteniendo valores de su concentración de inhibición media (IC50) mayores y porcentaje de hemólisis menores en comparación con Tween 80, usado comúnmente en la industria farmacéutica [106], ratificando así el potencial de los BA-PEG como buenos candidatos como excipientes farmacéuticos. Asimismo, los fosfolípidos que tienen una mayor biocompatibilidad han sido empleados como cotensioactivos en diversas investigaciones sobre SEDDS logrando obtener una mayor estabilidad y capacidad de solubilización del sistema, ya que promueven la formación de micelas mezcladas permitiendo así la reducción en la concentración de los tensioactivos y sus efectos adversos [63, 116].

### *Cosolventes*

A menudo se agregan cosolventes a la formulación para facilitar el proceso de dispersión o aumentar la solubilidad del principio activo en el sistema [75]. Sin embargo, un

problema potencial con los cosolventes es su alta miscibilidad con la fase acuosa, lo que significa que el sistema puede perder su capacidad solvente al entrar en contacto con los fluidos gastrointestinales y aumentar el riesgo de precipitación del principio activo [81, 95]. Por lo tanto, es recomendable usar pequeñas proporciones de cosolventes en las formulaciones de SEDDS y seleccionar aquellos que permanezcan en la interfaz aceite-agua [19].

Debido a los posibles efectos adversos por la alta concentración de tensioactivos presentes en las formulaciones de SEDDS, algunos copolímeros han sido estudiados como una alternativa segura para mejorar las características de los SEDDS [117], mostrando notables mejoras en la solubilidad y tasas de disolución, al ser usados como cosolventes, por ejemplo, los bloques copoliméricos Pluronic y Tetronic.

Habitualmente, los cosolventes más utilizados corresponden a alcoholes o polioles de cadena corta [109]. Adicionalmente, la inclusión de cosolventes en la formulación de SEDDS permite una expansión en la región de autoemulsificación en la construcción de los diagramas de fase lo que puede significar una reducción en la concentración de tensioactivos disminuyendo la posibilidad de efectos adversos [46].

#### *Tipos de SEDDS: SEDDS, SMEDDS y SNEDDS*

A medida que se han desarrollado las investigaciones acerca de los SEDDS y se ha obtenido un mayor conocimiento sobre las características de estos sistemas se ha tratado de hacer una diferenciación debido al amplio rango en el tamaño de gota que pueden presentar dichos sistemas. Por lo tanto, algunos autores han introducido los términos sistemas microautoemulsificables [118] (SMEDDS, por sus siglas en inglés) y sistemas nanoautoemulsificables [105] (SNEDDS, por sus siglas en inglés) basados en el tamaño de gota y las características de la emulsión formada [98, 119]. En la tabla 7 se muestran algunas de las diferencias existentes entre SEDDS, SMEDDS y SNEDDS.

**Tabla 7.** Diferencias entre SEDDS, SMEDDS y SNEDDS.

<b>Propiedades</b>	<b>SEDDS</b>	<b>SMEDDS</b>	<b>SNEDDS</b>
Apariencia	Turbio	Ópticamente claro	Ópticamente claro
HLB del tensioactivo	<12	>12	>12
Clasificación según LFCs	Tipo II	Tipo IIIB	Tipo IIIB
Concentración de aceite	40%-80 %	>20%	>20%
Concentración de tensioactivo	30%-40%	40%-80%	40%-80%
Estabilidad termodinámica	No tiene	En equilibrio	No tiene (estabilidad cinética)

(Fuente: adaptado de Dokania y Joshi [20] y Rehman *et al.* [120]).

Entre los artículos incluidos para el desarrollo de este trabajo, un total de 66 están relacionados con SMEDDS o SNEDDS, lo que evidencia que la inclusión de estos términos para la diferenciación de los sistemas ha sido ampliamente acogida en el ámbito investigativo. Sin embargo, se identificó una falta de consenso al momento de clasificar la dispersión resultante como micro o nanoemulsión, esto conduce a una interpretación equivocada del sistema [120]. Cabe resaltar las diferencias encontradas en los rangos de los tamaños de gotas de los sistemas autoemulsificables. En la tabla 8 se muestran algunos ejemplos que permiten observar las diferencias en los tamaños de gotas de los sistemas autoemulsificables en distintas publicaciones, mostrándose como uno de los aspectos que conducen a que exista una confusión en la identificación de estos sistemas.

**Tabla 8.** Diferentes tamaños de gotas de sistemas autoemulsificables.

Propiedad	SEDDS (nm)	SMEDDS (nm)	SNEDDS (nm)	Referencia
Tamaño de gota	> 300	< 100	< 250	[20]
	100-300	<100	< 100	[119]
	>200	< 200	< 100	[121]
	≈ 100	< 100	-	[15]
	100-300	-	-	[55]
		< 100	20-200	[120]
			20-200	[46]
			< 200	[122]
		500-1000	[123]	

También es indispensable distinguir si las dispersiones obtenidas son nanoemulsiones o microemulsiones porque esto afecta los métodos utilizados para su formulación, las estrategias utilizadas para su estabilización y los enfoques utilizados para diseñar sus atributos funcionales [97]. Para tener una mayor claridad respecto a los SMEDDS y SNEDDS es importante distinguir ciertas características que permiten diferenciarlos. Uno de los principales aspectos en los cuales difieren estos sistemas concierne a su estabilidad termodinámica, mientras que los SMEDDS llevan a la formación de dispersiones que se encuentran en equilibrio termodinámico [123], las dispersiones resultantes de los SNEDDS no tienen un equilibrio termodinámico, sin embargo, la cinética de desestabilización es lenta [20], por lo que se consideran en equilibrio cinético. Esto conlleva a que estos sistemas presenten diferentes comportamientos frente a situaciones de estrés, como los cambios de temperatura o diluciones, ya que las estructuras presentes en las

microemulsiones son sensibles a estas situaciones llegando incluso a romperse mientras que las nanoemulsiones permanecen estables [120]. Otro aspecto que permite la diferenciación entre los sistemas está relacionado con la formación de las micro y nanoemulsiones, ya que estas últimas solo se forman con un orden de mezcla específico en el cual, el tensioactivo debe mezclarse primero con la fase lipídica, por el contrario el orden de mezcla no es determinante en la formación de microemulsiones [20].

### *Sistemas autoemulsificables sólidos*

Los sistemas autoemulsificables sólidos (S-SEDDS, por sus siglas en inglés) son formas de dosificación sólidas con propiedades autoemulsificables resultantes de la transformación de formulaciones líquidas o semisólidas en partículas sólidas [15]. Los S-SEDDS combinan las ventajas de los SEDDS, es decir, solubilidad y biodisponibilidad mejorada con las ventajas de las formas de dosificación sólidas [68], como lo son, mejor estabilidad, costos de producción relativamente bajos [119], facilidad en el manejo y almacenamiento, dosificación más precisa [18], y mejor control en el proceso de producción [8]. Entre las técnicas más utilizadas de solidificación de SEDDS se encuentran: secado por atomización [124], granulación por fusión [125], extrusión por esferonización [55] y adsorción a carriers sólidos [126, 127], entre otras.

- **Secado por atomización:** es una técnica excelente para la rápida remoción del solvente de un sistema [124]. Es ampliamente usada en la industria farmacéutica, la mayoría de producción de polvos se realiza mediante esta técnica [126]. Básicamente, consiste en la preparación de una formulación al mezclar los excipientes del sistema junto con un carrier sólido y la solubilización de dicha mezcla previa al secado [8]. Posteriormente, la formulación líquida es atomizada en partículas muy finas y son introducidas en una cámara de secado donde la fase volátil (contenido acuoso) se evapora debido al paso de una corriente de aire caliente formando partículas secas bajo condiciones controladas de temperatura y flujo de aire. Estas partículas secas pueden ser utilizadas para producir tabletas o cápsulas [55].
- Entre las ventajas de esta técnica se encuentran: un rápido y continuo secado en un solo paso, bajos costos de operación, capacidad de encapsular compuestos sensibles a la temperatura y la generación de partículas de tamaño reducido y uniforme [126]. Una posible desventaja en la utilización de esta técnica radica en la pérdida del principio activo a través de la corriente de aire caliente debido a una ineficiente adsorción en el carrier. Por lo tanto, los derivados de silicio son comúnmente usados para la adsorción de formulaciones líquidas por su gran área superficial y porosidad. Además, sus características de alta compresión favorecen la fácil transformación en tabletas [113].



- **Granulación por fusión:** es un proceso en el cual la aglomeración de polvo es obtenida a través de la adición de un aglutinante que se funde o ablanda a temperaturas relativamente bajas [126]. Es un proceso de un solo paso que ofrece algunas ventajas en comparación con la granulación húmeda tradicional ya que la adición de líquido y la subsecuente etapa de secado son omitidas. Además, es una buena alternativa al uso de solventes orgánicos. Los parámetros básicos para el control del proceso de granulación incluyen: tiempo de mezclado, tamaño de partícula del aglutinante y su viscosidad [55]. Una amplia variedad de lípidos sólidos y semisólidos pueden ser utilizados como aglutinantes, entre los que se incluyen Gelucire, lecitina, glicéridos parciales y polisorbatos [8].
- **Extrusión/esferonización:** la extrusión/esferonización es una de las técnicas para la producción de *pellets* más usadas en la industria farmacéutica. La extrusión consiste en convertir una materia prima con propiedades plásticas en un aglomerado de forma cilíndrica con densidad uniforme al forzar su paso a través de un troquel. Seguidamente, el extrudado se rompe para formar los *pellets* con forma esférica [119]. Para una extrusión exitosa es necesaria una cantidad equivalente del SEDDS y el adsorbente. Las características del extrudado influyen en las características de los *pellets*, por eso es recomendable que el extrudado tenga un acabado de superficie liso para evitar rompimientos durante la esferonización o la obtención de *pellets* menos redondos y con amplia distribución de tamaños [93].

En general, la extrusión/esferonización consiste de los siguientes pasos: un mezclado inicial del SEDDS con el adsorbente hasta obtener un polvo homogéneo, seguido de un amasado húmedo con un aglutinante previo a la extrusión donde se obtiene un extrudado cilíndrico en forma de espagueti. Posteriormente, se realiza la esferonización del extrudado para producir los *pellets* con un tamaño uniforme que son sometidos a un proceso de secado y tamizado para lograr la distribución de tamaño deseada [8].

- **Adsorción a carriers sólidos:** la adsorción a carriers sólidos es una técnica sencilla para la obtención de polvos con buena capacidad de flujo. Consiste en la adsorción de la formulación líquida en un carrier sólido por un proceso de simple mezclado [8, 55]. Entre los carriers sólidos comúnmente usados para adsorber formulaciones líquidas se encuentran: a) dióxido de silicio con diferentes grados de superficie específica (Aerosil®) o diferentes grados de volumen de poros (Sylysia®); b) aluminometasilicato de magnesio con diferentes propiedades superficiales y tamaños de partícula (Neusilin®); c) silicato de calcio y d) fosfato dibásico de calcio poroso [119]. Los beneficios que ofrece la utilización de esta técnica incluyen: buena uniformidad de contenido, los polvos obtenidos pueden

ser llenados directamente en cápsulas o comprimidos en tabletas con la ayuda de los excipientes adecuados, alta capacidad de carga del principio activo y la ausencia de solventes orgánicos [119].

Beg *et al.* [128] mediante el enfoque de calidad por diseño (QbD, por sus siglas en inglés) lograron optimizar una formulación de un sistema nanoautoemulsificable sólido (S-SNEDDS) de Lovastatina mostrando un gran potencial en cuanto a mejorar el desempeño biofarmacéutico. Las pruebas de disolución *in vitro* indicaron un incremento en 1,6 veces en la tasa de disolución en comparación con un producto disponible en el mercado.

Por su parte, los estudios *in situ* mostraron un aumento en promedio de 7 veces en diversos parámetros relacionados con la absorción y permeabilidad. De igual manera los estudios *in vivo* en ratas reflejaron un mejor desempeño farmacodinámico logrando una reducción en promedio de 83,47% de los lípidos séricos (colesterol, triglicéridos y LDL) frente a una reducción promedio del 71,26% del producto comercializado. Estos resultados son un ejemplo del potencial de estos sistemas al combinar los beneficios de los SEDDS con las formas de dosificación sólidas y sirven como soporte para motivar el posterior desarrollo de ensayos clínicos para confirmar la mejora en la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua.

Similarmente, Parikh *et al.* [129] obtuvieron resultados positivos en la formulación de un sistema sólido de Edaravone mediante la adsorción de un SMEDDS líquido en Aerosil 200. Dicho sistema demostró ser capaz de mantener los atributos de calidad escogidos para la forma líquida (tamaño de gota, índice de polidispersidad, % transmitancia, tiempo de emulsificación) y a su vez mostró un desempeño superior en cuanto a los parámetros farmacocinéticos logrando un aumento de 7,45 veces en magnitud en  $C_{max}$ , 9,29 veces en  $AUC$  y 9,29 veces en la biodisponibilidad relativa en comparación con una suspensión de Edaravone. Estos resultados son alentadores para lograr el desarrollo de una forma farmacéutica para la administración oral de Edaravone, ya que la formulación disponible en el mercado es de administración parenteral.

### *Sistemas autoemulsificables supersaturados*

Una alternativa que recientemente ha despertado el interés de muchos investigadores son los sistemas supersaturados (SS-SEDDS, por sus siglas en inglés) [130], los cuales están definidos como sistemas capaces de presentar el fármaco al medio intestinal en concentraciones por encima de su solubilidad de equilibrio. Dichos sistemas están fundamentados en la primera ley de Fick y suponen un aumento en el flujo del fármaco a través del epitelio gastrointestinal debido a su elevada concentración en el sitio de absorción [131]. En orden de representar una mejora en la biodisponibilidad, la

elevada concentración del fármaco debe ser mantenida el tiempo suficiente para garantizar una absorción significativa del fármaco, lo que puede ser logrado mediante el uso de inhibidores de la precipitación [120, 132].

Fong *et al.* [131] en una revisión sistemática sobre sistemas supersaturados observaron que los sistemas lipídicos, entre los cuales los SS-SEDDS han sido los más estudiados, muestran una mejora en parámetros relacionados a la biodisponibilidad y a pesar que otros sistemas (nanofármacos, dispersiones sólidas amorfas) mostraron resultados con magnitudes mayores, los SS-SEDDS y en general los sistemas lipídicos, tuvieron una mayor consistencia y una baja heterogeneidad en los resultados de los diferentes estudios realizados, convirtiéndolos en una opción valiosa en el desarrollo de formulaciones de fármacos poco solubles en agua.

En aras de comprender el mecanismo de inhibición de precipitación de algunos excipientes, Raut *et al.* [133] plantearon una metodología usando la espectroscopía Raman para estudiar las interacciones en diferentes SEDDS, que pueden ser responsables de dicho fenómeno. Durante esta investigación, se formularon diferentes SEDDS de indometacina y probucol variando las proporciones de sus excipientes para seleccionar las óptimas para el estudio según sus tamaños de gotas y las pruebas de solubilidad. Acorde a esto, escogieron 2 SEDDS para cada fármaco, con 2 tensioactivos diferentes, labrasol y vitamina E TPGS. Estas formulaciones fueron evaluadas mediante un estudio de solubilidad cinética y espectroscopía Raman. En los SEDDS que contenían Labrasol, ambos fármacos precipitaron, mientras que las formulaciones con TPGS mostraron una inhibición de la precipitación de ambos compuestos, manteniendo así un incremento de hasta 100 veces en el estado de supersaturación por 24 horas. Al analizar los espectros, los investigadores sugirieron que el TPGS fue capaz de inhibir la precipitación debido a la formación de puentes de hidrógeno con ambas sustancias. El uso de esta nueva metodología permite vislumbrar un desarrollo más sistemático de los sistemas autoemulsificables a medida que se logre una mayor comprensión sobre ellos.

### **Mecanismos para aumentar la biodisponibilidad**

Los beneficios mostrados por los SEDDS los han convertido en el centro de atención de numerosas investigaciones a lo largo de los años, para tratar de obtener una mejor comprensión de cómo funcionan estos sistemas para mejorar el desempeño de los principios activos con baja solubilidad acuosa. Aunque aún existe la necesidad de seguir investigando estos sistemas, se ha podido identificar ciertos mecanismos que de manera conjunta permiten mejorar la biodisponibilidad de estos principios activos: solubilización del fármaco, aumento de la permeabilidad gastrointestinal y el fomento del transporte linfático [134].

### *Solubilidad*

La tasa y el grado de absorción de los principios activos poco solubles en agua está controlada y limitada por el proceso de disolución [135]. Uno de los mecanismos por los cuales los SEDDS aumentan la biodisponibilidad de los principios activos se da debido a que estas formulaciones los presentan en un estado disuelto previo a la administración, lo que evita el paso de disolución que generalmente, limita la tasa de absorción de las formas cristalinas debido a las interacciones soluto-soluto [95, 136].

Conjuntamente, los tensioactivos y lípidos complementan la capacidad solvente de los fluidos gastrointestinales endógenos al promover la formación de micelas mezcladas cuyo tamaño reducido proporciona una gran área superficial para la partición del principio activo entre la fase oleosa y los fluidos gastrointestinales, lo que da como resultado una mayor liberación y absorción [13, 137].

La dispersión y la digestión de los SEDDS en el tracto gastrointestinal son pasos críticos puesto que estos cambian el entorno al cual se expone el principio activo. Por lo tanto, la capacidad de la formulación para mantener el principio activo disuelto puede verse reducida ostensiblemente lo que incrementa en gran manera el riesgo de precipitación afectando el desempeño de la formulación [74, 133].

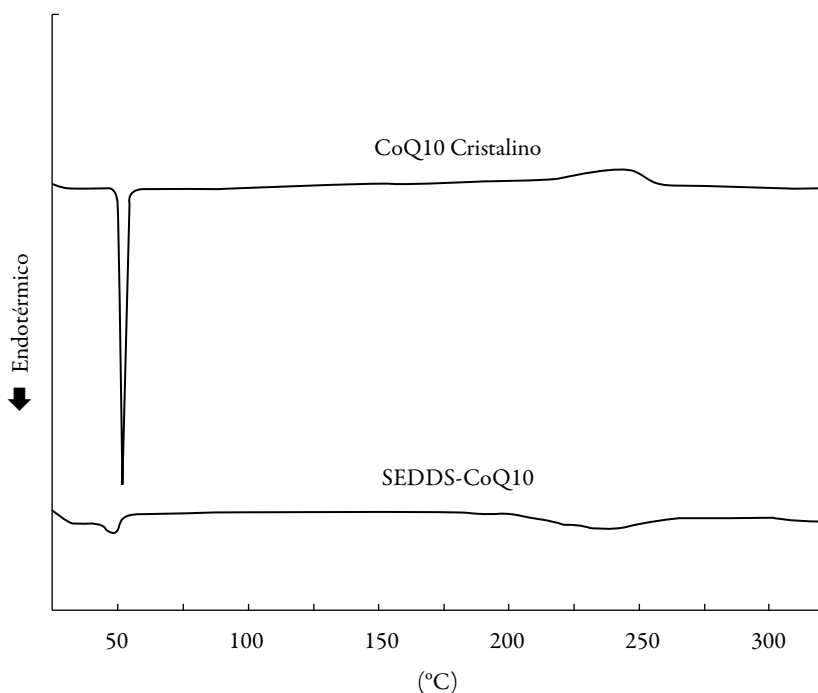
En diferentes investigaciones mediante el uso de diversas técnicas analíticas instrumentales se ha podido confirmar que los SEDDS presentan al principio activo en un estado amorfo [91, 113, 138]. En la figura 7 se puede observar un termograma obtenido a través de una calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) de un SEDDS de coenzima Q10 en comparación con la coenzima Q10 en su estado cristalino. Es evidente que el pico endotérmico característico del estado cristalino del compuesto desaparece por completo en el termograma del sistema, por lo cual se puede confirmar que el principio activo se encuentra completamente disuelto en el SEDDS.

### *Permeabilidad*

Un aspecto importante relacionado a como los SEDDS aumentan la biodisponibilidad de los principios activos hace referencia a la capacidad del sistema de permear las diferentes barreras fisiológicas a las que se expone en el tracto gastrointestinal.

Un gran obstáculo al cual se enfrentan los SEDDS, lo representa el moco hidrogel que recubre la superficie de la mucosa intestinal que actúa como una barrera protectora impidiendo que cualquier agente externo (xenobióticos y patógenos) pueda alcanzar el epitelio de la mucosa [139]. Por lo tanto, los SEDDS deben ser capaces de permear este hidrogel para lograr llevar los principios activos hasta la membrana epitelial y así ser absorbidos y posteriormente transportados hacia la circulación sistémica. Este hidrogel

está compuesto básicamente de glicoproteínas, siendo la mucina su principal componente, que presentan una carga neta negativa por lo cual las partículas con carga negativa y neutras son capaces de moverse con mayor facilidad a través de la capa de moco, mientras que las cargadas positivamente se inmovilizan y no pueden difundir por la capa debido a las interacciones iónicas [140].



**Figura 7.** Termograma de un SEDDS de CoQ10 vs CoQ10 cristalino. (Fuente: adaptado de Onoue *et al.* [91]).

Una de las alternativas para promover el paso de los SEDDS a través del hidrogel es la incorporación de conjugados tiolados al sistema que son capaces de interactuar y romper los enlaces disulfuro del hidrogel permitiendo una rápida difusión de los SEDDS por esta barrera. El tamaño de gota de la dispersión también tiene un papel importante al momento de superar este hidrogel, ya que se ha reportado que un alto porcentaje de sus poros tienen un diámetro alrededor de 200 nm, por lo tanto, entre menor sea el tamaño de la gota luego de la dispersión del SEDDS más fácil será su paso por el hidrogel [141].

En lo que concierne a la permeabilidad de la membrana epitelial, en la sección *Tensio-activos* se indica que estos son los encargados de promover el paso del principio activo a través de la membrana mediante las alteraciones provocadas en la bicapa lipídica.

Así mismo, otro obstáculo para la absorción de los principios activos y de gran impacto para su biodisponibilidad lo comprenden los mecanismos de eflujo mediados por la glicoproteína P (P-gp, por sus siglas en inglés) [51, 142]. La glicoproteína P es una proteína que pertenece al grupo de transportadores de membrana dependientes de ATP. Se expresa constitutivamente en una variedad de tejidos donde funciona como moduladora de la salida de una amplia variedad de sustratos a través de la membrana celular [97]. En la membrana del epitelio intestinal la P-gp es capaz de reconocer como sustrato a muchos principios activos (por ejemplo, Paclitaxel [58], Edoxona [129], Atazanavir [62], Darunavir [51], Emodina [142], etc.) lo que da como resultado su salida de regreso hacia el lumen intestinal, reduciendo significativamente su biodisponibilidad.

En consecuencia, la reducción de la actividad moduladora de la P-gp en la membrana intestinal puede considerarse una estrategia eficaz para mejorar la biodisponibilidad de tales principios activos [80]. Algunas investigaciones han logrado establecer que algunos tensioactivos, como Labrasol, Cremophor EL [143], CriticalSorb [144] y el Tween 80 [22], entre otros, son capaces de interactuar con la P-gp inhibiendo su actividad, lo que permite una mayor absorción del principio activo.

De la misma forma, algunos principios activos han mostrado actividad inhibidora de la P-gp por lo cual son incorporados en los SEDDS para aumentar la biodisponibilidad de la formulación [58, 70]. Elacridar se desarrolló inicialmente como un agente para restablecer la sensibilidad de las células tumorales a los agentes quimioterapéuticos, como la doxorubicina. Sin embargo, ha mostrado ser un potente inhibidor de la P-gp por lo cual ha sido utilizado para mejorar la biodisponibilidad oral de aquellos principios activos que son reconocidos como sustratos por la P-gp [34]. Así mismo, la piperina ha mostrado una gran actividad inhibitoria sobre la P-gp que se expresa abundantemente en las células cancerígenas y es causante de generar la resistencia a múltiples agentes anticancerígenos que impacta los resultados terapéuticos [110].

### *Transporte linfático*

El sistema linfático es una red elaborada de vasos especializados distribuidos por las regiones vasculares del cuerpo. La función principal de los vasos linfáticos es devolver el fluido extracelular (linfa) a la circulación sistémica, manteniendo así el equilibrio hídrico del cuerpo. El tracto gastrointestinal se encuentra rodeado de una gran cantidad de vasos tanto sanguíneos como linfáticos. Por lo tanto, la mayoría de los principios activos que son administrados por vía oral pueden obtener acceso a la circulación sistémica ya sea por absorción directa en la sangre portal o a través del sistema linfático [15, 145].

El sistema linfático intestinal es una ruta fisiológica para la absorción de compuestos altamente lipofílicos [122]. La naturaleza lipídica de los excipientes que constituyen los SEDDS estimula la secreción de lipoproteínas, como los quilomicrones, capaces de incorporar en su interior a los compuestos lipofílicos. Los quilomicrones por su naturaleza lipofílica pueden permear con mayor facilidad a través de los vasos linfáticos, los cuales transportan los principios activos hacia la circulación sistémica logrando así, evitar el metabolismo hepático lo que se ve reflejado en una mayor biodisponibilidad [87].

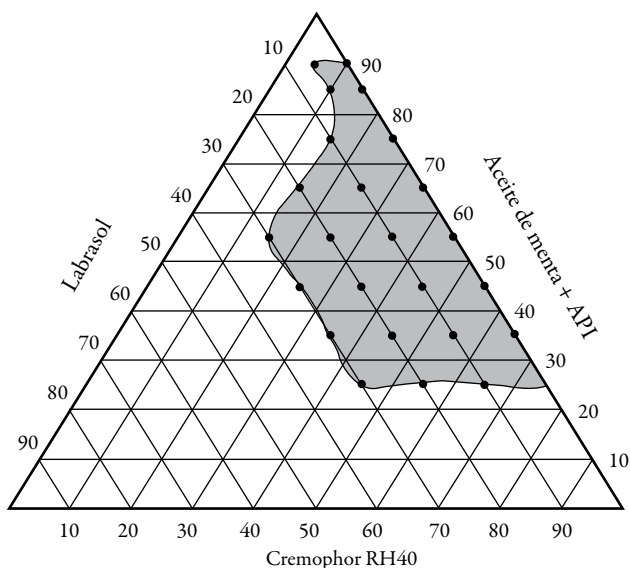
Se ha estimado que los principios activos con un valor de  $\log P > 4,5$  y una solubilidad en triglicéridos  $> 50$  mg/g son más propensos a un significativo transporte linfático intestinal. Mediante la modificación molecular de los principios activos se puede alterar sus propiedades fisicoquímicas con la finalidad de aumentar su lipofilidad y ser incorporados en SEDDS para mejorar su biodisponibilidad mediante la estimulación del transporte linfático para su absorción [87]. El uso de contraiones lipofílicos (emparejamiento iónico) [62, 146] y la esterificación de los principios activos (profármacos) [147, 148] permiten aumentar su solubilidad en la fase oleosa de los SEDDS con el objetivo de promover su absorción sistémica. En particular, el emparejamiento iónico es una alternativa muy atractiva para la administración de péptidos orales debido al extenso metabolismo de primer paso hepático al que son sometidos al ser administrados por la vía oral [149, 150].

## Caracterización de los SEDDS

### *Diagrama de fase ternario*

La construcción de los diagramas de fase ayuda en la selección de las concentraciones óptimas de fase oleosa, tensioactivos y demás excipientes en las formulaciones para producir dispersiones estables, mediante la determinación de las proporciones de los excipientes que permitan la obtención de la máxima región de autoemulsificación posible [110, 121]. Se construyen en base a la tendencia para formar la dispersión, turbidez, separación de fase, coalescencia de las gotas y precipitación del fármaco [113].

La elaboración de los diagramas se realiza mediante la titulación de diferentes mezclas homogéneas de los componentes de la formulación con agua a temperatura ambiente. Este método consiste en fijar las concentraciones de los componentes mientras se varía la concentración de un parámetro a la vez y se agrega gradualmente la fase acuosa para juzgar la formación de la dispersión a partir de la transparencia de la formulación [120].



**Figura 8.** Ejemplo de un diagrama de fase ternario. (Fuente: adaptado de AboulFotouh *et al.* [97]).

En la figura 8 se presenta un diagrama de fase obtenido en una investigación relacionada a la formulación de un SEDDS de Candesartan realizada por AboulFotouh *et al.* [97] La zona gris corresponde a la región de autoemulsificación obtenida luego de someter a diferentes mezclas de los excipientes a una dilución con un medio acuoso que en este caso fue agua destilada. Entre mayor sea esta región de autoemulsificación permitirá una mayor flexibilidad al momento de escoger las concentraciones óptimas de cada excipiente para tener la formulación con las mejores características.

### *Tamaño de gota y potencial zeta*

La medición del tamaño de gota y potencial zeta juega un papel importante en el desempeño de los SEDDS puesto que determinan la estabilidad física de la dispersión e inciden en el grado de liberación y absorción del principio activo [90,99]. Cuanto menor sea el tamaño de gota, mayor será el área superficial para la absorción del fármaco [138].

Generalmente, la medición de la distribución de tamaños de gota se realiza mediante la espectroscopía de correlación de fotones (PCS, por sus siglas en inglés) también conocida como dispersión de luz dinámica (DLS, por sus siglas en inglés) que es un método óptico no invasivo basado en el fenómeno de dispersión de luz dinámica. Este método determina el tamaño de las partículas a través del análisis de las fluctuaciones en la dispersión de la luz láser debido al movimiento browniano de las partículas [126, 151]. Otra técnica



utilizada en la medición de los tamaños de gota es la difracción láser que también se fundamenta en la dispersión de la luz [135]. Con la medición de la distribución de los tamaños de gota se puede determinar el índice de polidispersidad que indica la uniformidad en la distribución de los tamaños [137].

Por su parte, el potencial zeta es un parámetro que indica el grado de repulsión electrostática entre partículas en la dispersión debido a sus cargas superficiales [152]. Los valores altos de potencial zeta le otorgan la estabilidad a la dispersión dado que las altas fuerzas de repulsión evitan la coalescencia que conllevaría a una separación de fases [98]. La presencia de ácidos grasos libres en los SEDDS le confieren una carga neta negativa en la superficie de las gotas de la dispersión y en algunas investigaciones se ha estipulado que valores alrededor de -30 mV son los adecuados para considerar estable la dispersión [63, 78].

### *Robustez a la dilución*

La robustez a la dilución evalúa la estabilidad de la dispersión sometiéndola al efecto de diversas diluciones que asemejan las condiciones gastrointestinales *in vivo* [113]. Para esto, la formulación es diluida 10, 100, 1000 veces en distintos medios (buffer de fosfato de pH 6,8; pH 1,2 y agua destilada) con el objetivo de examinar algún cambio físico como coalescencia, precipitación o separación de fases [77].

### *Punto de nube*

La determinación de este parámetro es un factor importante en la formulación de SEDDS, ya que a mayores temperaturas, en el punto de nube se presenta una separación de fases irreversible debido a la deshidratación de los excipientes, lo que afectaría la absorción del principio activo [77, 97]. Por lo tanto, es recomendable que el punto de nube para los SEDDS esté por encima de la temperatura corporal [107, 113]. Para la determinación del punto de nube se diluye una cantidad de la formulación en agua destilada, generalmente, en una proporción 1:100 y se introduce en un baño de agua donde se somete a un incremento gradual de la temperatura [97, 129, 151].

### *Morfología e interacciones*

Mediante diversas técnicas analíticas instrumentales es posible obtener una caracterización más detallada del sistema a través de la observación de la morfología de las partículas, así como identificar las posibles interacciones entre los componentes de la formulación.

Entre las técnicas más utilizadas para observar la morfología de las partículas de los SEDDS se encuentran la microscopía electrónica de barrido (SEM, por sus siglas en

inglés) y la microscopía de transmisión de electrones (TEM, por sus siglas en inglés). Estas técnicas se basan en el mismo principio del microscopio de luz, pero difieren en que emiten un haz de electrones en lugar de un haz de luz [126]. Estas técnicas permiten examinar la homogeneidad de las partículas del sistema tanto en su forma como en su tamaño, siendo así una herramienta para confirmar las mediciones obtenidas a través de PCS.

Por otro lado, la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR, por sus siglas en inglés) son de las técnicas más comunes para la identificación de posibles interacciones entre los diferentes excipientes de la formulación de SEDDS, mediante el análisis del comportamiento endotérmico y las diferentes interacciones entre los grupos funcionales de los componentes del sistema [151].

### Formas farmacéuticas

Muchos de los excipientes usados en la formulación de SEDDS son líquidos o semisólidos a temperatura ambiente, por lo tanto, la producción de formas farmacéuticas generalmente consiste en el llenado de cápsulas de gelatina dura o blanda con la formulación líquida [72]. Sin embargo, estas formulaciones líquidas presentan algunas limitaciones que han motivado al desarrollo de formulaciones sólidas como *pellets* y tabletas [30].

### Cápsulas

Las formulaciones lipídicas en general suelen ser incorporadas en estado líquido en cápsulas de gelatina dura o blanda para ser administradas por vía oral. La mayoría de los medicamentos orales basados en formulaciones lipídicas comercializados en Estados Unidos corresponden a productos en cápsulas de gelatina blanda debido a las ventajas que poseen, en comparación con las cápsulas de gelatina dura, por ejemplo: mejor dispersabilidad y una liberación más rápida del contenido líquido con lo que se puede lograr una mayor biodisponibilidad del principio activo [56].

Una de las grandes dificultades para las formulaciones en cápsulas de gelatina dura es el mantenimiento de la estabilidad tanto física como química, debido a las posibles interacciones entre el contenido y los componentes de la cubierta que pueden fomentar la oxidación de los componentes lipídicos de la formulación conduciendo a una pérdida de la solubilidad del principio activo que produce la precipitación de este [56].

De otro lado, las propiedades reológicas de las formulaciones son importantes para llenar las cápsulas adecuadamente. Por lo tanto, la viscosidad de la formulación debe permitir la incorporación del medio acuoso para que pueda ocurrir la dispersión. El llenado de formulaciones de baja viscosidad en cápsulas duras puede provocar la pérdida

de masa de relleno debido a las salpicaduras alrededor de la boquilla de dosificación de la máquina, lo que puede llevar a fugas o una variabilidad en el peso de las unidades [153].

### *Pellets*

Los *pellets* ofrecen algunas ventajas con respecto a otras formas de dosificación sólidas como lo son: flexibilidad en diseño y desarrollo de la forma sólida, reducción de la variabilidad intra e inter-sujeto en los perfiles de disolución y de plasma, lo que aumenta la seguridad y la eficacia del principio activo [66].

Una técnica común para la fabricación de *pellets* es la extrusión/esferonización ya que es de fácil escalado, y permite una buena esfericidad del producto, brinda una distribución de tamaño uniforme junto con buenas propiedades de flujo y baja friabilidad [154, 155]. La composición de los *pellets* afecta sus propiedades, por ejemplo, la resistencia al aplastamiento y su desintegración. El uso de un adsorbente les otorga una mayor dureza a los *pellets*, pero en ese caso es recomendable la utilización de un desintegrante para facilitar la liberación del fármaco. Wang *et al.* [135] desarrollaron un *pellet* autoemulsificable de nitrendipino y evaluaron sus parámetros farmacocinéticos comparándolos con unas tabletas convencionales reflejando un aumento considerable del desempeño en comparación con las tabletas pero sin mostrar diferencias significativas respecto a la forma líquida del SEDDS.

### *Tabletas*

Las tabletas son aparentemente una alternativa mejor que las cápsulas de gelatina blanda y dura para administrar SEDDS como formas de dosificación sólidas. Ya que tienen una mejor aceptación del paciente y un proceso de fabricación más económico que las cápsulas de gelatina blanda, además, pueden ser más estables física y químicamente. Una tableta también puede tener una carga de principio activo más alta que una cápsula de gelatina dura, porque normalmente se puede comprimir de 2 a 3 veces más polvo en tabletas que lo que se puede llenar en una cápsula de gelatina dura [30].

A pesar de las ventajas obvias de las tabletas, hay muy pocos estudios informados sobre el desarrollo de formulaciones de comprimidos para SEDDS. Una de las principales razones de esta situación podría ser la dificultad de encontrar el *carrier* adecuado que pueda transportar una carga de lípidos adecuada y al mismo tiempo exhibir buenas propiedades de flujo de polvo y capacidad de carga [30].

### **Formulaciones en investigación**

Como se ha establecido previamente, los SEDDS son una alternativa de formulación sobre la cual se han centrado muchas investigaciones en los últimos años. En la tabla 9

Tabla 9. Ejemplos de formulaciones de SEDDS en investigación.

Principio activo	Fase oleosa	Tensioactivos	Cosolvente	Otro	Tamaño (nm)	Z (mV)	AUC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{\text{max}}$ (h)	Ref.
Telmisartan	Peccol	Labrasol	Transcutol HP	TEA*	159,8	-59,1	15,44 (14,01)	5,55 (23,47)	0,33	[118]
Darunavir	Capmul MCM	Tween 80	Transcutol P	Neusilin US2	144	-8,6	32,28 (2,85)	3,7 (2,35)	1	[113]
Ceftriaxona	Capryol 90	Kolliphor EL	Kolliphor PS20	Quenodesoxicolato de Sodio	10,52	-	60 (1,27)	31 (1,19)	0,23	[156]
Luteína	Phosal 53 MCT	Tween 80	Capryol PGMC	Tocoferol	1670	-24,5	1,607 (4,73)	0,277 (11,76)	1,5	[157]
Ciclosporina A	Miglyol 810n	Cremophor EL	Transcutol P	Eritululosa	-	-	1592	13,81	8	[158]

\*TEA: Trietanolamina

se muestran algunos ejemplos de formulaciones de SEDDS que han sido objeto de estudio para evaluar su habilidad de aumentar la biodisponibilidad de diferentes principios activos.

En relación con los parámetros farmacocinéticos se muestra en paréntesis el aumento en unidades de cada valor en comparación con los valores obtenidos con un producto de referencia para cada principio activo. En general, se pudo observar que el aumento en los valores de  $C_{\max}$  fue de 6,358 veces en promedio, mientras que los valores de  $AUC$  aumentaron en promedio 9,21 veces respecto al producto de referencia, con lo cual se puede mostrar el gran potencial que tienen los SEDDS como una gran alternativa para la formulación de principios activos con una baja o variable biodisponibilidad oral.

Sin embargo, las estrategias de desarrollo de los SEDDS son, principalmente, empíricas, y demandan mucho tiempo y dinero. Además, factores como la falta de correlaciones *in vivo-in vitro*, buenas pruebas *in vitro* predictivas y el hecho que solo muy pocas combinaciones específicas de excipientes resultan en sistemas efectivos restringen el potencial de los SEDDS, lo que explicaría el porqué, a pesar que muchas investigaciones han sido desarrolladas en este ámbito, pocos productos han sido capaces de ser comercializados exitosamente [83, 111], referentes de estos productos desarrollados con éxito son Sandimmune Neoral™ (así como otros ejemplos que se presentan en la tabla 10). Se destacan los fármacos antirretrovirales como grupo farmacológico recurrente en estos desarrollos y la cápsula blanda de gelatina, como forma farmacéutica de elección [9, 32, 119, 121].

**Tabla 10.** Productos comercializados en sistemas *SEDDS*.

Nombre comercial	Fármaco	Forma farmacéutica	Compañía fabricante	Indicación terapéutica	Ref.
Sandimmune Neoral®	Ciclosporina	Cápsula blanda	Novartis	Inmunosupresor	[32, 119, 121]
Norvir®	Ritonavir	Cápsula blanda	Abbott	Antirretroviral	[32, 119, 121]
Fortovase®	Saquinavir	Cápsula blanda	Hoffman-La Roche	Antirretroviral	[32, 119, 121]
Agenerase®	Amprenavir	Cápsula blanda	GSK	Antirretroviral	[32, 121]
Kaletra®	Lopinavir/ Ritonavir	Cápsula blanda	Abbott	Antirretroviral	[9, 32]
Navelbine®	Vinorelbina	Cápsula blanda	Pierre Fabre	Antineoplásico	[32]
Aptivus®	Tipranavir	Cápsula blanda	Boehringer Ingelheim	Antineoplásico	[32]

## CONCLUSIONES

En la presente revisión fueron revisadas y analizadas sistemáticamente las investigaciones publicadas en los últimos años relacionada con los SEDDS para describir el estado de conocimiento y avance tecnológico concerniente al desarrollo de estos sistemas, como una alternativa para la formulación de fármacos pocos solubles en agua, destacando sus ventajas y desventajas. Un total de 359 artículos fueron obtenidos de los cuales 154 fueron seleccionados para su revisión de acuerdo con los criterios de selección (idioma, ventana de observación, factor de impacto e índice H) previamente establecidos, así se seleccionaron 42 artículos de revisión y 112 artículos originales.

A pesar de las numerosas investigaciones realizadas durante los últimos años que muestran el potencial de los SEDDS para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos poco solubles en agua, escasas formulaciones han logrado ser desarrolladas y comercializadas de manera exitosa. Finalmente, debido a algunas limitaciones relacionadas con el empirismo en las estrategias de desarrollo, que implican una alta demanda de tiempo y dinero, se ha tratado de lograr un desarrollo más racional de los SEDDS mediante la aplicación de nuevos enfoques como calidad por diseño (QbD, por sus siglas en inglés) y metodologías como la de superficie de respuesta (RSM, por sus siglas en inglés) que permiten un uso eficiente de los recursos para optimizar el desarrollo de medicamentos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores manifiestan su agradecimiento a la Universidad del Atlántico y la Universidad Nacional de Colombia por el acceso brindado a través de sus bibliotecas digitales para la obtención del material bibliográfico para la presente revisión.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. C. Leichner, C. Menzel, F. Laffleur, A. Bernkop-Schnürch, Development and *in vitro* characterization of a papain loaded mucolytic self-emulsifying drug delivery system (SEDDS), *Int. J. Pharm.*, **530**, 346 (2017).

2. H. Tønberg, R. Holm, H. Mu, J.B. Boll, J. Jacobsen, A. Müllertz, Effect of bile on the oral absorption of halofantrine in polyethylene glycol 400 and polysorbate 80 formulations dosed to bile duct cannulated rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **63**, 817 (2011).
3. V. Nekkanti, J. Rueda, Z. Wang, G.V. Betageri, Comparative evaluation of proliosomes and self micro-emulsifying drug delivery system for improved oral bioavailability of nisoldipine, *Int. J. Pharm.*, **505**, 79 (2016).
4. F. Carrière, Impact of gastrointestinal lipolysis on oral lipid-based formulations and bioavailability of lipophilic drugs, *Biochimie*, **125**, 297 (2016).
5. A. Singh, Z.A. Worku, G. Van den Mooter, Oral formulation strategies to improve solubility of poorly water-soluble drugs, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **8**, 1361 (2011).
6. Y. Kawabata, K. Wada, M. Nakatani, S. Yamada, S. Onoue, Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications, *Int J Pharm.*, **420**, 1 (2011).
7. D. Douroumis, A. Fahr, *Drug Delivery Strategies for Poorly Water-Soluble Drugs*, Wiley, New York, 2013, p. 403.
8. B. Tang, G. Cheng, J.C. Gu, C.H. Xu, Development of solid self-emulsifying drug delivery systems: preparation techniques and dosage forms, *Drug Discov. Today*, **13**, 606 (2008).
9. P. van Hoogevest, X. Liu, A. Fahr, Drug delivery strategies for poorly water-soluble drugs: the industrial perspective, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **8**, 1481 (2011).
10. N. Borkar, R. Holm, M. Yang, A. Müllertz, H. Mu, *In vivo* evaluation of lipid-based formulations for oral delivery of apomorphine and its diester prodrugs, *Int. J. Pharm.*, **513**, 211 (2016).
11. O. Chambin, T. Karbowski, L. Djebili, V. Jannin, D. Champion, Y. Pourcelot, P. Cayot, Influence of drug polarity upon the solid-state structure and release properties of self-emulsifying drug delivery systems in relation with water affinity, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, **71**, 73 (2009).
12. A.V. Shah, A.T. Serajuddin, Development of solid self-Emulsifying drug delivery system (SEDDS) I: Use of poloxamer 188 as both solidifying and emulsifying agent for lipids, *Pharm. Res.*, **29**, 2817 (2012).

13. H. D. Williams, P. Sassene, K. Kleberg, J.C Bakala-N’Goma, M. Calderone, V. Jannin, A. Igonin, A. Partheil, D. Marchaud, E. Jule, J. Vertommen, M. Maio, R. Blundell, H. Benameur, F. Carriere, A. Müllertz, C. Porter, C. Pouton, Toward the establishment of standardized *in vitro* tests for lipid-based formulations, Part 1: Method parameterization and comparison of *in vitro* digestion profiles across a range of representative formulations, *J. Pharm. Sci.*, **101**, 3360 (2012).
14. P. van Hoogevest, An update on the use of oral phospholipid excipients, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **108**, 1 (2017).
15. C. X. He, Z. G. He, J.G. Gao, Microemulsions as drug delivery systems to improve the solubility and the bioavailability of poorly water-soluble drugs, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **7**, 445 (2010).
16. K. Kawakami, Current status of amorphous formulation and other special dosage forms as formulations for early clinical phases, *J. Pharm. Sci.*, **98**, 2875 (2009).
17. G. Wang, J. Wang, W. Wu, S.S Tony, H. Zhao, J. Wang, Advances in lipid-based drug delivery: enhancing efficiency for hydrophobic drugs, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **12**, 1475 (2015).
18. D. Shukla, S. Chakraborty, S. Singh, B. Mishra, Lipid-based oral multiparticulate formulations advantages, technological advances and industrial applications, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **8**, 207 (2011).
19. A. Müllertz, A. Ogbonna, S. Ren, T. Rades, New perspectives on lipid and surfactant based drug delivery systems for oral delivery of poorly soluble drugs, *J. Pharm. Pharmacol.*, **62**, 1622 (2010).
20. S. Dokania, A.K. Joshi, Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS)-challenges and road ahead, *Drug Deliv.*, **22**, 675 (2015).
21. W. H. Tang, M.C. Guan, Z. Xu, J. Sun, Pharmacological and pharmacokinetic studies with vitamin D-loaded nanoemulsions in asthma model, *Inflammation*, **37**, 723 (2014).
22. S. Alqahtani, A. Alayoubi, S. Nazzal, P.W. Sylvester, A. Kaddoumi, Nonlinear absorption kinetics of self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) containing tocotrienols as lipophilic molecules: *in vivo* and *in vitro* studies, *AAPS J.*, **15**, 684 (2013).
23. C.W. Pouton, Lipid formulations for oral administration of drugs: Non-emulsifying, self-emulsifying and “self-microemulsifying” drug delivery systems, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **11**, 93 (2000).



24. S. Chakraborty, D. Shukla, B. Mishra, S. Singh, Lipid. An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **73**, 1 (2009).
25. O.A. Ahmed, S.M. Badr-Eldin, M.K. Tawfik, T.A. Ahmed, K.M. El-Say, J. M. Badr, Design and optimization of self-nanoemulsifying delivery system to enhance quercetin hepatoprotective activity in paracetamol-induced hepatotoxicity, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 602 (2014).
26. R. Ghadi, N. Dand, BCS class IV drugs: Highly notorious candidates for formulation development, *J. Control Release*, **248**, 71 (2017).
27. S. Kotta, A.W. Khan, K. Pramod, S.H. Ansari, R.K. Sharma, J. Ali, Exploring oral nanoemulsions for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **9**, 585, (2012).
28. S. Rao, C.A. Prestidge, Polymer-lipid hybrid systems: merging the benefits of polymeric and lipid-based nanocarriers to improve oral drug delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **13**, 691 (2016).
29. S.K. Yadava, J.B. Naik, J.S. Patil, V.J. Mokale, R. Singh, Enhanced solubility and bioavailability of lovastatin using stabilized form of self-emulsifying drug delivery system, *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, **481**, 63 (2015).
30. S.G. Gumaste, D.M. Dalrymple, A.T. Serajuddin, Development of solid SEDDS, V: Compaction and drug release properties of tablets prepared by adsorbing lipid-based formulations onto neusilin® US2, *Pharm. Res.*, **30**, 3186 (2013).
31. F. Buyukozturk, S. Di Maio, D.E. Budil, R.L. Carrier, Effect of ingested lipids on drug dissolution and release with concurrent digestion: A modeling approach, *Pharm. Res.*, **30**, 3131 (2013).
32. O.M. Feeney, M.F. Crum, C.L. McEvoy, N.L. Trevaskis, H.D. Williams, C.W. Pouton, W. Charman, C. Bergström, C. Porter, 50 years of oral lipid-based formulations: Provenance, progress and future perspectives, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **101**, 167 (2016).
33. G.H. Shin, J.T. Kim, H.J. Park, Recent developments in nanoformulations of lipophilic functional foods, *Trends Food Sci. Technol.*, **46**, 1 (2015).
34. R. Sane, R.K. Mittapalli, W.F. Elmquist, Development and evaluation of a novel microemulsion formulation of elacridar to improve its bioavailability, *J. Pharm. Sci.*, **102**, 1343 (2013).

35. D.G. Fatouros, A. Müllertz, *In vitro* lipid digestion models in design of drug delivery systems for enhancing oral bioavailability, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **4**, 65 (2008).
36. P. Li, H.M. Nielsen, A. Müllertz, Oral delivery of peptides and proteins using lipid-based drug delivery systems, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **9**, 1289 (2012).
37. Z. Niu, I. Conejos-Sánchez, B.T. Griffin, C.M. O'Driscoll, M. J. Alonso, Lipid-based nanocarriers for oral peptide delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **106**, 337 (2016).
38. K. Mohsin, M.A. Long, C.W. Pouton, Design of lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs: Precipitation of drug after dispersion of formulations in aqueous solution, *J. Pharm. Sci.*, **98**, 3582 (2009).
39. C.W. Pouton, C.J.H. Porter, Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: Materials, methods and strategies, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 625 (2008).
40. T. Vasconcelos, S. Marques, B. Sarmiento, Measuring the emulsification dynamics and stability of self-emulsifying drug delivery systems, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **123**, 8 (2018).
41. W. Suchaoin, A. Bernkop-Schnürch, Nanocarriers protecting toward an intestinal pre-uptake metabolism, *Nanomedicine*, **12**, 255 (2017).
42. C. Menzel, A. Bernkop-Schnürch, Enzyme decorated drug carriers: Targeted swords to cleave and overcome the mucus barrier, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **124**, 164 (2017).
43. C.H. Porter, C.W. Pouton, J.F. Cuine, W.N. Charman, Enhancing intestinal drug solubilisation using lipid-based delivery systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 673 (2008).
44. M.U. Anby, T.H. Nguyen, Y.Y. Yeap, O.M. Feeney, H.D. Williams, H. Benameur, C.W. Pouton, C.H. Porter, An *in vitro* digestion test that reflects rat intestinal conditions to probe the importance of formulation digestion vs first pass metabolism in danazol bioavailability from lipid based formulations, *Mol. Pharm.*, **11**, 4069 (2014).
45. Y. Sahbaz, T.H. Nguyen, L. Ford, C.L. McEvoy, H.D. Williams, P.J. Scammells, C.H. Porter, Ionic liquid forms of weakly acidic drugs in oral lipid formulations: Preparation, characterization, *in vitro* digestion, and *in vivo* absorption studies, *Mol. Pharm.*, **14**, 3669 (2017).

46. A.W. Khan, S. Kotta, S.H. Ansari, R.K. Sharma, J. Ali, Potentials and challenges in self-nanoemulsifying drug delivery systems, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **9**, 1305 (2012).
47. R. Devraj, H.D. Williams, D.B. Warren, C.H. Porter, C.W. Pouton, Choice of nonionic surfactant used to formulate type iiiia self-emulsifying drug delivery systems and the physicochemical properties of the drug have a pronounced influence on the degree of drug supersaturation that develops during *in vitro* digestion, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 1050 (2014).
48. C. Gu, C. Hu, C. Ma, Q. Fang, T. Xing, Q. Xia, Development and characterization of solid lipid microparticles containing vitamin C for topical and cosmetic use, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **118**, 1093 (2016).
49. B.J. Gurley, Emerging technologies for improving phytochemical bioavailability: Benefits and risks, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **89**, 915 (2011).
50. A. Amri, S. Le Clanche, P. Théron, D. Bonnefont-Rousselot, D. Borderie, R. Lai-Kuen, J.C. Chaumeil, S. Sfar, C. Charrueau, Resveratrol self-emulsifying system increases the uptake by endothelial cells and improves protection against oxidative stress-mediated death, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **86**, 418 (2014).
51. B. Garg, S. Beg, R. Kaur, R. Kumar, O.P. Katare, B. Singh, Long-chain triglycerides-based self-nanoemulsifying oily formulations (SNEOFs) of darunavir with improved lymphatic targeting potential, *J. Drug Target.*, **26**, 252 (2018).
52. O. Zupančič, G. Leonaviciute, H.T. Lam, A. Partenhauser, S. Podričnik, A. Bernkop-Schnürch, Development and *in vitro* evaluation of an oral SEDDS for desmopressin, *Drug Deliv.*, **23**, 2074 (2016).
53. R. Tiwari, K. Pathak, Statins therapy: A review on conventional and novel formulation approaches, *J. Pharm. Pharmacol.*, **63**, 983 (2011).
54. S. G. Gumaste, A.T. Serajuddin, Development of solid SEDDS, VII: Effect of pore size of silica on drug release from adsorbed self-emulsifying lipid-based formulations, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **110**, 134 (2017).
55. C. Ye, H. Chi, A review of recent progress in drug and protein encapsulation: Approaches, applications and challenges, *Mater. Sci. Eng. C, Mater. Biol. Appl.*, **83**, 233 (2018).
56. S.A. Rodríguez, F. Qiu, M. Mulcey, K. Weigandt, T. Tamblyn, Monitoring the chemical and physical stability for tromethamine excipient in a lipid based formulation by HPLC coupled with ELSD, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **115**, 245 (2015).

57. A. Arya, H. Ahmad, S. Tulsankar, S. Agrawal, N. Mittapelly, R. Boda, R. Bhatta, K. Miltra, A. Dwivedi, Bioflavonoid hesperetin overcome bicalutamide induced toxicity by co-delivery in novel SNEDDS formulations: Optimization, in vivo evaluation and uptake mechanism, *Mater. Sci. Eng. C, Mater. Biol. Appl.*, **71**, 954 (2017).
58. H. Li, M. Huo, J. Zhou, Y. Dai, Y. Deng, X. Shi, J. Masoud, Enhanced oral absorption of paclitaxel in N-deoxycholic acid-N, O-hydroxyethyl chitosan micellar system, *J. Pharm. Sci.*, **99**, 4543 (2010).
59. M. Ogino, K. Yakushiji, H. Suzuki, K. Shiokawa, H. Kikuchi, Y. Seto, H. Sato, S. Onoue, Enhanced pharmacokinetic behavior and hepatoprotective function of ginger extract-loaded supersaturable self-emulsifying drug delivery systems, *J. Funct. Foods*, **40**, 156 (2018).
60. S.P. Benson, J. Pleiss, Molecular dynamics simulations of self-emulsifying drug-delivery systems (SEDDS): Influence of excipients on droplet nanostructure and drug localization, *Langmuir*, **30**, 8471 (2014).
61. D.J. McClements, L. Zou, R. Zhang, L. Salvia-Trujillo, T. Kumosani, H. Xiao, Enhancing nutraceutical performance using excipient foods: Designing food structures and compositions to increase bioavailability, *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, **14**, 824 (2015).
62. M. Morgen, A. Saxena, X.Q. Chen, W. Miller, R. Nkansah, A. Goodwin, J. Cape, R. Haskell, C. Su, O. Gudmundsson, M. Hageman, A. Kumar, G. Singh, A. Rao, V. Holenarsipur, Lipophilic salts of poorly soluble compounds to enable high-dose lipidic SEDDS formulations in drug discovery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **117**, 212 (2017).
63. P.A Spósito, A.L. Mazzeti Silva, C. de Oliveira, J.A. Urbina, G. Pound-Lana, M.T. Bahia, V. Furtado, Ravuconazole self-emulsifying delivery system: *in vitro* activity against *Trypanosoma cruzi* amastigotes and in vivo toxicity, *Int. J. Nano-medicine*, **12**, 3785 (2017).
64. A. Christiansen, T. Backensfeld, W. Weitschies, Effects of non-ionic surfactants on *in vitro* triglyceride digestion and their susceptibility to digestion by pancreatic enzymes, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **41**, 376 (2010).
65. S.G. Yang, Biowaiver extension potential and IVIVC for BCS class II drugs by formulation design: Case study for cyclosporine self-microemulsifying formulation, *Arch. Pharm. Res.*, **33**, 1835 (2010).

66. I. Nikolakakis, S. Malamataris, Self-emulsifying pellets: Relations between kinetic parameters of drug release and emulsion reconstitution. Influence of formulation variables, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 1453 (2014).
67. E. Içten, H.S. Purohit, C. Wallace, A. Giridhar, L.S. Taylor, Z.K. Nagy, G. Reklaitis, Dropwise additive manufacturing of pharmaceutical products for amorphous and self emulsifying drug delivery systems, *Int. J. Pharm.*, **524**, 424 (2017).
68. R.B. Chavan, S.R. Modi, A.K. Bansal, Role of solid carriers in pharmaceutical performance of solid supersaturable SEDDS of celecoxib, *Int. J. Pharm.*, **495**, 374 (2015).
69. P. Balakrishnan, B.J. Lee, D.H. Oh, J.O. Kim, M.J. Hong, J.P. Jee, J.A. Kim, B.K. Yoo, J.S. Woo, C.S. Yong, H.G. Choi, Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS), *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **72**, 539 (2009).
70. P.S. Sandhu, S. Beg, F. Mehta, B. Singh, P. Trivedi, Novel dietary lipid-based self-nanoemulsifying drug delivery systems of paclitaxel with p-gp inhibitor: implications on cytotoxicity and biopharmaceutical performance, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **12**, 1809 (2015).
71. H. Devalapally, S. Silchenko, F. Zhou, J. McDade, G. Goloverda, A. Owen, I. Hidalgo, Evaluation of a nanoemulsion formulation strategy for oral bioavailability enhancement of danazol in rats and dogs, *J. Pharm. Sci.*, **102**, 3808 (2013).
72. M. Van Speybroeck, H.D. Williams, T.H. Nguyen, M.U. Anby, C.J.H. Porter, P. Augustijns, Incomplete desorption of liquid excipients reduces the *in vitro* and *in vivo* performance of self-emulsifying drug delivery systems solidified by adsorption onto an inorganic mesoporous carrier, *Mol. Pharm.*, **9**, 2750 (2012).
73. B. Singh, R. Singh, S. Bandyopadhyay, R. Kapil, B. Garg, Optimized nanoemulsifying systems with enhanced bioavailability of carvedilol, *Colloids Surfaces B, Biointerfaces*, **101**, 465 (2013).
74. C. Stillhart, D. Dürr, M. Kuentz, Toward an improved understanding of the precipitation behavior of weakly basic drugs from oral lipid-based formulations, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 1194 (2014).
75. H. Tønsgberg, R. Holm, J. Bisgaard, J. Jacobsen, A. Müllertz, Effects of polysorbate 80 on the in-vitro precipitation and oral bioavailability of halofantrine from polyethylene glycol 400 formulations in rats, *J. Pharm. Pharmacol.*, **62**, 63 (2010).

76. A.A. Kale, V.B. Patravale, Design and evaluation of self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of nimodipine, *AAPS PharmSciTech*, **9**, 191 (2008).
77. V. Pandey, R.M. Gilhotra, S. Kohli, Granulated colloidal silicon dioxide-based self-microemulsifying tablets, as a versatile approach in enhancement of solubility and therapeutic potential of anti-diabetic agent: formulation design and *in vitro/in vivo* evaluation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **43**, 1023 (2017).
78. A. Czajkowska-Kosnik, M. Szekalska, A. Amelian, E. Szymanska, K. Winnicka, Development and evaluation of liquid and solid self-emulsifying drug delivery systems for atorvastatin, *Molecules*, **20**, 21010 (2015).
79. M.C. Breitzkreitz, G.P. Sabin, G. Polla, R.J. Poppi, Characterization of semi-solid self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of atorvastatin calcium by Raman image spectroscopy and chemometrics, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **73**, 3 (2013).
80. G. Quan, Q. Wu, X. Zhang, Z. Zhan, C. Zhou, B. Chen, Z. Zhang, G. Li, X. Pan, C. Wu, Enhancing *in vitro* dissolution and *in vivo* bioavailability of fenofibrate by solid self-emulsifying matrix combined with SBA-15 mesoporous silica, *Colloids Surfaces B, Biointerfaces*, **141**, 476 (2016).
81. B.T. Griffin, M. Kuentz, M. Vertzoni, E.S. Kostewicz, Y. Fei, W. Faisal, C. Stillhart, C.M. O'Driscoll, C. Reppas, J.B. Dressman, Comparison of *in vitro* tests at various levels of complexity for the prediction of *in vivo* performance of lipid-based formulations: case studies with fenofibrate, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **86**, 427 (2014).
82. T. Tran, S.D.V.S. Siqueira, H. Amenitsch, A. Müllertz, T. Rades, *In vitro* and *in vivo* performance of monoacyl phospholipid-based self-emulsifying drug delivery systems, *J. Control Release*, **255**, 45 (2017).
83. B. Bahloul, M.A. Lassoued, J. Seguin, R. Lai-Kuen, H. Dhotel, S. Sfar, N. Mignet, Self-emulsifying drug delivery system developed by the HLB-RSM approach: characterization by transmission electron microscopy and pharmacokinetic study, *Int. J. Pharm.*, **487**, 56 (2015).
84. INS Boletín Informativo 19. URL: <https://www.ins.gov.co/Comunicaciones/BoletinInsformativo/INSFORMATIVO.pdf>. Consultado en mayo de 2018.
85. J. Machado-Alba, M. Machado-Duque, M. Yepes, S. Manrique, L. Tobón. Tratamiento hipolipemiente y su efectividad en pacientes de cuatro ciudades colombianas, *Acta Médica Colomb.*, **41**, 181 (2016).

86. M.V. Solano-Roa, G. Garavito-Cárdenas, Condición de venta de analgésicos antiinflamatorios no esteroides, legalmente autorizados para su comercialización en Colombia. Estrategias de uso racional, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **42**, 145 (2013).
87. N. Borkar, B. Li, R. Holm, A.E. Håkansson, A. Müllertz, M. Yang, H. Mu, Lipophilic prodrugs of apomorphine I: Preparation, characterisation, and *in vitro* enzymatic hydrolysis in biorelevant media, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **89**, 216 (2015).
88. E. Monteagudo, M. Langenheim, C. Salerno, F. Buontempo, C. Bregni, A. Carlucci, Pharmaceutical optimization of lipid-based dosage forms for the improvement of taste-masking, chemical stability and solubilizing capacity of phenobarbital, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **40**, 783 (2014).
89. G. Mamadou, C. Charrueau, J. Dairou, N. Limas Nzouzi, B. Eto, G. Ponchel, Increased intestinal permeation and modulation of presystemic metabolism of resveratrol formulated into self-emulsifying drug delivery systems, *Int. J. Pharm.*, **521**, 150 (2017).
90. G.F. Balata, E.A. Essa, H.A. Shamardl, S.H. Zaidan, M.A. Abourehab, Self-emulsifying drug delivery systems as a tool to improve solubility and bioavailability of resveratrol, *Drug Des. Devel. Ther.*, **10**, 117 (2016).
91. S. Onoue, A. Uchida, K. Kuriyama, T. Nakamura, Y. Seto, M. Kato, M. Kato, J. Hatanaka, T. Tanak, H. Miyosh, S. Yamada, Novel solid self-emulsifying drug delivery system of coenzyme Q 10 with improved photochemical and pharmacokinetic behaviors, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **46**, 492 (2012).
92. P. Balakrishnan, B.J. Lee, D.H. Oh, J.O. Kim, Y.I. Lee, D.D. Kim, J.P. Jee, Y.B. Lee, J.S. Woo, C.S. Yong, H.G. Choi, Enhanced oral bioavailability of Coenzyme Q10 by self-emulsifying drug delivery systems, *Int. J. Pharm.*, **374**, 66 (2009).
93. T. Iosio, D. Voinovich, B. Perissutti, F. Serdoz, D. Hasa, I. Grabnar, S. Dall, G.P. Zara, E. Muntoni, J.F. Pinto, Oral bioavailability of silymarin phytocomplex formulated as self-emulsifying pellets, *Phytomedicine*, **18**, 505 (2011).
94. P.R. Nepal, H.K. Han, H.K. Choi, Preparation and *in vitro*-*in vivo* evaluation of Witepsol® H35 based self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of coenzyme Q10, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **39**, 224 (2010).
95. S.E. Knudson, J.E. Cummings, G.R. Bommineni, P. Pan, P.J. Tonge, R.A. Slayden, Formulation studies of InhA inhibitors and combination therapy to improve efficacy against *Mycobacterium tuberculosis*, *Tuberculosis*, **101**, 8 (2016).

96. H. Rachmawati, D.K. Budiputra, R. Mauludin, Curcumin nanoemulsion for transdermal application: Formulation and evaluation, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **41**, 560 (2015).
97. K. AboulFotouh, A.A. Allam, M. El-Badry, A.M. El-Sayed, Development and *in vitro/in vivo* performance of self-nanoemulsifying drug delivery systems loaded with candesartan cilexetil, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **109**, 503 (2017).
98. L. Zhang, L. Zhang, M. Zhang, Y. Pang, Z. Li, A. Zhao, J. Feng, Self-emulsifying drug delivery system and the applications in herbal drugs, *Drug Deliv.*, **22**, 47 (2015).
99. F. Li, S. Song, Y. Guo, Q. Zhao, X. Zhang, W. Pan, X. Yang, Preparation and pharmacokinetics evaluation of oral self-emulsifying system for poorly water-soluble drug Lornoxicam, *Drug Deliv.*, **22**, 487 (2015).
100. A.R. Patel, C. Godugu, H. Wilson, S. Safe, M. Singh, Evaluation of spray BIO-max DIM-P in dogs for oral bioavailability and in nu/nu mice bearing orthotopic/metastatic lung tumor models for anticancer activity, *Pharm. Res.*, **32**, 2292 (2015).
101. N. Heshmati, X. Cheng, E. Dapat, P. Sassene, G. Eisenbrand, G. Fricker, A. Müllertz, *In vitro* and *in vivo* evaluations of the performance of an indirubin derivative, formulated in four different self-emulsifying drug delivery systems, *J. Pharm. Pharmacol.*, **66**, 1567 (2014).
102. R.R. Shah, S. Dodd, M. Schaefer, M. Ugozzoli, M. Singh, G.R. Otten, M.M. Amiji, D.T. O'Hagan, L.A. Brito, The development of self-emulsifying oil-in-water emulsion adjuvant and an evaluation of the impact of droplet size on performance, *J. Pharm. Sci.*, **104**, 1352 (2015).
103. J. Tang, J. Sun, F. Cui, T. Zhang, X. Liu, Z. He, Self-emulsifying drug delivery systems for improving oral absorption of ginkgo biloba extracts, *Drug Deliv.*, **15**, 477 (2008).
104. D. Prasad, H. Chauhan, E. Atef, Studying the effect of lipid chain length on the precipitation of a poorly water soluble drug from self-emulsifying drug delivery system on dispersion into aqueous medium, *J. Pharm. Pharmacol.*, **65**, 1134 (2013).
105. T.H. Tran, Y. Guo, D. Song, R.S. Bruno, X. Lu, Quercetin-containing self-nanoemulsifying drug delivery system for improving oral bioavailability, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 840 (2014).



106. F. Le Dévédec, S. Strandman, P. Hildgen, G. Leclair, X.X. Zhu, PEGylated bile acids for use in drug delivery systems: enhanced solubility and bioavailability of itraconazole, *Mol. Pharm.*, **10**, 3057 (2013).
107. S. Bandyopadhyay, O.P. Katare, B. Singh, Optimized self nano-emulsifying systems of ezetimibe with enhanced bioavailability potential using long chain and medium chain triglycerides, *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, **100**, 50 (2012).
108. P.K. Gupta, A.K. Jaiswal, S. Asthana, V. Teja B, P. Shukla, M. Shukla, N. Sagar, A. Dube, S.K. Rath, P.R. Mishra, Synergistic enhancement of parasiticidal activity of amphotericin B using copaiba oil in nanoemulsified carrier for oral delivery: an approach for non-toxic chemotherapy, *Br. J. Pharmacol.*, **172**, 3596 (2015).
109. C. Planchette, A. Mercuri, L. Arcangeli, M. Kriechbaum, P. Laggnier, Self-emulsification of lipidic drug delivery system in pure water and in concentrated glycerol solution, *AAPS PharmSciTech*, **18**, 3053 (2017).
110. B. Shao, C. Cui, H. Ji, J. Tang, Z. Wang, H. Liu, M. Qin, X. Li, L. Wu, Enhanced oral bioavailability of piperine by self-emulsifying drug delivery systems: *in vitro*, *in vivo* and *in situ* intestinal permeability studies, *Drug Deliv.*, **22**, 740 (2015).
111. F. Buyukozturk, J.C. Benneyan, R.L. Carrier, Impact of emulsion-based drug delivery systems on intestinal permeability and drug release kinetics, *J. Control Release*, **142**, 22 (2010).
112. N. Heshmati, X. Cheng, G. Eisenbrand, G. Fricker, Enhancement of oral bioavailability of E804 by self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) in rats, *J. Pharm. Sci.*, **102**, 3792 (2013).
113. S. Inugala, B.B. Eedara, S. Sunkavalli, R. Dhurke, P. Kandadi, R. Jukanti, S. Bandari, Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of darunavir for improved dissolution and oral bioavailability: *in vitro* and *in vivo* evaluation, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **74**, 1 (2015).
114. Y.G. Seo, D.H. Kim, T. Ramasamy, J.H. Kim, N. Marasini, Y.K. Oh, D.W. Kim, J.K. Kim, C.S. Yong, J.O. Kim, H.G. Choi, Development of docetaxel-loaded solid self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for enhanced chemotherapeutic effect, *Int. J. Pharm.*, **452**, 412 (2013).
115. L. Kiss, F.R. Walter, A. Bocsik, S. Veszéka, B. Ózsvári, L.G. Puskás, P. Szabó-révés, M.A. Deli, Kinetic analysis of the toxicity of pharmaceutical excipients Cremophor EL and RH40 on endothelial and epithelial cells, *J. Pharm. Sci.*, **102**, 1173 (2013).

116. M. Milović, S. Simović, D. Lošić, A. Dashevskiy, S. Ibrić, Solid self-emulsifying phospholipid suspension (SSEPS) with diatom as a drug carrier, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **63**, 226 (2014).
117. M. Fernandez-Tarrio, F. Yañez, K. Immesoete, C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro, Pluronic and Tetronic copolymers with polyglycolized oils as self-emulsifying drug delivery systems, *AAPS PharmSciTech*, **9**, 471 (2008).
118. H.J. Cho, D.W. Lee, N. Marasini, B.K. Poudel, J.H. Kim, T. Ramasamy, B.K. Yoo, H.G. Choi, C.S. Yong, J.O. Kim, Optimization of self-microemulsifying drug delivery system for telmisartan using Box-Behnken design and desirability function, *J. Pharm. Pharmacol.*, **65**, 1440 (2013).
119. J. Mandić, A. Zvonar Pobirk, F. Vrečer, M. Gašperlin, Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective, *Int. J. Pharm.*, **533**, 335 (2017).
120. F.U. Rehman, K.U. Shah, S.U. Shah, I.U. Khan, G.M. Khan, A. Khan, From nanoemulsions to self-nanoemulsions, with recent advances in self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS), *Expert Opin. Drug Deliv.*, **14**, 1325 (2017).
121. A. Sosnik, R. Augustine, Challenges in oral drug delivery of antiretrovirals and the innovative strategies to overcome them, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **103**, 105 (2016).
122. I. Cherniakov, A.J. Domb, A. Hoffman, Self-nano-emulsifying drug delivery systems: an update of the biopharmaceutical aspects, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **12**, 1121 (2015).
123. N.P. Aditya, P.G. Vathsala, V. Vieira, R.S.R. Murthy, E.B. Souto, Advances in nanomedicines for malaria treatment, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **201–202**, 1 (2013).
124. M. Davis, Recent strategies in spray drying for the enhanced bioavailability of poorly water-soluble drugs, *J. Control. Release*, **269**, 110 (2017).
125. W. Cho, M.S. Kim, J.S. Kim, J. Park, H.J. Park, K.H. Cha, J.S. Park, S.J. Hwang, Optimized formulation of solid self-microemulsifying sirolimus delivery systems, *Int. J. Nanomedicine*, **8**, 1673 (2013).

126. A. Gonçalves, N. Nikmaram, S. Roohinejad, B.N. Estevinho, F. Rocha, R. Greiner, D.J. McClements, Production, properties, and applications of solid self-emulsifying delivery systems (S-SEDS) in the food and pharmaceutical industries, *Colloids Surfaces A, Physicochem. Eng. Asp.*, **538**, 108 (2017).
127. H.D. Williams, M. Van Speybroeck, P. Augustijns, C.J.H. Porter, Lipid-based formulations solidified via adsorption onto the mesoporous carrier neusilin® US2: effect of drug type and formulation composition on *in vitro* pharmaceutical performance, *J. Pharm. Sci.*, **103**, 1734 (2014).
128. S. Beg, P.S. Sandhu, R.S. Batra, R.K. Khurana, B. Singh, QbD-based systematic development of novel optimized solid self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of lovastatin with enhanced biopharmaceutical performance, *Drug Deliv.*, **22**, 765 (2015).
129. A. Parikh, K. Kathawala, C.C. Tan, S. Garg, X-F. Zhou, Lipid-based nanosystem of edaravone: development, optimization, characterization and *in vitro/in vivo* evaluation, *Drug Deliv.*, **24**, 962 (2017).
130. P. Augustijns, M.E. Brewster, Supersaturating drug delivery systems: fast is not necessarily good enough, *J. Pharm. Sci.*, **101**, 7 (2012).
131. S.Y.K. Fong, A. Bauer-Brandl, M. Brandl, Oral bioavailability enhancement through supersaturation: An update and meta-analysis, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **14**, 403 (2017).
132. P. Gao, A. Akrami, F. Alvarez, J. Hu, L. Li, C. Ma, S. Surapaneni, Characterization and optimization of AMG 517 supersaturatable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS) for improved oral absorption, *J. Pharm. Sci.*, **98**, 516 (2009).
133. S. Raut, B. Karzuon, E. Atef, Using *in situ* Raman spectroscopy to study the drug precipitation inhibition and supersaturation mechanism of Vitamin E TPGS from self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS), *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **109**, 121 (2015).
134. R.P. Joshi, G. Negi, A. Kumar, Y.B. Pawar, B. Munjal, A.K. Bansal, S.S. Sharma, SNEDDS curcumin formulation leads to enhanced protection from pain and functional deficits associated with diabetic neuropathy: an insight into its mechanism for neuroprotection. *Nanomedicine*, **9**, 776 (2013).

135. Z. Wang, J. Sun, Y. Wang, X. Liu, Y. Liu, Q. Fu, P. Meng, Z. He, Solid self-emulsifying nitrendipine pellets: preparation and *in vitro/in vivo* evaluation, *Int. J. Pharm.*, **383**, 1 (2010).
136. P. Bu, Y. Ji, S. Narayanan, D. Dalrymple, X. Cheng, A.T.M. Serajuddin, Assessment of cell viability and permeation enhancement in presence of lipid-based self-emulsifying drug delivery systems using Caco-2 cell model: polysorbate 80 as the surfactant, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **99**, 350 (2017).
137. K. Čerpnjak, A. Zvonar, F. Vrečer, M. Gašperlin, Development of a solid self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for solubility enhancement of naproxen, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **41**, 1548 (2015).
138. M. Kazi, H. Al-Qarni, F.K. Alanazi, Development of oral solid self-emulsifying lipid formulations of risperidone with improved *in vitro* dissolution and digestion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **114**, 239 (2017).
139. O. Zupančič, J.A. Griebinger, J. Rohrer, I. Pereira de Sousa, L. Danninger, A. Partenhauser, N. Sündermann, F. Laffleur, A. Bernkop-Schnürch, Development, *in vitro* and *in vivo* evaluation of a self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for oral enoxaparin administration, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **109**, 113 (2016).
140. W. Suchaoin, I. Pereira de Sousa, K. Netsomboon, H.T. Lam, F. Laffleur, A. Bernkop-Schnürch, Development and *in vitro* evaluation of zeta potential changing self-emulsifying drug delivery systems for enhanced mucus permeation, *Int. J. Pharm.*, **510**, 255 (2016).
141. J. Rohrer, A. Partenhauser, S. Hauptstein, C.M. Gallati, B. Matuszczak, M. Abdulkarim, M. Gumbleton, A. Bernkop-Schnürch, Mucus permeating thiolated self-emulsifying drug delivery systems, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **98**, 90 (2016).
142. J. Huang, W. Gong, Z. Chen, J. Huang, Q. Chen, H. Huang, C. Zhao, Emodin self-emulsifying platform ameliorates the expression of FN, ICAM-1 and TGF- $\beta$ 1 in AGEs-induced glomerular mesangial cells by promoting absorption, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **99**, 128 (2017).
143. P.B. Memvanga, V. Pr eat, Formulation design and *in vivo* antimalarial evaluation of lipid-based drug delivery systems for oral delivery of  $\beta$ -arteether, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **82**, 112 (2012).

144. V.S. Dave, D. Gupta, M. Yu, P. Nguyen, S. Varghese Gupta, Current and evolving approaches for improving the oral permeability of BCS Class III or analogous molecules, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **43**, 177 (2017).
145. K. Sachs-Barrable, S.D. Lee, E.K. Wasan, S.J. Thornton, K.M. Wasan, Enhancing drug absorption using lipids: a case study presenting the development and pharmacological evaluation of a novel lipid-based oral amphotericin B formulation for the treatment of systemic fungal infections, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **60**, 692 (2008).
146. J. Griesser, G. Hetényi, M. Moser, F. Demarne, V. Jannin, A. Bernkop-Schnürch, Hydrophobic ion pairing: key to highly payloaded self-emulsifying peptide drug delivery systems, *Int. J. Pharm.*, **520**, 267 (2017).
147. P.L. Beaulieu, J. De Marte, M. Garneau, L. Luo, T. Stammers, C. Telang, D. Wernic, G. Kukolj, J. Duan, A prodrug strategy for the oral delivery of a poorly soluble HCVNS5B thumb pocket 1 polymerase inhibitor using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **25**, 210 (2015).
148. R. Ayoub, S.T. Page, R.S. Swerdloff, P.Y. Liu, J.K. Amory, A. Leung, L. Hull, D. Blithe, A. Christy, J.H. Chao, W.J. Bremner, C. Wang, Comparison of the single dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of two novel oral formulations of dimethandrolone undecanoate (DMAU): a potential oral, male contraceptive, *Andrology*, **5**, 278 (2017).
149. G. Leonaviciute, A. Bernkop-Schnürch, Self-emulsifying drug delivery systems in oral (poly)peptide drug delivery, *Expert Opin. Drug Deliv.*, **12**, 1703 (2015).
150. G. Leonaviciute, O. Zupančič, F. Prüfert, J. Rohrer, A. Bernkop-Schnürch, Impact of lipases on the protective effect of SEDDS for incorporated peptide drugs towards intestinal peptidases, *Int. J. Pharm.*, **508**, 102 (2016).
151. A.G. Agrawal, A. Kumar, P.S. Gide, Self emulsifying drug delivery system for enhanced solubility and dissolution of glipizide, *Colloids Surfaces B, Biointerfaces*, **126**, 553 (2015).
152. B. Brownlow, V.J. Nagaraj, A. Nayel, M. Joshi, T. Elbayoumi. Development and *in vitro* evaluation of vitamin E-enriched nanoemulsion vehicles loaded with genistein for chemoprevention against UVB-induced skin damage, *J. Pharm. Sci.*, **104**, 3510 (2015).

153. A. Niederquell, A.C. Völker, M. Kuentz. Introduction of diffusing wave spectroscopy to study self-emulsifying drug delivery systems with respect to liquid filling of capsules, *Int. J. Pharm.*, **426**, 144 (2012).
154. A. Abdalla, K. Mäder, Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **66**, 220 (2007).
155. A. Abdalla, K. Mäder, ESR studies on the influence of physiological dissolution and digestion media on the lipid phase characteristics of SEDDS and SEDDS pellets, *Int. J. Pharm.*, **367**, 29 (2009).
156. T. Kauss, A. Gaubert, L. Tabaran, G. Tonelli, T. Phoeung, M.H. Langlois, N. White, A. Cartwright, M. Gomes, K. Gaudin, Development of rectal self-emulsifying suspension of a moisture-labile water-soluble drug, *Int. J. Pharm.*, **536**, 283 (2018).
157. S. Shanmugam, J.H. Park, K.S. Kim, Z.Z. Piao, C.S. Yong, H.G. Choi, J.S. Woo, Enhanced bioavailability and retinal accumulation of lutein from self-emulsifying phospholipid suspension (SEPS), *Int. J. Pharm.*, **412**, 99 (2011).
158. K. Keohane, M. Rosa, I.S. Coulter, B.T. Griffin, Enhanced colonic delivery of ciclosporin A self-emulsifying drug delivery system encapsulated in coated minispheres, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **42**, 245 (2016).

### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Y.L. Cueto, W.L. Ortega, R.G. Sotomayor, Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables: una plataforma de desarrollo alternativa para la industria farmacéutica colombiana, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **48**(2), 260-313 (2019).