

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

GABRIEL CRUVINEL CARVALHO
LARA FERREIRA GOMES

**SISTEMAS LIPÍDICOS COMO ABORDAGENS TECNOLÓGICAS PARA
MELHORA DAS PROPRIEDADES BIOFARMACÊUTICAS DE FÁRMACOS:
LEVANTAMENTO DAS ESTRATÉGIAS E MECANISMOS DESCRITOS NA
LITERATURA**

GOIÂNIA-GO

2023



UFG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Gabriel Cruvinel Carvalho e Lara Ferreira Gomes

Título do trabalho: "Sistemas lipídicos como abordagens tecnológicas para melhora das propriedades biofarmacêuticas de fármacos: Levantamento das estratégias e mecanismos descritos na literatura"

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luís Antônio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 21/08/2023, às 10:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gabriel Cruvinel Carvalho, Discente**, em 21/08/2023, às 18:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lara Ferreira Gomes, Discente**, em 21/08/2023, às 18:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3977414** e o código CRC **B33D56E6**.

GABRIEL CRUVINEL CARVALHO
LARA FERREIRA GOMES

**SISTEMAS LIPÍDICOS COMO ABORDAGENS TECNOLÓGICAS PARA
MELHORA DAS PROPRIEDADES BIOFARMACÊUTICAS DE FÁRMACOS:
LEVANTAMENTO DAS ESTRATÉGIAS E MECANISMOS DESCRITOS NA
LITERATURA**

Trabalho final de curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva

GOIÂNIA-GO

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Carvalho, Gabriel Cruvinel

Sistemas lipídicos como abordagens tecnológicas para melhora das propriedades biofarmacêuticas de fármacos: Levantamento das estratégias e mecanismos descritos na literatura [manuscrito] / Gabriel Cruvinel Carvalho, Lara Ferreira Gomes. - 2023.

XXII, 22 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2023.

Bibliografia.

Inclui tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Formulações de bases lipídicas. 2. Propriedades biofarmacêuticas de fármacos. 3. Tecnologias biofarmacêuticas. 4. Sistemas lipídicos. 5. Administração por via oral. I. Gomes, Lara Ferreira. II. Silva, Luís Antônio Dantas, orient. III. Título.

CDU 615.1



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ao(s) **08** dia(s) do mês de **Agosto** do ano de **2023** iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “**Sistemas lipídicos como abordagens tecnológicas para melhora das propriedades biofarmacêuticas de fármacos: Levantamento das estratégias e mecanismos descritos na literatura**”, de autoria de **Gabriel Cruvinel Carvalho** e **Lara Ferreira Gomes** do curso de **Farmácia**, da **Faculdade de Farmácia** da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo **Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva** - FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: **Profa. Dra. Mariana Cristina de Moraes** (FF/UFG) e o **Farma. Me. Guilherme Liberato Alves** (doutorando do PPGBB/UFG). Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição dos estudantes. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final oito (8,0), tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luís Antônio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 08/08/2023, às 17:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Cristina De Moraes, Professor do Magistério Superior-Substituto**, em 08/08/2023, às 17:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Liberato Alves, Usuário Externo**, em 21/08/2023, às 19:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3900177** e o código CRC **3294C3D4**.

AGRADECIMENTOS

GABRIEL CRUVINEL CARVALHO

Primeiramente agradeço ao suporte, incentivo e apoio familiar que recebi durante toda a minha trajetória acadêmica na graduação, em especial da minha mãe Zaida Cruvinel e meu padrasto José Carlos Encarnação. Agradeço a minha mãe, que mesmo sozinha e com uma rotina exaustiva como professora conseguiu me educar, sacrificando-se, dedicando-se e abdicando-se de tempo e de muitos projetos pessoais para que eu tivesse a oportunidade de chegar onde eu estou e de ter uma boa formação profissional e pessoal. Eu devo tudo que sou a vocês, e graças a esse apoio me sinto orgulhoso do lugar onde cheguei e me sinto estimulado a chegar cada vez mais longe.

No âmbito pessoal agradeço aos amigos que realizei durante todo esse período e que tornou a minha inserção no ambiente universitário muito mais confortável, muitas vezes amenizando momentos estressantes e contribuindo para o pensamento no coletivo e trabalho em equipe, em especial quero agradecer a Lara Ferreira que além da amizade que levarei para minha vida, colaborou para a execução deste trabalho, em que mesmo conciliado com a rotina cansativa vivenciada nessa fase conseguimos concluir com êxito. Além disso, quero agradecer as minhas amigas Laura Carolina e Juliana Beatriz que a vida me presenteou e que eu nunca esquecerei da aliança que estabelecemos, além da facilidade em deixar a vida mais leve, dividir angústias e prospectar sonhos.

No âmbito acadêmico e profissional agradeço a Faculdade de Farmácia e todo o corpo docente e técnico que contribuiu para o meu crescimento e desenvolvimento de competências profissionais, em especial ao professor Luís Dantas que não apenas auxiliou na elaboração deste artigo, mas contribuiu com todo o seu conhecimento, gentileza e dedicação na minha formação, e que com certeza tornou-se um dos meus referenciais de profissionalismo.

LARA FERREIRA GOMES

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado oportunidades, força de vontade e coragem para superar todos os desafios.

À minha dupla, primeiramente pela amizade, e dedicação para assim concluirmos essa etapa juntos.

A minha mãe Gildene, por todo o suporte que me proporcionou durante todo esse tempo, toda minha gratidão, você foi primordial em todo esse processo, toda minha gratidão a senhora.

Ao meu namorado Brunno, que esteve comigo durante esse período de graduação e foi primordial em todo o processo, e sempre me deu força quando achei que não iria mais conseguir, sem você nada disso seria possível.

A minha vizinha Cristina, que sempre esteve comigo, me dando todo o apoio necessário e intercedendo pela minha vida, e me dando todo apoio do mundo.

Ao meu pai que no início de minha graduação sempre esteve disposto a me levar para as aulas todos os dias pela manhã

Ao meu avô, por sempre estar presente em minha vida, e acreditar em mim

Ao meu tio, que mesmo estando longe sempre se preocupou comigo.

A minha vizinha Saninha que sempre perguntava quando seria minha formatura, que infelizmente não estará presente para prestigiar esse momento comigo, mas que estará em meu coração.

Ao nosso orientador Luis Antonio que é um exemplo de profissional e nos ofereceu um grande apoio na confecção deste trabalho.

A todos meus amigos que fiz durante esse tempo de graduação e que espero levar para a vida.

RESUMO

Na conjuntura vigente tem-se buscado abordagens tecnológicas que otimizem a entrega de fármacos e garanta sua eficácia terapêutica. A utilização de sistemas lipídicos na melhora da biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral, podem promover assertividades na correção de problemas relacionados às propriedades físico-químicas do fármaco como baixa solubilidade e/ou baixa permeabilidade. O objetivo do presente artigo visou abordar os sistemas lipídicos como estratégias tecnológicas para a melhora das propriedades biofarmacêuticas de fármacos de administração oral. A metodologia utilizada foi um levantamento de estudos descritos na literatura dos últimos 20 anos, que descrevesse o tema, e principalmente, os benefícios e desafios da utilização dos sistemas lipídicos para fármacos de administração oral. Por conseguinte, foi apresentado no referencial teórico os parâmetros para o uso dos sistemas lipídicos carreadores de fármacos, em que, considerou-se os seus desafios e classificações, destacou-se as estratégias para contornar problemas de absorção através do uso de sistemas lipídicos e os principais mecanismos, bem como as aplicações atuais. Desse modo, o desenvolvimento tecnológico de sistemas de entrega de fármacos fundamentados em lipídios, parecem ser estratégias promissoras para melhora das propriedades biofarmacêuticas de fármacos. Com um entendimento aprofundado sobre as características físico-químicas dos fármacos, técnicas de formulação e do sistema gastrointestinal, é possível contornar os desafios de aplicabilidade de formulações lipídicas e destacar seus benefícios, que contribuirá para avanços significativos na área da tecnologia farmacêutica.

Palavras-chave: Formulações de bases lipídicas. Propriedades biofarmacêuticas de fármacos. Tecnologias biofarmacêuticas. Sistemas lipídicos. Administração por via oral.

ABSTRACT

In the current situation, technological approaches have been sought to optimize the delivery of drugs and guarantee their therapeutic efficacy. The use of lipid systems to improve the bioavailability of orally administered drugs can help correct problems related to the physicochemical properties of the drug, such as low solubility and/or low permeability. The aim of this article was to address lipid systems as technological strategies for improving the biopharmaceutical properties of orally administered drugs. The methodology used was a survey of studies described in the literature over the last 20 years, describing the subject, and especially the benefits and challenges of using lipid systems for orally administered drugs. The theoretical framework therefore presented the parameters for the use of lipid systems as drug carriers, considering their challenges and classifications, highlighting strategies to overcome absorption problems through the use of lipid systems and the main mechanisms, as well as current applications. The technological development of lipid-based drug delivery systems therefore appears to be a promising strategy for improving the biopharmaceutical properties of drugs. With an in-depth understanding of the physicochemical characteristics of drugs, formulation techniques and the gastrointestinal system, it is possible to overcome the challenges of the applicability of lipid formulations and highlight their benefits, which will contribute to significant advances in the field of pharmaceutical technology.

Keywords: Lipid-based formulations. Biopharmaceutical properties of drugs. Biopharmaceutical technologies. Lipid systems. Oral administration.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma das diferentes aplicações de sistemas lipídicos em fármacos.	21
Figura 2: Organização estrutural das moléculas. A-Micela; B-Vesícula lipídica (Lipossomo); C-Lipídio; D-Bicamada lipídica.	22
Figura 3: Esquema do mecanismo de transporte linfático de fármacos à base de lipídios.	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Sistemas de Classificação Biofarmacêutica e estratégias para modificar características de solubilidade e permeabilidade de fármacos.	18
Tabela 2: Sistema de classificação e formulações lipídicas: tipos, materiais, vantagens e desvantagens.	20
Tabela 3: Função dos lipídios na melhoria das propriedades biofarmacêuticas.	24
Tabela 4: Estratégias para a aplicação de sistemas lipídicos como abordagens tecnológicas para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas.	25
Tabela 5: Utilização dos sistemas lipídicos a fim de melhorias na solubilidade e biodisponibilidade de fármacos no sistema gastrointestinal.	26
Tabela 6: Exemplos de formulações à base de lipídios disponíveis comercialmente.	27

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. METODOLOGIA	15
2.1. Método	15
2.2. Análise de dados.....	16
3. SISTEMAS LIPÍDICOS COMO TECNOLOGIAS PARA MELHORAR PROPRIEDADES BIOFARMACÊUTICAS DE FÁRMACOS	16
3.1. Desafios para melhora das propriedades biofarmacêuticas de fármacos	16
3.2. Estratégias para melhora das propriedades biofarmacêuticas (permeabilidade, solubilidade e estabilidade).....	17
3.3. Classificações dos sistemas lipídicos para fármacos de administração oral (processos de liberação de fármacos em sistemas a base de lipídios)	19
3.4. Aplicações de sistemas lipídicos em formulações farmacêuticas para administração por via oral.....	20
3.5. Mecanismo/efeitos envolvidos com a melhora da biodisponibilidade oral de fármacos favorecidos pelos componentes lipídicos	22
3.6. Exemplos de estratégias e aplicações dos sistemas lipídicos reunidas da literatura...	24
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
5. REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

O estudo das propriedades biofarmacêuticas busca compreender a relação entre a forma farmacêutica e seu comportamento no organismo, como a relação entre as características físico-químicas do fármaco, via de administração, e mecanismo de ação no trato gastrointestinal. Dentre as características físico-químicas de fármacos consideradas desafios para garantir a eficácia e a segurança de fármacos, pode-se considerar a solubilidade em água para sua dissolução e a permeabilidade gastrointestinal para sua absorção, em que cerca de 70% dos fármacos possuem problemas de solubilidade e permeabilidade (Gomes, T. A. et al, 2015; Shrestha, H. et al, 2014).

A permeabilidade é a capacidade de passagem do fármaco através das membranas biológicas, no qual os fármacos que apresentam alta permeabilidade possuem boa capacidade de absorção e são estáveis nas condições do trato gastrointestinal. A solubilidade refere-se à capacidade do fármaco se dissolver em meio aquoso, em que facilita sua absorção e transporte através da circulação sistêmica. Para fármacos de administração oral deve-se considerar a estabilidade, para manter suas propriedades físico-químicas, para impedir a degradação química no trato gastrointestinal, o que pode diminuir sua eficácia ou até mesmo levar à formação de substâncias tóxicas (Shrestha, H. et al, 2014).

Assim, as propriedades biofarmacêuticas avaliadas de forma experimental e científica através de métodos *in vitro*, que avaliam a dissolução, e *in vivo*, que avaliam a biodisponibilidade, buscam garantir que o fármaco atinja o objetivo terapêutico, otimizando suas características físico-químicas para uma boa dissolução e absorção (Han, S. et al, 2009).

Segundo estudos de Bonamici (2009), a biodisponibilidade trata-se de um parâmetro relacionado ao processo de absorção de fármacos ou sua velocidade e extensão, quando são administrados e adentram a corrente sanguínea para desempenhar sua interação com os receptores desencadeando o efeito terapêutico. Entretanto, divergências que não facilitam a relação entre características físico-químicas do fármaco e as condições de metabolismo e distribuição no organismo podem comprometer sua bioequivalência. (Bonamici, 2009).

Outrossim, a administração oral possibilita maior adesão do paciente ao tratamento, sendo mais preferível na maioria dos casos e é menos propensa ao desenvolvimento de efeitos colaterais. Porém, apresenta alguns fatores desafiadores, como a boa capacidade de dissolução no trato gastrointestinal, o fato de muitos desses fármacos pertencerem a classe II na classificação biofarmacêutica, possuindo baixa solubilidade e alta permeabilidade, fatores que

podem reduzir a biodisponibilidade oral e estar relacionado a falta de proporção das doses (Kalepu, S. et al, 2013).

Fazendo-se necessário estratégias para melhorar essas propriedades biofarmacêuticas em fármacos de administração oral, como a utilização de sistemas de liberação de fármacos que têm como base os lipídios, que possibilita a melhoria da solubilidade e permeabilidade e por consequência a biodisponibilidade de fármacos (Kalepu, S. et al, 2013).

Os sistemas lipídicos são abordagens tecnológicas com o uso de componentes lipídicos que podem ser desenvolvidos de forma diferentes como em partículas lipídicas, vesículas e micelas lipídicas e emulsões, utilizados para contornar desafios biofarmacêuticos, como a baixa solubilidade e permeabilidade de certos fármacos, degradação enzimática e metabolismo de primeira passagem. Em, atuação pode resultar em aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis, protegendo-os contra a degradação e melhora da permeabilidade através de membranas biológicas (Shrestha, H. et al, 2014).

Sendo assim, o objetivo deste estudo foi identificar, com base na literatura quais as estratégias e mecanismos do uso de sistemas lipídicos para a melhora das propriedades biofarmacêuticas de fármacos para administração oral, enfatizando questões como solubilidade e permeabilidade de fármacos.

2. METODOLOGIA

2.1. Método

No delineamento do presente estudo foi realizado uma revisão descritiva da literatura, em que, utilizou o levantamento de estratégias e mecanismos descritos de forma fundamentada em estudos publicados, sendo estes, nacionais ou internacionais. A busca das informações decorrerá da utilização de descritores (palavras-chaves), sendo estas, Formulações de Bases Lipídicas (Formulations of Lipidic Bases); OR Propriedades Biofarmacêuticas de Fármacos (Biopharmaceutical properties of drugs) e/AND Formulações Lipídicas (Lipid Formulations); Tecnologias Biofarmacêuticas (Biopharmaceutical Technology) e/AND Sistemas Lipídicos (Lipid systems); Melhora de Parâmetros Biofarmacêuticos de fármacos (Improves of Biopharmaceutical parameters); OR Excipientes lipídicos (Lipidic excipientes) e/AND Administração por via oral (Oral Administration); Formulações farmacêuticas (Pharmaceutical Formulations)). Os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos 20 anos, escritos em língua portuguesa e inglesa, sendo considerado teses e dissertações e os critérios de exclusão

foram artigos de opinião. Por conseguinte, foram selecionados estudos científicos rastreados nos bancos de dados eletrônicos, sendo eles Pubmed-The National Center for Biotechnology Information, SciELO - Scientific Electronic Library Online, Portal. Periódicos. CAPES, Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS e Google Acadêmico.

2.2. Análise de dados

Para a realização da etapa de coleta e análise de dados foi considerado publicações realizadas dos últimos 20 anos, sendo reunidas e discutidas para confecção de resumos que direcionou as ideias para a escrita deste artigo.

3. SISTEMAS LIPÍDICOS COMO TECNOLOGIAS PARA MELHORAR PROPRIEDADES BIOFARMACÊUTICAS DE FÁRMACOS

3.1. Desafios para melhora das propriedades biofarmacêuticas de fármacos

A melhora das propriedades físico-químicas de fármacos é um dos maiores desafios da indústria farmacêutica, em que, considera-se não somente aspectos referentes ao medicamento, mas também há as considerações gerais de resposta medicamentosa proveniente do nosso metabolismo, que podem ser influenciados por idade, composição genética e presenças de patologias (Mendes, 2016).

De acordo com o artigo de Han, S. et al (2009) o desenvolvimento farmacotécnico exige um amplo conhecimento das propriedades físico-químicas dos fármacos empregados durante a sua fabricação, se preocupando de forma crucial com a biodisponibilidade. Saliente-se ainda, que é necessário identificar os desafios de fabricação, da aplicabilidade e da atuação dos sistemas lipídicos no organismo para garantir uma melhor eficácia terapêutica.

Dentre os desafios, pode-se considerar questões como a baixa solubilidade de alguns fármacos, que limita sua absorção e resulta em baixa biodisponibilidade e conseqüentemente menor eficácia, a baixa estabilidade que reduz a atividade farmacológica do fármaco ao longo do tempo no organismo, podendo sofrer degradação química no trato gastrointestinal e até mesmo a formação de substâncias tóxicas (Shrestha, H. et al, 2014).

A baixa permeabilidade que impede que o fármaco atravesse as membranas biológicas, principalmente as intestinais, o que resulta em baixa absorção e dificuldade de chegada ao local de ação, limitando sua capacidade de exercer seu efeito terapêutico (SHRESTHA, H. et al,

2014). Além disso, questões particulares do indivíduo como a variabilidade de características fisiológicas, podem afetar as características físico-químicas de ação do fármaco no organismo (Mendes, 2016).

Outro desafio é o desenvolvimento da forma farmacêutica adequada para ser incorporada a cada fármaco, seja hidrofílico ou lipofílico. Em que, considera-se tamanho molecular adequado, para facilitar a entrada em membranas celulares e facilidade de dissolução de fármacos com o uso de sistemas vesiculares e emulsões (Shrestha, H. et al, 2014).

Diante do exposto, faz-se necessário, colocar em prática estratégias relacionadas a melhoria dessas propriedades do fármaco de modo a gerar uma forma farmacêutica ou sistema de liberação com melhor desempenho biofarmacêutico (Han, S. et al, 2009).

3.2. Estratégias para melhora das propriedades biofarmacêuticas (permeabilidade, solubilidade e estabilidade)

A solubilidade e a permeabilidade dos fármacos são parâmetros fundamentais e indispensáveis no processo de efetividade do medicamento, logo, a solubilidade aquosa e a permeabilidade gastrointestinal de fármacos administrado via oral são imprescindíveis em sua eficácia clínica e, conseqüentemente, são os parâmetros mais importantes no processo de avaliação da biodisponibilidade (Bonamici, 2009)

Não obstante, pensar em estratégias que facilitem o alcance dos parâmetros de biodisponibilidade dos fármacos é uma ferramenta de grande auxílio no desenvolvimento de formulações farmacêuticas mais eficientes.

O Sistema de Classificação de Biofarmacêutica (SCB) busca classificar os fármacos de acordo com tais parâmetros de biodisponibilidade, baseados nas propriedades intrínsecas de solubilidade e permeabilidade, assim, subdivide os fármacos em quatro classes distintas de acordo com seu comportamento de absorção no trato gastrointestinal (tabela 1), possibilitando a orientação do desenvolvimento das formas farmacêuticas apropriadas para cada medicamento, como comprimidos, cápsulas, suspensões, entre outros. Além de determinar os desafios a serem contornados como a baixa dissolução nos fármacos de classe II e classe IV a baixa taxa de permeação através das membranas biológicas nos fármacos de classe III e classe IV. Diante disso, estratégias utilizadas com o uso de sistemas lipídicos podem modificar e melhorar essas propriedades dos fármacos de acordo com a sua classificação como mostrado na tabela 1 (Mu, H. et al, 2013).

Tabela 1: Sistemas de Classificação Biofarmacêutica e estratégias para modificar características de solubilidade e permeabilidade de fármacos.

<p>CLASSE I (Alta solubilidade e alta permeabilidade)</p>	<p>CLASSE II (Baixa solubilidade e alta permeabilidade)</p>
	<p>Estratégias de aumento de solubilidade de fármacos de classe IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Sistemas de bases lipídicas; -Redução do tamanho de partículas (micro e nanopartículas); -Modificação da forma cristalina polimorfos metaestáveis, formação de sal e cocrystal); -Amorfização.
<p>CLASSE III (Alta solubilidade e baixa permeabilidade)</p>	<p>CLASSE IV (Baixa solubilidade e baixa permeabilidade)</p>
<p>Estratégias de aumento de permeabilidade de fármacos de classe III:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso de excipientes lipídicos; - Inibidores de transportadores de efluxo. 	<p>Estratégias de aumento de solubilidade e permeabilidade de fármacos de classe IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uso de lipossomos e micelas; - Uso de tensoativos; - Uso de cos-solventes.

Fonte: Adaptado de Bansal, et al, 2008; Kawabata, et al, 2011; Amidon, et al, 1995.

Segundo Mendes (2016) uma das técnicas mais utilizadas para a melhoria dessas propriedades, principalmente em fármacos de classes II e IV, é o uso de adjuvantes lipídicos, uma vez que os sistemas lipídicos podem auxiliar na absorção, na composição (como de cápsulas e medicamentos sólidos e de via oral) e na ação correta do fármaco, fazendo com que seu trajeto percorra de forma correta e traga a eficiência desejada.

Em geral, a área de superfície, coeficiente de difusão, espessura da camada de difusão, concentração de saturação, quantidade de fármaco dissolvido e o volume do meio de dissolução são os principais fatores que interferem na taxa de dissolução. Diante disso, a redução do tamanho da partícula de um fármaco para a escala micro ou nanométrica que facilita sua entrada pelas membranas celulares e aumenta sua permeabilidade, a modificação cristalina (polimorfos metaestáveis, formação de sal e co-cristal) e a amorfização, que consiste em converter a forma cristalina do fármaco na forma amorfa, fazendo com que as moléculas não fiquem em uma

estrutura cristalina regular, e aumente sua solubilidade (Kalepu, S. et al, 2013; Gomes; Costa, 2015).

Ademais a utilização de cos-solventes e tensoativos, em que os tensoativos ajudam a reduzir a tensão superficial entre o fármaco e o meio aquoso, enquanto os cos-solventes aumenta sua capacidade de solubilidade ao formar misturas líquidas com o fármaco (Kalepu, S., et al, 2013; Gomes; Costa, 2015). Os inibidores dos transportadores de efluxo que impede o transporte do fármaco de volta ao lúmen intestinal, o que poderia causar a diminuição da sua concentração e baixa absorção (Kalepu, S. et al, 2013).

Outra estratégia bastante promissora é o uso de vesículas lipídicas ou lipossomos e micelas que aumenta a permeabilidade e solubilidade de fármacos através de membranas biológicas, incluindo a membrana intestinal, devido a aproximação das características da estrutura dos lipossomos micelas com as características das membranas celulares, o que permite que os lipossomos atravessem facilmente essas membranas, facilitando a transferência dos fármacos encapsulados dentro dos lipossomos para o interior das células e as micelas em se solubilizar em meio aquoso sem degradação ou perda do fármaco (Bleul, et al, 2015)

Vale ressaltar que obter conhecimentos referentes a composição e ao processo de produção, pode ajudar a entender o seu processo de absorção pelo organismo, contribuindo para o desempenho máximo do fármaco e efetividade da formulação.

3.3. Classificações dos sistemas lipídicos para fármacos de administração oral (processos de liberação de fármacos em sistemas a base de lipídios)

Em suma, de acordo com Shrestha; Bala; Arora (2014) o sistema de classificação das formulações lipídicas, foi introduzido com o objetivo de relacionar os lipídios com o seu papel na formulação e administração de medicamentos, além de facilitar a identificação das formulações mais adequadas para medicamentos específicos. Esse conceito vem sendo amplamente discutido dentro da indústria farmacêutica, a fim de buscar um consenso que possa ser adotado para a comparação do desempenho de formulações que têm como base os sistemas lipídicos.

Os sistemas lipídicos podem ser classificados de acordo com o tipo, as características e a quantidade dos excipientes presentes em sua formulação, logo, levando em consideração as proporções de óleos (lipídios), tensoativos hidrofóbicos ou hidrofílicos e cos-solventes. Sendo assim, a tabela 2 classifica e menciona as principais vantagens e desvantagens para cada tipo de formulação descrito (Shrestha, et al, 2014).

Tabela 2: Sistema de classificação e formulações lipídicas: tipos, materiais, vantagens e desvantagens.

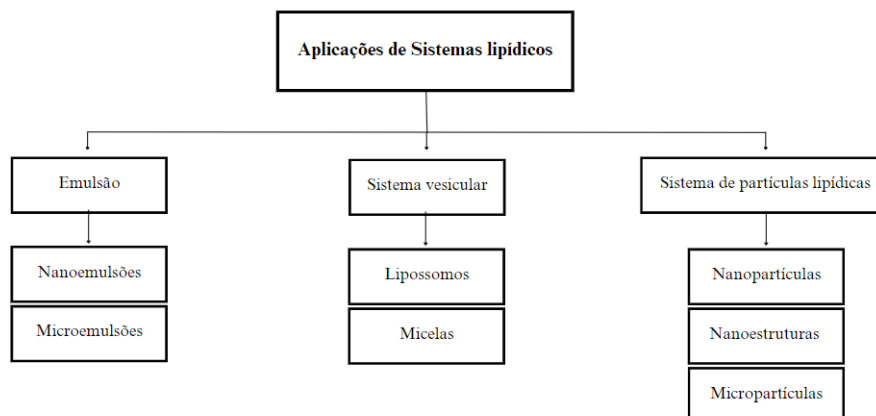
Tipo de formulação	Material	Vantagens	Desvantagens
Tipo I	Óleos sem surfactantes (tri, di e monoglicerídeos)	Seguro, simples; e excelente compatibilidade com cápsulas	Baixa capacidade solvente
Tipo II	Óleos e surfactantes insolúveis em água	Baixa probabilidade de perda da capacidade de solvente durante a dispersão	Dispersão turva
Tipo III	Óleos, tensoativos, cos-solventes (Ambos insolúveis em água e excipientes solúveis em água)	Dispersão límpida, ou quase límpida, absorção do fármaco sem digestão	Possível perda da capacidade de solvente na dispersão
Tipo IV	Tensoativos solúveis em água e cos-solventes	A formulação tem boa capacidade solvente	A provável perda de capacidade solvente durante a dispersão

Fonte: Adaptado de Shrestha; Bala et al, 2014).

3.4. Aplicações de sistemas lipídicos em formulações farmacêuticas para administração por via oral

O desenvolvimento de formulações à base de lipídios para a melhora da permeação e dissolução de fármacos lipofílicos é uma área de estudo consolidada a várias décadas. De modo que esses sistemas se destacam como uma das tecnologias mais vantajosas para contornar tais problemas, oferecendo ao formulador uma ampla variedade de opções para aprimorar o controle de absorção de fármacos que apresentam uma baixa solubilidade em meio aquoso ou baixa permeabilidade em membranas celulares. Essas formulações podem incluir emulsões, sistemas vesiculares compostos por lipídios e sistemas de partículas lipídicas como demonstrado na figura 1. (Shrestha; Bala et al, 2014).

Figura 1: Fluxograma das diferentes aplicações de sistemas lipídicos em fármacos.



Fonte: Adaptado de Shrestha; Bala et al, 2014.

Para a utilização dos sistemas lipídicos, vários processos complexos devem ser levados em consideração, como digestão de excipientes lipídicos (Mu; Holm, et al, 2013). A digestão lipídica é um processo muito importante para a dissolução de fármacos e absorção de formulações à base de lipídios. Os lipídios, ao contrário de muitos excipientes, estão presentes em alimentos ou em aditivos farmacêuticos discretos. (Porter; Charman, 2001).

Segundo Kalepu e Manthina et al (2013) há uma ampla variedade de excipientes lipídicos disponíveis, e como os mesmos interferem no processo de absorção do fármaco é totalmente necessário conhecer as características desses excipientes. Ainda segundo os autores, as escolhas de excipientes são determinadas por fatores tais como miscibilidade, capacidade solvente, capacidade de promover autodispersão da formulação, digestibilidade, destino dos produtos que serão ingeridos bem como toxicidade e outros.

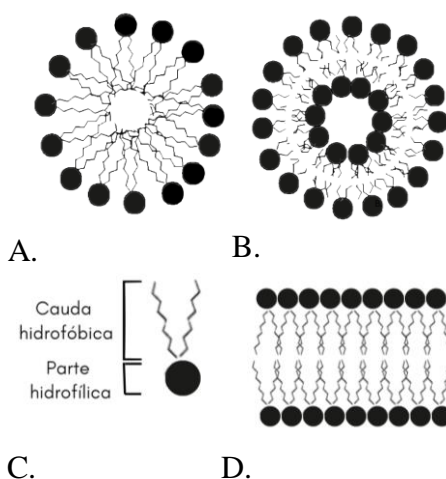
Segundo Shrestha e Bala et al (2014) são inúmeras as vantagens das aplicações dos sistemas a base de lipídios tais como a liberação fármaco de forma controlada e direcionada, a estabilidade farmacêutica, teor do ativo aprimorado, possibilidades de transporte de fármacos lipofílicos e hidrofílicos, é biodegradável e biocompatível, permeação passiva e não invasiva das membranas intestinais, além de possuir uma versatilidade em formulações e excipientes e perfil de baixo risco. Porém, algumas desvantagens devem ser consideradas como a incompatibilidade de alguns fármacos aos componentes lipídicos, a complexidade de produção e a possibilidade de variações da composição lipídica, em que pequenas variações na formulação podem levar a mudanças significantes nas propriedades do sistema, resultando na ineficácia da entrega do fármaco.

3.5. Mecanismo/efeitos envolvidos com a melhora da biodisponibilidade oral de fármacos favorecidos pelos componentes lipídicos

Estudos de Bleul et al (2015) descreve dois mecanismos propostos para estudar a melhora das características físico-químicas de fármacos pela formação de vesículas lipídicas ou lipossomos e micelas. Primeiramente, considerando a formação de micelas que são estruturas esféricas formadas por moléculas de tensoativos que possuem uma parte polar, hidrofílica e uma parte apolar, hidrofóbica, em que imersas a soluções aquosas, os tensoativos tendem a se agregar, formando micelas, onde as partes apolares ficam no núcleo da estrutura e as partes polares ficam em contato com a água ou seja quando um fármaco lipofílico é incorporado ao núcleo da micela, ele fica solubilizado internamente e pode ser transportado no meio aquoso (Bonassi, N. M., 2003; Mu, H. et al, 2013).

E as vesículas lipídicas ou lipossomos são estruturas que possuem duas camadas lipídicas, formando uma estrutura fechada, em que as vesículas possuem um interior aquoso e uma camada lipídica externa, o que permite que fármacos sejam eles hidrofóbicos ou hidrofílicos sejam encapsulados tanto na parte interna aquosa quanto na parte lipídica da bicamada. Desse modo, pode-se dizer que as micelas têm a capacidade de solubilizar moléculas pouco solúveis em meio aquoso, ajudando na melhora da solubilidade do fármaco e as vesículas lipídicas possuem a capacidade de encapsular moléculas de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos, resultando em uma melhora de solubilidade e permeabilidade como demonstrado na figura 2 (Bonassi, N. M., 2003; Mu, H. et al, 2013).

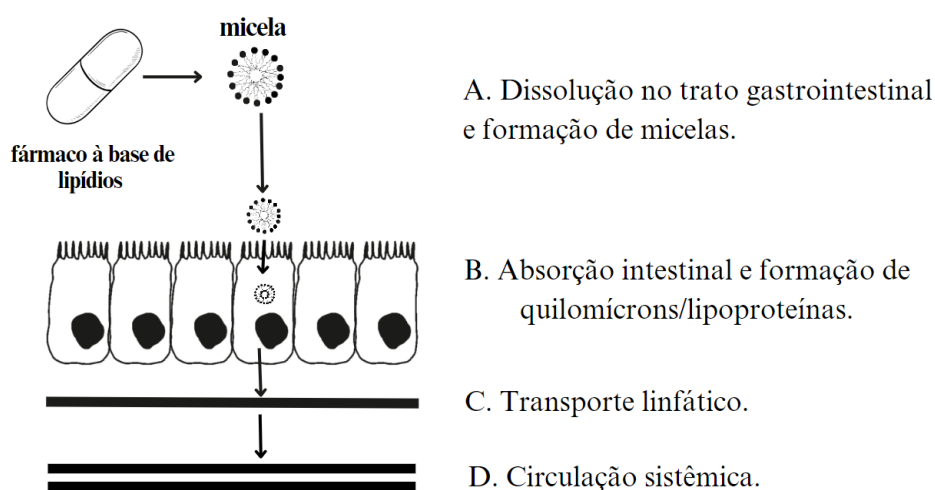
Figura 2: Organização estrutural das moléculas. A-Micela; B-Vesícula lipídica (Lipossomo); C-Lipídio; D-Bicamada lipídica.



Fonte: Adaptado de Bonassi, N. M., 2003.

De acordo com estudos de Kalepu et al (2013), os excipientes à base de lipídios aumentam a absorção oral de fármacos, assim afetando diversos efeitos fisiológicos. Dentre eles inclui-se o estímulo do fluxo biliar e a secreção de suco pancreático, ocasionando o prolongamento do esvaziamento gástrico, melhora da fluidez da membrana e ocasionando a abertura de junções apertadas, promovendo assim o transporte linfático. O sistema linfático possui um papel de grande importância no transporte de fármacos para a circulação sistêmica, tendo em vista sua vasta rede de drenagem que percorre uma grande área do corpo, como demonstrado na figura 3. Além disso, o transporte linfático provocará a não ocorrência do metabolismo de primeira passagem e inibindo transportadores de efluxo. Sendo assim um mecanismo que possibilita a melhora da biodisponibilidade do fármaco.

Figura 3: Esquema do mecanismo de transporte linfático de fármacos à base de lipídios.



Fonte: Adaptado de Kalepu, S. et al, 2013.

As etapas do mecanismo do transporte linfático de fármacos de administração oral, inicia através da sua dissolução no trato gastrointestinal e a formação de micelas mistas onde a bile secretada pelo fígado e armazenada na vesícula biliar com a ajuda de enzimas, emulsifica as gorduras dietéticas ou gorduras de alimentos ingeridos, formando micelas mistas que contêm lipídios, sais biliares e inclusive os fármacos lipofílicos para facilitar o transporte dos fármacos para a superfície da mucosa intestinal. Em seguida, o fármaco lipossolúvel envolvido pelas micelas mistas será transportado através da parede intestinal, atravessando as células epiteliais intestinais que ocorre por difusão passiva, devido a concentração do fármaco ser maior no lúmen intestinal do que no conteúdo interno das células epiteliais (Kalepu et al, 2013, Porter, et al 2001).

Nas células intestinais ocorre a reestabilização do fármaco em pequenas partículas lipídicas, chamadas quilomícrons ou lipoproteínas, que contém lipídios, incluindo o fármaco, no seu núcleo e são cercadas por uma camada de proteínas. Para a absorção do fármaco ao invés de entrar diretamente na corrente sanguínea como ocorre com fármacos hidrossolúveis, as lipoproteínas que contém o fármaco são direcionadas para o sistema linfático e em seguida direcionadas a circulação sistêmica, sendo assim, transportados para o tecido alvo onde o fármaco exerce sua ação farmacológica (Kalepu et al, 2013; Porter, et al, 2001).

Ainda de acordo com Kalepu et al (2013) os sistemas carreadores lipídicos atuam aumentando a absorção e a taxa de dissolução no trato gastrointestinal, isso ocorre devido a capacidade de redução do tamanho das partículas em nível molecular, de modo a produzir uma solução em estado sólido no interior do carreador, possibilitando assim a melhora da absorção, efluxo e disposição do fármaco. Sendo assim, a interação existente entre as lipoproteínas e as moléculas de fármacos atuam acelerando o transporte linfático do intestino, impactando diretamente na melhor distribuição do fármaco e influenciando na cinética farmacológica de medicamentos que possuem baixa solubilidade.

3.6. Exemplos de estratégias e aplicações dos sistemas lipídicos reunidas da literatura

Ao realizar uma revisão descritiva do assunto abordado em estudos dos últimos 20 anos, foi colhido dados relevantes acerca do tema, bem como a síntese de opinião retratada pelos autores de artigos mais pertinentes que participam da composição de referências bibliográficas utilizadas neste artigo.

Com base aos autores descritos na tabela 3, a ideia o uso dos sistemas lipídicos para a melhoria das propriedades biofarmaceuticas apresentam notórias vantagens com relação Ao aumento da solubilidade, permeabilidade e estabilidade, assim ultrapassando algumas das limitações encontradas pela indústria farmacêutica. Sendo dispostos as funções dos lipídios na melhoria das propriedades biofarmacêuticas.

Tabela 3: Função dos lipídios na melhoria das propriedades biofarmacêuticas.

AUTORES	ANO	CONCLUSÃO
MÜLLERTZ, A. et al. Novas perspectivas em sistemas de administração de fármacos à base de lipídios e surfactantes	2010	Considera os sistemas lipídicos bastante versáteis, auxiliando na melhora da biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis, incluindo a entrega da droga em

para administração oral de fármacos pouco solúveis		solução ao trato gastrointestinal, aumento da secreção biliar, partição mais fácil da droga nas micelas mistas que se acredita facilitar a absorção da droga e aumento da permeabilidade intestinal.
COLA, D. F. PASQUOTO, T. GIULGER, M. et al. Sistema carreadores lipídicos nanoestruturados para ivermectina e metopreno visando controle de parasitas.	2016	Disserta que as nanopartículas lipídicas sólidas possuem uma grande importância por apresentarem inúmeras vantagens como boa estabilidade física, química e biológica, excelente tolerabilidade e boa biodegradação.
SILVA, B. D. G.. Nanopartículas lipídicas para a administração de produtos biofarmacêuticos.	2015	Para esses autores estes sistemas vêm demonstrando capacidade de veicular os produtos biofarmacêuticos de forma eficaz, melhorando a sua biodisponibilidade e ultrapassando as limitações das indústrias farmacêuticas convencionais, dando qualidade ao medicamento.

Fonte: Autoral.

A partir das funções abordadas pelos autores da Tabela 3, foi possível descrever na Tabela 4, o que outros autores acreditavam a respeito das estratégias de aplicação dessa técnica.

Tabela 4: Estratégias para a aplicação de sistemas lipídicos como abordagens tecnológicas para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas.

AUTORES	ANO	CONCLUSÃO
FREZARD, F. SCHETTINI, D. ROCHA, O. et al. Lipossomas: Propriedades Físico-Químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio.	2005	Para estes autores as estratégias envolvem um planejamento/síntese das substâncias que são ativas ou químicas, se fazendo necessário associar os fármacos já em uso a um sistema transportador para direcioná-lo a uma célula alvo evitando que se tenha a presença de toxicidade.
KALEPU, S. et al. Sistemas orais de liberação de medicamentos	2013	Segundo os autores, a seleção correta de veículos lipídicos, aliado a boas estratégias de formulação e design racional do sistema de

baseados em lipídios. Uma visão geral.		entrega, é fator para levar ao sucesso dos sistemas de entrega de fármacos a base de lipídios.
---	--	--

Fonte: Autoral.

Tendo em vista o levantamento dos três principais estudos relacionados acerca da utilização de sistemas lipídicos a fim de melhorar a biodisponibilidade de fármacos que apresentam problemas em suas características físico-químicas como permeabilidade intestinal e solubilidade aquosa, foi realizada a construção da tabela 5.

Tabela 5: Utilização dos sistemas lipídicos a fim de melhorias na solubilidade e biodisponibilidade de fármacos no sistema gastrointestinal.

AUTORES	ANO	CONCLUSÃO
MENDES, C. Estratégias para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas de fármacos classe IV: desenvolvimento de sistemas nanoestruturados para a hidroclorotiazida e norfloxacino	2016	Para a autora, a dissolução do fármaco após ingerir o medicamento torna-se indispensável para a dissolução do fármaco no intestino. Por isso, para que esse efeito seja atingido são necessárias propriedades adequadas de absorção e dissolução aquosa, para assim se obter uma melhor biodisponibilidade.
SANTOS, R. G. M. Sistemas autoemulsificantes: uma alternativa viável para a veiculação de fármacos poucos solúveis em água.	2013	De acordo com a autora, os lipídios são indispensáveis na formulação dos fármacos porque ajudam na solubilidade dos fármacos que são lipofílicos facilitando o processo de emulsificação levando uma melhor absorção no trato gastrointestinal.
COLA, D. F. PASQUOTO, T. GIULGER, M. et al. Sistema carreadores lipídicos nanoestruturados para ivermectina e metopreno visando controle de parasitas	2016	Para os autores, os carreadores lipídicos melhoram a eficiência da encapsulação e o tempo de retenção do fármaco bem como o desenvolvimento para o efeito desejado.

Fonte: Autoral.

Com base nos resultados encontrados durante a revisão, foi notório que todos os autores inclusos nas tabelas anteriores, descreveram a importância do uso de sistemas lipídicos como alternativa para contornar problemáticas relacionadas as propriedades farmacêuticas de fármacos.

Diante disso, é importante considerar a grande quantidade de fármacos encontrados no mercado, desenvolvidos a partir de bases lipídicas para melhoria de suas propriedades biofarmaceuticas, A tabela 6 cita alguns exemplos de fármacos disponíveis comercialmente, assim como seu tipo de formulação e os excipientes lipídicos utilizados em sua formulação.

Tabela 6: Exemplos de formulações à base de lipídios disponíveis comercialmente.

Moléculas/ nome comercial	Indicação	Tipo de formulação	Excipientes lipídicos e surfactantes
Calcitrol/ Rocaltrol	Regulador de cálcio	Cápsula de gelatina mole	Triglicerídeo fracionado de óleo de coco
Ciclosporina/Nerol	Imunossupressor	Cápsula de gelatina mole	Cremophor RH 40 (Óleo de ricino hidrogenado)
Ácido valpróico/ Depakene	Antiepilético	Cápsula de gelatina mole	Óleo de milho

Fonte: Adaptado de Shrestha et al, 2014.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante ao exposto, é possível compreender que os sistemas lipídicos demonstram ser um excelente alternativa para a melhora dos parâmetros biofarmacêuticos de fármacos, contribuindo com a melhora da biodisponibilidade e, conseqüentemente, para a atuação do fármaco no organismo.

Sendo a solubilidade e a permeabilidade parâmetros fundamentais e indispensáveis no processo de eficácia de fármacos. A nanotecnologia demonstrou-se de grande eficiência na melhoria de tais aspectos a medida em que, com a diminuição do tamanho da partícula dos fármacos, a amorfização, a utilização de solubilizantes e tensoativos, os processos de dissolução e absorção são amplificados, ocasionando a melhora da biodisponibilidade.

Os sistemas lipídicos apresentam-se como excelentes alternativas para contornar desafios de aplicações de fármacos de via oral, auxiliando na melhoria da sua consistência e desagregação, assim como na melhora do fluxo, solubilidade e biodisponibilidade. Resultando em efeitos mais seguros, estáveis e eficazes.

Ademais, os sistemas lipídicos apresentam-se como excelentes ferramentas de controle e direção do fármaco, melhorando a estabilidade farmacêutica, o teor de fármacos aprimorado, possibilitando o transporte de fármacos lipofílicos e hidrofílicos. Além disso, são biodegradáveis e biocompatíveis. Sendo assim, torna-se indispensável que a indústria farmacêutica considere os sistemas lipídicos como forma de melhorias de fármacos de via oral e conheça as propriedades físico-químicas desse composto, bem como estratégias de aplicação de excipientes lipídicos e mecanismos de atuação no trato gastrointestinal como administração, absorção, distribuição e metabolismo.

5. REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, A. C. F.; BORIN, M. F. Influência de excipientes farmacêuticos em reações adversas a medicamentos. **Brasília Med.** v. 49, n. 4, p. 267-278, 2012.
- AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v.12, n.3, p.413-420, 1995.
- BANSAL, T. et al. Solid Self-Nanoemulsifying Delivery Systems as a Platform Technology for Formulation of Poorly Soluble Drugs. **Critical Reviews™ In Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 25, n. 1, p. 63-116, 2008.
- BLEUL, R.; Thiermann, R.; Maskos, M. Techniques To Control Polymersome Size. **Macromolecules**, v. 48, p. 7385-7736, 2015.
- BONAMICI, D. **Sistema de Classificação Biofarmacêutica e Bioisencões**. 2009. 159p Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.
- BONASSI, N. M. **Transição vesícula-micela em misturas de dispersões de micelas**. 2003. 95p. Dissertação (Doutorado em Biofísica Molecular), Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, 2003.
- COLA, D. F.; PASQUOTO, T.; GIULGER, M., et al. Sistema carreadores lipídicos nanoestruturados para ivermectina e metopreno visando controle de parasitas. **Química Nova**. Vol. 39, n.9, p.1034-1043, 2016.
- FREZARD, F.; SCHETTINI, D. Lipossomas: Propriedades Físico-Químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. **Química Nova**. Vol. 28, n.3, p.511-518, 2005.
- GOMES, T. A.; COSTA, S. P. M.; MENDEIROS, G. C. R. Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. **Revista Científica Farm Básica Apl**, p.239-249. 2015.

HAN, S. et al. Lipid-based formulations to enhance oral bioavailability of the poorly water-soluble drug anethol trithione: Effects of lipid composition and formulation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 379, n. 1, p.18-24, 2009.

KALEPU, S. et al. **Oral lipid-based drug delivery systems - an overview**. Acta Pharmaceutica Sinica B. Shri Vishnu College of Pharmacy. India, v. 3, n. 6, p. 361-372, 2013.
MATOS, B. N.; OLIVEIRA, P. M.; AREDA, C. et al. Preparações farmacêuticas e cosméticas com uso de nanotecnologia. **Brasília Med.** v. 52, n.1, p. 8-10, 2015.

KAWABATA, Y. et al. Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 420, p.1-10, 2011.

MENDES, C. **Estratégias para a melhoria das propriedades biofarmacêuticas de fármacos classe IV: desenvolvimento de sistemas nanoestruturados para a hidroclorotiazida e norfloxacino**. 2016. 186p. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2016.

MÜLLERTZ, A. et al. New perspectives on lipid and surfactant based drug delivery systems for oral delivery of poorly soluble drugs. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, n. 11, p. 1622-1636, 2010.

NAKMODE, D.; BHAVANA, V.; THAKOR, P. Fundamental Aspects of Lipid-Based Excipients in Lipid-Based Product Development. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 4, 2022.

MU, H., HOLM, R.; MULLERTZ, A. Lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics – ELSEVIER**, v. 453, n. 1, p. 215-224, 2013.

PORTER, C.; CHARMAN, W. Lipid-based formulations for oral administration: opportunities for bioavailability enhancement and lipoprotein targeting of lipophilic drugs. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, v. 21, n. 2-3, p. 215-257, 2001.

SHRESTHA, H.; BALA, R.; ARORA, S. Lipid-Based Drug Delivery Systems. **Journal of Pharmaceutics**, v. 2014, p.1-10, 2014.

SILVA, B. D. G. **Nanopartículas lipídicas para administração de produtos farmacêuticos**. 2015. 53p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

SILVA, D. S. **Avaliação da solubilidade e permeabilidade da loratadina e desloratadina visando a classificação biofarmacêutica**. 2018. 139p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, 2018.

WEBLER, E. M.; ROSA, M. F. Tecnologia farmacêutica na melhoria da solubilidade de medicamentos para hipertensão pulmonar. **Brazilian Journal of Development**. v. 7, n. 8, p. 78293-78312, 2021.