

Sistemas auto-nanoemulsionables de liberación de fármacos en el desarrollo de medicamentos

Self-nanoemulsifying drug delivery systems in pharmaceutical development

Adriana Estela Hernández Tenorio,^{*,†} Diana Vanessa Mendoza Varela,^{*}
José Juan Escobar Chavez,^{**} Luis Alfonso Moreno Rocha,^{*}
Luis Camilo Ríos Castañeda,^{*} Jorge Esteban Miranda Calderón,^{*,**}

ABSTRACT: Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) are nanotechnology-based pharmaceutical formulations of great interest for poorly water-soluble drugs (PWS). SNEDDS comprises an oily phase, a surfactant, and a cosurfactant that gives rise to an isotropic mixture capable of forming nanoemulsions when they meet intestinal fluids. A vast amount of information in the literature highlights the importance of SNEDDS for the development of new formulations with PWS. Through the application of nanotechnology, SNEDDS have proven to be formulations capable of overcoming the challenges associated with poor aqueous solubility, low absorption and low bioavailability of drugs, improving the therapeutic applications in which this nanotechnology has been used. Additionally, the scale-up of the manufacturing process is possible and does not involve investment in sophisticated equipment, unlike other nanostructured systems such as liposomes or polymeric nanoparticles. A novel approach to formulating praziquantel is the use of SNEDDS, a cutting-edge pharmaceutical technology that significantly improves solubility and dissolution rate. This technology keeps the drug nano-dispersed to promote gastrointestinal absorption. Trends in SNEDDS modification include their application in new specialized treatments, such as gene therapy, and combination with other nanocarriers to overcome limitations in stability and efficacy. SNEDDS, driven by advances in nanotechnology, not only represents a breakthrough in pharmaceutical formulation but also points a way towards improving patient health, standing out as a key to the future of nanomedicine.

KEYWORDS: SNEDDS, nanomedicine, poor bioavailability, solubility.

RESUMEN: Los sistemas auto-nanoemulsionables (SNEDDS) son formulaciones farmacéuticas basadas en nanotecnología, de gran interés para fármacos poco solubles en agua (FPSA). Los SNEDDS están constituidos por una fase oleosa, un tensoactivo y un cotensoactivo dando lugar a una mezcla isotrópica, la cual forma nanoemulsiones al entrar en contacto con los fluidos intestinales. En la literatura, se resalta la importancia de los SNEDDS para el desarrollo de nuevas formulaciones con FPSA. Los SNEDDS han demostrado ser formulaciones nanotecnológicas capaces de superar los desafíos asociados con la escasa solubilidad acuosa, la baja absorción y la limitada biodisponibilidad de FPSA, mejorando así las aplicaciones terapéuticas. Adicionalmente, el proceso de manufactura es escalable y no involucra la inversión en equipo sofisticado a diferencia de otros sistemas nanoestructurados, como liposomas o nanopartículas poliméricas. Una propuesta con resultados novedosos para la formulación de praziquantel es el uso de SNEDDS, tecnología farmacéutica de vanguardia para mejorar significativamente la solubilidad y velocidad de disolución,

Recibido: 9 de noviembre, 2024.

Aceptado: 10 de abril, 2025.

Publicado: 9 de mayo, 2025.

^{*} Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Ciudad de México, México.

^{**} Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

[†] Autora responsable.

^{**} Autor de correspondencia: jmiranda@correo.xoc.uam.mx



manteniendo al fármaco nanodispersado y así favorecer su absorción gastrointestinal. Las tendencias en la modificación de SNEDDS incluyen su aplicación en nuevos tratamientos especializados, como la terapia génica, y la combinación con otros nanoacarreadores para superar limitaciones en estabilidad y eficacia. Los SNEDDS, impulsados por los avances en nanotecnología, no solo representan un avance en la formulación farmacéutica, sino que también marcan un camino hacia la mejora de la salud del paciente, destacándose como una clave para el futuro de la nanomedicina. **PALABRAS CLAVE:** SNEDDS, nanomedicina, baja biodisponibilidad, solubilidad.

Introducción

La nanotecnología implica manipular la materia a una escala nanométrica, la cual abarca dimensiones de aproximadamente 1 a 100 nanómetros, para comprender, crear y utilizar estructuras y sistemas con funciones específicas atribuidas a su tamaño (Boulaiz *et al.*, 2011). En el campo de la medicina, la nanotecnología busca desarrollar nuevos productos altamente específicos en la prevención, detección y tratamiento de enfermedades. En los sistemas de liberación de fármacos, los sistemas nanoestructurados se encargan de atrapar, encapsular o disolver el fármaco, con la finalidad de obtener características específicas deseables mediante la manipulación de las propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas de la molécula. Los principales objetivos del diseño de sistemas nanoestructurados son: controlar las propiedades de superficie, el tamaño de partícula y la liberación del fármaco (Mazayen *et al.*, 2022; Halwani, 2022). Algunos sistemas nanoestructurados usados en la entrega de fármacos son: liposomas, nanoesferas, nanocápsulas, puntos cuánticos, nanohidrogeles, nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas poliméricas, dendrímeros, nanotubos de carbono y nanoemulsiones (Patel *et al.*, 2024; Acharya *et al.*, 2024; Onugwu *et al.*, 2023; Nguyen *et al.*, 2021; Sahu *et al.*, 2021). Estos sistemas han sido utilizados como nanotransportadores para la administración eficaz y la liberación controlada de fármacos, debido a que ofrecen diversas ventajas como la administración dirigida, en comparación con las terapias tradicionales (Khizar *et al.*, 2023; Alshawwa *et al.*, 2022). En la actualidad, varios medicamentos cuyas formulaciones están basadas en nanotecnología se encuentran disponibles en el mercado (Mazayen *et al.*, 2022; Halwani, 2022), por ejemplo: laboratorios Abbott, empleando la tecnología de nanocristales, desarrolló tabletas conteniendo fenofibrato; el grupo Merck, usando la técnica de *ball milling*, desarrolló *Emend*, un medicamento con aprepitant que es un fármaco antiemético; la compañía Celgene, utilizando la nanotecnología de homogeneización a alta presión, desarrolló una suspensión inyectable de paclitaxel (Williams *et al.*, 2013).

Algunos de los objetivos de las tecnologías mencionadas son la mejora de la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos poco solubles en agua (FPSA); desafíos de los más retadores a los cuales se enfrenta la industria farmacéutica en el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas orales, pues se calcula que aproximadamente el 40% de los fármacos disponibles en el mercado y los que están en

etapas tempranas de desarrollo presentan problemas de escasa solubilidad acuosa (Liu *et al.*, 2024). Al respecto, cabe señalar a la vía oral de administración de medicamentos como la predominante, por lo cual es indispensable que el fármaco se disuelva completamente para atravesar las membranas intestinales y, en consecuencia, ejercer el efecto terapéutico deseado. El diseño farmacéutico de formas sólidas orales implica generar formulaciones cuyos procesos sean fácilmente escalables a la infraestructura convencional de la producción de medicamentos, y que supere los desafíos de los FPSA. Una de las desventajas de la elaboración de la mayoría de los sistemas nanoparticulados poliméricos, lipídicos o híbridos, como los citados anteriormente, es la infraestructura especializada necesaria para la producción y los costos que conlleva (Operti *et al.*, 2022; Herdiana *et al.*, 2022; Goel *et al.*, 2022; Khairnar *et al.*, 2022). Sin embargo, es primordial acercar la nanotecnología para cumplir las promesas de los avances en nanomedicina. Una opción que permite acercar la nanotecnología a la sociedad son precisamente las formulaciones diseñadas mediante SNEDDS.

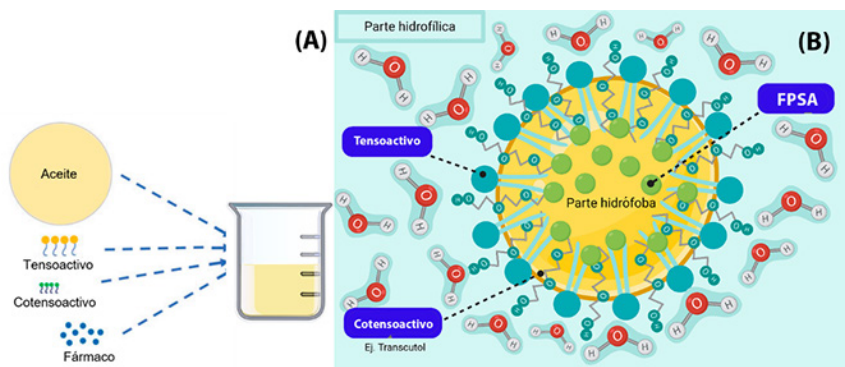
Los SNEDDS son formulaciones innovadoras, las cuales mejoran la solubilidad y disolución de FPSA, así como la permeabilidad intestinal y, en consecuencia, aumentan la absorción del fármaco, mejorando el desempeño del producto. Este tipo de nanomedicinas tiene la ventaja de ser fácilmente escalables a los procesos farmacéuticos, pues la infraestructura necesaria para la producción es aquella utilizable para la elaboración de cápsulas de gelatina blanda, la cual es considerada una forma farmacéutica convencional (Khoa Huynh *et al.*, 2022; Oishi *et al.*, 2018). Para estos procesos solo se requiere un tanque de mezclado, un agitador y bombas para controlar el flujo de los materiales involucrados en la formulación (Oishi *et al.*, 2018). Asimismo, las formulaciones a partir de SNEDDS son adaptables a las formas farmacéuticas sólidas orales mediante el llenado en cápsulas de gelatina (Khoa Huynh *et al.*, 2022), o mediante la adsorción en materiales porosos para poder solidificar el sistema y compactarlo en forma de tabletas (Dangre *et al.*, 2022). Además, de acuerdo con Procedence Research (2025), el tamaño del mercado mundial de nanomedicina se estimó en USD \$209 mil millones en 2024, y se estima que el valor del mercado mundial de la nanomedicina crecerá de forma sostenida, ascendiendo a los USD \$627 mil millones en 2034; específicamente, en América Latina se estima que el crecimiento alcance los USD \$37 mil millones, aproximadamente, en 2027 (Mendoza, 2024), por lo cual, el uso de nanotecnologías como los SNEDDS abre la posibilidad de que la nanomedicina llegue a los pacientes en un corto o mediano plazo en formas farmacéuticas convencionales como las cápsulas de gelatina blanda.

¿Qué son los sistemas auto-nanoemulsionables de liberación de fármacos?

Los sistemas auto-emulsionables son formulaciones farmacéuticas que se definen como mezclas isotrópicas, conformadas por al menos tres componen-

tes: un componente oleoso, un excipiente del tipo tensoactivo y un cotensoactivo, en los cuales, generalmente, se solubiliza un FPSA (Shahzadi *et al.*, 2018; Buya *et al.*, 2020; Uttreja *et al.*, 2025). Estos sistemas nanoestructurados se distinguen por su capacidad de formar espontáneamente nanoemulsiones de tipo aceite en agua (O/W) tras una agitación suave, como la generada por los movimientos peristálticos en los fluidos gastrointestinales (Čerpnjak *et al.*, 2015; Nazir *et al.*, 2019; Dokania y Joshi, 2015). En la figura 1 se muestra una imagen de los SNEDDS previa a la administración, y la representación de la nanoestructura formada por los componentes típicos posterior al fenómeno de la auto-nanoemulsificación (Chatterjee *et al.*, 2016).

Figura 1. (A) Representación esquemática de los componentes que integran la formación de los SNEDDS. (B) Nanoestructura formada por efecto de la auto-nanoemulsificación.



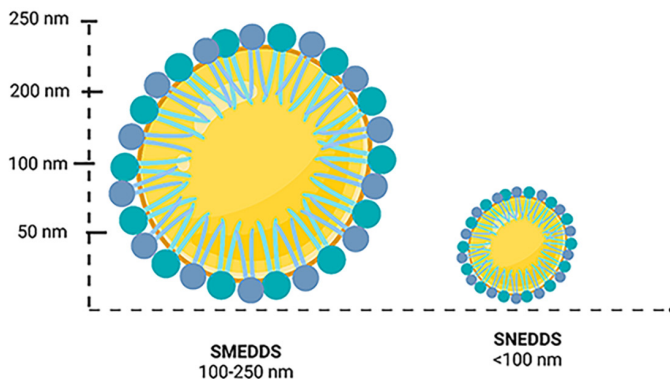
Fuente: Modificado de Chatterjee *et al.* (2016) y creado con BioRender.com.

Los SNEDDS están considerados como una estrategia innovadora para el desarrollo de formulaciones de fármacos con una permeabilidad alta/baja y una solubilidad acuosa baja (Bernkop-Schnürch y Jalil, 2018). Las formulaciones lipídicas capaces de generar emulsiones tras una agitación suave se diferencian principalmente por su tamaño: micrométrico y nanométrico, estos últimos son conocidos como SNEDDS (figura 2), (Vithani, K. *et al.*, 2019; Mahmood y Bernkop-Schnürch, 2019; Dokania y Joshi, 2015).

De acuerdo con Dhaval *et al.*, (2022), el término SNEDDS hace referencia a una nanoemulsión conteniendo glóbulos ultrafinos, cuyo tamaño en otras formulaciones se obtiene mediante métodos de alta energía, como la homogeneización a alta presión. Una característica de las formulaciones óptimas para la formación de sistemas tipo SNEDDS es la concentración de tensoactivo presente en la mezcla isotrópica. Los porcentajes de tensoactivo utilizados se encuentran, generalmente, entre 30-40% para obtener emulsiones ultrafinas (Dhaval *et al.*, 2022; Buya *et al.*, 2020).

Una composición farmacéutica con las combinaciones óptimas de los excipientes farmacéuticos que integran un SNEDDS generan sistemas auto-na-

Figura 2. Representación esquemática de la diferencia en tamaño entre un SMEDDS y un SNEDDS.



Fuente: Modificado de Staden, Du Plessis y Viljoen (2020) y creado con BioRender.com.

noemulsionables eficientes, con un tamaño de gota nanométrico favoreciendo la absorción del fármaco. La incorporación de aceite y tensoactivos forman una amplia gama de nanoestructuras y fases dependiendo de las proporciones de cada uno y usualmente se requiere una selección cuidadosa de componentes antes de la formulación de SNEDDS (Agubata, 2020). En la tabla 1 se presentan algunos ejemplos de formulaciones diseñadas mediante SNEDDS. En cada caso se menciona el tipo de componente oleoso, el tipo tensoactivo y el cotensoactivo conformando la mezcla.

Tabla 1. Composición de los SNEDDS con base en la literatura consultada. En cada ejemplo se describe el excipiente que es parte de la mezcla.

Fármaco	Aceite	Tensoactivo	Cosolvente	Fuente
Azitromicina	Capryol 90	Tween 20	Transcutol HP	Abou Assi <i>et al.</i> (2020)
Carbamazepina	Mygliol 812	Tween 80 + Cremophor RH40	NA	Milović <i>et al.</i> (2012)
Celecoxib	Capryol 90	Tween 20	Transcutol HP	Chavan, Modi y Bansal (2015)
Cinarizina	Ácido oleico	Tween 60	NA	Vithani <i>et al.</i> (2018)
Clodogrel	Peceol	Cremophor RH60	Transcutol HP	Kim <i>et al.</i> (2014)
Danazol	Aceite de soja	Tween 80	NA	Devraj <i>et al.</i> (2014)
Gliburida	Capryol 90	Tween 20	Glicofulol	Cirri <i>et al.</i> (2016)
Indometacina	Labrafil	Tween 80	Transcutol HP	Shakeel <i>et al.</i> (2013)
Isradipina	Ácido oleico	Brij-98	Poloxámero 407	Tran <i>et al.</i> (2013)
Nimodipina	Aceite de menta	Cremphor EL	PEG 400	Alayoubi <i>et al.</i> (2018)
Ritonavir	Imwitor 988	Cremphor EL + Cremophor RH 40	Capmul GMS K-50	Deshmukh y Kulkarni (2014)
Tacrolimus	Labrafil M1944CS	Cremphor E	Transcutol HP	Huo <i>et al.</i> (2018)

NA= No aplica.

Fuente: Elaboración de los autores.

Uno de los componentes que dictan el comportamiento de las formulaciones tipo SNEDDS son los tensoactivos; estos se emplean para disminuir la tensión interfacial entre la fase dispersa y la fase dispersante, al momento de llevarse a cabo la auto-nanoemulsificación; estructuralmente, son moléculas en esencia lineales y asimétricas, y en general con un peso molecular medio-alto, de carácter anfifílico. El uso de tensoactivos forma parte de una estrategia para incrementar la solubilidad acuosa de los fármacos lipofílicos (Dahan y Miller, 2012), dado que actúan como mediadores de los compuestos hidrofílicos e hidrofóbicos en la interfase aceite-agua, el valor del balance hidrofílico-lipofílico (HLB) resulta crítico en la estabilización de la nanoemulsión, permitiendo así una disminución en la tensión interfacial, la cual provocará el incremento de la flexibilidad, además de permitir la formación espontánea de la nanodispersión (Cueto, Ortega y Sotomayor, 2019).

Los tensoactivos no iónicos son los más utilizados en las formulaciones tipo SNEDDS. En la tabla 1 se observa que los tensoactivos más usados suelen ser Tween y Cremophor. Estos tensoactivos tienen grupos de cabeza polar que no están cargados eléctricamente y por lo general dependen de un grupo funcional capaz de desprotonarse en un grado muy bajo, lo cual proporciona una solubilidad aceptable en disolventes polares como el agua (Rapp, 2017), además, sus valores de HLB son mayores a 10, lo cual significa ser altamente hidrofílicos con capacidad solubilizante en medio acuoso. Entre las ventajas de los tensoactivos no iónicos se encuentra su baja toxicidad, ser menos hemolíticos y poco irritantes para superficie celular respecto a los tensoactivos iónicos, conservar un pH en solución cercano al fisiológico; además, pueden inhibir la glicoproteína P, resultando en una mejora de la absorción de fármacos (Kumar y Rajeshwarrao, 2011).

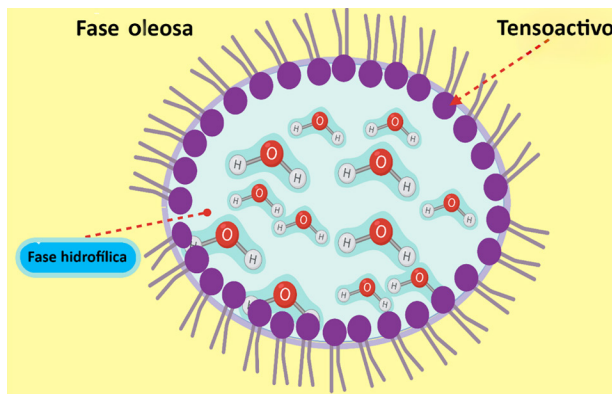
Los cotensoactivos presentes en las formulaciones tipo SNEDDS poseen un carácter anfifílico (Lawrence y Rees, 2000). La incorporación de un cotensoactivo a la formulación tiene como finalidad coadyuvar en la reducción de la tensión interfacial provocando la agilización del proceso de la solubilización del fármaco en el sistema auto-nanoemulsificante (Cueto, Ortega y Sotomayor, 2019); al reducir la tensión interfacial se produce la formación de gotas de tamaño nanométrico (Nepal, Han y Choi, 2010). Adicionalmente, los cotensoactivos reducen la concentración de tensoactivo necesaria para generar el proceso de auto-nanoemulsificación espontánea, y así evitar la toxicidad sistémica y la irritación de la mucosa en el TGI (Dhaval *et al.*, 2022).

Los cotensoactivos farmacéuticamente aceptables incluyen principalmente polietilenglicol 400 y Transcutol™ (Sharma *et al.*, 2016), esto se puede observar en los ejemplos de la tabla 1.

El excipiente para la obtención de la fase hidrofóbica en la formulación de los SNEDDS está compuesto por lípidos o aceites de origen vegetal principalmente, dado que se ha considerado como el responsable de la solubilización de los principios activos lipofílicos, asimismo, por el metabolismo intestinal, pues favorece la auto-nanoemulsificación en el TGI (Sharma *et al.*, 2016). De

acuerdo con la naturaleza y el tamaño de la cadena del aceite, en consideración con la cadena hidrofóbica del tensoactivo, dicho lípido tiene la capacidad de unirse en diferentes grados en las colas del tensoactivo de la monocapa inicial de una nanoemulsión, tanto agua en aceite (W/O) como O/W como se observa en la figura 3 (Lawrence y Rees, 2000).

Figura 3. Representación esquemática de la interacción de las moléculas de la fase oleosa con las cadenas hidrofóbicas de la monocapa de tensoactivo en una nanoemulsión W/O.



Fuente: Modificado de Lawrence y Rees (2000) y creado con BioRender.com.

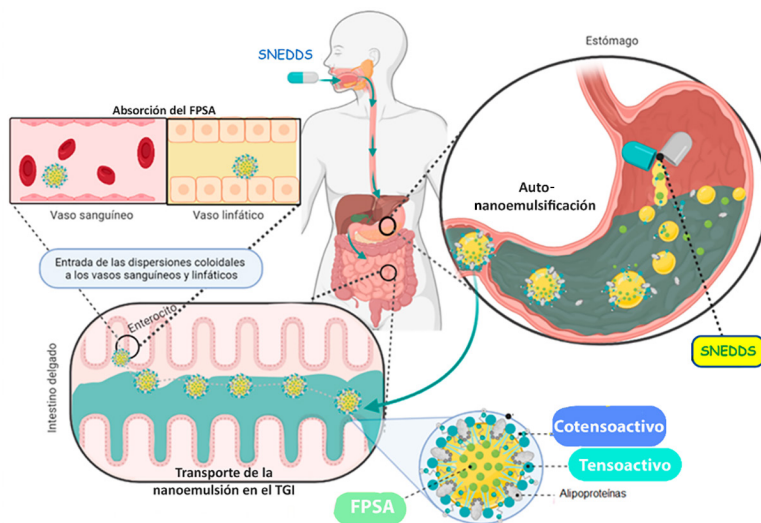
Algunos de los lípidos comúnmente utilizados en las formulaciones tipo SNEDDS se componen estructuralmente de ácidos grasos de cadena corta, media o larga, unidos a una molécula de glicerol, y se pueden clasificar de acuerdo con la longitud de la cadena unida al ácido graso libre. Si la cadena tiene menos de 5 carbonos se denomina cadena corta, media si tiene de 6 a 12 carbonos, y larga si cuenta con más de 12 carbonos. Dicha cadena de carbono puede ser de naturaleza saturada o insaturada (Dhaval *et al.*, 2022).

¿Cómo funcionan los SNEDDS?

La administración de formulaciones SNEDDS mejora la solubilidad y absorción de FPSA mediante la formación espontánea de nanoemulsiones *in vivo* por acción de los movimientos peristálticos en el tracto gastrointestinal (TGI). En diversos estudios se ha demostrado que la absorción para estos sistemas es a través de la vena porta para llegar a circulación sistémica, y en parte es mediante el transporte linfático (Zhang *et al.*, 2021; Buya *et al.*, 2020). Con respecto al mecanismo de absorción, la figura 4 ilustra la ruta seguida por una formulación tipo SNEDDS cuando es administrada por vía oral. Este tipo de formulaciones, al ser líquidas, se dosifican principalmente en cápsulas de gelatina blanda (Khoa Huynh *et al.*, 2022; Oishi *et al.*, 2018), no obstante, el desarrollo tecnológico actual, permite también la dosificación de líquidos en

cápsulas de gelatina dura o incluso en comprimidos (Mandić *et al.*, 2017; Dangle *et al.*, 2022). La factibilidad de dosificar las formulaciones tipo SNEDDS en cápsulas permite acercar la nanotecnología aplicada en el tratamiento de enfermedades, sobre todo en aquellos fármacos con la característica de ser FPSA (Jvus *et al.*, 2024). El proceso de absorción comienza con la ingesta de la cápsula, la cual se desintegra en el estómago liberando la mezcla isotrópica con el fármaco solubilizado; enseguida, los lípidos se hidrolizan a glicéridos (mono, di o tri, según el tipo de lípido) y en ácidos a través de la lipasa gástrica. Los movimientos peristálticos provocan que las moléculas del fármaco comiencen a dispersarse a través de las nanogotas procedentes de la formación de las nanoemulsiones (Nasef, 2021; Čerpnjak *et al.*, 2015). Posteriormente, en el intestino delgado, las enzimas pancreáticas, las cuales se encuentran en forma de lipoproteínas con gran tamaño, llevan a cabo la re-esterificación de los triglicéridos, dando como resultado el atrapamiento del fármaco, pero debido al tamaño que este posee, no es posible atravesar la unión estrecha de los vasos capilares (Agubata, 2020), por lo tanto, los lípidos exógenos (nanogotas emulsionadas de SNEDDS) del duodeno se transformarán en diversas especies lipofílicas como micelas y vesículas multilaminares y unilaminares. Estos productos se distribuirán hasta los enterocitos en forma de dispersiones coloidales (Alayoubi *et al.*, 2018), para penetrar hacia la circulación linfática en vez de a la circulación portal, de modo que los compuestos de la linfa intestinal obtendrán el acceso a la circulación sistémica donde se liberará en mayor concentración el fármaco, ejerciendo su efecto terapéutico (Mu, Holm y Müllertz, 2013; Dokania y Joshi, 2015).

Figura 4. Representación esquemática del proceso de digestión de los SNEDDS.



Fuente: Modificado de Buaya *et al.* (2020) y creado con BioRender.com.

Los SNEDDS han mostrado un gran potencial para superar limitaciones asociadas con la administración oral (Gunjal *et al.*, 2024), como baja solubilidad en el tracto gastrointestinal (Santiago-Villarreal *et al.*, 2023), degradación enzimática (Haddadzadegan, Dorkoosh y Bernkop-Schnürch, 2022), disolución inconsistente y mala absorción intestinal. Además, se ha demostrado que los SNEDDS pueden ser una opción eficaz para transportar péptidos y proteínas al evitar su degradación gastrointestinal e incrementar la permeabilidad de la membrana intestinal (Buya *et al.*, 2020).

A diferencia de otros nanotransportadores lipídicos, como las nanopartículas lipídicas sólidas, los transportadores lipídicos nanoestructurados y los liposomas o dispersiones sólidas, los SNEDDS son fáciles de escalar (Khoa Huynh *et al.*, 2022; Oishi *et al.*, 2018), lo cual resulta en una ventaja para la industria farmacéutica. De hecho, el equipamiento está compuesto, generalmente, por reactores de acero inoxidable donde se mezclan los componentes del sistema y los tanques conteniendo la gelatina, la cual será la presentación como forma farmacéutica. Adicionalmente, se pueden obtener formas farmacéuticas sólidas mezclando los componentes con equipos estándar y posteriormente transformar la mezcla en una forma de dosificación sólida (Uttreja *et al.*, 2025). Otro problema que se logra evitar con el uso de SNEDDS es la tendencia a formar agregados durante el almacenamiento o a liberar el fármaco, pues la dispersión fina se forma de manera directa en el tracto gastrointestinal (Buya *et al.*, 2020). Algunas de las limitaciones de los SNEDDS que pueden influir en aplicaciones clínicas están relacionadas con la posible precipitación *in vivo* del fármaco (Park, Ha y Kim, 2020), así como a problemas relacionados con la formulación y caracterización, inestabilidad del sistema y la posible oxidación de los componentes lipídicos.

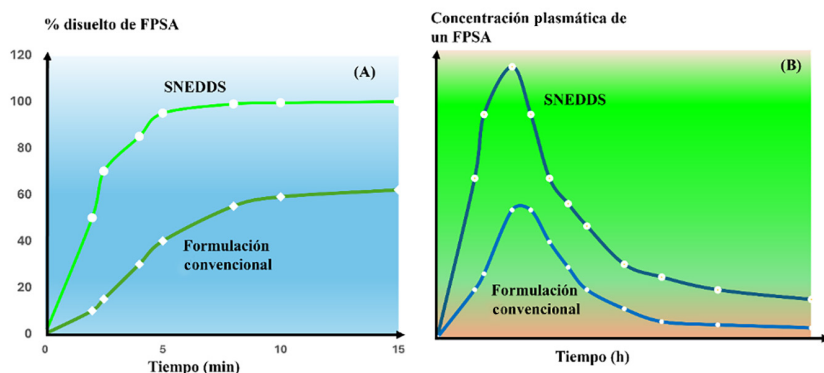
Los componentes lipídicos y tensoactivos utilizados en los SNEDDS necesitan atención especial en su seguridad después de la administración, pues debido a las altas concentraciones de estos componentes y a sus propiedades, pueden interactuar de manera compleja con el entorno fisiológico resultando difícil de monitorear y controlar en estudios *in vivo*.

Debido a ser los SEDDS de naturaleza líquida, por lo general son administrados en cápsulas de gelatina blanda, lo cual representa algunas desventajas como separación de fases durante el almacenamiento, degradación química e interacción entre los compuestos volátiles con cápsula de gelatina blanda (Uttreja *et al.*, 2025). El desarrollo de SNEDDS sólidos ofrece diversas ventajas en la mejora de solubilización del fármaco, liberación controlada y mayor seguridad debido a la mayor estabilidad de los nanosistemas, además de brindar una manipulación más fácil, haciendo más adecuado el escalamiento industrial. Algunas tecnologías innovadoras para el desarrollo de SNEDDS sólidos es la impresión 3D, la cual permite crear sistemas de administración de fármacos personalizables y precisos (Uttreja *et al.*, 2025).

Aplicaciones de las formulaciones tipo SNEDDS

En los últimos años ha habido un incremento de estudios reportando el uso de SNEDDS para la administración de FPSA. En la figura 5 se ilustra el comportamiento general de los SNEDDS, donde se observa que principalmente por el tamaño nanométrico se mejora la solubilidad de los fármacos y por ende su absorción y biodisponibilidad (Jvus *et al.*, 2024; Gunjal *et al.*, 2024; Karri, Sharma y Kaur, 2024; Santiago-Villarreal *et al.*, 2023; Tashish *et al.*, 2023). La mayoría de las referencias se basan en el desarrollo y caracterización de las nuevas formulaciones, sin embargo, también ha habido avances en la evaluación *in vitro* e *in vivo* de los SNEDDS, incluso ensayos clínicos en donde se evalúa la biodisponibilidad de las distintas formulaciones.

Figura 5. Modelo ilustrativo del comportamiento general de los SNEDDS en comparación con formulaciones convencionales. (A) Perfil de disolución *in vitro*. (B) Perfil de concentración plasmática en función del tiempo.



Fuente: Elaboración de los autores.

Santiago-Villarreal *et al.* (2023) incorporaron el fármaco praziquantel (PZQ) en una formulación de SNEDDS para mejorar la velocidad de disolución y mejorar la permeación intestinal. Los autores determinaron que la formulación mejora la solubilidad aparente del PZQ en medios acuosos, ocasionando el aumento de la velocidad de disolución y facilitando la formación de glóbulos, los cuales, por su tamaño nanométrico, optimizan notablemente la permeabilidad intestinal del fármaco (Santiago-Villarreal *et al.*, 2023). En un estudio realizado por Gunjal *et al.* (2024), se aprovechó la tecnología de SNEDDS para desarrollar una formulación de fisetina (FS). La formulación auto-nanoemulsionable consistió en Transcutol P, Tween-80 y Labrafil M 1944 CS en diferentes proporciones; las formulaciones seleccionadas produjeron nanoemulsiones con un tamaño de glóbulo menor a 100 nm, con lo cual mejoraron la velocidad de disolución y biodisponibilidad oral del fármaco de manera significativa. La formulación presentó una liberación superior al 80%

de FS en el colon cuando convirtieron SNEDDS líquidos en esferas mediante la técnica de extrusión-esferonización. La FS presenta una baja velocidad de disolución y una permeabilidad deficiente, por ello se optó por desarrollar SNEDDS sólidos (S-SNEDDS) que se dirijan al colon, para esto primero desarrollaron SNEDSS líquidos (L-SNEDDS). El objetivo de desarrollar S-SNEDDS fue mejorar la estabilidad y reducir la precipitación del fármaco, buscando con esto que las nanoesferas protejan la liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal y se liberen en el colon; además, gracias al tamaño en el orden nano se espera que la absorción se vea mejorada en el colon para aumentar la eficacia terapéutica (Gunjal *et al.*, 2024).

El uso de SNEDDS también busca aplicarse en el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer, como es el caso de un estudio en el cual se mejoró la biodisponibilidad de vemurafenib (VMF), fármaco prácticamente insoluble ($< 0,1 \mu\text{g/mL}$) y menos biodisponible (1%), perteneciente al grupo IV del sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB) (Jvus *et al.*, 2024). La formulación auto-nanoemulsionable se optimizó mediante un diseño de Box-Benken, a partir del cual se obtuvieron nanoemulsiones con tamaños de 70 nm. El estudio de farmacocinética *in vivo* demostró que la formulación optimizada alcanza una mayor solubilidad de fármaco, mayor permeabilidad de membrana debido al tamaño nanométrico de la nanoemulsión formada, además de conseguir una liberación prolongada en comparación con el VMF libre, por lo cual se concluye que la formulación del sistema de auto-nanoemulsión representa una estrategia prometedora para mejorar la permeabilidad, solubilidad y eficacia terapéutica, no solo del VMF sino de fármacos con baja solubilidad acuosa (Jvus *et al.*, 2024).

La artemisina (ART), un biofármaco de Clase II del SCB usado para el tratamiento de la malaria, fue administrada usando la tecnología de SNEDSS, con la finalidad de mejorar su solubilidad y biodisponibilidad oral (Karri, Sharma y Kaur, 2024). La formulación ART-SNEDDS fue evaluada en un estudio de disolución *in vitro* y en un estudio de biodisponibilidad en rata y se encontró que la formulación mostró una mayor disolución y una mejor solubilidad en comparación con una suspensión de ART. Esta liberación rápida se puede asociar con el fenómeno de área de superficie, en donde los glóbulos con un tamaño de glóbulo de 100-200 nm, que forman la nanoemulsión, presentan una mayor área superficial, lo cual favorece que la rapidez de liberación sea más eficiente en los primeros minutos de la prueba de disolución. Cabe señalar que, de acuerdo con (Rehman *et al.*, 2022), una nanoemulsión generada mediante SNEDDS se considera en el intervalo de tamaño menor a los 300 nm. Los autores concluyen que la reducción de tamaño a una nanoescala es uno de los métodos más prometedores para aumentar la solubilidad, y que las formulaciones basadas en lípidos como los SNEDDS proporcionan una mayor biodisponibilidad de FPSA (Karri, Sharma y Kaur, 2024).

En un estudio realizado por Ahmad *et al.* (2011), se desarrolló una formulación de telmisartán usando la tecnología de SNEDDS con la finalidad de

mejorar la biodisponibilidad, pues es considerado un FPSA. En un estudio *in vivo* en ratas hembra adultas Wistar se encontró que el ABC de la formulación telmisartán SNEDDS, con tamaño de glóbulo de 45 nm, fue 4.3 veces en comparación con una formulación en tabletas comerciales, indicando que la formulación desarrollada produce un aumento considerable en la absorción del fármaco al presentar un aumento en la rapidez de disolución y absorción oral. En un estudio similar, donde se obtuvieron nanoemulsiones, se determinó que telmisartán SNEDDS, en comparación con telmisartán libre, revirtió de manera más eficaz la fibrosis hepática crónica con un buen perfil de seguridad (Murad *et al.*, 2020). Por lo tanto, los SNEDDS se pueden catalogar como una alternativa novedosa y viable en el mercado para formulaciones con telmisartán (Ahmad *et al.*, 2011), no obstante, los estudios clínicos en humanos son necesario para confirmar los perfiles de seguridad.

Los estudios de fase clínica son la etapa clave para la evaluación de las nuevas formulaciones de SNEDDS y comprobar que al aumentar la solubilidad del fármaco es posible mejorar la biodisponibilidad por vía oral con un perfil de seguridad que no afecte al paciente. En la actualidad se cuentan con estudios clínicos donde se evalúa la eficacia de las formulaciones de SNEDDS, sin embargo, es importante que la investigación siga creciendo con la finalidad de que en un futuro se tengan cada vez más formulaciones en el mercado usando este tipo de nanotecnología.

La rosuvastatina (ROS), una estatina sintética de tercera generación, es un FPSA con una biodisponibilidad del 20%, por lo cual, el uso de SNEDDS es una opción para su administración por vía oral. Debido al tamaño de partícula nanométrico de los SNEDDS, es posible aumentar la disolución y en consecuencia la absorción del fármaco. Se realizó un estudio para comparar la biodisponibilidad con el producto comercial convencional en pacientes sanos y se observó que los SNEDDS cargados con ROS presentaban una biodisponibilidad del 167% en comparación con el producto comercial, este aumento se puede atribuir a que el tamaño nanométrico (< 50 nm) de las gotas mejora de manera eficiente la absorción de ROS. Se concluyó que los comprimidos desarrollados usando SNEDDS representan un sistema de administración de fármacos seguro y eficaz para los FPSA (Kamel y Mahmoud, 2013).

El cannabidiol (CBD) es conocido por sus múltiples propiedades terapéuticas; no obstante, las principales limitantes para el desarrollo de nuevas formulaciones son su escasa solubilidad acuosa y su extenso metabolismo de primer paso, el cual ocasiona una escasa biodisponibilidad oral. En un estudio se evaluó el perfil farmacocinético de SNEDDS, denominados VESIorb®, cargados con CBD en sujetos sanos. La formulación CBD-SNEDDS mostró una biodisponibilidad mejorada en comparación con el producto de referencia, esto se asocia con ocurrir un proceso de auto-emulsificación en el TGI y las gotas de tamaño nanométrico formadas difunden hasta la superficie de los enterocitos, posteriormente las moléculas de CBD se separan de las gotas y pasan la membrana del enterocito para poder llegar al torrente sanguíneo (Knaub *et al.*, 2019).

Avances en formulación de SNEDDS con nanotecnología

Los SNEDDS han despertado un gran interés tanto en el ámbito académico como industrial debido a sus propiedades y a su uso potencial para la administración de FPSA. En los últimos años han surgido innovaciones dentro de las formulaciones de SNEDDS con la finalidad de adaptarse a diferentes retos, como las características de los fármacos o problemas de inestabilidad, lo cual refleja la capacidad de los sistemas para poder ser modificados y adaptados a nuevos desafíos en el ámbito farmacéutico.

El uso de SNEDDS se ha combinado con otros sistemas, como las dispersiones sólidas con la finalidad de aumentar la estabilidad de las formulaciones. Tashish *et al.* (2023) diseñaron S-SNEDDS sin fármaco con una dispersión sólida (DS) cargada con cinarizina (CN), esta combinación propone aumentar la solubilidad respecto a L-SNEDDS de CN y permitir que el paciente se apegue mejor al tratamiento al tener una forma farmacéutica sólida. Los autores concluyeron que los S-SNEDDS sin fármaco con la DS liofilizada ofrecen un enfoque prometedor para superar las limitaciones de estabilidad con respecto a los L-SNEDDS (Tashish *et al.*, 2023).

A lo largo de los años, la optimización de las nanopartículas ha permitido obtener sistemas de entrega de fármacos más eficientes y específicos. Uno de los enfoques de optimización se basa en la funcionalización de las nanopartículas modificando su superficie con diferentes clases de biomoléculas como péptidos, ácidos nucleicos y anticuerpos, con la finalidad de ser el mecanismo de acción más específico y lograr el efecto terapéutico óptimo con una dosis baja y así reducir los efectos secundarios (Aschmann, Knol y Kros, 2024). El uso de la funcionalización de nanopartículas también se está aplicando a nuevas formulaciones, las cuales combinan la tecnología de SNEDDS.

La administración oral de fármacos peptídicos o proteínas tiene como limitante la baja permeabilidad de las proteínas a causa de su gran tamaño y a su carácter hidrofílico, lo cual ocasiona una baja biodisponibilidad, además de estar sujetas a una degradación considerable en el TGI. Venkata Ramana Rao y Shao (2008) desarrollaron una formulación de SNEDDS con la finalidad de cargar en la fase oleosa una proteína (β -lactamasa), este sistema auto-emulsificó tras la adición de agua, formando una nanoemulsión. Los investigadores combinaron la nanotecnología de SNEDDS con el uso de una dispersión sólida para lograr la incorporación de la proteína en el sistema lipídico, esto muestra el potencial tecnológico de los SNEDDS para resolver diversos retos farmacéuticos en donde se aprovecha la formación de nanoemulsiones para mejorar la biodisponibilidad de distintos fármacos.

En un artículo elaborado por Arshad *et al.* (2021) se desarrollaron SNEDDS cargados con ciprofloxacina (CIP) funcionalizado con ácido hialurónico (AH), la formulación mostró una mejor capacidad para permear la mucosa intestinal en intestino de cabra hasta 4 veces mayor comparado con el fármaco libre, además, se liberó el 80% del fármaco y se mantuvo durante 72 h en compara-

ción con la CIP libre. La CIP es un fármaco prometedor para el tratamiento contra *Salmonella typhi*, sin embargo, las formulaciones existentes tienen una capacidad limitante para cruzar barreras biológicas y celulares, puesto que CIP está clasificado como un fármaco de Clase IV del SCB, lo cual limita que su administración sea dirigida y selectiva contra infección por *Salmonella typhi*. La incorporación AH puede mejorar la acción antibacteriana, al permitir la entrada de CIP a las células intestinales, así como mejorar la actividad fagocítica. La formulación de SNEDDS cargada con CIP y AH presentó una actividad *anti-salmonella* mejorada, además de una alta biocompatibilidad en comparación con el SNEDDS no polimérico, concluyendo que el desarrollo de SNEDDS mucoadhesivo representa un sistema portador interesante que podría usarse en la resistencia a medicamentos para lograr resultados terapéuticos prometedores (Arshad *et al.*, 2021).

Perspectivas en SNEDDS

Se espera que el uso de SNEDDS tenga un crecimiento significativo en el desarrollo de nuevos medicamentos, sobre todo para FPSA de Clase II y IV del SCB, además de incursionar en tratamientos innovadores relacionados con terapia génica. Existen estudios reportados en donde se usa la tecnología de SNEDDS para la administración de material genético, como lo es el de Griesser *et al.* (2019), quienes diseñaron una formulación de SNEDDS para el tratamiento de la fibrosis quística, conteniendo DNA plasmídico (DNA-p) complejo con tensoactivos para aumentar la lipofilidad y así poder este complejo incorporarse a los SNEDDS. Los autores demostraron que los SNEDDS con carga negativa, así como aquellos sin carga, fueron capaces de moverse a través de la mucosa con carga negativa, mientras que los sistemas con carga positiva no pudieron permear la mucosa. En este trabajo se puede destacar la estabilidad del DNA-p frente a la degradación de nucleasas debido a que los SNEDDS funcionan como un efecto protector contra la degradación enzimática de productos biológicos; y la capacidad de superar la barrera mucosa, pues se pronostica que los SNEDDS con un tamaño de partícula menor a 100 nm y un potencial zeta negativo presentarán una buena permeación a la mucosa (Griesser *et al.*, 2019).

Entre los principales retos de los sistemas de administración de genes no virales por vía oral se encuentra la degradación enzimática y la baja absorción celular. Los SNEDDS pueden ser una opción para la administración de DNA-p hidrofóbico emparejado con iones y proteger de la degradación enzimática en comparación con el DNA-p desnudo y los complejos DNA-p y lípidos. Por otro lado, los péptidos que penetran en células (PPC) son capaces de atravesar las membranas celulares y se pueden utilizar para el transporte de diversos acarreadores de fármacos como nanopartículas y liposomas. Mahmood *et al.* (2016) combinaron por primera vez las estrategias de SNEDDS y CPP para evaluar el impacto en la internalización celular y la eficiencia de transfección

y concluyeron que esta nueva generación de SNEDDS son fáciles de producir, rentables, proporcionan estabilidad frente a degradación enzimática, además de resultar la eficiencia de transfección superior a la de los agentes de transfección estándar y a otros sistemas de administración de fármacos.

Es importante considerar que para ser llevado con éxito un nanoproducto del laboratorio a la clínica, se deben minimizar las complejidades en el proceso de fabricación y simplificar los procesos nanotecnológicos a escala industrial. La brecha en el escalamiento industrial de las nanoformulaciones se debe a la estructura compleja y a la fisicoquímica de la formulación, lo cual puede incrementar los costos de producción y alargar los procesos. También se debe considerar la validación de métodos y la tecnología y pruebas destinadas a evaluar la variación entre lotes, como caracterización de la formulación, perfil de liberación de fármaco, pruebas de estabilidad, entre otras (Goel *et al.*, 2022). Por lo tanto, se busca desarrollar sistemas seguros y eficaces para la administración de fármacos, con un diseño no tan complejo, para que puedan ser más fácilmente escalables sin perder su eficacia clínica. En comparación con otros nanoacarreadores como liposomas, nanopartículas basadas en polímeros o nanotubos de carbono (Herdiana *et al.*, 2022; Operti *et al.*, 2022), se considera que la fabricación a nivel industrial de SNEDDS es más simple y rentable debido a que la obtención de los sistemas consiste en gran medida en la preparación de una solución. La nanotecnología SNEDDS ocupa el equipamiento tradicional para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda, la cual es una forma farmacéutica convencional, es decir, de amplio conocimiento en el ámbito farmacéutico. Al ser equipamiento convencional, el escalamiento y la transferencia de tecnología no representa un reto más allá de mantener los controles en proceso y establecer un adecuado espacio de diseño como en cualquier proceso productivo. La fabricación de SNEDDS ofrece ventajas potenciales en la relación costo-beneficio, como el uso de instrumentación simple: mezcladores simples, agitadores, equipos de llenado volumétrico a gran escala (Goel *et al.*, 2022). Otra ventaja de los SNEDDS es el no mostrar inestabilidades presentes en emulsiones, como la formación de agregados, debido a que la emulsión se forma en el TGI y no durante el proceso de fabricación (Mahmood y Bernkop-Schnürch, 2019), lo cual resulta en sistemas nanotecnológicos con mayor estabilidad. El desarrollo de métodos para fabricación de medicamentos utilizando tecnología de SNEDDS ha ido en ascenso en las últimas décadas. Chen *et al.*, en 2019, desarrollaron un sistema auto-emulsionante inyectable, divulgando el proceso de fabricación y su aplicación en la patente CN109528652A.

En 2024, se llevó a cabo un estudio clínico en donde se evaluó el perfil de metabolitos y la identificación de metabolitos de [14C]-rencofilstat en sujetos varones sanos, con la finalidad de contribuir con un posible tratamiento para la esteatohepatitis no alcohólica, utilizando una emulsión oral de SNEDDS cargados con el fármaco (Clinical Trials, 2024). En los últimos años se han diseñado estudios clínicos en los cuales se evalúa la eficacia de nuevas formula-

ciones de SNEDDS, con la esperanza de haber en los próximos años una mayor presencia de medicamentos con nanotecnología con enfoque SNEDDS. Actualmente, en el mercado de medicamentos ya se cuenta con la presencia de medicamentos con nanotecnología de SNEDDS, como es el caso de Neoral® que contiene ciclosporina, un agente inmunosupresor desarrollado por Novartis. Norvir® es otro ejemplo utilizando SNEDDS para la administración de ritonavir desarrollado por AbbVie Inc. Dichos medicamentos corresponden a la Clase IV y II del SCB, lo cual señala la importancia de la aplicación de SNEDDS en FPSA (Mishra *et al.*, 2021). A pesar de ya existir en el mercado farmacéutico medicamentos con tecnología SNEDDS, las implicaciones regulatorias en el desarrollo de nuevos medicamentos genéricos deberán ser consideradas antes del sometimiento de la información para la obtención de un registro sanitario. De hecho, las formulaciones con un sistema de liberación novedoso no se consideran medicamentos genéricos, y por consiguiente los aspectos regulatorios pueden ser diferentes en cada país. En algunas agencias regulatorias, por caso, la FDA, un cambio significativo en la formulación o en la vía de administración puede hacer que un medicamento sea tratado como un nuevo producto, el cual requiera de evidencia adicional de seguridad y eficacia (FDA, 2019). Sin embargo, no siempre se clasifica como una “molécula nueva” en términos estrictos, sino como una nueva versión de un fármaco existente. En México, de acuerdo con la COFEPRIS, los medicamentos basados en nanotecnología, incluidos los SNEDDS, podrán seguir las mismas consideraciones que la FDA, con lo cual se les podría considerar como moléculas nuevas, de tal forma, para fines de la obtención de un registro sanitario se deberá demostrar seguridad y eficacia.

Conclusiones

La incorporación de los sistemas nanoestructurados en el desarrollo de nanomedicinas ha revolucionado la industria farmacéutica permitiendo una mejor eficacia terapéutica del producto lo cual resulta en un perfil de acción más efectivo respecto a las formulaciones convencionales y se espera que en los próximos años haya una mayor presencia de nanomedicinas al alcance de los pacientes. El desarrollo tecnológico de los sistemas auto-nanoemulsionables es un enfoque prometedor y visionario, el cual representa un gran avance significativo en la nanomedicina, ofreciendo soluciones innovadoras para el desarrollo farmacéutico con la finalidad de aumentar la solubilidad de los FPSA, mejorar su biodisponibilidad, mejorar la estabilidad, optimizar la dosis para reducir los efectos secundarios e incrementar la eficacia terapéutica gracias al control del tamaño nanométrico de las nanoemulsiones formadas en el TGI. El uso de SNEDDS no solo se está enfocando en la administración de FPSA, sino también, en los últimos años, se ha incursionado en modificaciones innovadoras buscando contribuir con tratamientos especializados, como la terapia génica o la incorporación de fármacos peptídicos de gran peso molecular. Asimismo, se

ha propuesto combinar los SNEDDS con otros nanoacarreadores o con otras técnicas nanotecnológicas con la finalidad de desarrollar nuevas terapias usando sistemas más personalizados. Una de las ventajas de los SNEDDS en comparación con otros sistemas nanoparticulados es su fácil preparación, lo cual simplifica el proceso de escalamiento industrial, permitiendo dar un paso hacia el desarrollo industrial y traslación de las nanomedicinas. Conforme la investigación avanza, los SNEDDS prometen revolucionar el desarrollo de nuevas terapias apoyadas de la nanotecnología, las cuales tendrán un impacto significativo en la industria farmacéutica, en la mejora de la salud y en la calidad de vida de los pacientes.

Contribución de autorías

Adriana Estela Hernández Tenorio y Diana Vanessa Mendoza Varela: realizaron la búsqueda y síntesis de la información en general, así como la elaboración de tablas e imágenes.

Luis Alfonso Moreno Rocha y Luis Camilo Ríos Castañeda: revisaron los aspectos farmacológicos del uso de SNEDDS.

José Juan Escobar Díaz y Jorge Esteban Miranda Calderón: dirigieron la investigación bibliográfica y coordinaron la integración de la información de tecnología farmacéutica.

Adriana Estela Hernández Tenorio y Jorge Esteban Miranda Calderón: redacción final del artículo.

Referencias

- Abou Assi, Reem, Ibrahim M. Abdulbaqi, Toh Seok Ming, Chan Siok Yee, Habibah A. Wahab, Shaik Mohammed Asif y Yusrida Darwis. (2020). Liquid and solid self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) as carriers for the oral delivery of azithromycin: optimization, *in vitro* characterization and stability assessment. *Pharmaceutics*, 12(11): 1052. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111052>.
- Acharya, B., A. Behera, S. Behera y S. Moharana. (2024). Recent advances in nanotechnology-based drug delivery systems for the diagnosis and treatment of reproductive disorders. *ACS Applied Bio Materials*, 7(3): 1336-61. <https://doi.org/10.1021/acsabm.3c01064>.
- Agubata, Chukwuma. (2020). Self-emulsifying formulations: a pharmaceutical review. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(3): 231-40. <https://doi.org/10.22270/JDDT.V10I3.3981>.
- Ahmad, J., K. Kohli, S. R. Mir y S. Amin. (2011). Formulation of self-nanoemulsifying drug delivery system for telmisartan with improved dissolution and oral bio-availability. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 32(7): 958-68. <https://doi.org/10.1080/01932691.2010.488511>.
- Alayoubi, Alaadin, Mohammad Sabir Aqueel, Celia N. Cruz, Muhammad Ashraf y Ahmed S. Zidan. (2018). Application of *in vitro* lipolysis for the development of

- oral self-emulsified delivery system of nimodipine. *International Journal of Pharmaceutics*, 553(1-2): 441-53. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2018.10.066>.
- Alshawwa, S. Z., A. A. Kassem, R. M. Farid, S. K. Mostafa y G. S. Labib. (2022). Nano-carrier drug delivery systems: characterization, limitations, future perspectives and implementation of artificial intelligence. *Pharmaceutics*, 14(4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040883>.
- Arshad, Rabia, Tanveer A. Tabish, Maria Hassan Kiani, Ibrahim M. Ibrahim, Gul Shahnaz, Abbas Rahdar, Misook Kang y Sadanand Pandey. (2021). A hyaluronic acid functionalized self-nano-emulsifying drug delivery system (SNEDDS) for enhancement in ciprofloxacin targeted delivery against intracellular infection. *Nanomaterials*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/nano11051086>.
- Aschmann, Dennis, Renzo A. Knol y Alexander Kros. (2024). Lipid-based nanoparticle functionalization with coiled-coil peptides for *in vitro* and *in vivo* drug delivery. *Accounts of Chemical Research*, 57(8): 1098-1110. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.3c00769>.
- Bernkop-Schnürch, Andreas y Aamir Jalil. (2018). Do drug release studies from SEDDS make any sense? *Journal of Controlled Release*, 271: 55-59. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.027>.
- Boulaiz, Houria, Pablo J. Alvarez, Alberto Ramírez, Juan A. Marchal, José Prados, Fernando Rodríguez-Serrano, Macarena Perán, Consolación Melguizo y Antonia Aranega. (2011). Nanomedicine: application areas and development prospects. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms12053303>.
- Buya, Aristote B., Ana Beloqui, Patrick B. Memvanga y Véronique Préat. (2020). Self-nano-emulsifying drug-delivery systems: from the development to the current applications and challenges in oral drug delivery. *Pharmaceutics*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121194>.
- Čerpnjak, K., A. Zvonar, F. Vrečer y M. Gašperlin. (2015). Characterization of naproxen-loaded solid SMEDDSs prepared by spray drying: the effect of the polysaccharide carrier and naproxen concentration. *International Journal of Pharmaceutics*, 485(1-2): 215-28. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.015>.
- Chatterjee, B., S. Hamed Almurisi, A. Ahmed Mahdi Dukhan, U. K. Mandal y P. Sen-gupta. (2016). Controversies with self-emulsifying drug delivery system from pharmacokinetic point of view. *Drug Delivery*, 23(9): 3639-52. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1214990>.
- Chavan, R. B., S. R. Modi y A. K. Bansal. (2015). Role of solid carriers in pharmaceutical performance of solid supersaturable SEDDS of celecoxib. *International Journal of Pharmaceutics*, 495(1): 374-84. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.011>.
- Chen, Dexiang, and Lichun Dong. 2019. Self-emulsifying pharmaceutical emulsion for injection as well as preparation method and application thereof. CN109528652A, issued 2019.
- Cirri, M., A. Roghi, M. Valleri y P. Mura. (2016). Development and characterization of fast-dissolving tablet formulations of glyburide based on solid self-microemulsifying systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 104: 19-29. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.04.008>.

- Clinical Trials. (2024). Study details | Single dose ADME study of [14C]-Rencofilstat in healthy male subjects | ClinicalTrials.Gov. 3 de octubre, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05737433?term=rencofilstat&rank=3#contacts-and-locations>.
- Cueto, Y. L., W. L. Ortega y R. G. Sotomayor. (2019). Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): an alternative development platform for the Colombian pharmaceutical industry | Sistemas de entrega de fármacos autoemulsificables: una plataforma de desarrollo alternativa para la industria farmacéutica colombiana. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas (Colombia)*, 48(2): 260-313. <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v48n2.82696>.
- Dahan, A. y J. M. Miller. (2012). The solubility-permeability interplay and its implications in formulation design and development for poorly soluble drugs. *AAPS Journal*, 14(2): 244-51. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9337-6>.
- Dangre, P. V., N. J. Gurram, S. J. Surana y S. S. Chalikwar. (2022). Development and optimization of vitamin D₃ solid self-microemulsifying drug delivery system: investigation of flowability and shelf life. *AAPS PharmSciTech*, 23(4). <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02267-z>.
- Deshmukh, A. y S. Kulkarni. (2014). Solid self-microemulsifying drug delivery system of ritonavir. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(4): 477-87. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.768632>.
- Devraj, R., H. D. Williams, D. B. Warren, C. J. H. Porter y C. W. Pouton. (2014). Choice of nonionic surfactant used to formulate type IIIA self-emulsifying drug delivery systems and the physicochemical properties of the drug have a pronounced influence on the degree of drug supersaturation that develops during *in vitro* digestion. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(4): 1050-63. <https://doi.org/10.1002/jps.23856>.
- Dhaval, Mori, Poonam Vaghela, Kajal Patel, Keshvi Sojitra, Mohini Patel, Sushma Patel, Kiran Dudhat, Sunny Shah, Ravi Manek y Ramesh Parmar. (2022). Lipid-based emulsion drug delivery systems – A comprehensive review. *Drug Delivery and Translational Research*, 12(7): 1616-39. <https://doi.org/10.1007/s13346-021-01071-9>.
- Dokania, Shambhu y Amita K. Joshi. (2015). Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) – Challenges and road ahead. *Drug delivery*, 22(6): 675-90. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.896058>.
- FDA. (2019). Determining whether to submit an ANDA or a 505(b)(2) application | FDA. <https://www.fda.gov>. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/determining-whether-submit-anda-or-505b2-application>.
- Goel, Honey, Lubna Siddiqui, Asiya Mahtab y Sushama Talegaonkar. (2022). Fabrication design, process technologies, and convolutions in the scale-up of nanotherapeutic delivery systems. *Nanoparticle therapeutics: production technologies, types of nanoparticles, and regulatory aspects*, 47-131. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820757-4.00017-X>.
- Griesser, Janine, Gergely Hetényi, Christoph Federer, Christian Steinbring, Helmut Ellemunter, Katharina Niedermayr y Andreas Bernkop-Schnürch. (2019). High-

ly mucus permeating and zeta potential changing self-emulsifying drug delivery systems: a potent gene delivery model for causal treatment of cystic fibrosis. *International Journal of Pharmaceutics*, 557(febrero): 124-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.12.048>.

Gunjal, Pradnya, Sukriti Vishwas, Rajan Kumar, Bushra Bashir, Bimlesh Kumar, Navneet Khurana, Monica Gulati *et al.* (2024). Enhancing the oral bioavailability of fisetin: polysaccharide-based self nano-emulsifying spheroids for colon-targeted delivery. *Drug Delivery and Translational Research*, 14(10): 1-17. <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01634-6>.

Haddadzadegan, S., F. Dorkoosh y A. Bernkop-Schnürch. (2022). Oral delivery of therapeutic peptides and proteins: technology landscape of lipid-based nano-carriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 182. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.114097>.

Halwani, Abdulrahman A. (2022). Development of pharmaceutical nanomedicines: from the bench to the market. *Pharmaceutics*. MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010106>.

Herdiana, Y., N. Wathoni, S. Shamsuddin y M. Muchtaridi. (2022). Scale-up polymeric-based nanoparticles drug delivery systems: development and challenges. *OpenNano*, 7. <https://doi.org/10.1016/j.onano.2022.100048>.

Huo, T., C. Tao, M. Zhang, Q. Liu, B. Lin, Z. Liu, J. Zhang *et al.* (2018). Preparation and comparison of tacrolimus-loaded solid dispersion and self-microemulsifying drug delivery system by *in vitro/in vivo* evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114: 74-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.12.002>.

Jvus, Chakradhar, Naresh Kothuri, Sanjay Singh, Sonia Verma, Hasham Shafi, D. V. Siva Reddy, Ashwini Kedar *et al.* (2024). A quality by design approach for developing SNEDDS loaded with vemurafenib for enhanced oral bioavailability. *AAPS PharmSciTech*, 25(1). <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02725-2>.

Kamel, Amany O. y Azza A. Mahmoud. (2013). Enhancement of human oral bioavailability and *in vitro* antitumor activity of rosuvastatin via spray dried self-nano-emulsifying drug delivery system. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 9(1): 26-39. <https://doi.org/10.1166/JBN.2013.1469>.

Karri, Sravani, Sanjay Sharma y Ginpreet Kaur. (2024). Design, characterization and pharmacokinetic studies of anti-malarial drug artemisinin by optimized self-emulsifying nano drug delivery system (SNEDDS). *Journal of Dispersion Science and Technology*, 45(5): 969-79. <https://doi.org/10.1080/01932691.2023.2190390>.

Khairnar, S. V., P. Pagare, A. Thakre, A. R. Nambiar, V. Junnuthula, M. C. Abraham, P. Kolimi, D. Nyavanandi y S. Dyawanapelly. (2022). Review on the scale-up methods for the preparation of solid lipid nanoparticles. *Pharmaceutics*, 14(9). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091886>.

Khizar, S., N. Alrushaid, F. Alam Khan, N. Zine, N. Jaffrezic-Renault, A. Errachid y A. Elaissari. (2023). Nanocarriers based novel and effective drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 632. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122570>.

- Khoa Huynh, Nguyen Anh, Thi Hong Tuoi Do, Xuan Loc Le, Truc Thanh Ngoc Huynh, Duc Hanh Nguyen, Ngoc Khue Tran, Cao Thuy Ha Lan Tran, Dai Hai Nguyen y Cong Tri Truong. (2022). Development of softgel capsules containing cyclosporine a encapsulated pine essential oil based self-microemulsifying drug delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 68(febrero): 103115. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2022.103115>.
- Kim, D. W., M. S. Kwon, A. M. Yousaf, P. Balakrishnan, J. H. Park, D. S. Kim, B.-J. Lee *et al.* (2014). Comparison of a solid SMEDDS and solid dispersion for enhanced stability and bioavailability of clopidogrel napadisilate. *Carbohydrate Polymers*, 114:365-74. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.08.034>.
- Knaub, Katharina, Tina Sartorius, Tanita Dharsono, Roland Wacker, Manfred Wilhelm y Christiane Schön. (2019). A novel self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) based on Vesisorb® formulation technology improving the oral bioavailability of cannabidiol in healthy subjects. *Molecules*, 24(16): 1-13. <https://doi.org/10.3390/molecules24162967>.
- Kumar, Gannu P. y Pogaku Rajeshwarrao. (2011). Nonionic surfactant vesicular systems for effective drug delivery – An overview. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 1(4): 208-19. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2011.09.002>.
- Lawrence, M. J. y G. D. Rees. (2000). Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 45(1): 89-121. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00103-4](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00103-4).
- Liu, Yifan, Yushan Liang, Jing Yuhong, Peng Xin, Jia Li Han, Runhe Zhu, Mingxun Zhang *et al.* (2024). Advances in nanotechnology for enhancing the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. *Drug Design, Development and Therapy*. Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S447496>.
- Mahmood, Arshad y Andreas Bernkop-Schnürch. (2019). SEDDS: a game changing approach for the oral administration of hydrophilic macromolecular drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142(marzo): 91-101. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2018.07.001>.
- Mahmood, Arshad, Felix Prüfert, Nuri Ari Efiana, Muhammad Imtiaz Ashraf, Martin Hermann, Shah Hussain y Andreas Bernkop-Schnürch. (2016). Cell-penetrating self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral gene delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 13(11): 1503-12. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1213236>.
- Mandić, J., A. Zvonar Pobirk, F. Vrečer y M. Gašperlin. (2017). Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(2): 335-45. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.036>.
- Mazayen, Zaed M., Amira M. Ghoneim, Rasha S. Elbatanony, Emad B. Basalious y Ehab R. Bendas. (2022). Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00400-0>.
- Mendoza, Jennifer. (2024). Value of the nanomedicine market in Latin America from 2022 to 2027. *STATISTA*, septiembre 12. <https://www.statista.com/statis->

tics/824582/nanomedicine-market-value-latin-america/.

- Milović, M., J. Djuriš, L. Djekić, D. Vasiljević y S. Ibrić. (2012). Characterization and evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery systems with porous carriers as systems for improved carbamazepine release. *International Journal of Pharmaceutics*, 436(1-2): 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.032>.
- Mishra, V., P. Nayak, N. Yadav, M. Singh, M. M. Tambuwala y A. A. A. Aljabali. (2021). Orally administered self-emulsifying drug delivery system in disease management: advancement and patents. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 18(3): 315-32. <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1856073>.
- Mu, Huiling, René Holm y Anette Müllertz. (2013). Lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1): 215-24. <https://doi.org/10.1016/J.IJPHARM.2013.03.054>.
- Murad, H., O. Ahmed, T. Ghabrah y M. Gari. (2020). Telmisartan self-nanoemulsifying drug delivery system, compared with standard telmisartan, more effectively improves hepatic fibrosis in rats. *Dose-Response*, 18(4). <https://doi.org/10.1177/1559325820982190>.
- Nasef, Ahmed. (2021). Self-emulsifying drug delivery system: a novel approach for oral delivery of poorly water soluble drugs. *Records of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 5(1): 52-58. <https://doi.org/10.21608/rpbs.2021.52929.1086>.
- Nazir, I., M. H. Asim, A. Dizdarević y A. Bernkop-Schnürch. (2019). Self-emulsifying drug delivery systems: impact of stability of hydrophobic ion pairs on drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 561: 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.03.001>.
- Nepal, Pushp R., Hyo Kyung Han y Hoo Kyun Choi. (2010). Preparation and *in vitro-in vivo* evaluation of Witepsol® H35 based self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of coenzyme Q10. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 39(4): 224-32. <https://doi.org/10.1016/J.EJPS.2009.12.004>.
- Nguyen, T. T., T. T. Dung Nguyen, T. K. Vo, N. -M. -A. Tran, M. K. Nguyen, T. Van Vo y G. Van Vo. (2021). Nanotechnology-based drug delivery for central nervous system disorders. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 143. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112117>.
- Oishi, S., S. -I. Kimura, S. Noguchi, M. Kondo, Y. Kondo, Y. Shimokawa, Y. Iwao y S. Itai. (2018). New scale-down methodology from commercial to lab scale to optimize plant-derived soft gel capsule formulations on a commercial scale. *International Journal of Pharmaceutics*, 535(1-2): 371-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.029>.
- Onugwu, A. L., C. S. Nwagwu, O. S. Onugwu, A. C. Echezona, C. P. Agbo, S. A. Ihim, P. Emeh, P. O. Nnamani, A. A. Attama y V. V. Khutoryanskiy. (2023). Nanotechnology based drug delivery systems for the treatment of anterior segment eye diseases. *Journal of Controlled Release*, 354: 465-88. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.01.018>.
- Operti, M. C., A. Bernhardt, J. Pots, V. Sincari, E. Jager, S. Grimm, A. Engel et al. (2022). Translating the manufacture of immunotherapeutic PLGA nanoparticles from lab to industrial scale: process transfer and *in vitro* testing. *Pharma-*

- ceutics*, 14(8). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081690>.
- Park, H., E. -S. Ha y M. -S. Kim. (2020). Current status of supersaturable self-emulsifying drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040365>.
- Patel, H., J. Li, L. Bo, R. Mehta, C. R. Ashby, S. Wang, W. Cai y Z. -S. Chen. (2024). Nanotechnology-based delivery systems to overcome drug resistance in cancer. *Medical Review*, 4(1): 5-30. <https://doi.org/10.1515/mr-2023-0058>.
- Procedence Research. (2025). Nanomedicine market size to hit USD 627.03 billion by 2034. <https://www.procedenceresearch.com/nanomedicine-market>.
- Rapp, Bastian E. (2017). Chapter 20 – Surface tension. En Bastian E. Rapp (ed.), *Microfluidics: modelling, mechanics and mathematics*, 421-44. Oxford: Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-3141-1.50020-4>.
- Rehman, F. U., A. Farid, S. U. Shah, M. J. Dar, A. U. Rehman, N. Ahmed, S. A. Rashid *et al.* (2022). Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): measuring energy dynamics to determine thermodynamic and kinetic stability. *Pharmaceutics*, 15(9). <https://doi.org/10.3390/ph15091064>.
- Sahu, T., Y. K. Ratre, S. Chauhan, L. V. K. S. Bhaskar, M. P. Nair y H. K. Verma. (2021). Nanotechnology based drug delivery system: current strategies and emerging therapeutic potential for medical science. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 63. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102487>.
- Santiago-Villarreal, O., L. Rojas-González, M. J. Bernad-Bernad y J. E. Miranda-Calderón. (2023). Self-emulsifying drug delivery system for praziquantel with enhanced *ex vivo* permeation. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 18(2): 525-37. <https://doi.org/10.1007/s12247-022-09649-7>.
- Shahzadi, I., A. Dizdarević, N. A. Efiana, B. Matuszczak y A. Bernkop-Schnürch. (2018). Trypsin decorated self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): key to enhanced mucus permeation. *Journal of Colloid and Interface Science*, 531:253-60. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.07.057>.
- Shakeel, Faiyaz, Nazrul Haq, Mahmoud El-Badry, Fars K. Alanazi e Ibrahim A. Alsarra. (2013). Ultra fine super self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) enhanced solubility and dissolution of indomethacin. *Journal of Molecular Liquids*, 180(abril): 89-94. <https://doi.org/10.1016/J.MOLLIQ.2013.01.008>.
- Sharma, V. K., A. Koka, J. Yadav, A. K. Sharma y R. K. Keservani. (2016). Self-micro emulsifying drug delivery systems: a strategy to improve oral bioavailability. *Ars Pharmaceutica*, 57(3): 97-109. <https://doi.org/10.4321/S2340-98942016000300001>.
- Staden, Daniëlle van, Jeanetta du Plessis y Joe Viljoen. (2020). Development of topical/transdermal self-emulsifying drug delivery systems, not as simple as expected. *Scientia Pharmaceutica*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/scipharm88020017>.
- Tashish, Ahmad Yousef, Ahmad Abdul Wahhab Shahba, Fars Kaed Alanazi y Mohsin Kazi. (2023). Unlocking the potential: synergistic effects of solid SNEDDS and lyophilized solid dispersion to enhance stability attributes. *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*, 28(12): 349. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2812349>.
- Tran, P. H. -L., T. T. -D. Tran, Z. Z. Piao, T. Van Vo, J. B. Park, J. Lim, K. T. Oh, Y. -S.

- Rhee y B. -J. Lee. (2013). Physical properties and *in vivo* bioavailability in human volunteers of isradipine using controlled release matrix tablet containing self-emulsifying solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*, 450(1-2): 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.022>.
- Uttreja, P., I. Karnik, A. Adel Ali Youssef, N. Narala, R. M. Elkanayati, S. Baisa, N. D. Alshammari, S. Banda, S. K. Vemula y M. A. Repka. (2025). Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): transition from liquid to solid – A comprehensive review of formulation, characterization, applications, and future trends. *Pharmaceutics*, 17(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010063>.
- Venkata Ramana Rao, Sripriya y Jun Shao. (2008). Self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) for oral delivery of protein drugs: I. Formulation development. *International Journal of Pharmaceutics*, 362(1): 2-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.05.018>.
- Vithani, Kapilkumar, Vincent Jannin, Colin W. Pouton y Ben J. Boyd. (2019). Colloidal aspects of dispersion and digestion of self-dispersing lipid-based formulations for poorly water-soluble drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142(marzo): 16-34. <https://doi.org/10.1016/J.ADDR.2019.01.008>.
- Vithani, K., A. Hawley, V. Jannin, C. Pouton y B. J. Boyd. (2018). Solubilisation behaviour of poorly water-soluble drugs during digestion of solid SMEDDS. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 130: 236-46. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.07.006>.
- Williams, H. D., N. L. Trevaskis, S. A. Charman, R. M. Shanker, W. N. Charman, C. W. Pouton y C. J. H. Porter. (2013). Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacological Reviews*, 65(1): 315-499. <https://doi.org/10.1124/pr.112.005660>.
- Zhang, Zichen, Yi Lu, Jianping Qi y Wei Wu. (2021). An update on oral drug delivery via intestinal lymphatic transport. *Acta Pharmaceutica Sinica B. Chinese Academy of Medical Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.12.022>.