

MICROEMULSÃO CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE AROEIRA (*Schinus Terebinthifolius Raddi*) PARA USO TÓPICO.

Joyce Cordeiro Borges¹; Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis²

¹Graduanda em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: joyce.cordeiro3@gmail.com

²Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Email: yargoaraujoo@hotmail.com

Resumo: A *Schinus terebinthifolius* Raddi é uma espécie de planta da família *Anacardiaceae*, conhecida popularmente de aroeira ou aroeira-vermelha. O seu óleo essencial é rico em α -pineno, sabineno e biciclogermacreno, responsáveis pelas atividades antimicrobianas, antioxidante e cicatrizante de feridas. Sua eficiência terapêutica pode ser melhorada com a sua encapsulação em microemulsões, promovendo um sinergismo dos seus efeitos no tratamento de afecções tópicas, tais como inflamações e infecções. O objetivo deste trabalho foi desenvolver e caracterizar uma microemulsão contendo óleo de aroeira para o uso tópico. O sistema foi composto pela mistura dos tensoativos Span[®] 80 e Kolliphor[®] EL (na proporção de 6:4); água destilada e propilenoglicol como fase aquosa (1:3); óleo de aroeira, como fase oleosa. O diagrama de fases pseudoternário foi desenvolvido por meio da mistura dos cinco componentes em proporções definidas pelo método de titulação da fase aquosa. A microemulsão contendo o óleo de aroeira apresentou pH de 6,9, estando esse valor dentro da faixa aceitável de pH da pele, indicando que não provoca irritação cutânea. A condutividade apresentou-se baixa (10,51mcg/cm) devido à maior quantidade de propilenoglicol presente na fase aquosa. Verificou-se um aumento gradual da área de espalhabilidade, sugerindo um excelente potencial de aplicação tópica. Portanto, o desenvolvimento dessa microemulsão contendo óleo de aroeira pode oferecer uma nova alternativa na veiculação do óleo para o tratamento de inflamações cutâneas. Porém, estudos de permeação cutânea e de atividade anti-inflamatória devem ser realizados.

Palavras chave: Diagrama de fases pseudoternário, Óleo de aroeira, inflamações cutâneas, infecções microbianas.

1. INTRODUÇÃO

A busca por alternativas terapêuticas que proporcionem maior margem de segurança, que minimize efeitos colaterais e que reduza a quantidade de doses diárias de fármacos tem levado, nos últimos anos, a uma grande corrida para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos. Entre estes sistemas as micropartículas e as microemulsões têm grande destaque (DAS; DAS, 2003).

As microemulsões (MEs) podem ser definidas sendo uma dispersão de dois líquidos imiscíveis (polaridades opostas) estabilizados por um filme de tensoativos, onde tal sistema se apresenta como sendo isotropicamente límpido e termodinamicamente estável (HOU, XU, 2016).

Os sistemas microemulsionados demonstram ter características peculiares tais como um baixo tamanho de gotícula, baixa tensão interfacial, elevada predisposição para solubilização de fármacos sejam eles hidrossolúveis, anfifílicos ou lipofílicos (GUIMARÃES, 2013).

Atualmente, o desenvolvimento de sistemas de liberação utilizando óleos vegetais têm sido intensamente valorizados, devido às atividades benéficas que a complexa composição de ácidos graxos presentes nestes óleos pode exercer na pele e pelo conceito de que são seguros e biocompatíveis, fatores que reforçam a atual tendência de utilização de produtos naturais (REIS et al., 2017; NEVES et al., 2018).

A aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi), também conhecida pelas designações populares de aroeira-da-praia, aroeira-vermelha, pimenta-rosa, cambuí e pepper tree (GILBERT, FAVORETO, 2011), é uma árvore pertencente à família Anacardiaceae nativa da América do Sul e bastante difundida principalmente nos estados brasileiros de Pernambuco e Rio Grande do Sul (SANTOS et al., 2010; ESTEVÃO et al., 2013).

Dos frutos da aroeira, extrai-se um óleo essencial de mesmo nome da planta, rico em α -pineno, sabineno e biciclogermacreno (SANTOS, et al 2010) conhecido pelas suas atividades larvicida (SILVA et al., 2010), inseticida (KEWKA et al, 2011), antimicrobiana (ELSHAFIE et al., 2016), antitumoral (BENDAOUUD et al, 2010), antioxidante (BENDAOUUD et al., 2010) e cicatrizante de feridas cutâneas (ESTEVÃO et al., 2017). Além dessa, destaca-se também a sua atividade antifúngica (SANTOS et al., 2010).

Entretanto, o óleo *in natura* pode não apresentar propriedades que garantam uma permeação adequada na pele, não garantindo a sua eficácia terapêutica. O desenvolvimento de formulações que garantam uma penetração eficiente através da barreira do estrato córneo é fundamental, já que a forma farmacêutica tem importância na absorção do fármaco (SILVA, 2010).

Uma das alternativas para solucionar essas limitações envolvendo o perfil de permeabilidade, bem como, a estabilidade dos componentes químicos que formam o óleo de aroeira seria a sua incorporação em uma ME. Os sistemas microemulsionados oferecem como vantagem: estabilidade termodinâmica; capacidade de solubilização de solutos lipofílicos, hidrofílicos e anfifílicos; potencial para aumento de permeação, devido ao tamanho de gotículas reduzido e uma elevada concentração de tensoativos, que funcionam como promotores de permeação por desorganizar o estrato córneo (FANUN, 2012; SILVA, 2009).

Dessa forma, a presente pesquisa tem como objetivo desenvolver e caracterizar uma ME O/A contendo óleo de aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) para uso tópico.

2. METODOLOGIA

2.1 Material Vegetal

Frutos verdes de *S. terebinthifolius* Raddi foi coletada no Campus I da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), situado entre as coordenadas 7° 22.808'2 S e 35° 90.122'0 W. Uma excisata foi depositada no herbário Emanuel Arruda Câmara (ACAM) da UEPB, com registro N° 1863 .

2.2 Extração do Óleo Essencial

Para a obtenção do óleo essencial dos frutos verdes da *S. terebinthifolius* Raddi foi realizada hidrodestilação em sistema do tipo Clevenger. Utilizou-se 50g dos frutos macerados e 200 mL de água destilada, procedendo-se à destilação por 1 horas. O óleo essencial foi acondicionado em frasco de vidro hermeticamente fechado, envolto em papel alumínio e armazenado a -22°C até o momento do uso.

3.3 Desenvolvimento da Microemulsão com óleo de aroeira

O sistema óleo-em-água foi composto pela mistura de tensoativo e cotensoativo que irá compor o sistema formada por Span[®] 80 e Kolliphor[®] EL, respectivamente, na proporção de 6:4, água destilada e propilenoglicol (fase aquosa), na proporção de 1:3 e óleo de aroeira (fase oleosa). O diagrama de fases pseudoternário (DFPT) será desenvolvido através da mistura dos cinco componentes citados em proporções definidas. A sua produção será através titulação de água destilada com auxílio de pipetas automáticas nas misturas de óleo e tensoativos, seguida da agitação em aparelho do tipo sonicador (desruptor de células) por 1 minuto e banho de ultrassom, sendo esse processo repetido três vezes. A cada titulação será realizada uma análise visual do sistema formado, sendo desejável a obtenção de sistemas microemulsionados.

2.4 Caracterização das microemulsões

2.4.1 Condutividade Elétrica

A condutividade elétrica da formulação foi validada por meio de condutímetro digital (Tecnocon, Brasil), previamente calibrado com solução de calibração apresentando condutância de

146,9 $\mu\text{S cm}^{-1}$ à temperatura de $25\pm 0,5^\circ\text{C}$. O eletrodo será introduzido diretamente em um volume de 10 mL da formulação.

2.4.2 Determinação do pH

O pH da formulação será mensurada utilizando pHmetro digital (Modelo mPA210, Tecnopon Brasil), com eletrodo e sensor de temperatura previamente calibrado com solução tampão 4,0 e 7,0, à temperatura de $25\pm 0,5^\circ\text{C}$. O eletrodo será introduzido diretamente em um volume de 10 mL da formulação.

2.4.3 Espalhabilidade

A determinação da espalhabilidade foi realizada de acordo com metodologia previamente descrita na literatura por Knorst (1991). Utilizou-se uma placa molde circular, de vidro (diâmetro = 20 cm; espessura = 0,2 cm), com orifício central de 1,2 cm de diâmetro, que foi colocada sobre uma placa-suporte de vidro (20 cm x 20 cm), ambas posicionadas sobre uma escala milimetrada e uma fonte luminosa. Inicialmente foi inserido um corante na amostra para facilitar a visualização durante a análise, em seguida a amostra foi introduzida no orifício da placa molde e a superfície nivelada com espátula. A placa molde posteriormente foi cuidadosamente retirada e sobre a amostra, sendo colocada uma placa de vidro de peso conhecido. Após um minuto, se realizou a leitura dos diâmetros abrangidos pela amostra, em duas posições opostas, com auxílio da escala do papel milimetrado. Posteriormente, realizou-se o calculado o diâmetro médio. Este procedimento foi repetido acrescentando-se sucessivamente outras placas, em intervalos de um minuto. Os resultados foram expressos em espalhabilidade da amostra em função do peso aplicado, de acordo com a equação abaixo, sendo que os mesmos correspondem à média de três determinações, conforme a Equação 1.

$$Ei = \frac{d^2 \times \pi}{4}$$

(Equação 1)

Onde:

Ei = espalhabilidade da amostra para um determinado peso i (mm²);

d = diâmetro médio (mm)

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Construção do Diagrama de Fases Pseudoternário (DFPT)

A técnica empregada para a determinação do DFPT deste sistema mostrou-se bastante simples, reproduzível e eficiente. O DFPT pode requerer um gasto dispendioso de tempo, principalmente quando um dos objetivos é delinear com precisão os limites de cada fase e eficiente para o desenvolvimento de ME com gotículas de pequeno diâmetro (BARRADAS, 2015). Além disso, a sonicação pode ser utilizada para se alcançar rapidamente o equilíbrio, principalmente quando são usados tensoativos não-iônicos (WARISNOICHAROEN et al., 2000).

Além disso, para a construção do DFPT, optou-se pela utilização de tensoativos do tipo não-iônicos por apresentarem baixa toxicidade, alta estabilidade, baixa irritabilidade e biodegradabilidade (HATHOUT et al., 2010). O Kolliphor[®] EL apresenta níveis de toxicidade relativamente baixos, e de caráter hidrofílico (PATEL et al., 2013). Em contrapartida, outro tensoativo não-iônico, Span[®] 80, apresenta uma boa solubilidade em compostos hidrofóbicos.

3.2 Seleção da Formulação

A partir da região de ME encontrada no DFPT, foi selecionada uma formulação para os estudos de caracterização. A composição dos componentes está presente na Tabela 1. A formulação selecionada foi então reproduzida apresentando uma coloração amarelada (Figura 1), pouco viscosa e com características macroscópicas de uma ME - límpida e transparente – e ainda mostrou-se estável após um período de 48 horas, período em que se iniciou o estudo de caracterização.

Tabela 1 - Composição da ME-Óleo de aroeira selecionada.

Componentes	Função	Proporção (%)
Água deionizada +Propilenoglicol (1:3)	Fase aquosa	39
Óleo de aroeira	Fase oleosa	12,2
Kolliphor [®] EL	Tensoativo	29,28
Span [®] 80	Tensoativo	19,52

(Fonte: Dados da pesquisa)

Figura 1 - Aspecto visual da ME-Óleo de aroeira



(Fonte: Dados da pesquisa)

3.3 Caracterização da Microemulsão

A Tabela 2 mostra os resultados obtidos da caracterização dos sete sistemas desenvolvidos. O pH da formulação deve ser favorável à sua aplicação tópica, tendo em vista que os valores de tolerância biológica para aplicação de produtos cutâneos se figuram entre 5,5 a 8,0 (SILVA et al., 2009). Desse modo, o valor de 6,9 (Tabela 2) encontrado para a ME-Óleo de aroeira encontra-se dentro dessa faixa, podendo ser considerado capaz de não provocar irritação cutânea. Desta forma, a ME desenvolvida por se encontrar na faixa do pH cutâneo, pode ser considerada aceitável, por evitar assim o risco de contaminação e irritação tópica (JAIN; FERNANDES; PATRAVALE, 2010). A determinação do valor de pH é um indicativo de estabilidade do sistema, sendo assim, o valor de pH verificado também se encontra dentro da faixa de maior estabilidade física e química para formulações (pH 5,5 a 8,0) (FRONZA; CAMPOS; TEIXEIRA, 2004). Entretanto, estudos de irritabilidade cutânea devem ser realizados para garantir a segurança da aplicação tópica do sistema proposto.

Tabela 2 - Estudo da caracterização físico-química e visual da ME-Óleo de aroeira

Parâmetro	ME-Óleo de aroeira
Aspecto macroscópico	Límpida e amarelada
pH	6,9

Condutividade ($\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$)	10,51
--	-------

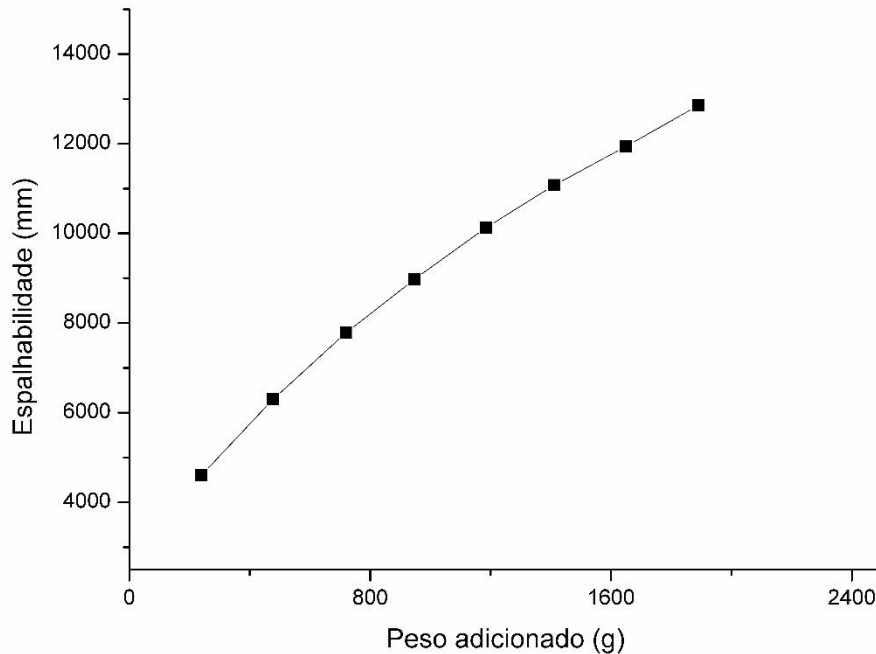
(Fonte: Dados da pesquisa)

A medição da condutividade elétrica de uma ME permite estimar a capacidade da fase contínua (fase externa ou dispersante) ser formada por água ou óleo. Portanto, através desse parâmetro pode-se indicar se o sistema se trata de uma ME do tipo O/A ou A/O. Isto se deve ao fato de que, uma ME do tipo O/A tem efeito condutor com valores maiores, diretamente relacionado a fase externa do sistema, enquanto ME do tipo A/O tem efeito isolante com valores de condutividade reduzidos (BUMAJDAD; EASTOE, 2004; NAOUI, et al. 2011). Assim, o valor encontrado para a condutividade elétrica da formulação encontrou-se em conflito com a literatura, pois, o valor de $10,51 \mu\text{S cm}^{-1}$ apresentou-se baixo e não característico do tipo O/A. Entretanto, tal ocorrido pode ser explicado pela elevada quantidade de propilenoglicol na fase externa, em relação à menor quantidade de água.

A espalhabilidade pode ser definida como a expansão de uma formulação sobre uma superfície após um determinado período de tempo, sendo uma das características essenciais das formas farmacêuticas destinadas à aplicação tópica, pois está intimamente relacionada com a aplicação destas formulações no local de ação (BORGHETTI; KNORST, 2006). Os valores de espalhabilidade alcançados para a ME com óleo de aroeira, em função do peso adicionado, estão representados na Figura 2. Através desta análise, verificou-se um aumento gradual da área de espalhabilidade em função do peso adicionado, sugerindo um excelente potencial de aplicação na pele para determinação de um produto de uso tópico, pois determina uma melhor área de espalhabilidade.

Além disso, a determinação da espalhabilidade constitui um teste importante para a avaliação da estabilidade de formulações, uma vez que mudanças na consistência dos produtos poderão ser detectadas. Tais análises são interessantes também, pois se a formulação produzida tiver melhores características reológicas, ela poderá ser utilizada de maneira mais agradável no momento de sua aplicação sobre a pele lesada e em menor quantidade, levando a uma redução do consumo dessa preparação com a mesma eficácia terapêutica (MACHADO; VALENTINI, 2014).

Fig. 2- Espalhabilidade da formulação em função do peso adicionado



(Fonte: Dados da pesquisa)

4. CONCLUSÃO

Assim, com base nos resultados obtidos, o sistema microemulsionado contendo o óleo de aroeira foi desenvolvido com sucesso. O DFPT foi útil para obtenção da região de ME, permitindo escolher as melhores proporções entre os componentes utilizados, permitindo a produção de uma formulação com características estáveis e físico-químicas desejáveis como o de pH de 6,9, estando esse valor dentro da faixa aceitável de pH da pele, indicando que o sistema não provoca irritação cutânea. Além de um aumento gradual verificado da área de espalhabilidade, sugerindo um excelente potencial de aplicação tópica.

Dessa forma, o desenvolvimento de uma ME contendo óleo de aroeira pode oferecer uma nova alternativa ao tratamento de inflamações cutâneas e/ou infecções microbianas. Porém, outros estudos, como os de liberação, permeação cutânea e de atividade anti-inflamatória devem ser realizados.

REFERÊNCIAS

BARRADAS, T.N.; CAMPOS, V.E.B.; SENNA, J.P.;
COUTINHO, C.S.C.; TEBALDI, B.S.; HOLANDA E

SILVA, K.G.; MANSUR, C.R. E. Development and characterization of promising o/w nanoemulsions containing sweet fennel essential oil and non-ionic surfactants. **Colloids and Surfaces A: Physicochem.** ed.480, pág. 214–221, 2015.

BENDAOUD, H.; ROMDHANE, M.; SOUCHARD, J.P.; CAZAUX, S.; BOUAJILA, J. Chemical Composition and Anticancer and Antioxidant Activities of *Schinus Molle* L. and *Schinus Terebinthifolius* Raddi Berries Essential Oils. **Journal of Food Science**, v.75, n.6, p.466-472, 2010.

BORGHETTI, G. S.; KNORST, M. T. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 4, p. 531-537, 2006.

BUMAJDAD, A.; EASTOE, J. Conductivity of water in oil microemulsions stabilized by mixed surfactants. **Journal Colloids Interface Sciences**, v. 274, n. 1, p. 268- 76, 2004.

DAS, N. G.; DAS, N. K. Controlled-release of oral dosage forms. **Formulation, Fill & Finish (Supplement to Pharmaceutical Technology)**, v. 27, n., p. 7, 2003.

ELSHAFIE, Hazem Salaheldin et al. An In Vitro Attempt for Controlling Severe Phytopathogens and Human Pathogens Using Essential Oils from Mediterranean Plants of Genus *Schinus*. **Journal Of Medicinal Food**, v. 19, n. 3, p.266-273, 2016.

ESTEVÃO, L.G.M.; MENDONÇA, F.S.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; SIMÕES, R.S.; BARROS, M.E.G.; ARANTES, R.M.E.; RACHID, M.A.; EVÊNCIO-NETO, J. Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.23, n.3, p.202-208, 2013.

ESTEVÃO, L.R.M.; SIMÕES, R.S.; CASSINI-VIEIRA, PUEBLA.; CANESSO, M. C. C.; BARCELOS, L. S.; RACHID, M. A.; CÂMARA, C. A. G.; EVÊNCIO-NETO, J. *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira) leaves oil attenuates inflammatory responses in cutaneous wound healing in mice. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 32, n. 9, p.726-735, 2017.

FANUN, M. Microemulsions: Properties and applications, CRC Taylor&Francis Group, Florida, 560p., 2009.

FRONZA, T.; CAMPOS, A.; TEIXEIRA, H. Nanoemulsões como sistemas de liberação para fármacos oftálmicos. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 23, n. 4, p. 558-566, 2004.

GILBERT, B.; FAVORETO, R. *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Revista Fitos**, v.6, n.1, p.43-56, 2011.

GUIMARÃES, G. P. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsão antifúngica contendo derivado do tiofeno**. 2013. 146 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2013.

HATHOUT, R.M.; WOODMAN, T.J.; MANSOUR, S.; MORTADA, N.D.; GENEIDI, A.S.; GUY, R.H. Microemulsion formulations for the transdermal delivery of testosterone. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.40,p.188-196, 2010.

HOU, W.; XU, J. Surfactant-free microemulsions. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v.25, p.67-74, 2016.

JAIN, Jayesh; FERNANDES, Clara; PATRAVALE, Vandana. Formulation Development of Parenteral Phospholipid-based Microemulsion of Etoposide. **Aaps Pharmscitech**, v. 11, n. 2, p.826-831, 2010.

KEWKA, E.J.; NYINDO, M.; MOSHA, F.; SILVA, A.G. Insecticidal activity of the essential oil from fruits and seeds of *Schinus terebinthifolia* Raddi against African malaria vectors. **Parasites&Vectors**, v.4, p.1-10, 2010.

KNORST, M. T. **Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides***. Lam. DC. Compositae. (Marcela). 1991. 228p. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto alegre, 1991.

MACHADO, B.C. T; VALENTINI, S. A. Avaliação do potencial farmacotécnico e antimicrobiano de diferentes extratos da aroeira pimenteira (*Schinus terebinthifolius* Raddi). **SaBios: Rev. Saúde e Biol.**, v.9, n.1, p.34-42, 2014

NAOUI, W.; BOLZINGER, M.; FENET, B.; PELLETIER, J.; VALOUR, J.; KALFAT, R.;CHEVALIER, Y. Microemulsion microstructure influences the skin delivery of an hydrophilic drug. **Pharm. Res**, v.28,p.1683-1695, 2011.

NEVES, J. K.O. APOLINÁRIO, A. C.; SARAIVA, K. L. A.; SILVA, D. T. C.; REIS, M. Y. F. A.; DAMASCENO, B. P. G. L.; JR, A. P. M.; GALVÃO, A. M.; SOARES, L. A. L.; VEIGA-JÚNIOR, V. F.; SILVA, J. A.; CONVERTI, ATTILIO. MICROEMULSIONS containing Copaifera multijuga Hayne oil-resin: Challenges to achieve an efficient system for β -caryophyllene delivery. **Industrial Crops And Products**, v. 111, p.185-192, 2018.

PATEL, H.K.; BAROT, B.S.; PAREJIYA, P.B.; SHELAT, P.K. SHUKLA, A. Topical delivery of clobetasol propionate loaded microemulsion based gel for effective treatment of vitiligo: Ex vivo permeation and skin irritation studies. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.102,p.86-94, 2013.

REIS, M. Y. F. A.; DOS SANTOS, S.M.; SILVA, D.R.; SILVA, M.V.; CORREIA, M.T.S.; NAVARRO, D.M.A.F.; SANTOS, G.K.N.; HALLWASS, F.; BIANCHI, O.; SILVA, A.G.; MELO, J.V.; MATTOS, A.B.; XIMENES, R.M.; MACHADO, G.; SARAIVA, K.L.A. Anti-Inflammatory Activity of Babassu Oil and Development of a Microemulsion System for Topical Delivery. **Evidence-based Complementary And Alternative Medicine**, v. 2017, p.1-14, 2017.

SANTOS, A.C.A.; ROSSATO, M.; SERAFINI, L.A.; BUENO, M.; CRIPPA, L.B.; SARTORI, V.C.; DELLACASSA, E.; MOYNA, P. Efeito fungicida dos óleos essenciais de *Schinus molle* L. e *Schinus terebinthifolius* Raddi, Anacardiaceae, do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.20, n.2, p.154-159, 2010.

SILVA, A.G.; ALMEIDA, D.L.; RONCHI, S.N.; BENTO, A.C.; SCHERER, R.; RAMOS, A.C.; CRUZ, Z.M.A. The essential oil of Brazilian pepper, *Schinus terebinthifolia* Raddi in larval control of *Stegomyia aegypti* (*Linnaeus*, 1762). **Parasites & Vectors**, v.3, p.1-7, 2010.

SILVA, J. A.; SANTANA, D.P.; BEDOR, D.G.C.; BORBA, V.F.C.; EGITO, E.S.T. Estudo de liberação

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

e permeação *in vitro* do diclofenaco de dietilamônio em microemulsão gel-like. **Química Nova**, v.32, n.6, p.1389-1393. 2009.

WARISNOICHAROEN, W.; LANSLEY, A. B.; LAWRENCE, M. J. Nonionic oil-in-water microemulsions: the effect of oil type on phase behaviour. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 198, n. 1, p. 7-27, 2000.