



Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas

Silva, J.A.^{1*}; Apolinário, A.C.²; Souza, M.S.R.²; Damasceno, B.P.G.L.³; Medeiros, A.C.D.¹

¹Departamento de Farmácia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, UEPB, Campina Grande, PB, Brasil.

²Discente do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, UEPB, Campina Grande, PB, Brasil.

³Centro de Ciências Biológicas e Sociais Aplicadas, Universidade Estadual da Paraíba, UEPB, João Pessoa, PB, Brasil.

Recebido 12/04/2010 / Aceito 14/09/2010

RESUMO

O desenvolvimento de formulações para aplicação na pele é uma estratégia interessante para transportar fármacos cuja ação é a própria pele, representando uma alternativa para superar aspectos indesejados relacionados às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos. No entanto, a pele apresenta camadas que formam uma barreira à penetração de fármacos. Desse modo, estratégias têm sido pesquisadas e os modernos estudos farmacêuticos apontam para o uso de métodos físicos e químicos, norteados no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, as quais devem apresentar propriedades físico-químicas e parâmetros farmacotécnicos adequados para o uso transdérmico.

Palavras-chave: Novos Sistemas Transportadores de Fármacos. Pele. Administração Cutânea. Transdérmicos.

INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica e instituições públicas e privadas de ensino em todo o mundo realizam pesquisas com o intuito de possibilitar condutas terapêuticas eficientes, com resultados clínicos rápidos e seguros. Nesse sentido, em um mundo cada vez mais globalizado e competitivo, a eficácia terapêutica dos medicamentos de liberação transdérmica tem chamado a atenção da sociedade contemporânea (Badran et al., 2009).

O desenvolvimento de formulações transdérmicas é uma estratégia interessante para o transporte de diversas classes de fármacos, tanto hidrofílicos quanto

lipofílicos, representando uma alternativa para superar aspectos relacionados às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diversos medicamentos quando utilizados por outras vias (Teichmann et al., 2007; Badran et al., 2009).

A utilização da via transdérmica oferece vantagens em diversas circunstâncias quando comparada às outras vias de administração. O metabolismo de primeira passagem hepática, comum para fármacos administrados pela via oral, é o responsável por diminuir a biodisponibilidade e degradar diversos fármacos. Essa via impede que esse efeito de primeira passagem hepática ocorra. Além disso, alguns efeitos indesejáveis no estômago, como ocorrem com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) administrados pela via oral, podem gerar efeitos secundários, como náuseas, dispepsia, diarreia, constipação, ulceração e sangramento na mucosa, o que não ocorre pela via transdérmica (Jalón et al., 2000; Bortolon et al., 2008). Ademais, a via transdérmica oferece vantagem sobre a via intravenosa e intramuscular por ser indolor e não invasiva, aumentando a adesão do paciente à terapia (Swart et al., 2005; Ozgüney et al., 2006; Badran et al., 2009).

Nesse sentido, Zhao et al. (2009a) descrevem que fármacos de diversas classes têm sido incorporados em formas farmacêuticas para serem administrados pela via transcutânea, entre os quais a heparina, a lidocaína e muitos hormônios sexuais que têm sido incorporados em aerossóis, além da betametasona e do minoxidil, que são incorporados sob a forma de espumas. Além disso, segundo Leal et al. (2008), a isotretinoína, um retinoide usado no tratamento da acne nodulocística, apresenta severas reações adversas advindas do uso pela via oral, tais como teratogenicidade, irritação cutânea, depressão nervosa, aumento dos ácidos graxos livres no sangue e complicações pulmonares, sendo esses efeitos minimizados quando é administrada pela via cutânea.

A permeação de substâncias na pele depende, principalmente, de suas propriedades físico-químicas, do seu comportamento quando colocado em um sistema farmacêutico apropriado e, finalmente, da pele (Chorilli

Autor correspondente: José Alexandre da Silva - Departamento de Farmácia - Centro de Ciências da Saúde - Universidade Estadual da Paraíba, UEPB Rua Juvêncio Arruda, s/n - Campus I, Bodocongó - CEP. 58109-790 - Campina Grande - PB, Brasil - telefone: (83) 3315-3353/3315-3496 e-mail: alexuepb@yahoo.com.br

et al., 2007). Em razão disso, cada combinação fármaco/forma farmacêutica deve ser examinada individualmente com rigoroso critério de avaliação na etapa que precede o desenvolvimento farmacotécnico (etapa de pré-formulação) para, somente após isso, realizar os estudos de permeação cutânea e eficácia (Silva, 2008).

Finalmente, pode-se presumir que, na tentativa de desenvolver formulações que permitam a liberação eficiente de fármacos através da pele, têm sido utilizadas várias estratégias, conforme será relatado ao longo deste artigo. Portanto, o objetivo desta revisão é relatar os principais obstáculos e vantagens da administração de fármacos pela via transdérmica, bem como expor as inovações estratégicas em formulações e os métodos analíticos utilizados durante o desenvolvimento de medicamentos para essa via.

Dificuldades para permeação cutânea de fármacos

A absorção de fármacos na pele é afetada por vários fatores, tais como espessura, temperatura, grau de hidratação, limpeza da pele, fluxo sanguíneo, concentração de lipídios, número de folículos pilosos, função das glândulas sudoríparas, raça, pH na superfície da pele e integridade do estrato córneo (Wokovich et al., 2006). A pele é composta de duas camadas principais, a epiderme e a derme, e uma terceira camada variável, chamada de hipoderme, que é um tecido subcutâneo e adiposo (Figura 1).

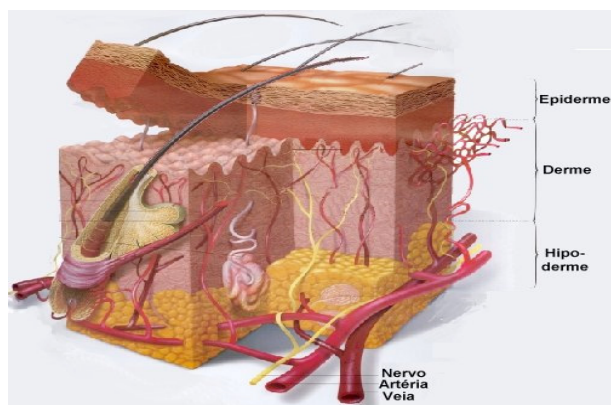


Figura 1. Representação esquemática da pele com suas respectivas camadas e apêndices. Fonte: Saude total. [Internet]. Histologia da pele [Citado 2010 Abr 12]. Disponível em: <http://www.saudetotal.com.br/prevencao/topicos/histologia.asp>

A epiderme é a camada que protege a pele contra o ambiente externo. Ela apresenta, em sua superfície epitelial externa, o estrato córneo, que é uma camada de células mortas, queratinosas e que funciona como uma barreira eficaz contra micro-organismos patogênicos, além de controlar a permeação de componentes pela pele, sendo, na verdade, o estrato córneo considerado a principal barreira à permeação dos fármacos através da pele (Chorilli et al., 2007; Gill et al., 2009).

Outros aspectos a serem levados em consideração são os inerentes à formulação, pois a natureza do fármaco e o tipo de forma farmacêutica interferem demasiadamente na absorção percutânea. O fluxo transdérmico é grandemente influenciado pelo coeficiente de partição e pela solubilidade em água, visto que moléculas de alta polaridade e de grande tamanho encontram dificuldade para penetração

(Swart et al., 2005). Portanto, as características ótimas para a absorção percutânea são, principalmente, baixo peso molecular e solubilidade adequada em meios hidrofílico e hidrofóbico. No entanto, a quantidade que penetra na pele depende quase sempre da forma farmacêutica utilizada (Brain et al., 2007).

Estratégias que permitem a permeação cutânea de fármacos

É importante assinalar que 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. Nesse sentido, alguns aspectos devem ser considerados, tais como natureza e concentração de ingredientes ativos, tipo de excipientes e tipo de sistema usado para transportar o fármaco.

Como se pode observar, a natureza de alguns fármacos influencia diretamente o processo de permeação cutânea. Por exemplo, o diclofenaco de dietilamônio apresenta a capacidade de interagir com os fosfolipídeos da pele, aumentando sua fluidez no estrato córneo e sua permeabilidade cutânea, pois faz com que os lipídios passem de uma forma cristalina ordenada para uma forma líquida desordenada (Chorilli et al., 2007; Silva et al., 2009).

Nesse sentido, Oliveira (2008) assegura, em seu estudo, que fármacos que apresentam uma elevada hidrofília, quando incorporados em formulações destinadas à permeação da via cutânea, terá dificuldade em penetrar o estrato córneo. Por outro lado, se apresentar elevada lipofília, terá tendência a ficar retido. Por esse motivo, é importante que o fármaco não apresente um grau de lipofília muito elevado, mas que o seu equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) permita a sua partição, o que acontece quando o seu coeficiente de partição situar-se entre cerca de 1 a 3 (Oliveira, 2008).

Quanto aos excipientes farmacêuticos usados para favorecer a permeação cutânea, os promotores de permeação são substâncias farmacologicamente inativas que podem permear ou interagir com os constituintes do estrato córneo quando incorporados em uma formulação transdérmica e, desse modo, diminuir a resistência da pele à difusão do fármaco (Martins & Veiga, 2002). Além do uso desse tipo de excipiente, pode-se utilizar sistemas modernos [Novos Sistemas Transportadores de Fármacos (*New Drug Delivery System*)], que aumentam a permeação de fármacos através da pele, como é o caso de microemulsões, nanoemulsões e nanopartículas (Silva et al., 2009; Zhao et al., 2009b). Ainda há métodos físicos, como iontoforese, microagulhas e microdermoabrasão, que envolvem uma alteração direta da pele para promover a permeação dos fármacos (Kaushik et al., 2001; Prausnitz, 2004; Gill et al., 2009).

Promotores químicos de permeação

Os promotores de absorção cutânea possuem capacidade de hidratação e podem alterar a composição, as propriedades físico-químicas, a organização lipídica e proteica inter e intracelular do estrato córneo, diminuindo,

reversivelmente, a sua função barreira e/ou aumentando o coeficiente de partilha do fármaco, proporcionando uma difusão adequada do mesmo através da pele (Thomas & Panchagnula, 2003; Chorilli et al., 2007). Os promotores químicos de permeação atuam essencialmente na via intercelular de permeação. Consequentemente, a seleção de um promotor de permeação, para aumentar o alcance do fármaco, é uma tarefa difícil, que envolve vários fatores, tais como a natureza e concentração dos princípios ativos e excipientes e o tipo de sistema de transporte utilizado (Escribano et al., 2003).

Além disso, essas substâncias químicas devem permitir que as propriedades de barreira da pele retornem rápida e completamente quando removidos da mesma (Chorilli et al., 2007). São exemplos disso alcoóis, pirrolidonas, tensoativos monoterpenos, ácidos graxos e agentes hidratantes, como a ureia. O miristato de isopropila como fase interna e uma mistura de brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB)/etanol (1:1) como tensoativo aumentam, significativamente, a solubilidade dos anti-inflamatórios não esteroidais, entre os quais o naproxeno, conforme evidenciam Oliveira et al. (2004).

Atualmente, as ciclodextrinas representam um novo grupo de excipientes com boas perspectivas e capacidade de incrementar a liberação e permeação de fármacos através da pele com, respectivamente, ação local e sistêmica, diminuindo o tempo de latência (lag time) (Martins & Veiga, 2002; Cal & Centkowska, 2008; Rasheed et al., 2008). Essas substâncias são oligossacarídeos cíclicos, constituído por (α -1,4)-ligadas a α -D-glucopiranosose unidades, formando estruturas cíclicas tronco-cônicas com uma relativa hidrofobia na cavidade central e hidrofília na exterior (Manca et al., 2005; Cunha-Filho & Sá-Barreto, 2007).

Promotores físicos de permeação

Os métodos físicos para promover a permeação cutânea envolvem a aplicação de técnicas para liberar fármacos através da pele e/ou alterar diretamente o órgão, modificando sua propriedade de barreira.

A iontoforese (Figura 2) é uma técnica não invasiva baseada na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade para facilitar a permeação de uma variedade de fármacos, carregados ou não, através de membranas biológicas, rumo à corrente sanguínea (Trommer & Neubert, 2006; Gratieri et al., 2008; Nicoli et al., 2009). O aumento de permeação dos fármacos pode ser atribuído a uma combinação dos seguintes mecanismos: eletropulsão (para solutos com cargas), eletrosmose (para solutos sem carga) e eletropertubação (para ambos) (Gaur et al., 2009). Ademais, os aspectos físico-químicos dos fármacos também devem ser levados em consideração para se obter uma permeação adequada por iontoforese (Chorilli et al., 2003; Alvarez-Róman et al., 2004).

A microdermoabrasão (Figura 3) é outro método físico utilizado para promover a permeação de fármacos através da pele por remover o estrato córneo com micropartículas abrasivas durante a aplicação tópica (Fujimoto et al., 2005; Gill, 2007). Mister se faz ressaltar que se trata de um método aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e difundido desde 1985 para

aplicação clínica no tratamento de cicatrizes, acne e outras terapêuticas dermocosméticas. O procedimento de microdermoabrasão consiste na aplicação direta sobre a pele de um equipamento mecânico gerador de pressão negativa e pressão positiva simultâneas, em que são utilizados microgrânulos de óxido de alumínio (100 a 140 micras), quimicamente inertes, jateados pela pressão positiva sobre a superfície cutânea em uma velocidade passível de controle, provocando erosão nas camadas da epiderme, sendo, ao mesmo tempo, sugados pela pressão negativa os resquícios dos microcristais e células corneas em disjunção (Barba & Ribeiro, 2009). Para distribuição transdérmica de fármacos, esses dispositivos deverão passar por adaptações, de modo a se alcançar uma baixa variabilidade na remoção do estrato córneo (Gill et al., 2009).

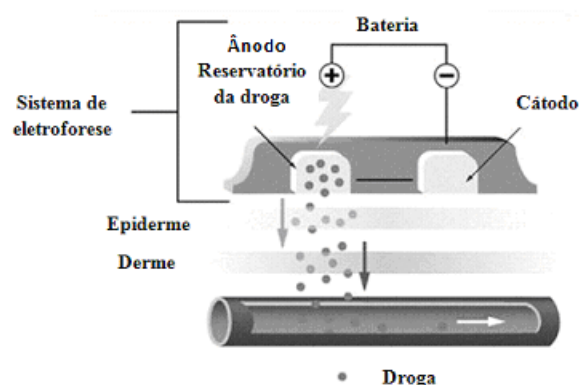


Figura 2. Representação da iontoforese na liberação de um fármaco para corrente sanguínea. Figura adaptada de Alevatto (2007).

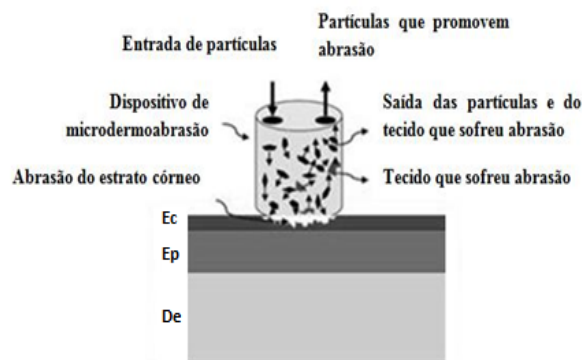


Figura 3. Esquema de microdermoabrasão em contato com o estrato córneo (SC), mostrando o choque de partículas abrasivas sobre a superfície cutânea, levando ao seu dano mecânico e remoção das partículas. Ec = Extrato córneo, Ep = epiderme, De = derme. Figura adaptada de Gill (2007).

Uma alternativa adicional para promoção da permeação cutânea vencendo a barreira do estrato córneo é por microagulhas revestidas (Figura 4), que permitem a administração de fármacos, peptídeos, antígenos e DNA de forma eficiente através da pele, criando poros ou caminhos transitórios para permitir a entrega transcutânea, o que resulta em um aumento na penetração. A utilização é simples, indolor e não causa sangramento, com vantagens adicionais de fabricação conveniente, distribuição e eliminação de fármacos (McAllister et al., 2003; Badran et

al., 2009). Estes podem ser encapsulados nas microagulhas e liberados na corrente sanguínea através de um adesivo colocado na pele, tal como acontece com os adesivos de nicotina (Sullivan, 2008). Microagulhas têm, geralmente, um micron de diâmetro, com intervalo de 1-100 microns de comprimento, e são fabricados com diversos materiais, como metais, silício, dióxido de silício, polímeros e vidro (Jain et al., 2008).

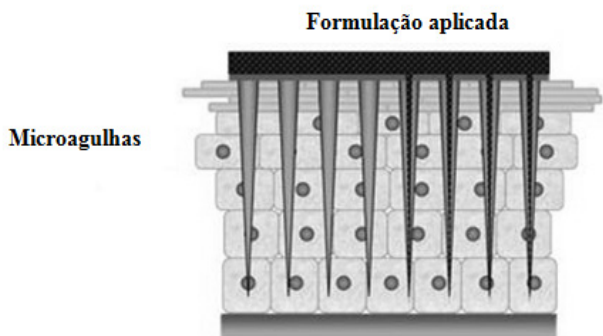


Figura 4. Concepção básica de dispositivos de administração de fármacos por microagulhas. Agulhas com ou sem centro de canais ocos são colocadas na superfície da pele para que elas penetrem no estrato córneo e epiderme sem alcançar as terminações nervosas presentes na derme superior. Figura adaptada de Daniels (2004).

Sistemas de liberação de fármacos

O desenvolvimento de sistemas que permitam a passagem de uma quantidade suficiente de fármaco através da pele para a corrente sanguínea em um tempo hábil é um desafio para os farmacêuticos. Nesse sentido, novos métodos de distribuição de fármacos em escala nanométrica têm sido extensivamente pesquisados. A produção de tais formulações envolve não apenas o sistema de liberação, mas também uma forma de administração adequada que permita a liberação do princípio ativo do sistema em que está inserido. A recente tendência para o reforço da solubilidade/biodisponibilidade de fármacos baseia-se em sistema lipídicos, como microemulsões, nanoemulsões, dispersões semissólidas, nanopartículas lipídicas sólidas e lipossomas, entre outras formas farmacêuticas (Silva et al., 2009; Zhao et al., 2009b).

Esses sistemas transportadores de fármacos são capazes de compartimentar a substância ativa e direcioná-la para os alvos em que deverá exercer o seu efeito farmacológico, além de poder controlar sua velocidade de liberação sem alterar a estrutura química da molécula transportada. Nesse sentido, podem ser citados os sistemas reservatórios, nos quais o fármaco se encontra separado do meio de dissolução através de um revestimento, uma membrana ou uma interface, devendo transpor essas barreiras para ser liberado para o meio. As microemulsões são sistemas reservatórios em que a fase interna constitui um microambiente dimensionalmente restrito, com propriedades particulares, podendo ligar ou associar moléculas com diferentes polaridades (Oliveira et al., 2004; Silva et al., 2010).

As microemulsões apresentam excelente taxa de penetração em camadas profundas do estrato córneo quando comparadas a formulações convencionais, sendo

consideradas, portanto, como sistemas terapêuticos nanotecnológicos que apresentam grandes possibilidades de promover a permeação e o direcionamento eficiente de fármacos através da pele (Silva et al., 2010). Tais afirmações são asseveradas nas citações de Silva et al., (2009) e Teichmann et al., (2007), quando argumentam que isso é justificado pelas propriedades de solubilizar fármacos hidrofílicos em meios lipofílico, lipofílicos em meio aquoso e anfílicos na interface óleo/água, além de atuarem como promotores de permeação de vários fármacos, devido ao reduzido tamanho das gotículas formadas, assim como ao seu alto conteúdo de tensoativo, que desorganiza os lipídeos da pele.

Em consonância com o acatado nos dizeres de Teichmann et al., (2007), a distribuição transdérmica de fármacos em microemulsões é baseada nos diferentes processos de partição entre as gotículas do sistema, a fase contínua e a pele. Assim, a baixa tensão interfacial e a flutuação contínua e espontânea das interfaces nas microemulsões facilitam a transição do fármaco, diminuindo o *lag time* quando comparadas com outras formulações convencionais.

Apesar das microemulsões, por si só, permitirem a liberação transdérmica de fármacos, formulações sem promotores de permeação podem não ultrapassar com facilidade o estrato córneo conforme foi observado nos estudos de Silva et al., (2009), o que foi justificado por ter havido uma possível afinidade do fármaco, no caso o diclofenaco de dietilamônio, pelo sistema. Outra técnica abordada na literatura especializada, para aumentar penetração de microemulsões através do estrato córneo, foi descrita por Peira et al., (2007) e baseia-se no fato de as células epiteliais apresentarem cargas negativas em sua superfície. Assim sendo, os epitélios podem ser seletivos a sistemas de entrega positivamente carregados, que interagem com as células aumentando a permeabilidade do fármaco e prolongando o seu efeito farmacológico. Dessa forma, a utilização de microemulsões carregadas positivamente com agentes catiônicos é considerada sistemas de distribuição potentes para diversos fármacos.

As nanopartículas podem, também, ser utilizadas como sistemas de liberação tópica de fármacos, visto que, apresentando boa estabilidade física, aumentam a estabilidade de agentes ativos que sofrem hidrólise, oxidação e decomposição fotoquímica, podendo ser incorporadas em formas farmacêuticas lipofílicas (Jenning & Gohla, 2001; Castro & Ferreira, 2008). Em consonância, a penetração na pele é reforçada, principalmente, devido a um aumento de sua hidratação, o que é ocasionada pela formação de uma película oclusiva na superfície da pele por algumas nanopartículas, como SLNs (*solid lipid nanoparticles*) (Benson, 2005). Não obstante, Zhao et al., (2009a) asseveram que as nanopartículas não penetram pelo estrato córneo quando incorporadas em géis e cremes que não permitem a liberação do fármaco das nanopartículas; daí a necessidade da utilização de um sistema que permita essa liberação, como as espumas, que apresentam baixa densidade e habilidade de alterar a hidratação de pele (Purdon et al., 2003; Zhao et al., 2009a). Como resultados desses benefícios, a adesão do paciente é melhorada quando comparada às formas convencionais (McCarty & Feldman, 2004).

Metodologias de estudo *In Vitro* para formulações transdérmicas

No que concerne à liberação do fármaco e à sua penetração nas camadas da pele após a aplicação tópica, se faz necessário realizar estudos que caracterizem o processo de difusão e permeação de fármacos após a aplicação tópica. Os testes *in vitro* permitem avaliar alguns fenômenos que ocorrem entre a aplicação do produto e o efeito medido farmacologicamente, de modo rápido e sem interferência de fatores biológicos, apesar de não simular a membrana biológica (Sato et al., 2007). O método aprovado pelo FDA para testes de permeação e dissolução de preparações tópicas utiliza célula de difusão de Franz, que tem como maior vantagem a aplicabilidade da primeira lei de Fick na sua forma mais simples (Cal & Centkowska, 2008).

A célula vertical tipo Franz (Figura 5) apresenta um compartimento doador e outro receptor, que é preenchido com uma solução receptora capaz de criar uma condição de não saturação do sistema dinâmico e que é designada como condição *sink*. Entre os compartimentos supracitados, é colocada a membrana, que pode ser artificial (acetato de celulose, que é hidrofílica) ou biológica (pele de coelhos, ratos, porco, humana obtida de autópsias ou de cirurgia plástica). Em ensaio, Silva et al., (2009) montaram um sistema com cerca de seis células individuais, conectadas a um banho termostatizado ($37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) sob agitação magnética constante por um período de 12 horas, para um perfil cinético de liberação e de 24 horas para um perfil cinético de permeação.

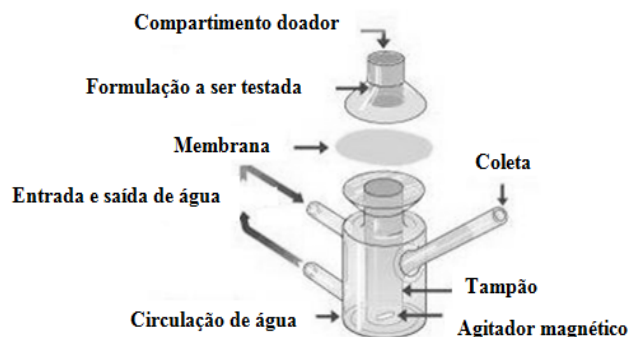


Figura 5. Célula de difusão de Franz. Figura adaptada de Silva (2008).

Nos experimentos *in vitro* de liberação e penetração cutânea, a quantidade de fármaco a ser analisada, normalmente, é muito pequena, o que requer metodologias analíticas seletivas e de alta sensibilidade. Em razão disso, a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) tem sido empregada como método analítico de escolha na maioria dos estudos de liberação *in vitro* de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), conforme relata Silva et al., (2009).

As principais vantagens dos métodos *in vitro* relacionam-se com a sua facilidade de execução, maior controle da variável temperatura e baixo custo operacional. Entre as desvantagens, pode-se citar o transporte de moléculas de baixa solubilidade em água e, especialmente, o fato de não levar em conta o metabolismo da pele viva, pois as membranas sintéticas não possuem as propriedades anatômicas e fisiológicas da pele, sendo ideal realizar os

estudos com membranas naturais, ou seja, pele humana e de animais (Sato et al., 2007). No entanto, os experimentos feitos em membranas biológicas estão, também, sujeitos a alterações, já que a pele dessecada apresenta diferenças em relação à pele viva, podendo até mesmo o estrato córneo, que é um tecido formado por células mortas, sofrer alterações anatômicas em virtude da degradação que ocorre na epiderme viável após excisão (Venter et al., 2001).

CONCLUSÕES

Os desafios implicados no desenvolvimento de formas farmacêuticas transdérmicas são direcionados, sobretudo, a favorecer da eficiente liberação e permeação dos princípios ativos através das camadas da pele, que se apresentam como barreira à penetração de fármacos. Assim, diversas estratégias têm sido pesquisadas e os modernos estudos farmacêuticos apontam para o uso de promotores de permeação, bem como o emprego da nanotecnologia no desenvolvimento e produção de sistemas de liberação de fármacos com capacidade de promover sua permeação através da pele. Sobre isso, destacando-se novas formas farmacêuticas, como as microemulsões, nanoemulsões e nanopartículas, que apresentam propriedades físico-químicas e parâmetros farmacotécnicos adequados para o uso transdérmico.

ABSTRACT

Cutaneous administration of drugs: challenges and strategies for the development of transdermal formulations

The development of formulations for skin application is a good strategy for the delivery of drugs whose target is the skin itself, which avoids some unwanted effects of treatment arising from the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. However, the skin has layers that resist the penetration of drugs. Thus, new strategies have been researched and the latest pharmaceutical studies point to the use of physical and chemical methods aimed at the development of new drug delivery systems, exhibiting physicochemical properties and pharmaceutical parameters suitable for transdermal administration.

Keywords: Drug Delivery Systems, New. Skin. Administration, Cutaneous. Transdermals.

REFERÊNCIAS

- Allevato MA. Sistemas Terapêuticos transdérmicos. *Act Terap Dermatol.* 2007; 30:154.
- Alvarez-Róman R, Naik A, Kalia YN, Fessi H, Guy RH. Visualization of skin penetration using confocal laser scanning microscopy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004; 58(2):301-16.
- Badran MM, Kuntsche J, Fahr A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller®) *in vitro*: Dependency on needle size and applied formulation. *Eur J Pharm Sci.* 2009; 36(4-5):511-23.

- Barba J, Ribeiro ER. Efeito da Microdermoabrasão no Envelhecimento Facial. *Rev Inspirar* 2009; 1(1):6-9.
- Benson HAE. Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. *Curr Drug Deliv*. 2005; 2(1):23-33.
- Brain KR, Green DM, Lalko J, Api AM. In-vitro human skin penetration of the fragrance material geranyl nitrile. *Toxicol In Vitro*. 2007; 21(1):133-8.
- Bortolon FF, Sato ME, Andrezza RCS, Bresolin TMB. Effect of enhancers on the in vitro percutaneous absorption of piroxicam from compounding formulations. *Rev Bras Farm*. 2008; 44(3):433-49.
- Cal K, Centkowska K. Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008; 68(3):467-78.
- Castro GA, Ferreira LA. Novel vesicular and particulate drug delivery systems for topical treatment of acne. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008; 5(6):665-79.
- Chorilli M, Polacow MLO, Leonardi GR, Pires-de-Campos MSM, Zague V, Ribeiro MCAP. Estudo da influência do ultra-som na eficácia de gel acrescido de hialuronidase através de avaliação histológica. *Cosmet Toilet*. 2003; 15(3):58.
- Chorilli M, Brizante AC, Rodrigues CA, Salgado HRN. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. *Rev Bras Farm*. 2007; 88(1):7-13.
- Cunha-Filho MSS, Sá-Barreto LCL. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2007; 28 (1):1-9.
- Daniels R. Strategies for Skin Penetration Enhancement. *Skin care forum* [Internet] 2004 [citado 2010 10 Jan 2008] (37). Disponível em: <http://www.scfonline.com/english/37_e/skinpenetration37_e.htm>.
- Escribano E, Calpena AC, Queraltb J, Obacha R, Domenech J. Assessment of diclofenac permeation with different formulations: anti-inflammatory study of a selected formula. *Eur J Pharm Sci*. 2003; 19(4):203-10.
- Fujimoto T, Shirakami K, Tojo K. Effect of Microdermabrasion on Barrier Capacity of Stratum Corneum. *Chem Pharm Bull*. 2005; 53(8):1014-6.
- Gaur PK, Mishra S, Purohit S, Dave K. Transdermal drug delivery system: a review. *Asian J Pharm Res*. 2009; 2(1):14-20.
- Gill HS. Coated microneedles and microdermabrasion for transdermal delivery. [Dissertação] Georgia: Institute of Technology; 2007.
- Gill HS, Andrews SN, Sakthivel SK, Fedanov A, Williams IR, Garber DA, Priddy FH, Yellin S, Feinberg MB, Staprans SI, Prausnitz MR. Selective removal of stratum corneum by microdermabrasion to increase skin permeability. *Eur J Pharm Sci*. 2009; 38(2):95-103.
- Gratieri T, Gelfuso GM, Lopez RFV. Princípios básicos e aplicação da iontoforese na penetração cutânea de fármacos. *Quím. Nova*. 2008; 31(6):1490-8.
- Jain A, Dhote V, Dhongade H, Sumbhate S, Nayak S. Microneedles : A Revolution of Transdermal Drug Delivery. *Pharm reviews* [Internet] 2008 [citado 22 Jan 08 2010]; 6(3). Disponível em: <<http://www.pharmainfo.net/reviews/microneedles-revolution-transdermal-drug-delivery>>.
- Jalón EG, Josa M, Campanero MA, Santoyo S, Ygartua P. Determination by high-performance liquid chromatography of ketoprofen in vitro in rat skin permeation samples. *J Chromatogr A*. 2000; 870(1-2):143-9.
- Jenning V, Gohla SH. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN). *J Microencapsul*. 2001; 18(2):149-58.
- Kaushik S, Hord AH, Denson DD, McAllister DV, Smitra S, Allen MG, Prausnitz MR. Lack of Pain Associated with Microfabricated Microneedles. *Anesth Analg*. 2001; 92(2):502-4.
- Leal LB, Almeida ADT, Melo EKS, Bedor DCG, Santana DP. Desenvolvimento tecnológico de preparações tópicas de isotretinoína. *Rev Bras Farm*. 2008; 789(4):327-32.
- Manca ML, Zaru M, Ennas G, Valenti D, Sinico C, Loy G, Fadda AM. Diclofenac- β -Cyclodextrin Binary Systems: Physicochemical Characterization and In vitro Dissolution and Diffusion Studies. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2005; 6(3):464-72.
- Martins MRFM, Veiga F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. *Rev Bras Farm*. 2002; 38(1):33-54.
- McAllister DV, Wang PM, Davis SP, Park J, Canatella PJ, Allen MG, Prausnitz MR. Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(24): 13755-60.
- McCarty A, Feldman S. Study of patient preferences for ointment, cream and foam formulations. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50(3):150
- Nicoli S, Ferrari G, Quarta M, Macaluso C, Santi P. In vitro transscleral iontophoresis of high molecular weight neutral compounds. *Eur J Pharm Sci*. 2009; 36(4-2):486-92.
- Oliveira AG, Scarpa MV, Correa MA, Cera LFR, Formariz TP. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. *Quím Nova*. 2004; 27(1):131-8.
- Oliveira RCS. Desenvolvimento, formulação e avaliação de sistemas de liberação transdérmica incorporando sistemas

- ternários de complexação (Fármaco/Ciclodextrina/Polímero) [Tese]. Portugal: Universidade do Porto; 2008.
- Ozgülney IS, Karasulu HY, Kantarci G, Sözer S, Güneri T, Eertan G. Transdermal delivery of diclofenac sodium through rat skin from various formulations. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2006; 7 (4): 39-45.
- Prausnitz MR. Microneedles for transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004; 56 (5):581-7.
- Peira E, Carlotti ME, Trotta C, Cavalli R, Trotta M. Positively charged microemulsions for topical application. *Int J Pharm*. 2007; 346(1-2):119-23.
- Purdon CH, Haigh JM, Surber C, Smith, EW. Foam drug delivery in dermatology: beyond the scalp. *Am J Drug Deliv*. 2003; 1(1):71-5.
- Rasheed A, Ashok Kumar CK, Sravanthi VVNSS. Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review. *Sci Pharm*. 2008; 76(4):567-98.
- Sato MEO, Gomara F, Pontarolo R, Andrezza IF, Zaroni M. Permeação cutânea In Vitro do ácido kójico. *Rev Bras Cienc Farm*. 2007; 43(2):195-203.
- Saude total. [Internet]. Histologia da pele [Citado 2010 Abr 12]. Disponível em: <<http://www.saudetotal.com.br/prevencao/topicos/histologia.asp>>.
- Silva JA. Desenvolvimento, caracterização e estudo de permeação cutânea de diclofenaco de dietilamônio em sistemas tópicos nanoemulsionados. [Tese] Recife: Departamento Ciências Farmacêuticas, UFPE; 2008.
- Silva JA, Santana DP, Bedor DGC, Borba VFC, Lira AAM e Egito EST. Estudo de liberação e permeação In Vitro do diclofenaco de dietilamônio em microemulsão gel-like. *Quím Nova*. 2009; 32(6):1389-93.
- Silva JA, Bedor DCG, Damasceno BPGL, Oliveira AGE, Egito EST, Santana DP. Physicochemical Characterization and Development of a Microemulsion System for Transdermal Use. *J Dispers Sci Technol*. 2010; 31(1):1-8.
- Sullivan SP, Murthy N, Prausnitz MR. Minimally Invasive Protein Delivery with Rapidly Dissolving Polymer Microneedles. *Adv Mater*. 2008; 20(5):933-8.
- Swart H, Breytenbach JC, Hadgraft J, Plessis J. Synthesis and transdermal penetration of NSAID glycoside esters. *Int J Pharm*. 2005; 301(1-2):71-9.
- Teichmann A, Heuschkel S, Jacobi U, Presse G, Neubert RHH, Sterry W, Lademann J. Comparison of stratum corneum penetration and localization of a lipophilic model drug applied in an o/w microemulsion and an amphiphilic cream. *Eur J Pharm Biopharm*. 2007; 67(3):699-706.
- Thomas NS, Panchagnula R. Transdermal delivery of zidovudine: effect of vehicles on permeation across rat skin and their mechanism of action. *Eur J Pharm Sci*. 2003; 18(1): 71-9.
- Trommer H, Neubert RHH. Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006; 19(2):106-21.
- Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WH, Hussain AS, Buhse LF. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Eur J Pharm Biopharm*. 2006; 64(1):1-8.
- Venter JP, Müller DG, Plessis J, Goosen C. A comparative study of an in situ adapted diffusion cell and an in vitro Franz diffusion cell method for transdermal absorption of doxylamine. *Eur J Pharm Sci*. 2001; 13(2):169-77.
- Zhao Y, Brown MB, Jones SA. Engineering novel topical foams using hydrofluoroalkane emulsions stabilized with pluronic surfactants. *Eur J Pharm Sci*. 2009a; 37(3-4):370-7.
- Zhao Y, Moddaresi M, Jones SA, Brown MB. A dynamic topical hydrofluoroalkane foam to induce nanoparticle modification and drug release in situ. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009b; 72(3):521-8.

