



Permeação cutânea: desafios e oportunidades

Margarida Soares¹; Carla Vitorino^{1,*}; João Sousa¹; Alberto Pais²

¹Centro de Estudos Farmacêuticos (CEF), Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal.

²Department of Chemistry, University of Coimbra, Rua Larga, 3004-535 Coimbra, Portugal.

RESUMO

O transporte de fármacos pela via transdérmica tem vindo a despertar um grande interesse, uma vez que constitui uma alternativa para ultrapassar as limitações de outras vias, como a oral e parenteral. No entanto, esta via ainda se destina apenas a um grupo restrito de fármacos, devido ao fato de que a pele apresenta uma baixa permeabilidade ao movimento de moléculas estranhas, como consequência da função barreira desempenhada pela camada córnea. Diversas estratégias têm sido desenvolvidas para contornar a barreira da pele com o objetivo de aumentar a permeação de fármacos, abrangendo métodos passivos ou ativos. O presente trabalho visa à revisão dessas estratégias, abordando os respetivos mecanismos de ação, bem como algumas combinações entre os diferentes métodos que têm demonstrado um efeito sinérgico e abordando, ainda, o problema da irritação da pele que pode advir da administração de fármacos por esta via.

Palavras-chave: Via transdérmica. Permeação de fármacos. Métodos ativos. Métodos passivos. Irritação da pele.

INTRODUÇÃO

A via oral é desde há muito, a forma mais comum para a administração de fármacos, pela facilidade e conveniência que apresenta, especialmente quando é necessária uma administração repetida (Chen & Langer, 1998; Karande & Mitragotri, 2009). No entanto, esta via está associada a um conjunto de limitações, no que diz respeito ao efeito de primeira passagem hepática, a efeitos secundários a nível do trato gastrointestinal e a fenómenos de degradação enzimática (Brown *et al.*, 2006; Stahl *et al.*, 2012). Em particular, fármacos peptídicos são sensíveis à degradação enzimática a nível gastrointestinal, o que compromete a sua administração através desta via.

Atualmente, a injeção é o modo mais frequente para administrar este tipo de fármacos. No entanto, esta via apresenta várias limitações. Estas incluem a fobia a agulhas, que afeta tanto crianças como adultos e dificulta a adesão à terapêutica, a possibilidade de picada acidental por parte do operador (Karande and Mitragotri, 2009) e a ocorrência do fenómeno Peak and Valley (flutuações nos níveis do fármaco na corrente sanguínea) (Alexander *et al.*, 2012).

Assim, a administração transdérmica surge como uma alternativa apelativa para minimizar e evitar as limitações associadas às vias anteriormente citadas (Alexander *et al.*, 2012). Esta via permite eliminar o efeito de primeira passagem hepática, aumentando a biodisponibilidade do fármaco, permite a manutenção de níveis sanguíneos constantes do fármaco, ao promover a liberação do fármaco por um longo período de tempo, evitando os picos plasmáticos e reduzindo os efeitos secundários. Constitui, também, um método não invasivo, indolor, em comparação com a utilização de agulhas, permitindo melhorar a adesão à terapêutica e reduzir a frequência de administração necessária na via oral e parenteral. Possibilita, ainda, a remoção do sistema terapêutico, no caso de ocorrência de reações adversas (Alexander *et al.*, 2012; Brown *et al.*, 2006; Karande & Mitragotri, 2009).

No entanto, a pele constitui a primeira linha de defesa do organismo contra as partículas exógenas, bem

Autor correspondente: Carla Vitorino, Centro de Estudos Farmacêuticos (CEF), Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, Pólo das Ciências da Saúde, Azinhaga de Santa Comba, 3000-548 Coimbra, Portugal. E-mail: csvitorino@ff.uc.pt

como a última barreira que separa o organismo do seu ambiente hostil de agentes patogênicos e tóxicos. A pele oferece assim, naturalmente, uma baixa permeabilidade/elevada resistência ao movimento de moléculas estranhas (Karande & Mitragotri, 2009; Landmann, 1988, Madison, 2003) sendo, por isso, difícil de penetrar. Além disso, a permeabilidade da pele pode ser influenciada por inúmeros fatores fisiológicos, como a idade, etnia, local anatômico, sexo e algumas patologias, e a administração de fármacos por esta via pode gerar irritação ou sensibilização cutânea.

Não obstante, este meio pode ser usado como uma porta de entrada para diversas substâncias terapêuticas se os mecanismos que conferem as propriedades de barreira forem bem compreendidos e explorados (Prow *et al.*, 2011).

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sobre as diferentes metodologias que têm vindo a ser aplicadas na área da administração transdérmica de forma a melhorar a permeação dos fármacos na pele e desenvolver o mercado dos sistemas transdérmicos, no sentido de compreender a relação entre as características da pele e a penetração de princípios ativos, bem como os mecanismos de ação envolvidos.

Pele e função barreira

A pele representa cerca de 15% do peso corporal total de um adulto e tem uma área de superfície de aproximadamente 2 m² (Benson, 2011). É um órgão composto por duas camadas principais: epiderme e derme (Lai-Cheong & McGrath, 2009).

A derme é a camada mais espessa (1 a 4 mm) (Alexander *et al.*, 2012; Riviere, 2005), e é constituída por uma grande variedade de células, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos incorporados numa vasta rede de tecido conjuntivo denso (Prow *et al.*, 2011), sendo os seus principais componentes as fibras de colagénio e elásticas (Alexander *et al.*, 2012).

Acima da derme encontra-se a epiderme, composta por várias camadas de queratinócitos (95% das células) (Alexander *et al.*, 2012; Candi *et al.*, 2005). Estes sofrem um processo de queratinização, em que a célula se diferencia, movimentando-se em direcção à superfície a partir da camada basal, através da camada espinhosa e da camada granulosa, para a camada mais externa, a camada córnea (CC). Ao alcançarem a camada córnea, as células tornam-se anucleadas e achatadas, passando a designar-se por corneócitos e serão, posteriormente, eliminadas no processo de descamação da pele. A CC constitui assim a epiderme não viável. Intercaladas entre os queratinócitos na epiderme viável, encontram-se células com determinadas funções específicas, tais como produção de melanina (melanócitos), percepção sensorial (células de Merkel) e funções imunológicas (Langerhans e outras células). Além disto, existem ainda anexos da pele, como folículos pilosos, glândulas sebáceas associadas e glândulas sudoríparas (Prow *et al.*, 2011; Wickett & Visscher, 2006).

A camada córnea constitui a principal barreira à penetração cutânea de substâncias químicas e

microorganismos, capaz de resistir a forças mecânicas e estando ainda envolvida na regulação da libertação de água a partir do organismo para o exterior, conhecida como perda de água transepidérmica (TEWL) (Proksch *et al.*, 2008). Os corneócitos são células ricas em proteínas (70-80% de queratina), ligadas por corneodesmossomas, os quais se encontram incorporados numa matriz lipídica, disposta em bicamadas, compostas por ceramidas, ácidos graxos e colesterol (Prow *et al.*, 2011, Silva *et al.*, 2006). Esta estrutura assim organizada foi designada por modelo “brick and mortar”, no qual os corneócitos constituem os “tijolos” e a matriz lipídica intercelular o “cimento” (Benson, 2011). Os corneócitos são revestidos por uma fina camada irregular e descontínua, o manto hidrolipídico, que consiste no sebo secretado pelas glândulas sebáceas, juntamente com o suor, bactérias e células mortas da pele. Considera-se que esta camada seja uma barreira adicional à permeação de substâncias através da camada córnea (Elias, 2007; Prow *et al.*, 2011).

A função barreira da pele é, portanto, aquela que mais se destaca e onde teremos de intervir para promover a absorção transdérmica de fármacos. No entanto, a pele apresenta ainda outras funções: constitui o invólucro dos fluidos corporais e dos tecidos, é responsável pela recepção de estímulos externos, pela regulação da temperatura corporal, apresentam funções de defesa imunitária, síntese e metabolismo (melanina, vitamina D, lipídeos, colagénio e queratina), tendo ainda a importante função de transporte de certas moléculas (Riviere, 2005). De fato, a pele regula o fluxo de moléculas de água para o interior e exterior do organismo, permitindo também o influxo de pequenas moléculas lipofílicas e com baixo peso molecular (Karande & Mitragotri, 2009). Desta forma, poderemos tirar partido desta seletividade natural da pele, no sentido de desenhar sistemas transdérmicos para moléculas que apresentem estes requisitos, devendo, idealmente, ser potentes, lipofílicas para atravessar a CC, mas possuir hidrofília suficiente para conseguir atravessar a epiderme viável, derme (regiões mais hidrofílicas) e atingir a corrente sanguínea (log P entre 1 e 3), apresentar baixo peso molecular (<500 Da) e ponto de fusão inferior a 200 °C, e não devem ser irritantes nem imunogénicas (Barry, 2001; Lane *et al.*, 2011). Estas moléculas podem penetrar a CC pela via intracelular (ou transcelular), através dos corneócitos; intercelular, através dos espaços entre os corneócitos; transfolicular, através dos folículos pilosos; ou, ainda, pelas glândulas sudoríparas (Barry, 2001; Trommer & Neubert, 2006).

No entanto, existe uma grande variedade de moléculas que ultrapassam estas limitações, sendo o maior desafio da via transdérmica, nos dias de hoje, a administração de fármacos hidrofílicos e de elevado peso molecular (Karande & Mitragotri, 2009).

Sistemas transdérmicos

Os sistemas transdérmicos promovem a absorção sistémica dos fármacos após penetração da barreira da pele, tendo sido lançados pela primeira vez em 1979 (Watkinson,

2011). O primeiro consistia num sistema reservatório pequeno, contendo uma dispersão líquida de escopolamina, selada entre uma camada protetora impermeável e uma membrana controladora da velocidade de liberação, que estava em contato com a pele e era responsável pelo fornecimento do fármaco (Paudel *et al.*, 2010). Entre 1979 e 2002, foi aprovado um novo sistema, em média, a cada 2,2 anos. Entre 2003 e 2007, a taxa triplicou com um novo sistema transdérmico a cada 7,5 meses. Hoje, estima-se que mais de um bilhão de sistemas transdérmicos sejam fabricados por ano (Prausnitz & Langer, 2008).

Existe um elevado número de sistemas transdérmicos que veiculam princípios ativos, abrangendo uma grande variedade de aplicações, desde nitroglicerina, para o tratamento da angina de peito, nicotina, para reduzir a vontade de fumar, testosterona, para tratamento do hipogonadismo, combinações de estradiol e noretindrona ou levonorgestrel para contracepção e terapia de substituição hormonal, lidocaína e fentanilo, incorporados em sistemas transdérmicos por iontoforese e ultrassons, para analgesia e, mais recentemente, para o tratamento de doenças neurológicas, metilfenidato (déficit de atenção e hiperatividade), rotigotina (doença de Parkinson) e rivastigmina (demência) (Paudel *et al.*, 2010).

Várias formas de apresentação dos sistemas transdérmicos têm sido desenvolvidas, desde sistemas de reservatório, sistemas de dispersão em matriz, sistemas de dispersão no adesivo e sistemas de micro-reservatório.

Nos sistemas de reservatório, existe um compartimento que contém o fármaco em suspensão ou solução, entre a camada protetora e uma membrana controladora. Esta membrana controla a liberação do fármaco pela existência de poros, pelos quais as moléculas passam por difusão e pode ser constituída, por exemplo, pelo copolímero etileno vinil acetato (EVA), que apresenta uma permeabilidade específica. Na superfície externa desta membrana encontra-se um adesivo de contato (por exemplo, de silicone) que proporciona a fixação do sistema transdérmico à superfície da pele (Alexander *et al.*, 2012; Miller, 2011).

Outros sistemas são preparados pela dispersão homogênea das partículas de fármaco numa matriz de um polímero hidrofílico ou lipofílico, sendo por isso designados por sistemas de dispersão na matriz. Esta matriz fica, então, inserida entre a camada protetora e o adesivo de contato e tem a vantagem de não existir *dose-dumping*, uma vez que não há rutura da camada polimérica (Alexander *et al.*, 2012).

Por outro lado, nos sistemas de dispersão no adesivo há incorporação direta do fármaco no polímero adesivo que fixa o sistema transdérmico à pele (Miller, 2011).

Quanto aos sistemas de microrreservatório, são considerados uma combinação dos sistemas de reservatório e dos sistemas de dispersão na matriz, já que a sua preparação se baseia, primeiro, na suspensão do fármaco numa solução aquosa de um polímero e, posteriormente, na dispersão homogênea desta suspensão num polímero lipofílico,

dando origem à formação de esferas microscópicas de reservatórios do fármaco, designando-se por microrreservatórios (Alexander *et al.*, 2012).

Estratégias para aumentar a permeação de fármacos

Pelo que já foi referido anteriormente, a pele apresenta-se como uma barreira à penetração de fármacos, sendo, por isso, fundamental o desenvolvimento de metodologias que garantam uma penetração eficiente através da camada córnea. Desta forma, devem ser considerados certos aspectos, como a natureza e concentração dos princípios ativos, os excipientes, bem como o tipo de sistema utilizado para o transporte do fármaco (Silva & Apolinário, 2010).

Assim, pode considerar-se a existência de dois tipos de métodos: os métodos passivos e os métodos ativos. O primeiro grupo visa otimizar a formulação, com o objetivo de melhorar o transporte do fármaco através da camada córnea, enquanto o segundo abrange um conjunto de tecnologias que recorrem ao fornecimento de uma força motriz para atuar sobre o fármaco e/ou sobre a pele.

Métodos passivos

No que diz respeito aos métodos passivos, existem, atualmente, muitas tecnologias sob investigação, como promotores químicos, formulações supersaturadas, incorporação de transportadores coloidais e a utilização de pró-fármacos.

Promotores químicos

Os promotores químicos são substâncias capazes de melhorar o transporte de fármacos através da pele, pela redução temporária e reversível das suas propriedades barreira e consequente aumento da permeabilidade (Barry, 2001; Karande & Mitragotri, 2009; Naik *et al.*, 2000).

Atualmente, os promotores químicos representam a abordagem mais estudada para o aumento da permeação em sistemas transdérmicos. A utilização destes compostos é relativamente barata e fácil de formular, o que facilita a sua aplicação e permite liberdade de autoadministração.

Os promotores químicos podem aumentar o transporte de fármacos através da pele, devido a vários mecanismos. Estes podem exercer os seus efeitos diretamente sobre a estrutura da pele, atuando sobre os lipídeos intercelulares ou sobre os corneócitos. Podem extrair lipídeos da pele, criando vias de difusão para o fármaco, ou inserir moléculas anfifílicas nas bicamadas, perturbando a sua estrutura organizada e causando a sua fluidificação. Podem, também, aumentar a atividade termodinâmica do fármaco, promover a hidratação da camada córnea, alterar as propriedades dos corneócitos ou desmossomas ou aumentar o coeficiente de partilha do fármaco, proporcionando uma difusão adequada do mesmo através da pele (Kalluri & Banga, 2011; Karande & Mitragotri, 2009; Paudel *et al.*, 2010; Prausnitz & Langer, 2008; Silva & Apolinário, 2010). A seleção de

um promotor químico baseia-se, então, em vários fatores, como a natureza e concentração dos princípios ativos e excipientes e o tipo de sistema de transporte utilizado (Silva & Apolinário, 2010).

Os promotores químicos têm sido classificados com base nas suas estruturas químicas e não nos seus mecanismos de ação. Assim, substâncias químicas pertencentes ao mesmo grupo podem atuar por diferentes mecanismos, dependendo das suas propriedades físico-químicas individuais (Karande & Mitragotri, 2009; Paudel *et al.*, 2010). Podemos, então, dividi-los em diferentes categorias: a água constitui o promotor químico mais natural (o aumento da hidratação da camada córnea melhora o fluxo transdérmico de vários fármacos). Os álcoois (etanol, pentanol, álcool benzílico, álcool láurico, propilenoglicol, glicerol) podem atuar por extração de lipídeos ou proteínas, intumescimento da camada córnea ou, ainda, melhorar a partição do fármaco na pele ou a sua solubilidade na formulação. Os ácidos graxos (ácido oleico, ácido linoleico, ácido valérico e ácido láurico) atuam por partição entre as bicamadas lipídicas e sua consequente desorganização, melhoria da partição do fármaco na camada córnea ou por formação de complexos lipofílicos com o fármaco. As aminas (dietanolamina, trietanolamina) também atuam por partição entre as bicamadas lipídicas ou melhoria da partição do fármaco na camada córnea. As amidas (Azona, dimetilacetamida, pirrolidona, ureia) podem melhorar a partição do fármaco na pele ou desorganizar a sua estrutura lipídica. Os ésteres (sendo o mais estudado o miristato de isopropila) atuam por partição na estrutura lipídica da camada córnea: Os hidrocarbonetos (alcanos, esqualeno) atuam pelo mesmo método que os anteriores. Os tensoativos (laureato de sódio, gemini (Almeida *et al.*, 2010; Silva *et al.*, 2013), Tween®) possuem uma atividade que depende do equilíbrio hidrofílico/lipofílico, carga e comprimento da cauda lipídica. Os terpenos, terpenóides e óleos essenciais possuem ação dependente das características físico-químicas próprias de cada um e, particularmente, da sua lipofilia (El-Kattan *et al.*, 2000). Os sulfóxidos (dimetilsulfóxido) são usados como solventes para aumentar a partição do fármaco na pele. Os fosfolipídeos, sob a forma de estruturas micelares ou vesiculares, podem fundir-se com as bicamadas lipídicas da camada córnea, o que leva à desorganização desta estrutura e aumenta a partição do fármaco encapsulado (Karande & Mitragotri, 2009; Walker & Smith, 1996; Walters & Hadgraft, 1993; Williams & Barry, 2004). As ciclodextrinas representam, atualmente, uma nova estratégia para aumentar a permeação dos fármacos hidrofóbicos, uma vez que formam, com estes, complexos de inclusão, aumentando o seu coeficiente de partição e solubilidade na camada córnea. Estas apresentam-se sob a forma de estruturas cíclicas tronco-cónicas, hidrofóbicas na cavidade central e hidrofílicas no exterior (Silva & Apolinário, 2010).

Um promotor químico de absorção deve, idealmente, ser farmacologicamente inerte, não tóxico, não irritante e não alergênico, barato, facilmente incorporável na formulação,

bem como permitir que as propriedades de barreira da pele sejam rápida e completamente reestabelecidas, quando removidos da mesma (Finnin & Morgan, 1999).

No entanto, o maior desafio na utilização destes promotores químicos está no seu potencial para causar irritação na pele. De fato, este potencial é proporcional à sua capacidade para aumentar a permeação através da pele. A sua ação não se limita à camada córnea, podendo, eventualmente, difundir-se na epiderme viável, que se situa imediatamente abaixo desta camada superficial. Então, vão interagir com os queratinócitos, células vivas da epiderme, causando citotoxicidade, o que pode originar inflamação a nível local, eritema, edema ou dermatite (Karande *et al.*, 2005).

A combinação entre promotores químicos constitui uma estratégia para melhorar não só a potência destes compostos, como também a sua segurança, devido à complementaridade de mecanismos de ação que podem resultar em efeitos sinérgicos sobre a permeação de fármacos (Karande & Mitragotri, 2009).

Supersaturação

Uma estratégia viável para aumentar a permeação de fármacos consiste no aumento da quantidade de fármaco dissolvido, o que não compromete a integridade da camada córnea. Quando a quantidade de fármaco dissolvido na formulação excede a solubilidade do fármaco no veículo, atinge-se um estado de supersaturação, conduzindo a um aumento do fluxo do fármaco, devido ao aumento da sua atividade termodinâmica. No entanto, esta estratégia apresenta como desvantagem o fato do fármaco tender a recristalizar, pelo que há necessidade de adicionar compostos que previnam a nucleação, como a polivinilpirrolidona (PVP) (Alexander *et al.*, 2012; Pellett *et al.*, 1997).

Pró-fármacos

Uma outra estratégia utilizada consiste no desenho de pró-fármacos, que podem alterar a capacidade de permeação dos fármacos através da pele, a estabilidade química e enzimática, bem como o seu potencial para causar irritação da pele (Marjukka Suhonen *et al.*, 1999; Paudel *et al.*, 2010). Através da adição de grupos que facilmente sofrem clivagem, como ésteres ou carbonatos podem aumentar-se a lipofilicidade do fármaco, tornando mais favorável a sua permeação. No entanto, esta estratégia apresenta como limitação o aumento da dimensão das moléculas, resultando num maior peso molecular (Prausnitz & Langer, 2008).

Transportadores coloidais

Recentemente, o efeito de diferentes transportadores coloidais sobre a pele tem vindo a ser alvo de estudo. A modificação das formulações através da incorporação de vesículas transportadoras com o objetivo de aumentar a permeação de fármacos através da pele também tem vindo a despertar interesse, uma vez que, devido à sua

organização supramolecular, estas estruturas não só aumentam a permeabilidade da pele, como também aumentam a solubilização do fármaco na formulação e a sua partição para a pele (Duangjit *et al.*, 2012; Prausnitz & Langer, 2008).

Estas vesículas podem ser preparadas com diferentes lipídeos e tensoativos, dando origem a lipossomas, se da sua constituição fizerem parte apenas fosfolipídeos dispostos em bicamadas concêntricas, ou niossomas, se contiverem na sua estrutura tensoativos não iônicos, e cuja ação fica confinada apenas à camada córnea (Alexander *et al.*, 2012; Barry, 2001). Várias categorias de vesículas com alta flexibilidade e elasticidade foram desenvolvidas, tais como os transfersomas, etossomas e, mais recentemente, mentossomas. Os transfersomas são vesículas compostas por fosfolipídeos, colesterol e tensoativos, cuja penetração na pele é feita através do gradiente de hidratação entre as células da camada córnea (menos hidratadas) e as da epiderme viável. Os etossomas consistem em lipossomas com um elevado conteúdo em etanol, que fluidifica por um lado os lipídeos destas vesículas e, por outro, os lipídeos das bicamadas lipídicas da camada córnea, permitindo a penetração destas vesículas deformáveis (Barry, 2001). Os mentossomas constituem novos transportadores deformáveis e são formados por fosfolipídeos, tensoativo e mentol (Duangjit *et al.*, 2012).

As microemulsões são sistemas coloidais formadas por água, óleo, tensoativo e co-tensoativo (Alexander *et al.*, 2012; Kreilgaard, 2002). Estas têm a capacidade de solubilizar fármacos hidrofílicos em meio lipofílico, lipofílicos em meio aquoso e anfifílicos na interface óleo/água, além de atuarem como promotores de permeação de vários fármacos, devido ao tamanho reduzido das gotículas formadas e ao seu elevado conteúdo em tensoativos, que desorganiza os lipídeos da pele. Uma abordagem para aumentar a penetração das microemulsões através da camada córnea consiste na inclusão de compostos catiônicos, devido ao fato das células epiteliais apresentarem cargas negativas na sua superfície e tendo como base a proposição de que os epitélios podem ser seletivos a sistemas de entrega carregados positivamente (Silva & Apolinário, 2010).

Os dendrímeros são uma nanoestrutura altamente ramificada, que tem origem num núcleo central, na qual podem ser incorporados fármacos (Desai *et al.*, 2010), quer na sua estrutura interna, quer conectados ou adsorvidos na sua superfície. Estes têm vindo a ser intensamente explorados como veículos para o transporte de princípios ativos por via transdérmica (Elias, 2007; Karande & Mitragotri, 2009).

As nanopartículas podem ter na sua composição lipídeos, açúcares, polímeros degradáveis e não degradáveis, metais e compostos orgânicos e inorgânicos e, pelas suas dimensões, apresentam propriedades físico-químicas vantajosas para a administração de fármacos na pele, permitindo a liberação prolongada dos princípios ativos, bem como a sua proteção contra a degradação química. A interação das nanopartículas com a pele depende das suas

características, tais como o tamanho, a carga da superfície, as propriedades dos nanomateriais utilizados e o modo de aplicação (Desai *et al.*, 2010).

As nanopartículas lipídicas dividem-se em nanopartículas lipídicas sólidas, transportadores lipídicos nanoestruturados e conjugados fármaco-lipídicos e surgem como alternativa aos transportadores convencionais, tais como lipossomas, nanoemulsões e nanopartículas poliméricas. As primeiras são constituídas por lipídeos sólidos, por exemplo, triglicerídeos purificados, misturas de glicerídeos ou ceras, e cuja superfície é coberta por um tensoativo que estabiliza a dispersão (Lucks & Müller, 1991; Vitorino *et al.*, 2011). Estas apresentam uma boa estabilidade física, liberação controlada dos fármacos incorporados e proteção contra a degradação, bem como reduzida toxicidade, uma vez que os excipientes utilizados são biocompatíveis e biodegradáveis. No entanto, têm também algumas limitações, como a baixa capacidade de encapsulação (determinada pela solubilidade do fármaco no lipídeo) e a possibilidade de ocorrência de transição entre formas polimórficas, durante o armazenamento, o que leva à expulsão do fármaco (Mäder & Mehnert, 2004). Os transportadores lipídicos nanoestruturados e conjugados fármaco-lipídicos foram desenvolvidos no sentido de ultrapassar as limitações das nanopartículas lipídicas sólidas, permitindo melhorar a eficiência de encapsulação e minimizar a expulsão durante o armazenamento (Mäder & Mehnert, 2004; Muller *et al.*, 2000). Assim, os primeiros são compostos por uma mistura de lipídeos sólidos e líquidos, em que a inclusão de um lipídeo líquido numa matriz sólida origina uma estrutura menos organizada, permitindo assim incorporar uma maior quantidade de fármaco, enquanto os últimos podem ser preparados através da formação de um sal, ou por ligação covalente, seguida de homogeneização, aplicando-se a fármacos hidrofílicos (Wilczewska *et al.*, 2012). A promoção da permeação de fármacos por intermédio de nanopartículas lipídicas é conseguida através de efeitos de aderência, oclusão e hidratação da pele. As suas propriedades adesivas levam à formação de uma monocamada hidrofóbica na pele que produz um efeito oclusivo e leva à diminuição da TEWL, originando uma redução da organização dos corneócitos e a um aumento do espaço inter-corneocitário, com a consequente penetração do fármaco para as camadas mais profundas (Thassu, 2007; Vitorino *et al.*, 2013).

As nanopartículas poliméricas podem ser preparadas a partir de polímeros naturais (quitosano, albumina, gelatina) ou sintéticos (poliacrilamida, poliacrilato) e os fármacos podem ser imobilizados na sua superfície, através de uma reação de polimerização ou encapsulados na sua estrutura, durante a fase de polimerização. Estas são capazes de penetrar apenas nas camadas superficiais da CC, a partir das quais o fármaco encapsulado será liberado para as camadas mais profundas da pele, podendo também penetrar nos folículos pilosos (Alvarez-Román *et al.*, 2004; Desai *et al.*, 2010).

Existem, também, outros tipos de nanopartículas, como as nanopartículas magnéticas, que apresentam dimensões reduzidas e são produzidas a partir de metais (cobre, ferro, manganésio e cobalto), podendo penetrar passivamente a CC e foliculos pilosos e alcançar a camada granulosa. Outra alternativa são os pontos quânticos, que constituem uma metodologia que tem chamado à atenção devido aos seus efeitos de confinamento quântico, que lhes confere propriedades óticas e eletrônicas únicas, nomeadamente, a emissão de fluorescência forte e fotoestável, adequada para imagens biomédicas, e que podem penetrar na pele atravessando a matriz lipídica que envolve os corneócitos (Desai *et al.*, 2010).

Estudos clínicos e pré-clínicos têm demonstrado que a nanoencapsulação pode diminuir os efeitos secundários e melhorar a administração de certos fármacos, sendo a compreensão das interações entre as nanopartículas e a camada córnea uma etapa crítica para o sucesso desta área (Prow *et al.*, 2011).

Métodos ativos

No que concerne aos métodos ativos, existem muitas tecnologias em estudo, como a iontoforese, a eletroporação, a sonoforese, as microagulhas, a injeção sem o auxílio de agulhas, a microdermoabrasão, a microporação por laser e a ablação térmica ou por radiofrequência.

Iontoforese

A iontoforese é uma técnica eficaz para melhorar a penetração na pele de uma grande variedade de fármacos com um baixo perfil de permeação. Consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade (0,5 mA/cm² ou inferior), de forma pulsátil ou contínua, que promove o movimento de fármacos através das membranas biológicas (Dhote *et al.*, 2012). Assim, a iontoforese proporciona uma força motriz eletroquímica para o transporte de fármacos através da pele, em vez de aumentar a sua permeabilidade pela alteração da sua estrutura. Como tal, aplica-se geralmente a moléculas carregadas e algumas macromoléculas com peso molecular até, aproximadamente, 15 kDa (Paudel *et al.*, 2010; Prausnitz & Langer, 2008; Silva *et al.*, 2012).

Existem dois mecanismos principais para o transporte das moléculas através desta técnica, sendo o mais comum designado por eletrorrepulsão, baseando-se no princípio de que cargas iguais se repelem. Consiste na repulsão de moléculas de fármaco carregadas por um eléctrodo com a mesma polaridade, que as força a entrar na pele. O outro mecanismo denomina-se eletroosmose e origina um fluxo de solvente do ânodo para o cátodo, devido à aplicação de corrente elétrica na pele (membrana carregada negativamente), e que se aplica à difusão de moléculas neutras (Kalluri & Banga, 2011).

Uma vantagem desta técnica reside no fato de que a velocidade de liberação do fármaco é dependente da corrente aplicada. Desta forma, a liberação pode ser controlada, por exemplo, através de um microprocessador, permitindo a modulação de diferentes perfis de liberação. No entanto, o

valor máximo da corrente aplicada é limitado pela irritação e dor causadas pela incapacidade da iontoforese focalizar os seus efeitos apenas na CC (Prausnitz & Langer, 2008).

Eletroporação

A eletroporação envolve a aplicação de uma corrente eléctrica em pulsos de duração reduzida (microsegundos a milissegundos), para aumentar a permeabilidade da pele através da abertura de poros aquosos (<10nm), de forma reversível (Denet *et al.*, 2004, Kalluri & Banga, 2011). O transporte molecular através da pele, que se encontra transitoriamente permeável pela aplicação da corrente, pode ocorrer, principalmente, pelo aumento da difusão ou por eletroforese e depende das propriedades físico-químicas das moléculas.

Os parâmetros eléctricos dos pulsos (forma da onda, voltagem, duração e intervalo entre pulsos), as propriedades físico-químicas das moléculas (carga, lipofilicidade e peso molecular), bem como o seu reservatório influenciam o controle da administração transdérmica dos fármacos por eletroporação.

A combinação desta técnica com outros métodos, como a iontoforese, o uso de ultrassons, ou promotores químicos, tem sido proposta para aumentar a sua eficácia e segurança (Denet *et al.*, 2004).

Sonoforese

A sonoforese, também conhecida como fonoforese, utiliza a energia de ultrassons para induzir alterações estruturais nas camadas superficiais da pele, promovendo a penetração dos fármacos neste órgão, sendo as suas propriedades barreira restauradas depois de um determinado período de tempo (Kalluri & Banga, 2011). A aplicação de ultrassons na pele pode conduzir a diversos efeitos, nomeadamente a cavitação, que se traduz na formação de bolhas de gás que crescem e depois colapsam, originando pequenas cavidades na CC. Estas aumentam a permeabilidade da pele e o seu aquecimento, provocando um aumento da fluidez dos lipídeos desta camada. Nesta técnica, o princípio ativo é misturado com um gel, creme ou pomada, através do qual a energia dos ultrassons é transferida do dispositivo para a pele (Alexander *et al.*, 2012) e podem ser utilizados ultrassons de baixa frequência (aproximadamente 20kHz) e de alta frequência (1 a 3 MHz), tendo os primeiros apresentado uma maior eficácia no aumento do transporte transdérmico de fármacos (Smith, 2007).

Vários estudos têm mostrado um aumento da permeabilidade da pele através desta técnica para moléculas como o estradiol, a aldosterona, insulina, eritropoetina, heparina, interferon γ ou a lidocaína, existindo já um sistema aprovado pela FDA para acelerar a ação desta última na anestesia local, denominado SonoPrep®. Esta técnica também tem demonstrado potencial para a aplicação na administração de vacinas, bem como na monitorização dos níveis de glucose no sangue (Kalluri & Banga, 2011; Paudel *et al.*, 2010; Prausnitz & Langer, 2008; Smith, 2007).

Microagulhas

As microagulhas constituem uma técnica minimamente invasiva para a penetração de fármacos através da pele, que tem chamado a atenção na última década (Prausnitz & Langer, 2008). Trata-se de agulhas de dimensões muito reduzidas (de ordem micrométrica) que, quando aplicadas, criam microcanais para ultrapassar a barreira da CC (Alexander *et al.*, 2012). Pelo fato de serem suficientemente longas para perfurar as camadas superiores da epiderme, mas, ao mesmo tempo, suficientemente curtas para alcançar os terminais nervosos da pele, bem como os vasos sanguíneos da derme, promovem o aumento da permeação cutânea, sem induzir dor ou sangramento (Paudel *et al.*, 2010; Stahl *et al.*, 2012). As microagulhas podem ser feitas de vários materiais, como silicone, vidro, metais ou polímeros e têm, geralmente, 1µm de diâmetro e 1 a 100 µm de comprimento (Silva & Apolinário, 2010).

Têm sido testados vários modelos de microagulhas sendo, atualmente, classificadas em dois tipos: microagulhas sólidas e microagulhas perfuradas. As microagulhas sólidas são estruturas maciças que podem ser usadas para formar microcanais através da pele, ao que se segue a aplicação de um adesivo transdérmico. Podem também ser revestidas com o fármaco, que é introduzido na pele através dos poros formados pela inserção das microagulhas ou podem, ainda, conter o fármaco encapsulado, sendo, neste caso, biodegradáveis. As microagulhas perfuradas contêm o interior vazio para auxiliar a difusão de uma formulação líquida (Kalluri & Banga, 2011; Prausnitz & Langer, 2008).

O método mais comum para a aplicação de microagulhas é o da microporação seguida da aplicação de uma formulação tópica, no qual os poros aquosos formados permitem a penetração do fármaco para as camadas mais internas da pele (Kalluri & Banga, 2011; Stahl *et al.*, 2012). A permeação cutânea de fármacos anti-inflamatórios não esteróides com diferentes pesos moleculares, lipofilia e pontos de fusão, após pré-tratamento da pele com rolos de microagulhas foi avaliada num estudo (Stahl *et al.*, 2012) que demonstrou um aumento da permeação dos compostos hidrofílicos e com elevados pontos de fusão. No entanto, não revelou a existência de uma correlação entre o aumento da permeação e o peso molecular.

Uma aplicação das microagulhas que tem sido investigada consiste na administração transdérmica de insulina, que surge como uma alternativa atrativa para evitar as desvantagens associadas à administração invasiva característica da via parenteral, bem como das outras vias alternativas, como a via pulmonar e nasal (Yaturu, 2013).

A utilização de microagulhas para a administração de vacinas também tem sido alvo de investigação. Têm sido desenvolvidos estudos que demonstram eficácia na administração de vírus atenuados ou inativos, utilizando microagulhas sólidas e perfuradas (Kalluri & Banga, 2011; Prausnitz & Langer, 2008).

As microagulhas, pelo fato de criarem poros na camada superior da pele, sugerem que pode ocorrer contaminação microbiológica. Para avaliar a segurança

desta metodologia em termos de infecções, avaliou-se (Donnelly *et al.*, 2009) a eficácia da permeação de bactérias Gram positivas (*S. epidermis*) e Gram negativas (*P. aeruginosa*) e de fungos (*C. albicans*). Observou-se que a penetração microbiana quando a punção é feita com microagulhas é significativamente menor do que com uma agulha hipodérmica (usada como controle) e que não existem microorganismos atravessando a epiderme viável, após tratamento com microagulhas. Além disso, verificou-se ainda que, dadas as propriedades antimicrobianas da pele, a aplicação apropriada de microagulhas não causará uma infecção local ou sistêmica, em circunstâncias normais e em doentes imuno-competentes. No entanto, demonstrou-se que os microorganismos podem aderir às microagulhas, devendo estas ser esterilizadas durante a sua produção e não devem ser reutilizadas após a aplicação (Donnelly *et al.*, 2009).

Injeção sem o auxílio de agulhas

Este método envolve a administração de partículas sólidas ou líquidas a alta velocidade. O princípio ativo é disparado a uma velocidade muito elevada através da CC, pela utilização de uma fonte de energia (geralmente, hélio) (Kalluri & Banga, 2011; Paudel *et al.*, 2010).

Esta injeção é semelhante à hipodérmica, na medida em que permite uma rápida administração de fármacos, proporcionando uma melhor adesão à terapêutica por parte dos doentes, uma vez que é menos dolorosa do que as agulhas convencionais, tendo sido desenvolvidos sistemas que aplicam esta técnica para a administração de hormônio de crescimento e de insulina (Benson & Namjoshi, 2008). A sua aplicação para a administração de vacinas também tem demonstrado um elevado potencial (Paudel *et al.*, 2010).

Microdermoabrasão

A microdermoabrasão consiste na utilização de microcristais abrasivos na superfície da CC e é geralmente utilizada para fins cosméticos (Prausnitz & Langer, 2008). Através de um dispositivo próprio, gerador de pressão positiva e negativa simultaneamente, estes microcristais atingem a superfície cutânea, levando ao dano mecânico, o que dá origem a um processo de esfoliação, que também permite um aumento da permeabilidade da pele (Paudel *et al.*, 2010; Silva & Apolinário, 2010).

Ablação térmica e por radiofrequência

A ablação térmica diz respeito à aplicação de altas temperaturas na pele, pela utilização de uma fonte de energia térmica, durante curtos períodos de tempo, que permite a formação de microcanais na CC quando ocorre a vaporização rápida da água da sua superfície, através dos quais muitas moléculas penetram para as camadas inferiores da pele (Kalluri & Banga, 2011; Paudel *et al.*, 2010). Devido ao fato de se aplicarem as altas temperaturas durante períodos de tempo muito reduzidos (frações de segundo) não proporciona a propagação do calor para as camadas mais profundas da pele (Prausnitz & Langer, 2008).

A ablação por radiofrequência, por sua vez, consiste na aplicação de ondas de radiofrequência (100 a 500 kHz), o que faz com que os microeletrodos vibrem na superfície da pele, provocando o aquecimento localizado da CC naquela área. Esse efeito conduz, também, à formação de microcanais, pelos quais os fármacos podem penetrar (Kalluri & Banga, 2011).

Microporação por laser

A eficácia da microporação baseia-se no fato de que a pele apresenta um elevado teor de água, a qual absorve fortemente a energia na gama dos infravermelhos, resultando na sua rápida evaporação com a criação de microcanais na epiderme, que permitem a penetração dos princípios ativos (Scheibelhofer *et al.*, 2013). As desvantagens deste método estão ligadas à possibilidade de ocorrência de hiperpigmentação na zona de aplicação e aos elevados custos de produção, associados a uma tecnologia complicada (Kalluri & Banga, 2011; Scheibelhofer *et al.*, 2013).

Existe atualmente no mercado um sistema de laser utilizado por profissionais para determinados tratamentos dermatológicos para a acne ou lesões na pele, denominado P.L.E.A.S.E (Pantec Biosolutions) (Paudel *et al.*, 2010). No entanto, vários estudos têm sido desenvolvidos para a sua aplicação na administração de vacinas, de uma forma indolor e eficaz (Scheibelhofer *et al.*, 2013).

Combinação de metodologias

A combinação de técnicas, como iontoforese e microagulhas (Qin *et al.*, 2012), a iontoforese e promotores químicos (Nair & Panchagnula, 2004), iontoforese e eletroporação (Tokumoto *et al.*, 2006), eletroporação e promotores químicos (Tokudome and Sugibayashi, 2004), microagulhas e sonoforese e sonoforese (Chen *et al.*, 2010) e promotores químicos (Seto *et al.*, 2010), tem demonstrado um efeito sinérgico, no sentido de aumentar a permeabilidade da pele (Alexander *et al.*, 2012; Kalluri & Banga, 2011).

O problema da irritação da pele

Apesar de todas estas estratégias para aumentar a permeabilidade da pele terem como vantagem a redução dos efeitos secundários sistêmicos, a administração de fármacos através da via transdérmica apresenta como maior limitação a irritação da pele na zona de aplicação.

A irritação cutânea pode manifestar-se através de uma resposta inflamatória causada pela exposição direta ou repetida da pele a substâncias irritantes, que se traduz em eritema e queimaduras necróticas ou por uma resposta inflamatória retardada, mediada pelas células T, a um determinado alergênio, desenvolvendo eritema e edema.

A irritação cutânea pode ocorrer devido ao princípio ativo, à formulação, à oclusão da pele, à duração da aplicação dos dispositivos e ao tipo de dispositivo utilizado, existindo vários fatores que contribuem para este efeito, tais como mudanças no pH fisiológico da pele, perturbação da CC,

reações imunológicas e farmacológicas ou proliferação bacteriana na zona de aplicação. Assim, algumas estratégias podem ser aplicadas para diminuir a irritação da pele, como a tamponização das formulações, de forma a que estas apresentem um pH o mais próximo possível do pH da pele, a adição de um emoliente às formulações, reforçando a barreira da CC, ou a aplicação prévia de esteróides na pele ou a sua incorporação, bem como a de anti-irritantes (por exemplo, glicerol ou lobetasol) nas formulações (Paudel *et al.*, 2010).

CONCLUSÃO

A administração de fármacos pela via transdérmica constitui uma alternativa viável para ultrapassar as limitações das vias mais comuns, tendo-se revelado uma área de investigação atrativa e desafiante.

No sentido de diminuir a função barreira da camada córnea da pele e aumentar a permeação dos fármacos, várias estratégias têm sido desenvolvidas nas últimas décadas.

Assim, podemos dividir as diferentes técnicas para aumentar a permeação dos fármacos em métodos passivos, incluindo promotores químicos, formulações supersaturadas, incorporação de transportadores coloidais e pró-fármacos e métodos ativos, que incluem iontoforese, eletroporação, sonoforese, microagulhas, injeção sem o auxílio de agulhas, microdermoabrasão, microporação por laser e ablação térmica ou por radiofrequência. Além disso, a combinação de técnicas demonstrou um efeito sinérgico, que também permite aumentar a permeabilidade da pele.

A irritação da pele é um problema que pode advir da administração de fármacos por esta via e que pode ser atribuída a diversos fatores, como o princípio ativo, a formulação ou o dispositivo aplicado. No entanto, algumas estratégias mostraram eficácia na redução deste efeito, como a aproximação do pH das formulações ao pH da pele, a adição de um emoliente, ou a adição de anti-irritantes nas formulações.

Espera-se que o desenvolvimento de sistemas transdérmicos permita melhorar a adesão à terapêutica de pacientes com fobia de agulhas, permitindo, por exemplo, a vacinação através desta via, que tem demonstrado ser eficaz e segura. Pode também ajudar a melhorar a qualidade de vida dos doentes diabéticos, com a administração transdérmica de insulina de uma forma praticamente indolor.

A continuação da investigação nesta área poderá revelar grandes progressos com impacto no mercado dos sistemas transdérmicos.

ABSTRACT

Skin permeation: challenges and opportunities

Transdermal drug delivery has shown to be an interesting alternative to overcome limitations of conventional routes, such as the oral and parenteral ones. Nonetheless, the practical applications still

remains limited to a narrow range of drugs, due to the skin barrier layer of the stratum corneum, which provides a low permeability to exogenous molecules. This review focuses on the strategies developed to enhance drug permeation, which include passive and active methods, and their respective mechanisms of action, as well as the combination of different methods that have shown to work in synergy. The problem of skin irritation that may result from the administration of drugs by this route is also addressed.

Keywords: Transdermal route. Drug permeation. Active methods. Passive methods, Skin irritation.

REFERÊNCIAS

- Alexander A, Dwivedi S, Ajazuddin, Giri TK, Saraf S, Tripathi DK. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *J Control Release*. 2012;164(1):26-40. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.09.017.
- Almeida JAS, Marques EF, Jurado AS, Pais AACC. The effect of cationic gemini surfactants upon lipid membranes. An experimental and molecular dynamics simulation study. *Phys Chem Chem Phys*. 2010;12(43):14462-76.
- Alvarez-Román R, Naik A, Kalia YN, Guy RH, Fessi H. Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. *J Control Release*. 2004;99(1):53-62. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.06.015.
- Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci*. 2001;14(2):101-14. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00167-1.
- Benson HAE. Skin Structure, Function, and Permeation. *Transdermal and Topical Drug Delivery: John Wiley & Sons*; 2011. p. 1-22.
- Benson HAE, Namjoshi S. Proteins and peptides: Strategies for delivery to and across the skin. *J Pharm Sci*. 2008;97(9):3591-610. doi: 10.1002/jps.21277.
- Brown MB, Martin GP, Jones SA, Akomeah FK. Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects. *Drug Deliv*. 2006;13(3):175-87. doi: 10.1080/10717540500455975.
- Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(4):328-40.
- Chen B, Wei J, Iliescu C. Sonophoretic enhanced microneedles array (SEMA)—Improving the efficiency of transdermal drug delivery. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2010;145(1):54-60. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2009.11.013.
- Chen H, Langer R. Oral particulate delivery: status and future trends. *Adv Drug Deliv Rev*. 1998;34(2-3):339-50. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00047-7.
- Denet AR, Vanbever R, Pr at V. Skin electroporation for transdermal and topical delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004;56(5):659-74. doi: 10.1016/j.addr.2003.10.027.
- Desai P, Patlolla RR, Singh M. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. *Mol Membr Biol*. 2010;27(7):247-59. doi: 10.3109/09687688.2010.522203.
- Desai P, Patlolla RR, Singh M. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. *Mol Membr Biol*. 2010;27(7):247-59. doi: 10.3109/09687688.2010.522203.
- Dhote V, Bhatnagar P, Mishra PK, Mahajan SC, Mishra DK. Iontophoresis: a potential emergence of a transdermal drug delivery system. *Sci Pharm*. 2012;80(1):1-28. doi: 10.3797/scipharm.1108-20.
- Donnelly RF, Singh TR, Tunney MM, Morrow DI, McCarron PA, O'Mahony C, *et al*. Microneedle arrays allow lower microbial penetration than hypodermic needles *in vitro*. *Pharm Res*. 2009;26(11):2513-22. doi: 10.1007/s11095-009-9967-2.
- Duangjit S, Obata Y, Sano H, Kikuchi S, Onuki Y, Opanasopit P, *et al*. Mentosomes, novel ultradeformable vesicles for transdermal drug delivery: optimization and characterization. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(10):1720-8.
- El-Kattan AF, Asbill CS, Michniak BB. The effect of terpene enhancer lipophilicity on the percutaneous permeation of hydrocortisone formulated in HPMC gel systems. *Int J Pharm*. 2000;198(2):179-89. doi: 10.1016/S0378-5173(00)00330-6.
- Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol*. 2007;29(1):3-14.
- Finnin BC, Morgan TM. Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential. *J Pharm Sci*. 1999;88(10):955-8. doi: 10.1021/js990154g.
- Kalluri H, Banga AK. Transdermal delivery of proteins. *AAPS PharmSciTech*. 2011;12(1):431-41. doi: 10.1208/s12249-011-9601-6.
- Karande P, Jain A, Ergun K, Kispersky V, Mitragotri S. Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(13):4688-93. doi: 10.1073/pnas.0501176102.
- Karande P, Mitragotri S. Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Biomembranes*. 2009;1788(11):2362-73. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2009.08.015.
- Kreilgaard M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;54, Supplement(0):S77-S98. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00116-3.
- Lai-Cheong JE, McGrath JA. Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine*. 2009;37(5):223-6. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.03.002.

- Landmann L. The epidermal permeability barrier. *Anat Embryol.* 1988;178(1):1-13. doi: 10.1007/bf00305008.
- Lane ME, Santos P, Watkinson AC, Hadgraft J. *Passive Skin Permeation Enhancement. Transdermal and Topical Drug Delivery*: John Wiley & Sons; 2011. p. 23-42.
- Lucks S, Müller R, inventors; MEDAC Gesellschaft für klinische spezial präparate GmbH (Fehlandtstrasse 3, Hamburg, D-20354, DE), assignee. Medication vehicles made of solid lipid particles (solid lipid nanospheres-SLN)1991.
- Mäder K, Mehnert W, editors. *1 - Solid Lipid Nanoparticles— Concepts, Procedures, and Physicochemical Aspects, Lipospheres in drug targets and delivery: approaches, methods, and applications*: CRC Press; 2004.
- Madison KC. Barrier function of the skin: “la raison d’être” of the epidermis. *J Invest Dermatol.* 2003;121(2):231-41.
- Marjukka Suhonen T, A. Bouwstra J, Urtti A. Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. *J Control Release.* 1999;59(2):149-61. doi: 10.1016/s0168-3659(98)00187-4.
- Miller KJ. *Transdermal Product Formulation Development. Transdermal and Topical Drug Delivery*: John Wiley & Sons; 2011. p. 287-308.
- Muller RH, Jennings V, Mader K, Lippacher A. Lipid particles on the basis of mixtures of liquid and solid lipids and method for producing same. Google Patents; 2000.
- Naik A, Kalia YN, Guy RH. Transdermal drug delivery: overcoming the skin’s barrier function. *Pharm Sci Technol Today.* 2000;3(9):318-26. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S1461-5347(00)00295-9.
- Nair VB, Panchagnula R. The effect of pretreatment with terpenes on transdermal iontophoretic delivery of arginine vasopressin. *Il Farmaco.* 2004;59(7):575-81. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.farmac.2004.02.004.
- Paudel KS, Milewski M, Swadley CL, Brogden NK, Ghosh P, Stinchcomb AL. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Ther Deliv.* 2010;1(1):109-31.
- Pellett MA, Castellano S, Hadgraft J, Davis AF. The penetration of supersaturated solutions of piroxicam across silicone membranes and human skin *in vitro*. *J Control Release.* 1997;46(3):205-14. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0168-3659(96)01595-7.
- Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol.* 2008;26(11):1261-8.
- Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol.* 2008;17(12):1063-72.
- Prow TW, Grice JE, Lin LL, Faye R, Butler M, Becker W, *et al.* Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2011;63(6):470-91. doi: 10.1016/j.addr.2011.01.012.
- Qin G, Gao Y, Wu Y, Zhang S, Qiu Y, Li F, *et al.* Simultaneous basal-bolus delivery of fast-acting insulin and its significance in diabetes management. *Nanomedicine: Nanotechnol Biol Med.* 2012;8(2):221-7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2011.05.017.
- Riviere JE. *Dermal Absorption Models in Toxicology and Pharmacology*: Taylor & Francis; 2005.
- Scheiblhofer S, Thalhammer J, Weiss R. Laser microporation of the skin: prospects for painless application of protective and therapeutic vaccines. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;10(6):761-73. doi: 10.1517/17425247.2013.773970.
- Seto JE, Polat BE, Lopez RFV, Blankschtein D, Langer R. Effects of ultrasound and sodium lauryl sulfate on the transdermal delivery of hydrophilic permeants: Comparative *in vitro* studies with full-thickness and split-thickness pig and human skin. *J Control Release.* 2010;145(1):26-32. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.03.013.
- Silva CL, Nunes SCC, Eusébio MES, Sousa JJS, Pais AACC. Study of human stratum corneum and extracted lipids by thermomicroscopy and DSC. *Chem Phys Lipids.* 2006;140(1-2):36-47. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2006.01.004.
- Silva JA, Apolinário AC, Souza MSR, Damasceno BPGL, Medeiros ACD. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2010;31(3):125-31.
- Silva SC, Sousa JS, Marques E, Pais ACC, Michniak-Kohn B. Structure Activity Relationships in Alkylammonium C12-Gemini Surfactants Used as Dermal Permeation Enhancers. *The AAPS J.* 2013;15(4):1119-27. doi: 10.1208/s12248-013-9518-y.
- Silva SMC, Hu L, Sousa JJS, Pais AACC, Michniak-Kohn BB. A combination of nonionic surfactants and iontophoresis to enhance the transdermal drug delivery of ondansetron HCl and diltiazem HCl. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;80(3):663-73. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.11.010.
- Smith NB. Perspectives on transdermal ultrasound mediated drug delivery. *Int J Nanomed.* 2007;2(4):585-94.
- Stahl J, Wohlert M, Kietzmann M. Microneedle pretreatment enhances the percutaneous permeation of hydrophilic compounds with high melting points. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2012;13:5. doi: 10.1186/2050-6511-13-5.
- Thassu D. *Nanoparticulate drug delivery systems*. New York: Informa Healthcare; 2007. Chapter 14: 213-33 p.
- Tokudome Y, Sugibayashi K. Mechanism of the synergic effects of calcium chloride and electroporation on the *in vitro* enhanced skin permeation of drugs. *J Control Release.* 2004;95(2):267-74. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2003.12.014.

Tokumoto S, Higo N, Sugibayashi K. Effect of electroporation and pH on the iontophoretic transdermal delivery of human insulin. *Int J Pharm.* 2006;326(1-2):13-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.07.002>.

Trommer H, Neubert RHH. Overcoming the Stratum Corneum: the modulation of skin penetration. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19(2):106-21.

Vitorino C, Almeida A, Sousa J, Lamarche I, Gobin P, Marchand S, *et al.* Passive and active strategies for transdermal delivery using co-encapsulating nanostructured lipid carriers: *In vitro* vs. *in vivo* studies. *Eur J Pharm Biopharm.* (0). doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.12.004>.

Vitorino C, Almeida J, Gonçalves LM, Almeida AJ, Sousa JJ, Pais AACC. Co-encapsulating nanostructured lipid carriers for transdermal application: From experimental design to the molecular detail. *J Control Release.* 2013;167(3):301-14. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.02.011>.

Vitorino C, Carvalho FA, Almeida AJ, Sousa JJ, Pais AA. The size of solid lipid nanoparticles: an interpretation from experimental design. *Colloids Surf B, Biointerfaces.* 2011;84(1):117-30. Epub 2011/01/19. doi: 10.1016/j.colsurfb.2010.12.024.

Walker RB, Smith EW. The role of percutaneous penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev.* 1996;18(3):295-301. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0169-409X\(95\)00078-L](http://dx.doi.org/10.1016/0169-409X(95)00078-L).

Walters KA, Hadgraft J. Water: the most natural penetration enhancer in Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement: Taylor & Francis; 1993. 1-30 p.

Watkinson AC. Transdermal and Topical Drug Delivery Today. *Transdermal and Topical Drug Delivery:* John Wiley & Sons; 2011. p. 357-66.

Wickett RR, Visscher MO. Structure and function of the epidermal barrier. *Am J Infect Control.* 2006;34(10, Supplement):S98-S110. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.295>.

Wilczewska AZ, Niemirowicz K, Markiewicz KH, Car H. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacol Rep.* 2012;64(5):1020-37.

Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56(5):603-18. doi: 10.1016/j.addr.2003.10.025.

Yaturu S. Insulin therapies: Current and future trends at dawn. *World J Diabetes.* 2013;4(1):1-7. doi: 10.4239/wjd.v4.i1.1.

Recebido em 22 de janeiro de 2014

Aceito em 8 de abril de 2014

