

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS  
ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ADMINISTRAÇÃO TÓPICA DE FÁRMACOS**  
**- DAS RESTRIÇÕES AOS DESAFIOS -**

**REALIZADO POR: ANA RITA NUNES LOURENÇO**

**ORIENTADORA: JOANA PORTUGAL MOTA**

LISBOA, 2013

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Administração Tópica de Fármacos**  
**- Das restrições aos desafios -**

**Realizado por:**

Ana Rita Nunes Lourenço

Lisboa, Novembro de 2013

**Siglas e Abreviaturas**

A/O – Água/Óleo

AINE – Anti-Inflamatório Não Esteroide

Da - Dalton

NLC - Nanostructured Lipid Carriers

O/A – Óleo/Água

O/A/O – Óleo/Água/Óleo

PM – Peso Molecular

SLN - Solid Lipid Nanoparticles

UV - Ultravioleta

## **Resumo**

A pele é um órgão do corpo humano que apresenta diversas funções, sendo a sua principal característica actuar como barreira protectora. Esta é constituída por três camadas, sendo a mais externa a responsável pela sua principal função. A pele permite a administração de vários medicamentos como anti-inflamatórios, antifúngicos, antivíricos, entre outros, que podem ser utilizados quer a nível tópico (com recurso a cremes, géis, pomadas, etc) ou a nível sistémico, com recurso a sistemas transdérmicos.

A via tópica apresenta como principal vantagem evitar o efeito de primeira passagem e melhorar a adesão do doente à terapêutica, no entanto, pode levar à ocorrência de irritações ou alergias na pele e também não permite a administração de fármacos de grandes dimensões. As diferentes formas farmacêuticas, devido às suas características, têm a capacidade de favorecer ou condicionar a permeação dos fármacos ao nível da pele. Existe uma influência directa entre a formulação galénica e as características físico-químicas dos fármacos na permeação percutânea e portanto deve-se analisar ambos os parâmetros no momento das suas escolhas.

Existem diversos medicamentos, formas farmacêuticas e sistemas terapêuticos, como é o caso dos lipossomas, micro e nano emulsões, nanopartículas e microesponjas que são possíveis de utilizar ao nível da pele permitindo assim atingir os melhores objectivos e contornar determinados obstáculos que as formas farmacêuticas convencionais possuem.

## Índice

1. Introdução.....	8
2. A Pele/Estrutura da Pele.....	9
2.1. Epiderme .....	9
2.2. Derme.....	10
2.3. Hipoderme .....	10
3. A pele como via de administração .....	11
3.1. Via tópica.....	11
3.2. Via transdérmica.....	13
4. Formulações tópicas convencionais .....	16
4.1. Formulações Líquidas.....	17
4.2. Formulações Semi-sólidas.....	18
4.2.1. Emulgéis.....	20
4.3. Formulações Sólidas .....	21
4.4. Efeito da formulação na permeação dos fármacos .....	22
4.5. Fármacos.....	26
4.5.1. Propriedades físico-químicas.....	26
4.5.2. Propriedades farmacológicas .....	27
4.5.2.1. Anti-inflamatórios.....	27
4.5.2.1.1. Não esteroides .....	27
4.5.2.1.2. Corticosteroides.....	27
4.5.2.2. Antifúngicos.....	27
4.5.2.3. Antivíricos.....	28
4.5.2.4. Antiparasitários.....	28
4.5.2.5. Anti-acneicos.....	28
4.5.2.6. Anestésicos locais .....	28
4.5.2.7. Antibacterianos.....	28
4.5.2.8. Outros medicamentos.....	29
4.5.2.8.1. Adstringentes .....	29

4.5.2.8.2.	Revulsivos.....	29
4.5.2.8.3.	Queratoplásticos.....	29
4.5.2.8.4.	Queratolíticos .....	30
4.5.2.8.5.	Cáusticos.....	30
4.5.2.8.6.	Protectores .....	30
4.5.2.8.7.	Antissépticos .....	30
4.6.	Tipos de excipientes .....	31
4.7.	Medicamentos no mercado.....	33
5.	Novos Sistemas terapêuticos.....	34
5.1.	Microsistemas.....	34
5.1.1.	Microesponjas .....	34
5.2.	Nanosistemas.....	36
5.2.1.	Lipossomas e seus análogos.....	36
5.2.1.1.	Lipossomas propriamente ditos .....	36
5.2.1.2.	Transfersomas.....	38
5.2.1.3.	Etossomas.....	39
5.2.1.4.	Niossomas.....	40
5.2.2.	Micro e nano emulsões.....	40
5.2.2.1.	Micro-emulsões .....	40
5.2.2.2.	Nano-emulsões .....	41
5.2.3.	Nanopartículas lipídicas.....	41
6.	Conclusão.....	44
7.	Bibliografia.....	45

### **Índice de tabelas**

Tabela 1 – Exemplos de medicamentos transdérmicos comercializados .....	15
Tabela 2 – Vantagens e desvantagens das formulações tópicas (23).....	22
Tabela 3 – Propriedades físico-químicas da Paromomicina, Ibuprofeno e Meloxicam	23
Tabela 4 – Tipos de excipientes e suas funções.....	32
Tabela 5 – Descrição de alguns medicamentos tópicos existentes no mercado (31) ..	33
Tabela 6 – Exemplos de aplicações das microesponjas (41) .....	35
Tabela 7 – Classificações dos lipossomas (37).....	37
Tabela 8 - Fármacos incorporados em nanopartículas lipídicas (50) .....	43

### **Índice de Figuras**

Figura 1 – Constituição da pele: epiderme, derme e hipoderme (3) .....	10
Figura 2 – Principais vias de transporte dos fármacos através da pele (4).....	11
Figura 3 – Lei de difusão de Fick (6).....	14
Figura 4 - Formas farmacêuticas tópicas (16).....	17
Figura 5 – Método de preparação de um emulgel.....	21
Figura 6 – Exemplos de formulações comerciais de emulgéis (8).....	21
Figura 7 - Permeação cutânea da paromomicina em diferentes formulações (28).....	23
Figura 8 – Avaliação da permeação cutânea do ibuprofeno em diferentes formulações (7) .....	24
Figura 9 – Avaliação da quantidade de meloxicam libertado em diferentes formulações (26).....	25
Figura 10 – Valores de viscosidade e quantidade de meloxicam libertado das formulações (26).....	25
Figura 11 – a) Relação entre viscosidade e os vários tipos de formulações de Meloxicam; b) Relação entre o tipo de formulação e a quantidade de Meloxicam libertado (26).....	26
Figura 12 – Representação da microesponja, por microscopia electrónica de varrimento (38) .....	35
Figura 13 – Classificação de nanosistemas usados para aplicação na pele (37) .....	36
Figura 14 – Estrutura de um lipossoma.....	37
Figura 15 – Exemplificação da penetração de um transfersoma na pele (37) .....	39
Figura 16 – Comparação entre os perfis de libertação de nanopartículas lipídicas sólidas e de transportadores lipídicos nanoestruturados do clotrimazol (51).....	42
Figura 17 – Exemplos de estruturas de nanopartículas lipídicas (37) .....	43

## **1. Introdução**

Este trabalho tem como principal objectivo o estudo da administração tópica de fármacos, as suas restrições e os seus desafios.

A pele é o maior órgão do corpo humano e tem como função actuar como barreira protectora contra a entrada de substâncias estranhas ao organismo, como é o caso dos agentes patogénicos. Também é através desta que é possível a administração de vários medicamentos que podem ter uma acção tópica ou sistémica. Existem diversas formas farmacêuticas e sistemas terapêuticos possíveis de utilizar ao nível da pele e, por esta razão, é importante uma análise rigorosa de cada um destes parâmetros de modo a aumentar a eficácia terapêutica e minimizar a ocorrência de reacções adversas.

Este trabalho começa por abordar alguns conceitos gerais da pele, estrutura e funcionalidades da mesma e uma breve descrição das vias de administração que são possíveis de utilizar, a via tópica e transdérmica. O objectivo deste trabalho é incidir na administração tópica de fármacos onde apenas existe um efeito local e não sistémico.

Ao longo do trabalho, vai-se abordar as várias formulações tópicas convencionais que existem no mercado e o efeito das formulações na permeação dos fármacos. Também neste capítulo se irá referir os principais grupos de medicamentos existentes no mercado bem como os principais excipientes utilizados nestas formulações. Por fim, seleccionaram-se alguns sistemas terapêuticos recentes, nos quais é possível incorporar fármacos para administração tópica.

Com este trabalho pretende-se consolidar conceitos relativamente à constituição da pele, aos diferentes tipos de formulações possíveis de aplicar na mesma e aos vários medicamentos existentes no mercado. Pretende-se também avaliar os novos sistemas terapêuticos que se tem vindo a desenvolver ao longo destes anos.

## **2. A Pele/Estrutura da Pele**

A pele tem como principal função servir de barreira às condições externas ambientais através da protecção contra a radiação ultravioleta, agentes químicos, microrganismos e alérgenos. Esta permite ainda a regulação da perda de humidade e de alguns nutrientes, mantém a homeostase corporal, regula a temperatura corporal e a pressão sanguínea. Para além de todas estas características, a pele permite a administração de compostos terapêuticos para efeitos tópicos e sistémicos. (1) (2)

A pele encontra-se dividida em três camadas: a epiderme, a derme e a hipoderme.

### **2.1.Epiderme**

É a camada mais externa da pele e é composta por várias outras camadas de tecidos. A camada mais interna designa-se de estrato basal, seguindo-se o estrato espinhoso, o estrato granuloso, o estrato lúcido e por fim, na camada mais externa, o estrato córneo. É só a partir do estrato lúcido que começa a ocorrer a desintegração do núcleo das células bem como dos seus organelos, as células começam a ficar cada vez mais compactas e achatadas até atingirem e formarem o estrato córneo. Esta última camada é constituída por diversos tipos de células, como as células de langerhans, os melanócitos, as células de Merkel e os queratinócitos. Uma vez que não possui qualquer vascularização, esta camada é normalmente designada de “epiderme não viável”. As células de langerhans são o maior produtor de antígeno que existe ao nível da pele, estas migram da epiderme para a derme e é nos nódulos linfáticos que estas vão sintetizar as células T para posteriormente gerarem respostas imunes. Os melanócitos têm a capacidade de produzirem melanina cujas funções são pigmentar a pele, cabelos e olhos e proteger a pele da absorção da radiação ultravioleta prejudicial. As células de Merkel são as principais responsáveis pela sensibilidade cutânea e os queratinócitos são as únicas células da epiderme que são divisíveis. É o estrato córneo que é o responsável pela selecção de compostos a permear, que regula a perda de água e previne a entrada de substâncias prejudiciais e de microrganismos na superfície da pele. Esta camada é constituída por aproximadamente 15 a 20% de água, sendo que esta quantidade é importante para manter a elasticidade e integridade da pele. (1) (2)

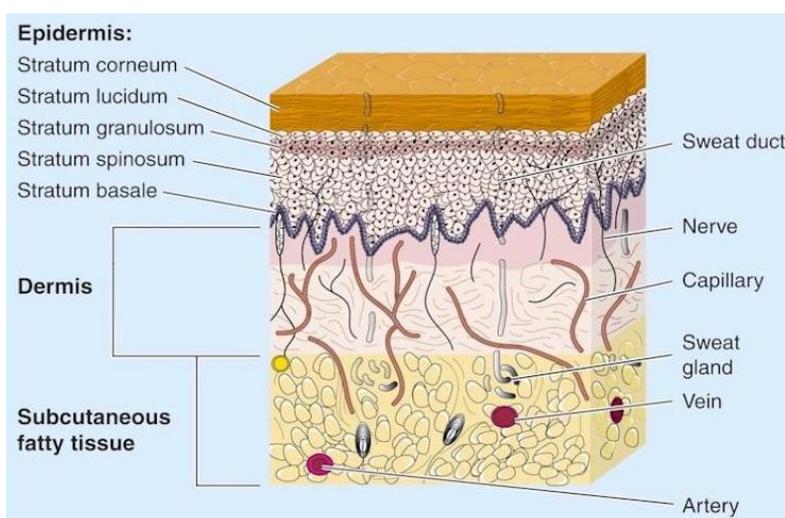
A barreira da pele encontra-se normalmente associada aos lípidos presentes nesta última camada e está dependente dos vários tipos de biomoléculas que existem. Deste modo, há estudos que demonstram que são os lípidos polares que têm um papel essencial na integridade do estrato córneo. (2)

## 2.2.Derme

É constituída por fibras de colagénio que têm como principal função dar suporte, elasticidade e flexibilidade aos tecidos. Esta está envolvida por uma matriz mucopolissacárida que é constituída por fibroblastos, melanócitos e células envolvidas na resposta imune e inflamatória. Esta camada serve de barreira à permeação de fármacos muito lipofílicos, diminuindo assim a permeação destes para os tecidos mais profundos. A derme é bastante vascularizada devido à existência de veias sanguíneas e linfáticas, nervos, folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas. (1) (2)

## 2.3.Hipoderme

A camada mais interna da pele, a hipoderme, cria um isolamento térmico, protege contra o choque físico e permite o armazenamento de energia que é utilizada quando necessária. A este nível podem visualizar-se células específicas, como é o caso de células gordas, fibroblastos e macrófagos. (1) (2)



**Figura 1 – Constituição da pele: epiderme, derme e hipoderme (3)**

### 3. A pele como via de administração

A administração de fármacos através da pele pode ser conseguida por duas vias, a via tópica cujo principal objectivo é uma acção terapêutica local, ou seja, o medicamento tem uma acção na pele e a via transdérmica que tem uma acção terapêutica sistémica. Uma das grandes vantagens da administração tópica de fármacos é a acção directa no sítio alvo ou muito próximo, necessitando assim de uma menor quantidade de substância activa e como tal, originando menos efeitos secundários. (1)  
(2)

#### 3.1.Via tópica

Por vezes não é possível a utilização das vias de administração mais comuns, como é o caso da via oral, uma vez que há fármacos que são sensíveis às transformações metabólicas que podem ocorrer tanto no tracto gastrointestinal como no fígado. Por vezes também pode haver a necessidade de tratamentos locais, como no caso das doenças de pele, e portanto, a via tópica é a mais adequada. O uso de medicamentos exclusivamente tópicos tem como objectivo maximizar a concentração do fármaco no tecido alvo. Alguns compostos são indicados para permanecerem na superfície da pele, como por exemplo os protectores solares ou os cremes barreira, enquanto que outras substâncias destinam-se a atingir a epiderme viável ou a derme, como por exemplo os analgésicos locais ou os antifúngicos. O transporte através da pele pode ocorrer através de três vias gerais: o percurso intracelular ou transcelular (directamente através de células), o caminho extracelular (em torno das células) e através dos anexos da pele. (4)

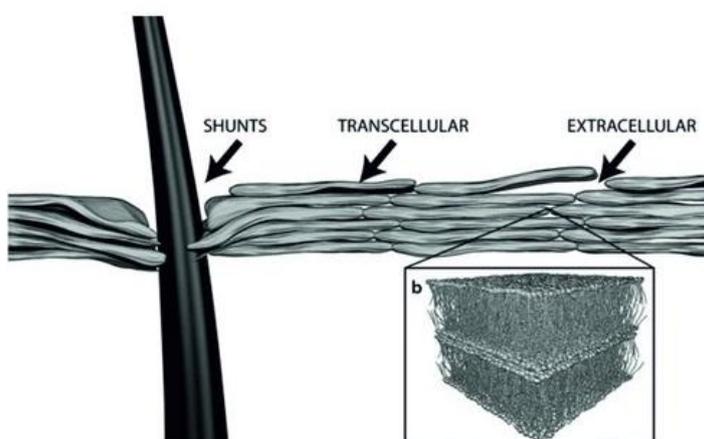


Figura 2 – Principais vias de transporte dos fármacos através da pele (4)

Os anexos presentes ao nível da pele fornecem uma via contínua para o transporte de medicamentos através da barreira do estrato córneo. No entanto, esta via apresenta diversos factores condicionantes: (5)

- A área da superfície ocupada pelos folículos pilosos e glândulas sebáceas é pequena (aproximadamente 0,1% da área de superfície da pele), e por isso limita a área disponível para o transporte de medicamentos;
- O suor presente nas glândulas sudoríparas pode limitar o transporte de medicamentos uma vez que este se desloca contra a via de difusão do fármaco;
- Relativamente às glândulas sebáceas, estas são preenchidas por um lípido rico em sebo, que por sua vez pode apresentar uma limitação para o transporte de fármacos hidrofílicos.

Esta é a via mais utilizada para o transporte de grandes moléculas polares bem como de determinados iões. (5)

Relativamente à via intracelular, os fármacos necessitam de passar pelos corneócitos de modo a entrarem na pele. Estes são compostos que contêm queratina e que por sua vez proporcionam um ambiente aquoso ideal para a passagem de medicamentos hidrofílicos. Para que ocorra uma correcta passagem dos fármacos através da pele, é necessário que ocorra uma partição e difusão destes através dos corneócitos. As propriedades físico-químicas dos fármacos também influenciam a passagem através desta via, havendo assim algumas vantagens para os fármacos hidrofílicos. (5)

Por sua vez, a via intercelular envolve uma difusão do fármaco através de uma matriz lipídica, no entanto, esta é uma via que apresenta algumas desvantagens: (5)

- Devido ao modelo do estrato córneo, ou seja, devido à natureza dos corneócitos, estes produzem um caminho tortuoso para a permeação dos fármacos, contrariamente ao caminho directo da via intracelular;
- Devido à estrutura em bicamadas alternadas desta via, é necessário que ocorra primeiramente uma partição do fármaco nas mesmas, seguida de uma difusão através dos domínios aquosos e lipídicos.

Esta é uma via geralmente utilizada para partículas pequenas que necessitem de atravessar o estrato córneo. (5)

É necessário ter em consideração o tipo de fármacos a veicular uma vez que este factor vai estar relacionado com o tipo de transporte. Substâncias activas hidrofílicas ou com carga penetram com mais dificuldade o estrato córneo, devido à natureza

lipídica e ao seu teor baixo de água. Por esta razão, o transporte de substâncias activas lipofílicas é facilitado, devido à sua sua dissolução nos lípidos intercelulares do estrato córneo. (6) (7)

A via tópica apresenta diversas vantagens tais como: (8) (9)

- Evitar o efeito de primeira passagem;
- Utilizar fármacos com tempo de semi-vida curtos e com janela terapêutica estreita;
- Possibilitar a cessação da terapêutica quando necessário;
- Melhorar a adesão do doente à terapêutica;
- Permitir a auto-administração;
- Fácil aplicação;
- Menor flutuação plasmática;
- Maior eficácia com menos dosagem;
- Menos riscos associados em relação à administração oral ou intravenosa (interações ou infecções).

Relativamente às desvantagens deste tipo de administração: (8) (9)

- Possibilidade de ocorrência de irritações e reações alérgicas na pele;
- Restrições das propriedades físico-químicas dos fármacos.

As formas farmacêuticas mais comuns incluem pomadas, cremes, géis e pastas como formulações semi-sólidas e as soluções e suspensões, como formulações líquidas. (2)

### **3.2.Via transdérmica**

Esta via permite uma administração do fármaco através da via percutânea de modo a ocorrer uma libertação do mesmo a nível sistémico e, deste modo, verifica-se que a pele não é o órgão alvo. A absorção percutânea de fármacos é de extrema importância na via transdérmica uma vez estes têm de ser absorvidos de forma adequada e ter a capacidade de manter os níveis terapêuticos sistémicos uniformes, durante todo o tempo de utilização. (10) (6)

A absorção do fármaco ao nível da pele ocorre geralmente através de difusão passiva, verificando-se assim que a velocidade de transporte ocorre de acordo com a Lei de difusão de Fick, ou seja, a velocidade depende não só da solubilidade aquosa do fármaco, mas também é directamente proporcional ao seu coeficiente de partição óleo/água, à sua concentração no veículo e à área da superfície da pele a que é

exposta, no entanto, este é inversamente proporcional à espessura do estrato córneo:  
(6)

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot \Delta C \cdot K}{h}$$

where  $dM/dt$  is the steady-state flux across stratum corneum  
D is the diffusion coefficient or diffusivity of drug molecules  
 $\Delta C$  is the drug concentration gradient across the stratum corneum  
K is the partition coefficient of the drug between skin and formulation medium, and  
h is the thickness of the stratum corneum

**Figura 3** – Lei de difusão de Fick (6)

Foi a partir de 1979 que se desenvolveram os sistemas transdérmicos de modo a proporcionar uma distribuição do fármaco a nível sistémico. Estes sistemas estão comercializados com substâncias activas como os estrogénios, testosterona, clonidina, nitroglicerina, escopolamina, fentanilo e nicotina, etc. (6) (11)

Existem três tipos de sistemas transdérmicos: o sistema reservatório, sistema de matriz e o sistema adesivo. Relativamente ao primeiro, existe um reservatório de fármaco cuja libertação é determinada por uma membrana existente que controla a velocidade de libertação entre o reservatório de fármaco e a pele. Relativamente ao segundo tipo de sistema, a matriz, esta incorpora o fármaco numa matriz de polímero, a partir do qual o fármaco é libertado continuamente para a pele. A dose do fármaco administrada depende da quantidade de fármaco existente na matriz e da zona onde se aplica na pele. (11)

Os sistemas reservatório permitem ter um controlo mais rígido das taxas de libertação do fármaco, no entanto, pode ocorrer uma libertação súbita e excessiva do fármaco para a pele, caso a membrana fique danificada, e assim ocorrer sobre-dosagem do mesmo. Relativamente ao sistema matriz, a substância activa é distribuída uniformemente por todo o sistema e assim há menos riscos de *dose dumping* em relação ao sistema anterior. (11) (12)

Por último, existem os sistemas adesivos onde o princípio activo encontra-se disperso nos polímeros adesivos. Deste modo, a camada adesiva possui diversas funções, como permitir uma maior adesão à pele, servir de armazenamento do fármaco e ainda permitir o controlo da partição do medicamento no estrato córneo. (11) (12)

As principais vantagens dos sistemas transdérmicos são: (10) (13)

- Evitar o efeito de primeira passagem;
- Não são invasivos;
- Indolores;
- Diminuir a frequência de administração;
- Podem ser auto-administrados;
- Libertação por longos períodos de tempo;
- Melhoram a adesão do doente;
- Possibilidade imediata de interromper a administração.

Também é possível encontrar diversas desvantagens neste tipo de sistemas de libertação: (10)

- Função barreira do estrato córneo que condiciona a absorção de determinadas substâncias;
- Intervalo de tempo que ocorre entre a administração e o momento em que se atinge as concentrações terapêuticas (tempo de latência);
- Possibilidade de irritação local.

**Tabela 1** – Exemplos de medicamentos transdérmicos comercializados

Substância Activa	Marca comercial
Buprenorfina	Trapamafin <sup>®</sup>
Fentanilo	Durogesic <sup>®</sup>
Flurbiprofeno	Transact <sup>®</sup>
Nicotina	Nicopatch <sup>®</sup>

#### **4. Formulações tópicas convencionais**

O desenvolvimento de formulações tópicas iniciou-se há centenas de anos com o objectivo de tratar determinadas doenças de pele através de moléculas seguras e eficazes recorrendo-se igualmente a uma relação de custo-efectividade. Há vários factores necessários a ter em conta no desenvolvimento destes produtos, começando pela selecção dos fármacos até à selecção da melhor formulação final. (1)

As formulações tópicas estão indicadas para uma aplicação directa sobre a pele, sendo que a sua principal vantagem é apresentar menos efeitos adversos e menos toxicidade para os outros órgãos e a sua maior desvantagem é ter uma acção mais demorada que as outras formulações. Este tipo de formulação pode ser optimizada para um determinado local ou para um tipo de condição da pele. Da mesma maneira, estas formulações podem ser concebidas com o objectivo de ter uma acção externa ao nível da pele, ou para maximizar a penetração de uma substância activa através da mesma. Por sua vez, a quantidade de princípio activo existente nas diversas formulações e que é absorvido através da pele depende de vários factores: (14)

- Espessura da pele – onde uma pele fina absorve mais;
- Hidratação da pele;
- Tamanho molecular da substância activa - onde as moléculas mais pequenas são mais facilmente absorvidas;
- Substâncias activas lipofílicas - são melhor absorvidas através do estrato córneo, por ser composto de lípidos;
- Concentração de substâncias activas - concentrações mais elevadas podem penetrar de forma mais eficaz.

Relativamente à classificação quanto ao estado físico, existem diversas formas farmacêuticas tópicas, estas podem ser líquidas, sólidas ou semi-sólidas. No primeiro grupo estão incluídas as emulsões, as suspensões, os sprays e as soluções, no segundo grupo podemos encontrar os pós e por último, no grupo dos semi-sólidos temos os cremes, pomadas, pastas, géis, espumas, entre outras. (1) (15)

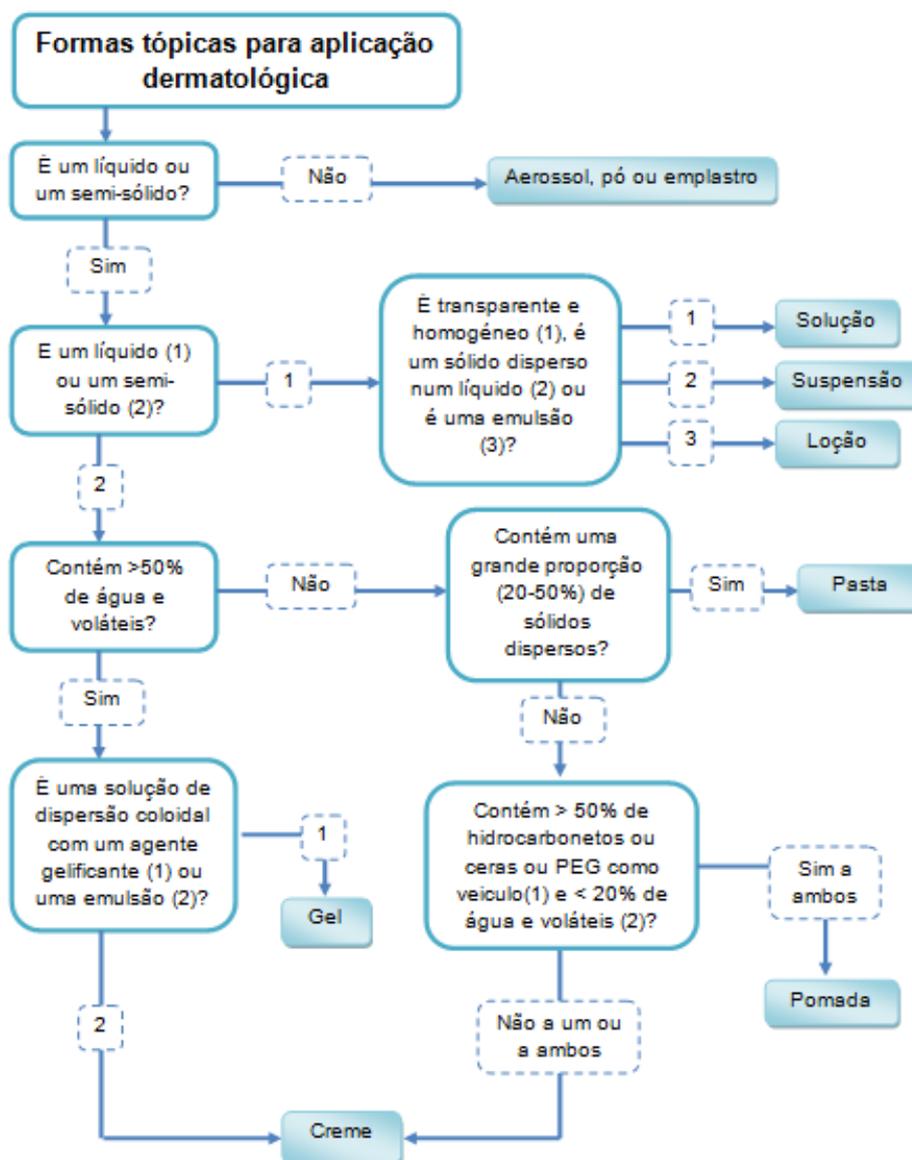


Figura 4 - Formas farmacêuticas tópicas (16)

#### 4.1. Formulações Líquidas

As soluções tópicas são normalmente de carácter aquoso, no entanto, podem conter outros solventes como os álcoois e os polióis e podem veicular uma ou mais substâncias activas dissolvidas. (15) (17) (18)

As suspensões são constituídas por um sistema heterógeno de duas fases, onde a fase externa é formada por um líquido e a fase interna por partículas sólidas insolúveis mas dispersas na fase externa. (15) (17) (18)

As emulsões líquidas consistem em sistemas de múltiplas fases onde existem um ou mais líquidos dispersos num outro líquido imiscível, sob a forma de pequenas gotículas. Quando o óleo se encontra na fase dispersa e a solução aquosa na fase

continua, o sistema é designado de emulsão óleo em água (O/A). Opostamente a este sistema, caso a fase dispersa seja constituída por água ou uma solução aquosa e a fase continua por um óleo, estamos perante uma emulsão água em óleo (A/O). Os agentes emulsivos que se adicionam a este tipo de formulação permitem criar uma barreira física, de modo a reduzir a coalescência e a tensão interfacial que se desenvolve entre as duas fases, aumentando a estabilidade. (15) (17)

As loções são formas farmacêuticas geralmente mais fluidas e por esta razão são bastante aceites por parte dos doentes devido à sua melhor espalhabilidade e conseqüentemente facilidade de aplicação. (17)

Os aerossóis são produtos formados por partículas, onde o princípio activo se encontra dissolvido, e que servem para aplicação na pele ou nas mucosas. (15) (17) (18)

#### **4.2. Formulações Semi-sólidas**

Os cremes são formas farmacêuticas semi-sólidas que contêm uma ou mais substâncias activas dissolvidas ou dispersas. Estes apresentam uma consistência relativamente macia e podem ser emulsões O/A ou A/O. Para estabilizar este tipo de formulações é frequente recorrer-se a agentes emulsivos, sendo os mais utilizados para esta função os surfactantes, como é o caso do lauril sulfato de sódio. No entanto, devido ao potencial de irritação causado pelos mesmos, estes têm sido substituídos por carbomeros ou celulosas. Outro problema dos surfactantes é a sua capacidade em emulsificar e remover os lípidos naturais da pele, provocando sensação de pele seca. No entanto, estes problemas já não são visíveis com a utilização de emulsificantes poliméricos. Os cremes O/A são facilmente laváveis com água e por esta razão são melhor aceites do que os cremes A/O, para além de não deixarem uma película oleosa à superfície da pele. Os cremes O/A apresentam também a vantagem de serem miscíveis com os exsudados cutâneos, o que pode ter interesse aquando da veiculação de substâncias bacteriostáticas ou bactericidas. (1) (15) (19)

O desenvolvimento de múltiplas emulsões, como por exemplo O/A/O ou A/O/A, permite a inclusão de excipientes e/ou fármacos incompatíveis e com propriedades físico-químicas diferentes. (1) (15)

As espumas são também sistemas emulsionados que se encontram em recipientes pressurizados, constituídos por um gás disperso num líquido e que, após a sua libertação possuem uma consistência semi-sólida. Estas são formulações que

geralmente contêm fármacos anti-sépticos ou anti-inflamatórios. Em comparação com outros tipos de formulações, as espumas, têm a capacidade de libertar maior quantidade de substância activa, principalmente na fase inicial de aplicação. Estas formulações também apresentam como vantagem uma maior penetração do fármaco através da camada mais externa da pele, o que permite assim diminuir as limitações existentes ao nível da barreira da pele. Outro factor particularmente interessante é o facto de este tipo de formulação permitir um aumento da hidratação nos espaços intercelulares do estrato córneo, devido à existência de uma quantidade significativa de fase aquosa na sua constituição. (15) (20)

As pomadas contêm menos de 20% de água e de voláteis e mais do que 50% de hidrocarbonetos, ceras, ou polióis, como veículo. Este tipo de formulações são normalmente utilizadas no caso de doenças crónicas como o eczema, a psoríase e a dermatite, devido às suas propriedades oclusivas que permitem proporcionar um papel emoliente ao nível da pele. As pomadas estão normalmente associadas a oleosidade e a adesividade e portanto não são tão bem aceites pelos utentes. (1) (15) (21)

As pastas são constituídas por uma elevada percentagem de sólidos finamente dispersos e com uma consistência mais espessa do que as restantes formulações e como tal têm a capacidade de permanecer no local de aplicação por mais tempo. São bastante úteis na absorção de secreções, sendo utilizadas em lesões agudas com tendência para a formação de crostas, vesículas e exsudados. (15) (17)

Os géis são dispersões coloidais em que o sólido é o dispersante e o líquido, o disperso. Normalmente são formados por água, álcool ou mistura hidro-alcoólica e um agente gelificante à base de derivados de celulose, polímeros polissacáridos ou polímeros acrílicos. Estes sistemas não possuem efeito oclusivo e portanto podem ser usados para aplicação de anti-inflamatorios, anti-infecciosos, anti-histaminicos e até para o tratamento do acne e de rosáceas. Os géis são constituídos essencialmente por uma base aquosa e são isentos de qualquer tipo de óleo ou gordura e por esta razão, não são tao bem absorvidos pela pele como as preparações com constituição gordurosa. São relativamente bem aceites pelo utente devido às suas propriedades refrescantes. (1) (15) (18)

#### 4.2.1. Emulgéis

Os géis são bastante utilizados devido à sua capacidade de libertar facilmente os fármacos, em comparação com outras formulações como as pomadas e os cremes. No entanto, este tipo de formulação apresenta uma enorme limitação ao nível da incorporação de fármacos hidrofóbicos e, por esta razão, foi necessário o desenvolvimento dos emulgéis que consistem numa combinação de emulsões e de géis. Estas formulações possuem diversas características vantajosas para a sua utilização, tais como: (8) (22)

- Facilmente removíveis;
- Propriedades emolientes;
- Solubilidade em água;
- Maior estabilidade;
- Aparência agradável.

Estes são constituídos por um veículo, agentes emulsivos e gelificantes e promotores de penetração. Relativamente ao veículo este possui uma fase aquosa, que pode ser constituída por água ou álcoois e por uma fase oleosa, constituída por óleos minerais ou parafina. Devem ter a capacidade de depositar eficientemente o fármaco sobre a pele e permitir assim uma distribuição uniforme, libertá-lo facilmente de modo a chegar ao local pretendido e manter um nível terapêutico no tecido alvo por um período de tempo suficiente para proporcionar um efeito farmacológico. (8)

Estas formulações também contêm agentes emulsivos, como por exemplo os polietilenoglicóis, que são usados com o objectivo de controlar a estabilidade das formulações, podendo estas durar alguns dias no caso das preparações extemporâneas ou alguns meses ou anos no caso das preparações comerciais. Os agentes gelificantes são usados com a finalidade de aumentar a consistência/viscosidade da formulação, sendo que o carbopol é muito utilizado. Por último, também se utilizam os promotores de penetração de modo a promover a absorção de fármacos através da pele. Exemplos destes agentes são: ácido oleico e linoleico, mentol e ureia. (8)

O procedimento de formulação de um emulgel obedece aos seguintes passos: (8)

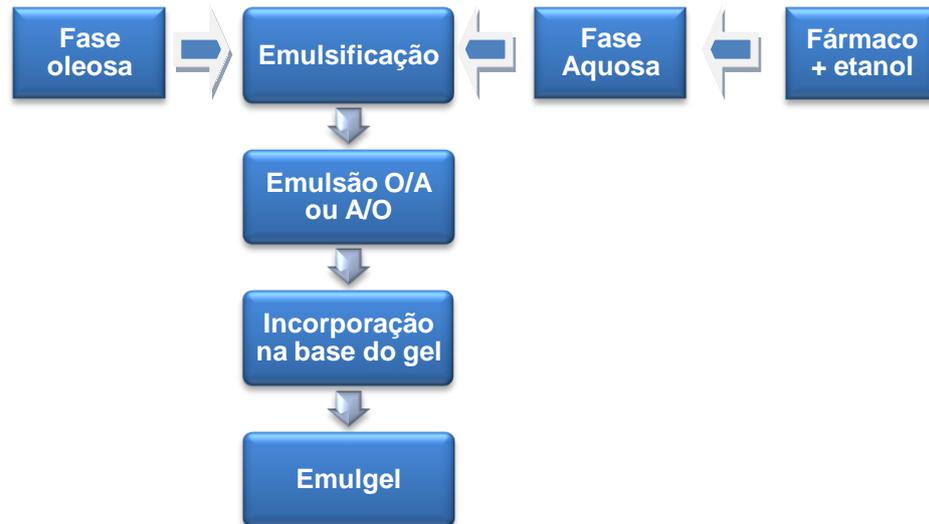


Figura 5 – Método de preparação de um emulgel

Product name	Drug
Voltaren emulgel	Diclofenac diethyl ammonium
Miconaz-H-emulgel	Miconazole nitrate, Hydrocortisone

Figura 6 – Exemplos de formulações comerciais de emulgéis (8)

### 4.3. Formulações Sólidas

As preparações tópicas sólidas são essencialmente apresentadas sob a forma de pós. Os pós são formados por sólidos finamente divididos (simples ou compostos) e apresentam a capacidade de secar a pele e portanto permitem reduzir a ocorrência de fricção através da absorção da humidade. Estes são bastante utilizados em determinadas áreas onde se propicia o contacto de pele com pele, tais como as nádegas, axilas e interdigitais. (15) (18)

Assim, é possível concluir que cada formulação apresenta vantagens e desvantagens:

**Tabela 2 – Vantagens e desvantagens das formulações tópicas (23)**

<b>Formulação</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<b>Creμες (O/A e A/O)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usados em qualquer parte do corpo;</li> <li>• Menos irritantes;</li> <li>• Propriedades emolientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensação oleosa devido à consistência mais espessa.</li> </ul>
<b>Espumas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resíduo mínimo após aplicação;</li> <li>• Secagem rápida;</li> <li>• Fácil aplicação;</li> <li>• Elevada espalhabilidade.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desenvolvimento de reacções no local de aplicação (ardor, prurido).</li> </ul>
<b>Géis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto teor de água;</li> <li>• Efeito refrescante;</li> <li>• Início de acção rápido;</li> <li>• Bom perfil de segurança;</li> <li>• Elevada satisfação do doente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilidade de ocorrência de ardor, comichão, secura, irritação, descamação ou vermelhidão na pele</li> </ul>
<b>Loções</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usados em todos os tipos de pele;</li> <li>• Tratamento de grandes áreas ou de locais sujeitos a atrito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode causar irritação na pele (ardor ou secura).</li> </ul>
<b>Pomadas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficaz para peles muito secas;</li> <li>• Muitos não usam conservantes;</li> <li>• Maior penetração do fármaco;</li> <li>• Eficaz em lesões com pele espessa;</li> <li>• Oclusividade pode ser benéfica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insolúvel em água e por isso são difíceis de lavar;</li> <li>• Efeito gorduroso.</li> </ul>
<b>Soluções</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fácil de espalhar;</li> <li>• Resíduo mínimo após aplicação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode conter uma base de álcool que pode causar ardor ou agravar a secura e irritação.</li> </ul>
<b>Sprays</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento de grandes áreas da pele afectada;</li> <li>• Fácil aplicação.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alguns casos de eritema, descamação, ressecamento e queimadura.</li> </ul>
<b>Pós</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permitem reduzir a ocorrência de fricção.</li> </ul>	

#### **4.4.Efeito da formulação na permeação dos fármacos**

De modo a ser possível a avaliação do efeito dos vários tipos de formulações ao nível da permeação dos fármacos, é necessário ter em consideração vários factores tais como as características físico-químicas dos mesmos, assim como o tipo de formulação. Deste modo, seleccionaram-se algumas substâncias activas com

propriedades físico-químicas distintas, para se perceber o efeito das mesmas ao nível das formulações.

Tabela 3 – Propriedades físico-químicas da Paromomicina, Ibuprofeno e Meloxicam

Substância activa	PM	Solubilidade (mg/ml)	Log P	Observações
<b>Paromomicina (24)</b>	615,63	79,7	- 8,3	Quanto menor o Log P, mais <b>hidrofílica</b> a substância
<b>Ibuprofeno (25)</b>	206,28	0,021	3,97	Quanto maior o Log P, mais <b>hidrofóbica</b> a substância
<b>Meloxicam (26) (27)</b>	351,40	0,012	3,43	

Relativamente à substância activa hidrofílica, a paromomicina, esta pertence à classe dos antibióticos e é largamente utilizada para o tratamento de doenças causadas pela espécie *Leishmania*. Foi realizado um estudo para avaliar a influência da formulação na permeação cutânea, e para tal, utilizaram-se três tipos: uma emulsão O/A, uma emulsão múltipla (A/O/A) e uma pomada. (28)

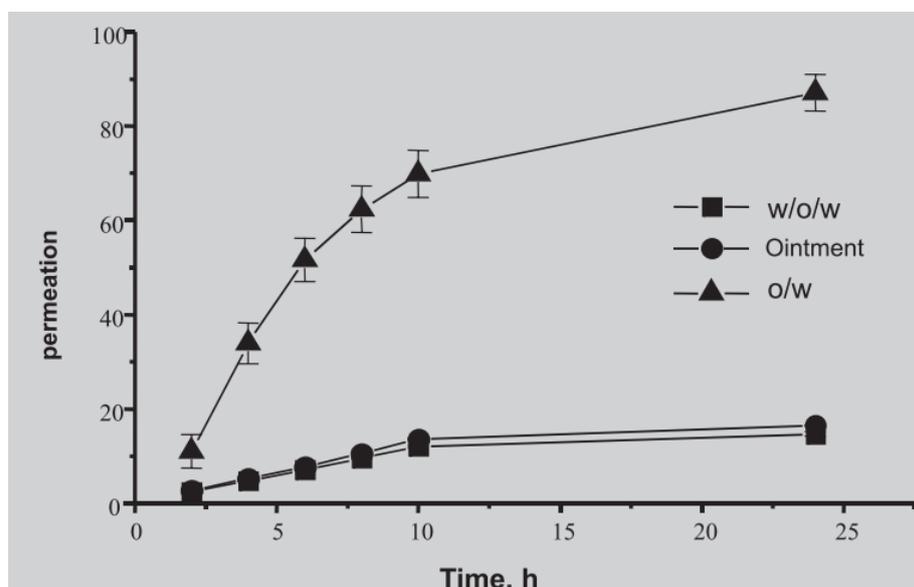


Figura 7 - Permeação cutânea da paromomicina em diferentes formulações (28)

Verificou-se que houve uma maior permeação da substância activa com a emulsão O/A, que pode ser atribuída à disponibilidade do princípio activo na fase aquosa, uma vez que este é hidrofílico. É possível verificar que, numa emulsão, a interação que ocorre entre o fármaco e a fase aquosa e oleosa determina a extensão da actividade termodinâmica da fase externa que se encontra em contacto com a pele. A partilha deste princípio activo na fase interna oleosa é improvável devido à característica hidrofílica do fármaco, assim, este vai ter pouca afinidade para a formulação do tipo pomada. A libertação lenta desta substancia na emulsão múltipla pode ser explicada pela difusão que ocorre ao nível da fase oleosa o que vai limitar a velocidade de libertação da mesma. A percentagem de principio activo que se encontra na fase interna aquosa da emulsão múltipla é elevada, enquanto que a percentagem do mesmo na fase externa aquosa é baixa. É apenas esta ultima que se encontra disponível para libertação imediata o que explica assim os valores mais baixos de permeação cutânea. Em conclusão, um veiculo mais hidrofílico, como é o caso da emulsão O/A é a opção mais adequada para a libertação destes fármacos mais hidrofílicos. (28)

Por forma a avaliar a eficácia da permeação cutânea do ibuprofeno, substância activa mais hidrofóbica, estudaram-se três tipos de formulações, um creme, uma solução aquosa e um gel. (7)

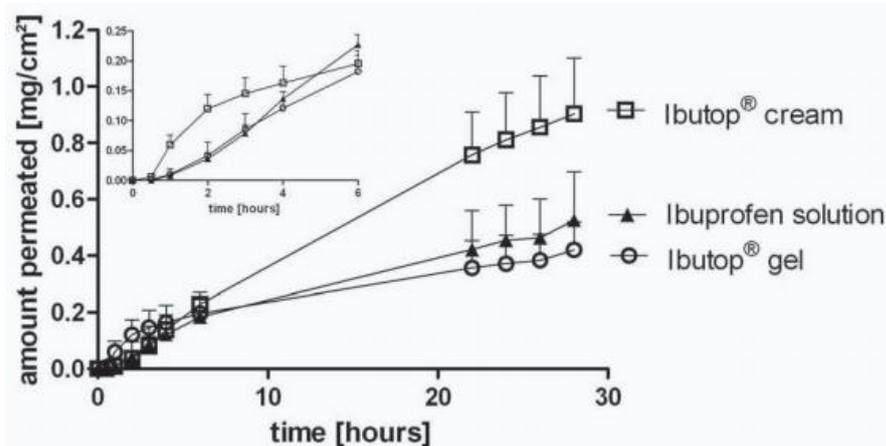
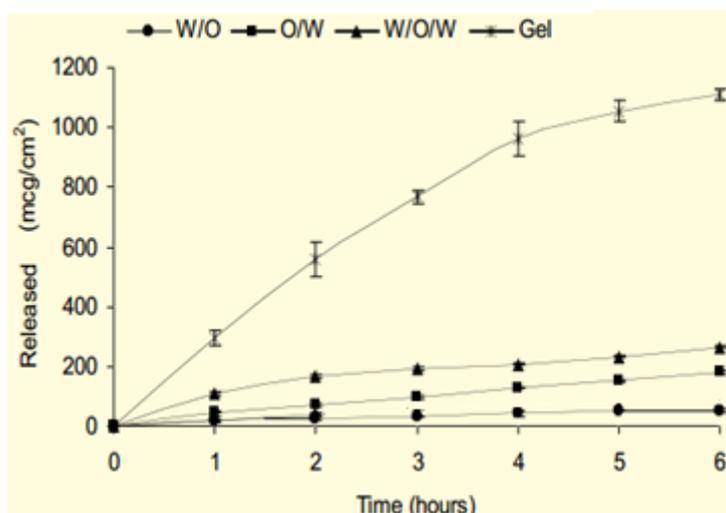


Figura 8 – Avaliação da permeação cutânea do ibuprofeno em diferentes formulações (7)

É possível verificar que a permeação acontece no sentido: creme > solução ≈ gel.

A formulação mais eficaz para a libertação do ibuprofeno é o creme, não se verificando grandes diferenças na permeação do mesmo ao nível da solução e do gel, no entanto, os autores não justificaram devidamente os resultados obtidos. (7)



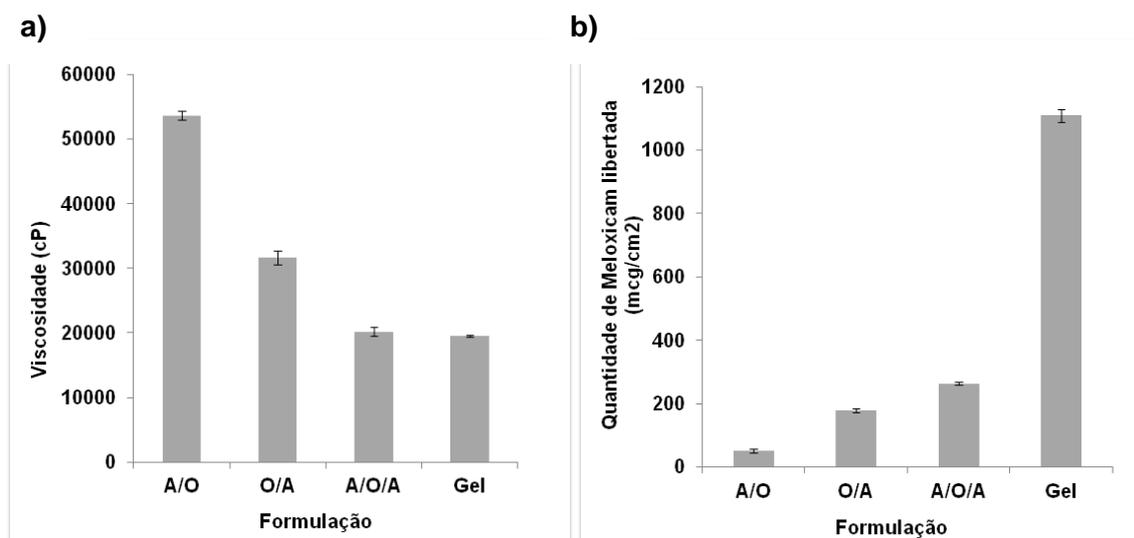
**Figura 9** – Avaliação da quantidade de meloxicam libertado em diferentes formulações (26)

No caso do meloxicam, verifica-se que, uma formulação do tipo gel possui uma velocidade de libertação do fármaco bastante superior às restantes formulações, ou seja, esta ocorre no sentido gel >>> emulsão múltipla A/O/A > emulsão O/A > emulsão A/O. Neste caso, devido às características lipofílicas da substância activa, esta possui pouca afinidade para as formulações mais hidrofílicas como é o caso do gel, o que faz com que haja uma libertação mais rápida. (26)

A viscosidade da formulação é outro factor que afecta a libertação do fármaco, uma vez que pode reduzir a velocidade de difusão do mesmo, ou seja, verifica-se que há uma proporcionalidade inversa entre a viscosidade e a velocidade de libertação. Quanto maior a viscosidade, menor a difusão do fármaco. (26)

Formulation	Viscosity (cP)	Amount of MX Released (mcg/cm <sup>2</sup> )
W/O	53633 ± 709	52 ± 5.89
O/W	31650 ± 1104	179 ± 5.46
W/O/W	20208 ± 647	264 ± 3.31
Gel	19503 ± 190	1109 ± 19.4

**Figura 10** – Valores de viscosidade e quantidade de meloxicam libertado das formulações (26)



**Figura 11 – a)** Relação entre viscosidade e os vários tipos de formulações de Meloxicam; **b)** Relação entre o tipo de formulação e a quantidade de Meloxicam libertado (26)

No caso de se pretender uma formulação tópica com um fármaco com fraca permeação cutânea, torna-se necessário recorrer a potenciadores da permeação, como alcoóis e terpenos. Noutros casos, os potenciadores físicos como a iontoforese são uma opção para aumentar a permeação. (7)

## 4.5. Fármacos

### 4.5.1. Propriedades físico-químicas

#### 4.5.1.1. Peso molecular < 500 Da:

O tamanho dos fármacos influencia o coeficiente de difusão das mesmas pelo estrato córneo. Uma vez que a permeação através da pele é inversamente proporcional ao tamanho, idealmente um fármaco para administração tópica deve ter um tamanho inferior a 500 Da. Por esta razão, as proteínas e os péptidos que apresentam maiores dimensões não são normalmente utilizados para administração tópica. (1)

#### 4.5.1.2. Coeficiente de partilha (Log P 2 - 3):

Existem estudos que demonstram que o aumento da lipofilicidade vai promover um aumento da permeação cutânea, deste modo, é ideal a existência de um log P entre 2 e 3. Substâncias activas com estes valores conseguem uma partição em ambiente mais e menos apolar. Assim, fármacos com elevado Log P não têm a capacidade de

deixar a barreira lipídica da pele (estrato córneo) e fármacos com baixo P não têm a capacidade de permeação. (1) (29).

#### **4.5.1.3. pH e pKa:**

Os ácidos fracos e bases fracas dissociam-se dependendo do pH e dos valores de pKa. Assim, a proporção de fármaco não ionizado vai determinar a concentração deste na pele. Os fármacos não ionizados têm capacidade de permeação. O pH da formulação deverá estar situado entre 5 e 9. (1) (29)

### **4.5.2. Propriedades farmacológicas**

Os medicamentos tópicos são classificados em várias categorias conforme a sua acção principal, deste modo, os medicamentos podem ser anti-inflamatórios, queratolíticos, protectores, anti-sépticos, anti-seborreicos, etc. (19)

#### **4.5.2.1. Anti-inflamatórios**

##### **4.5.2.1.1. Não esteroides**

Este grupo tem como principal função melhorar o estado de inflamação e actuam sobretudo através da activação da circulação ou por vasoconstricção na zona de aplicação levando à diminuição de edemas. Hoje em dia, os anti-inflamatórios não esteroides, têm a sua principal função ao nível das prostaglandinas e são utilizados topicamente em cremes e géis. (19)

##### **4.5.2.1.2. Corticosteroides**

Também se pode considerar outro grupo de anti-inflamatórios, tais como os derivados dos corticoides tópicos. Neste grupo pode-se citar o acetato de cortisona, a hidrocortisona e a dexametasona que se podem encontrar sob a forma de pomadas, colírios, gotas nasais e aerossóis. (19)

#### **4.5.2.2. Antifúngicos**

O tratamento tópico das infecções fúngicas tem como objectivo atingir o local da infecção, reduzir o risco de efeitos secundários sistémicos e melhorar a eficácia do tratamento. As principais classes de antifúngicos tópicos utilizados são os azóis e benzilaminas. Estes medicamentos podem ser encontrados em diversas formulações como cremes, géis, loções e sprays. (30)

#### **4.5.2.3. Antivíricos**

Este tipo de fármacos são utilizados com o objectivo de bloquear a replicação viral e assim encurtar a duração dos sintomas e acelerar a cicatrização das lesões. Os estudos clínicos existentes demonstram que os antivíricos tópicos têm a capacidade de proporcionar um benefício ao reduzir a duração dos sintomas, bem como actuarem na redução do tempo de cicatrização quando iniciados precocemente. Estes são normalmente utilizados no tratamento de infecções herpéticas, sendo que, o creme de aciclovir é o fármaco mais utilizado para esta finalidade, no entanto, este não erradica os vírus latentes nem modifica a frequência das recorrências após o tratamento. (31)

(32)

#### **4.5.2.4. Antiparasitários**

Estes medicamentos são utilizados para combater infestações por parasitas. Nestes casos a penetração através da pele é mais profunda, sem que no entanto, ocorra absorção sistémica. (19)

#### **4.5.2.5. Anti-acneicos**

Para o tratamento da acne é necessário considerar antecipadamente a gravidade e o tipo de lesões (inflamatória, comedónica, nódulos, quistos), uma vez que, a selecção do tratamento vai depender de dois factores: o tipo predominante da acne e a sua severidade. As formas ligeiras a moderadas são normalmente tratadas com preparações tópicas. A acne comedónica é tratada geralmente com retinóides tópicos, como é o caso da isotretinoína, dada a sua actividade anticomedogénica. Por outro lado, as lesões inflamatórias respondem bem ao peróxido de benzoílo ou ao ácido azelaico. (31)

#### **4.5.2.6. Anestésicos locais**

A administração de anestésicos tópicos é utilizada com a finalidade de controlar a dor associada a determinados procedimentos dermatológicos. Existem géis, sprays, cremes, pomadas e emplastros que permitem actuar em diversas circunstâncias. Estes medicamentos têm a capacidade de bloquear reversivelmente a condução nervosa perto do local de administração, produzindo assim, a perda temporária de sensibilidade numa área limitada. (33)

#### **4.5.2.7. Antibacterianos**

Os antibióticos tópicos são normalmente prescritos por dermatologistas para o tratamento de várias patologias, tais como algumas doenças infecciosas, incluindo infecções cutâneas causadas por dermatoses bacterianas ou doenças não-infecciosas, como a acne *vulgaris*. (34)

#### 4.5.2.8. *Outros medicamentos*

##### 4.5.2.8.1. Adstringentes

Os adstringentes provocam uma constrição ao nível da superfície das mucosas, pele, vasos sanguíneos e outros tecidos. Actuam também através da coagulação das albuminas o que permite que ocorra uma absorção de exsudados de feridas ou erupções cutâneas. Também são frequentemente utilizados em desodorizantes devido à sua capacidade de provocar constrição dos poros. Os adstringentes podem ser aplicados sob a forma de soluções, pomadas, supositórios e emplastos. Como exemplos destes produtos temos a pomada de óxido de mercúrio que tem também uma acção antisséptica. Também existem pomadas de óxido de zinco e de sulfato de zinco que para além das suas propriedades adstringentes também são antissépticos. (19)

##### 4.5.2.8.2. Revulsivos

Outro tipo de medicamentos existentes são os revulsivos ou também denominados de contra-irritantes. São utilizados com o objectivo de provocar uma congestão dos tecidos adjacentes através do aparecimento de irritação na pele. Este processo ocorre através de uma acção irritante local que fomenta uma chamada de sangue ao local de aplicação. Estes podem ser classificados em rubefacientes ou vesicantes. Os primeiros provocam somente hiperemia no local de aplicação, enquanto que os segundos provocam para além disto a formação de vesículas epidérmicas, com líquidos de exsudação. São aplicados essencialmente sob a forma de pomadas ou emplastos, em diversos locais do corpo e são usados normalmente nas regiões epidérmicas correspondentes à laringe, pulmões, coração, rins e nervos ciáticos. (19)

##### 4.5.2.8.3. Queratoplásticos

Têm como função aumentar a queratinização do epitélio permitindo assim uma regeneração do estrato córneo. Estes podem ser apresentados sob a forma de cremes e pomadas, no entanto, é necessário ter sempre em conta a espessura da pele uma vez que esta vai interferir directamente com a penetração do medicamento. Existem dois grupos, os queratoplásticos celulares que vão actuar por estimulação da actividade das células, originando assim uma renovação do epitélio ate à superfície e provocando a queratinização, como por exemplo o ácido pícrico ou trinitrofenol. E os queratoplásticos redutores, estes vão actuar por asfixia das células artificiais do epitélio, ou seja, diminuem o consumo de oxigénio das células do epitélio por acção de compostos redutores, provocando também assim a queratinização. Dentro deste último grupo temos por exemplo o ictiol ou o alcatrão. (19)

4.5.2.8.4. Queratolíticos

Existem também os queratolíticos que são medicamentos que têm a capacidade de dissolver as formações queratínicas da pele, permitindo assim o desaparecimento de calosidades e determinadas cicatrizes. O queratolítico mais frequentemente utilizado é o ácido salicílico que é usado em diferentes concentrações conforme o objectivo da sua utilização, ou seja, para o tratamento de ictiose ou xerose utiliza-se normalmente concentrações entre 1 a 5% e para o tratamento da psoríase utiliza-se entre 1 a 2%. O peróxido de benzoílo também é utilizado em formulações tópicas para o tratamento da acne *vulgaris* e da acne *rosaceae*. Outra substância muito utilizada é o ácido retinóico (ácido da vitamina A em situações de hiperqueratose. Este é aplicado sob a forma de creme ou solução, em concentrações compreendidas entre 0,025% e 0,1%. (19) (35)

4.5.2.8.5. Cáusticos

Os cáusticos são medicamentos capazes de destruir ou corroer determinadas fracções de tecido e podem ser divididos em cáusticos fracos ou potentes. Os mais utilizados são o ácido azótico, o hidróxido de potássio, o nitrato de prata, o cloreto de zinco e o nitrato de mercúrio. Estes compostos são normalmente encontrados sob a forma de solução aquosa e são utilizados através da aplicação de uma pequena porção no local pretendido. (19)

4.5.2.8.6. Protectores

Outro grupo de medicamentos que também podem ser aplicados topicamente são os protectores, estes podem ser utilizados tanto a nível interno como externo. Relativamente aos protectores para uso externo, estes são aplicados na superfície da pele e das mucosas e podem ser encontrados sob diversas formas. Também existem pós protectores como o talco e o estearato de magnésio. As formulações tópicas que protegem a pele do ar e da luz encontram-se normalmente sob a forma de cremes, aerossóis e loções e alguns tem a capacidade de absorver a radiação UV responsável pelo aparecimento de queimaduras. (19)

4.5.2.8.7. Antissépticos

Os tópicos antissépticos têm como função destruir bactérias e fungos inibindo assim a sua proliferação ao nível das mucosas, pele, cabelo e unhas. É de assinalar que a penetração destes compostos normalmente não é muito profunda podendo-se utilizar, para esta finalidade, clorhexidina, iodopovidona entre outros. (19)

#### **4.6. Tipos de excipientes**

Os excipientes utilizados apresentam várias funções como: (1)

- Aumento da solubilidade do fármaco de forma a permitir a sua incorporação de na concentração pretendida;
- Controlar a libertação e permeação do fármaco;
- Melhorar a aparência do produto;
- Prevenir o crescimento e contaminação microbiana;
- Melhorar a estabilidade.

Tabela 4 – Tipos de excipientes e suas funções

Excipiente	Função	Exemplos	Observações	Ref.
<b>Solvente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solubilizar o fármaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Água;</li> <li>Polietilenoglicóis;</li> <li>Propilenoglicóis;</li> <li>Álcoois.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Água: mais utilizada</li> <li>Restantes: miscíveis em água</li> </ul>	(1)
<b>Humectante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proteger e amolecer a pele</li> <li>Reter humidade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glicerol;</li> <li>Poliois.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Géis: melhorar a hidratação e a falta de oclusão</li> <li>Creme: pele seca ou inflamada (dermatites, psoríase ou eczemas) e hidratação</li> </ul>	
<b>Potenciadores da permeação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminuir a barreira física</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pirrolidonas;</li> <li>Fosfolípidos;</li> <li>Surfactantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seleção: tipo de formulação e fármaco</li> <li>Concentração mínima eficaz</li> </ul>	
<b>Antioxidante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Impedir a degradação oxidativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tocoferóis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adicionados a veículos oleosos e emulsões</li> </ul>	
<b>Conservantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenir a contaminação e microbiana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parabenos;</li> <li>Álcoois;</li> <li>Fenóis;</li> <li>Compostos quaternários de amónio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adicionados a veículos aquosos (géis, soluções, suspensões e cremes).</li> </ul>	
<b>Agentes viscosificantes/gelificantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizados para espessar uma formulação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Silicones;</li> <li>Policarboxilatos;</li> <li>Trietanolamina;</li> <li>Derivados da celulose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conferem textura</li> </ul>	(16)
<b>Agentes emulsivos A/O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estabilização de emulsões</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ácido carboxílicos;</li> <li>Éteres/poliéteres;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cremes e emulsões líquidas A/O</li> </ul>	
<b>Agentes emulsivos O/A</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Esteres/poliésteres;</li> <li>Laurissulfato de sódio;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cremes e emulsões líquidas O/A</li> </ul>	
<b>Óleos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Formulação oleosa</li> <li>Constituintes das emulsões</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parafina;</li> <li>Óleo mineral.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conferem oclusividade</li> </ul>	(36)
<b>Modificadores de pH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alterar o pH da formulação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ácido láctico;</li> <li>Monoetanolamina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estabilidade e compatibilidade de pH</li> </ul>	
<b>Emolientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tornar os tecidos mais suaves e macios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Óleo de soja;</li> <li>Glicerina;</li> <li>Gomas;</li> <li>Amidos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamento de lesões secas e descamativas</li> </ul>	(19)

#### 4.7. Medicamentos no mercado

**Tabela 5** – Descrição de alguns medicamentos tópicos existentes no mercado (31)

Grupo farmacológico	Substância activa	Formulações	Nome comercial
AINE	Diclofenac	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gel</li> <li>• Emulgel</li> </ul>	Voltaren®
	Naproxeno	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gel</li> </ul>	Momendol®
Corticoides	Hidrocortisona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme</li> <li>• Pomada</li> <li>• Emulsão líquida</li> </ul>	Hidalone®
	Dexametasona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme</li> <li>• Solução</li> </ul>	Dexaval®
Antissépticos e Desinfetantes	Iodopovidona	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espuma</li> <li>• Pó</li> <li>• Solução</li> <li>• Pomada</li> </ul>	Betadine®
	Clorhexidina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solução para pulverização</li> <li>• Creme</li> </ul>	Hibitane®
Antibacterianos	Ácido fusídico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme</li> <li>• Pomada</li> </ul>	Fucidine®
	Suldiazina prata	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme</li> </ul>	Silverderma®
Antifúngicos	Amorolfina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme,</li> <li>• Verniz para unhas</li> </ul>	Locetar®
	Clotrimazol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solução para pulverização</li> <li>• Creme</li> <li>• Pó</li> <li>• Solução</li> </ul>	Canesten®
Antivíricos	Aciclovir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme</li> </ul>	Zovirax®
	Penciclovir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme</li> </ul>	Fenivir®
Antiparasitários	Crotamiton	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Líquido cutâneo</li> <li>• Creme</li> </ul>	Eurax®
	Permetrina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme</li> <li>• Espuma</li> </ul>	Quitoso®
Queratolíticos	Ditranol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme</li> </ul>	Micanol®
	Calcipotriol	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme</li> <li>• Solução</li> </ul>	Daivonex®
Anti-acneicos	Clindamicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gel</li> <li>• Solução</li> </ul>	Dalacin t®
	Acido azelaico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gel</li> <li>• Creme</li> </ul>	Finacea®
Anestésicos locais	Lidocaína	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme</li> <li>• Pomada</li> </ul>	Lamdalina®

## **5. Novos Sistemas terapêuticos**

O aparecimento de novos sistemas terapêuticos veio abrir novas oportunidades para a administração tópica ou transdérmica de fármacos. Estes sistemas são classificados conforme o seu sistema terapêutico. (37)

### **5.1. Microsistemas**

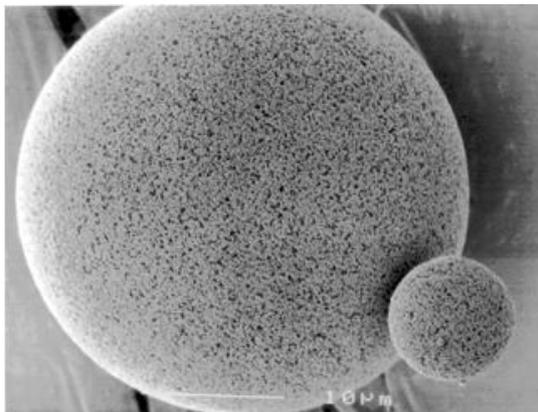
#### **5.1.1. Microesponjas**

A libertação controlada de um fármaco, com acção tópica na epiderme, é uma área de pesquisa que tem vindo a evoluir. Algumas formulações, como por exemplo as pomadas, apresentam alguns problemas ao nível da textura desagradável, oleosidade e viscosidade, que leva por vezes a uma fraca adesão à terapêutica. A maioria das formulações normalmente utilizadas, devido à sua baixa eficiência na libertação, necessitam de elevadas concentrações de princípio activo e por esta razão há uma maior probabilidade de ocorrência de irritações e reacções alérgicas. Para além destas desvantagens, também a ocorrência de evaporação da substância activa, a presença de cheiro desagradável e incompatibilidade dos fármacos com os veículos pode condicionar a acção e/ou aceitação de algumas formulações tópicas. Assim, existiu a necessidade de criar um novo sistema de modo a aumentar a duração de acção terapêutica na pele com mínima ou nula acção sistémica. (38) (39) (40)

O sistema de microesponja cumpre todos estes requisitos, sendo que, a sua principal característica que o diferencia dos restantes sistemas de libertação é a sua capacidade de adsorver uma elevada quantidade de substâncias activas à superfície da partícula. Este é um sistema de libertação controlada que permite uma libertação da substância activa ao longo do tempo, aumentando assim a sua eficácia e diminuindo a irritação associada a fármacos mais fortes como os retinóides. Este novo sistema apresenta igualmente outras vantagens como a sua melhor estabilidade térmica, física e química bem como um elevado poder de absorção de conteúdo oleoso, sem provocar secura da pele. (38) (39) (40)

Consistem em estruturas não flexíveis que se encontram revestidas na sua superfície por poros e é através destes que ocorre a libertação controlada dos compostos activos. Estes sistemas de libertação de fármacos podem ser incorporados em qualquer tipo de formulação comum, como é o caso de cremes, géis, pomadas e pós, o que os torna num sistema bastante vantajoso. Estes novos sistemas possuem diversas características que são benéficas para as formulações, como a compatibilidade com grande parte dos veículos e princípios activos e o facto de

apresentarem poros com dimensões próximas de 0.25 µm o que impede a entrada de bactérias. (38) (39)



**Figura 12** – Representação da microesponja, por microscopia electrónica de varrimento **(38)**

Estes novos sistemas foram desenvolvidos com o objectivo de aumentar a segurança, eficácia e qualidade das formulações tópicas. Estes produtos são utilizados para diversas finalidades, como por exemplo, como reservatórios para a libertação de substâncias activas durante um período prolongado de tempo ou para a absorção de substâncias indesejáveis, tais como os óleos da pele que se encontram em excesso. As microesponjas são utilizadas principalmente para administração tópica de medicamentos como os anti-acneicos, anti-inflamatórios, anti-fúngicos, antipruriginosos, rubefacientes, etc. (39)

**Tabela 6** – Exemplos de aplicações das microesponjas **(41)**

Grupo farmacológico	Substância activa	Função
<b>Anti-acneicos</b>	Peroxido de benzoilo	Mantém eficácia com diminuição da sensibilização e irritação da pele.
<b>Anti-inflamatório</b>	Hidrocortisona	Actividade longa com redução de respostas alérgicas e dermatoses.
<b>Despigmentante da pele</b>	Hidroquinona	Melhoria da estabilidade (contra a oxidação) com aumento da eficácia e textura.
<b>Anti-caspa</b>	Piritionato de zinco e sulfureto de selénio	Reduz o odor desagradável e a irritação.

## 5.2. Nanosistemas

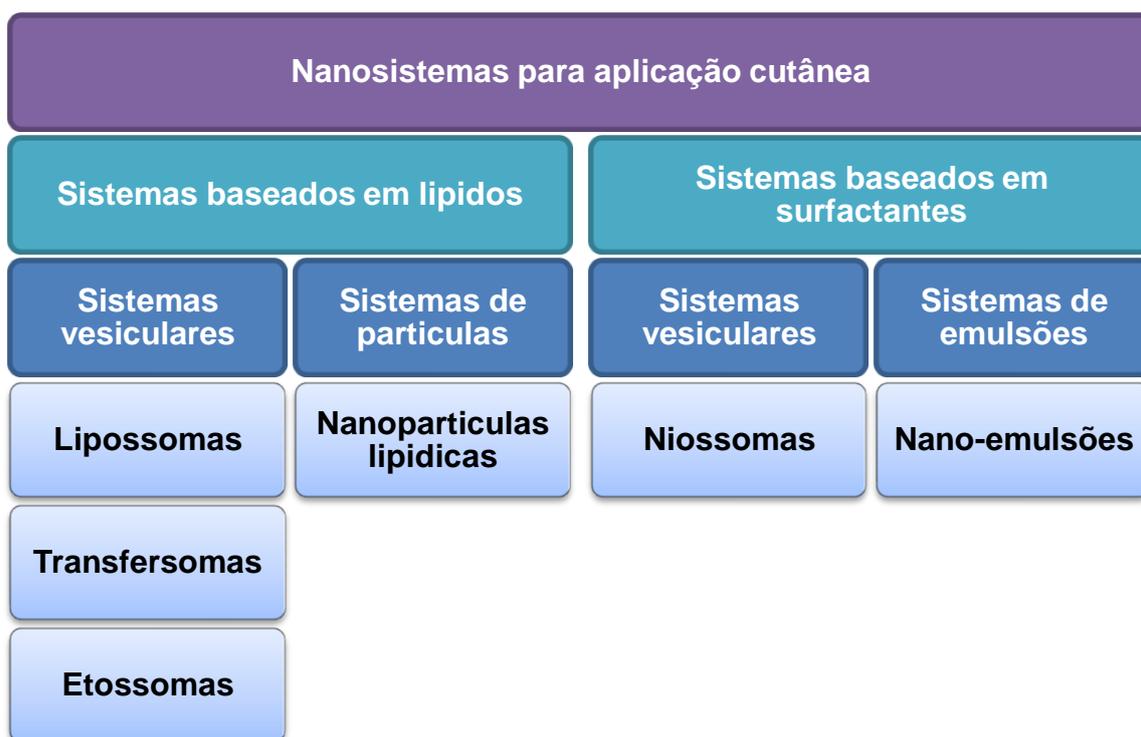
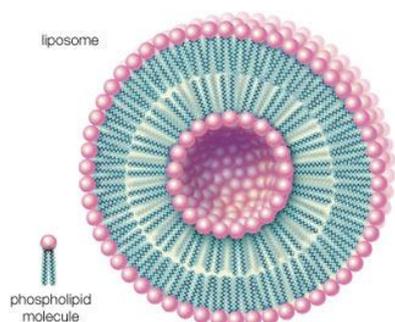


Figura 13 – Classificação de nanosistemas usados para aplicação na pele (37)

### 5.2.1. Lipossomas e seus análogos

#### 5.2.1.1. *Lipossomas propriamente ditos*

Os lipossomas são sistemas coloidais, constituídos por estruturas vesiculares designadas de fosfolípidos, sendo que estes podem ser naturais ou sintéticos. Devido ao grupo fosfato destas biomoléculas se encontrar orientado para o lado hidrofílico, ocorre a formação de vesículas numa ou em várias bicamadas concêntricas de fosfolípidos. Por vezes é necessário recorrer à adição de colesterol, de modo a melhorar a estabilidade das vesículas, conferindo assim fluidez à membrana e impedindo a saída do conteúdo da vesícula para fora do lipossoma. Devido à sua constituição, os lipossomas, permitem incorporar fármacos com diversas propriedades físico-químicas. (37) (2) (42)



**Figura 14** – Estrutura de um lipossoma

Os fármacos hidrofílicos são incorporados no núcleo aquoso, enquanto que os fármacos lipofílicos ficam retidos dentro da bicamada lipídica. Também as moléculas que normalmente são mais difíceis de administrar, como os péptidos e as proteínas, podem ser incorporadas neste tipo de estruturas e serem administrados através de várias vias. Os lipossomas podem ser classificados quanto ao tamanho e número de bicamadas lipídicas. (37) (2) (42)

**Tabela 7** – Classificações dos lipossomas (37)

Classificação	
Tamanho	Número de bicamadas lipídicas
<p>Pequena Vesícula</p> <p>Aqueous medium</p> <p>SUV (25–50 nm)</p>	<p>Unilamelar</p> <p>Aqueous medium</p>
<p>Grande Vesícula</p> <p>Aqueous medium</p> <p>LUV (&gt;100 nm)</p>	<p>Multilamelar</p> <p>Aqueous medium</p>

As formulações que contêm lipossomas são conhecidas por favorecerem a deposição do medicamento na pele, reduzirem o potencial de irritação cutânea e melhorar a estabilidade dos fármacos. (37) (2) (42)

Também é possível encontrar outras vantagens ao nível dos lipossomas tais como: (5) (43)

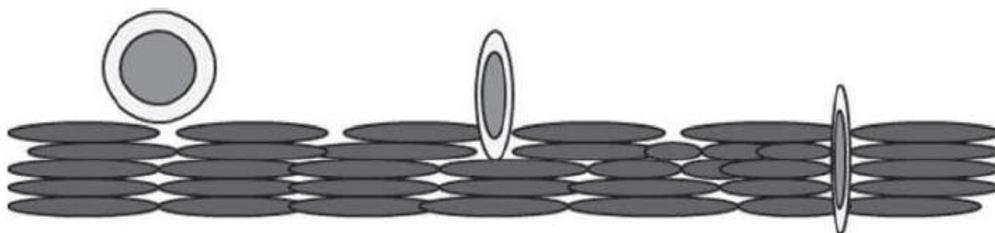
- São biodegradáveis e biocompatíveis;
- Não são tóxicos;
- Não são imunogénicos;
- São capazes de incorporar vários componentes;
- Têm elevada biodisponibilidade;
- Têm menos custos associados;
- Apresentam melhor adesão e satisfação por parte dos doentes;
- Podem incorporar vários tipos de fármacos, hidrofílicos, lipofílicos e anfipáticos;
- Podem ser utilizados em diferentes vias de administração, tais como via oral, parental ou tópica;
- Podem ser utilizados em diversas formulações, como semi-sólidos, pós, suspensões.

Praticamente todos os princípios activos existentes no mercado podem ser considerados adequados para o encapsulamento em lipossomas. No entanto, existem principalmente três grupos de fármacos que são mais frequentemente utilizados neste meio, os corticosteróides, os retinóides e os anestésicos locais. Estas substâncias apresentam uma composição lipídica bastante semelhante à epiderme, e por esta razão, estas têm a capacidade de penetrar a barreira da pele com maior sucesso em comparação com outros sistemas terapêuticos. (44)

#### **5.2.1.2. Transfersomas**

A penetração dos lipossomas na pele é influenciada pelo seu tamanho, composição, número de camadas e carga. Uma vez que este processo de penetração é limitado, foi necessário o desenvolvimento de uma nova classe de lipossomas altamente flexíveis, que são designados de transfersomas. Uma das características destes novos lipossomas é a presença de surfactantes, como o monoestearato de sorbitano ou polissorbato 80, que vão destabilizar a vesícula e criar flexibilidade na mesma. Devido à sua grande capacidade de se deformarem, estes lipossomas conseguem atingir as camadas mais profundas da pele. Também o gradiente osmótico, que resulta da

diferença entre a hidratação da superfície da pele e a epiderme viável, permite impulsionar a penetração destas estruturas na pele. É importante ter em atenção a quantidade de transfersomas que se aplica na superfície cutânea, uma vez que, dependendo da profundidade que se pretende atingir, utiliza-se maior ou menor quantidade destes lipossomas. Deste modo, quando se aplica uma pequena quantidade na pele, os transfersomas atingem somente uma profundidade limitada, antes de serem degradados. Também o seu tamanho vai influenciar a penetração através da pele, sendo que lipossomas maiores do que 600 nm permanecem no estrato córneo e lipossomas menores do que 300 nm são encontrados em tecidos mais profundos. Assim, pretende-se que a dimensão ideal para estas estruturas seja de aproximadamente 120 nm. O método de preparação deste tipo de estruturas é semelhante aos lipossomas convencionais sendo que, o método da hidratação do filme é o mais utilizado. Tal como nos lipossomas convencionais, a composição destas vesículas e a fluidez da membrana vão afectar as características de penetração. (37) (2) (5)



**Figura 15** – Exemplificação da penetração de um transfersoma na pele (37)

### 5.2.1.3. Etossomas

Os etossomas são vesículas lipídicas compostas por fosfolípidos, etanol e água. Para preparar estes sistemas, começa-se por dissolver o fármaco e os lípidos no etanol, seguidamente mistura-se durante alguns minutos com uma solução aquosa, até formar pequenas vesículas homogéneas. Estas vesículas são conhecidas essencialmente pelo seu conteúdo elevado em etanol que vai provocar alterações no estrato córneo aumentando a fluidez lipídica e permitindo assim a penetração dos etossomas através das bicamadas lipídicas. O tamanho destas estruturas varia consoante a concentração de etanol bem como de fosfolípidos, ou seja, quanto maior percentagem de etanol, menor será a sua dimensão. Este é um factor a ter em consideração uma vez que permite criar substâncias de dimensões inferiores em comparação com os lipossomas convencionais. Ao contrário dos transfersomas, os etossomas têm a capacidade de transportar o fármaco através da pele em condições

oclusivas e não oclusivas devido à presença em quantidades elevadas de etanol. Este é considerado um excelente promotor da permeação uma vez que interage com os lípidos da pele proporcionando assim um aumento da sua penetração. (2) (37)

#### **5.2.1.4. Niossomas**

Os niossomas são formados através de surfactantes não iónicos numa dispersão aquosa. Estes possuem uma estrutura em bicamada onde a região polar está orientada para fora e a região não polar é formada dentro da bicamada onde o fármaco se encontra encapsulado. Os niossomas são uma boa opção de escolha, uma vez que devido às suas características, tais como a forma, fluidez e tamanho podem ser facilmente controlados através da alteração da composição e método de produção. (5) (43)

No entanto não existem só vantagens neste tipo de estruturas, estas podem sofrer fusão, agregação, levarem à libertação do fármaco e sofrerem hidrólise. O mecanismo de acção destas vesículas é idêntico aos lipossomas convencionais, no entanto, devido à presença dos surfactantes não iónicos, estes vão facilitar a permeação do fármaco através da pele uma vez que actuam como potenciadores de permeação. Os niossomas são utilizados para diversos fins terapêuticos, como por exemplo para anestesia local, psoríase, vitiligo, acne, inflamações cutâneas e alopecia. (5) (43)

Estas substâncias demonstram uma biodisponibilidade mais elevada do que as formas convencionais e permitem uma libertação controlada do fármaco. Estas também têm a capacidade de melhorar as propriedades do estrato córneo através da redução da perda transepidérmica de água. Os niossomas podem ser utilizados para proteger o medicamento de enzimas biológicas e de ácidos do organismo, permitindo assim aumentar a estabilidade do fármaco. (43)

### **5.2.2. Micro e nano emulsões**

#### **5.2.2.1. Micro-emulsões**

As micro-emulsões são sistemas constituídos por uma mistura líquida de óleos, água e surfactantes e um co-surfactante. Relativamente a este último constituinte, é importante a sua adição na formulação uma vez que este vai reduzir a tensão interfacial, permitindo assim a formação das micro-emulsões. Estes sistemas podem ser emulsões O/A, emulsões A/O ou sistemas combinados de emulsões O/A e A/O. A principal diferença entre estas emulsões e as convencionais é o tamanho das suas partículas, sendo que estas possuem dimensões inferiores a 100 nm. São

termodinamicamente estáveis e permitem a incorporação de uma ampla gama de fármacos. Este sistema é conhecido pela sua capacidade em aumentar a absorção dos fármacos ao nível da administração tópica. Os estudos existentes demonstram que as micro-emulsões protegem adequadamente o fármaco da degradação, permitem uma libertação prolongada e podem ser utilizadas durante um longo período de tempo. Outra vantagem deste tipo de emulsões é a sua capacidade de permitir a solubilização de fármacos fracamente solúveis em água, o que as torna bastante úteis em comparação com as emulsões convencionais. No entanto, este tipo de sistemas possui algumas limitações no seu uso, uma vez que necessitam de elevadas concentrações de surfactantes, o que pode resultar no desenvolvimento de irritação cutânea. Este problema ocorre devido à capacidade destas substâncias solubilizarem as membranas lipídicas da pele e levarem à desnaturação das proteínas. (45) (2) (46) (47)

#### **5.2.2.2. Nano-emulsões**

Relativamente às nano-emulsões, estas consistem em sistemas dispersos de dois líquidos imiscíveis, constituídos por um óleo, água e surfactantes. Podem ser nano-emulsões O/A, A/O e combinação de A/O com O/A. (37) (48) (49)

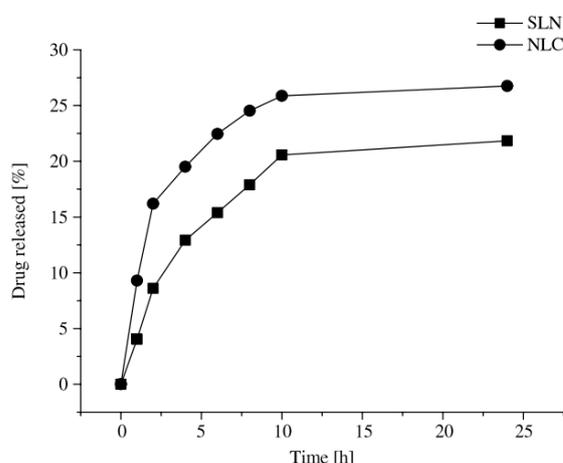
Estes sistemas são estáveis durante longos períodos de tempo devido ao pequeno tamanho das partículas (100 nm) e ao uso adequado de surfactantes. Estes últimos compostos vão actuar ao nível da estrutura intercelular lipídica e aumentar assim a permeação cutânea. A fase oleosa vai actuar como um agente oclusivo permitindo assim o aumento da hidratação cutânea. As nano-emulsões permitem incorporar tanto fármacos hidrofílicos como hidrofóbicos devido à sua capacidade de formar nano emulsões O/A ou A/O. Estes são sistemas não tóxicos e não irritantes e por este motivo podem ser utilizados tanto na pele como mucosas. No entanto, tal como qualquer sistema, também apresenta algumas desvantagens. Estes são sistemas que apresentam custos elevados na sua produção e ainda existem algumas dúvidas relativamente aos seus benefícios em relação aos sistemas convencionais. (37) (48) (49)

#### **5.2.3. Nanopartículas lipídicas**

A aplicação tópica de nanopartículas lipídicas consiste num novo sistema de incorporação de fármacos que pode ser utilizado para administração tópica e transdérmica. Estas nanopartículas são constituídas por lípidos fisiológicos e biodegradáveis que apresentam baixa toxicidade. O seu tamanho reduzido permite que haja um aumento da quantidade de fármaco que penetra na pele e, devido às

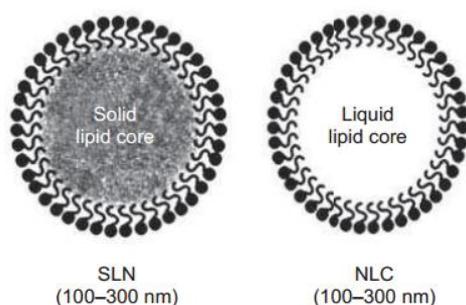
suas propriedades oclusivas, estas nanopartículas proporcionam um aumento da hidratação. Também são capazes de melhorar a estabilidade química de compostos sensíveis à luz, oxidação e hidrólise. (50)

Existem dois tipos de nanopartículas lipídicas, as nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) e os transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC). A principal diferença entre estas duas estruturas baseia-se na composição e no estado físico dos lípidos. No caso das nanopartículas lipídicas sólidas, estas são constituídas por lípidos sólidos, enquanto que os NLC são constituídos por um núcleo lipídico líquido. A inclusão de lípidos líquidos neste tipo de estruturas permite criar flexibilidade na incorporação e na libertação dos fármacos. Assim, é possível alterar a velocidade de libertação dos fármacos. (37) (51)



**Figura 16** – Comparação entre os perfis de libertação de nanopartículas lipídicas sólidas e de transportadores lipídicos nanoestruturados do clotrimazol (51)

Com este tipo de estruturas é possível obter-se uma maior encapsulação com fármacos lipofílicos do que hidrofílicos. A localização do fármaco, seja no núcleo das nanopartículas ou adsorvido à superfície das próprias nanopartículas lipídicas, vai depender da natureza do lípido, das propriedades do fármaco, da solubilidade do fármaco no lípido e o método de preparação. Estas partículas podem ser preparadas através de várias técnicas, no entanto, a mais utilizada é a homogeneização da alta pressão. Neste método, o lípido sólido é fundido e o fármaco é dissolvido ou disperso nesta matriz lipídica. Estas partículas costumam apresentar dimensões na ordem dos 100 a 300 nm. (37)



**Figura 17** – Exemplos de estruturas de nanopartículas lipídicas (37)

As nanopartículas lipídicas apresentam estabilidade física superior aos lipossomas e a outros sistemas dispersos uma vez que estas minimizam a partição do fármaco no meio aquoso e assim previnem a degradação do mesmo. Estas partículas apresentam diversas vantagens: (37) (51)

- Propriedades adesivas que levam a um aumento da adesão das partículas à pele, devido à sua grande área de superfície;
- Aumento da hidratação pela formação de uma película de oclusão;
- Libertação controlada de fármacos;
- Podem ser incorporados em formulações tópicas convencionais: loções, cremes, e géis;
- Consistência da formulação facilmente alterada pela proporção de nanopartículas lipídicas existentes na formulação;
- Desprovidos de problemas de sensibilização ou irritação da pele uma vez que as nanopartículas são compostas por lípidos compatíveis com a pele.

Existem diversos fármacos que podem ser incorporados neste tipo de nanopartículas, como por exemplo:

**Tabela 8** - Fármacos incorporados em nanopartículas lipídicas (50)

Acyclovir	Albumin	Amphotericin B	Clobetasol propionate
Calcitonin	Etomidate	Ascorbyl palmitate	Clotrimazole
Calixarenes	Etoposide	Azidothymidine palmitate	Clozapine
Camptothecin	Ferrulic acid	Betamethasone valerate	Cortisone
Cholesteryl butyrate	5-Fluorouracil	Bupivacaine	Cyclosporin A
Nitrendipine	Gadolinium (III) complexes	Insect repellents	Dexamethasone
Oxazepam	Gonadorelin	Insulin	Diazepam
Oxytetracycline	Hydrocortisone	Ketoconazole	Doxorubicin
Paclitaxel	Idarubicin	Magnetite	Prednisolone
Podophyllotoxin	Indometacin	Mifepristone	Retinoids
Prednicarbate	Thymopentin	Triptolide	Vitamin K

## 6. Conclusão

A maioria dos fármacos tópicos permeiam a pele de forma passiva, possuem baixo peso molecular e possuem características lipofílicas para conseguirem atravessar a barreira da pele, ao contrario dos fármacos muito hidrofílicos ou com peso molecular acima de 500 Da, cuja penetração é geralmente bastante baixa. Nas últimas décadas tem existido um esforço para o desenvolvimento de métodos que melhorem a administração tópica destes medicamentos. (5)

Existem diversos factores que podem ou não facilitar a administração de fármacos pela via tópica, tais como o conteúdo hidrolipídico, as condições e características fisiológicas da pele, as características físico-químicas da substância activa e dos excipientes utilizados, métodos de produção e perfis de libertação dos fármacos em questão. Deste modo, é necessário efectuar diversos estudos para que se consiga obter os resultados pretendidos. Idealmente deseja-se que tanto o veiculo como a substancia activa se assemelhe à composição da pele, ou seja, formulações com natureza lipídica e biodegradáveis, semelhantes aos lípidos fisiológicos, são as mais apropriadas e toleráveis para este tipo de administração. (8)

O desenvolvimento de qualquer fármaco ou forma farmacêutica é único e portanto é importante identificar e considerar todas as questões relacionadas com todo o processo de desenvolvimento. É importante que haja uma boa selecção do fármaco em questão e da própria formulação. (1)

Existem diversos medicamentos, formas farmacêuticas e sistemas terapêuticos no mercado que podem ser utilizados para administração cutânea. As recentes inovações nestas áreas têm como objectivo melhorar ou contornar desvantagens associadas às formulações convencionais.

## 7. Bibliografia

1. **BENSON, Heather A. E. e WATKINSON, Adam H.** *Transdermal and Topical Drug delivery, Principles and Practice*. s.l. : Jojn Wiley & Sons. Inc, 2012.
2. **KULKARNI, Vitthal S.** *Handbook of Non-invasive Drug delivery Systems*. USA : Elsevier Inc., 2010.
3. [Online] [Citação: 21 de Agosto de 2013.] <http://cosmotruth.wordpress.com/2013/07/08/skin-anatomy-101/>.
4. **KIREJEV, Vladimir e ERICSON, Marica B.** Topical Drug Delivery. [Online] 2013. [Citação: 9 de Setembro de 2013.] [http://www.physics.gu.se/english/research/Complex\\_Systems\\_Bioimaging/Biomedical\\_Photonics/projects/topical-drug-delivery/](http://www.physics.gu.se/english/research/Complex_Systems_Bioimaging/Biomedical_Photonics/projects/topical-drug-delivery/).
5. **MORROW, D. I. J., et al.** Innovative Strategies for Enhancing topical and Transdermal Drug Delivery. *The Open Drug Delivery Journal*. 2007, Vol. 1.
6. **MEHTA, Ratna.** Topical and Transdermal Drug Delivery: What a Pharmacist Needs to Know.
7. **STAHL, Jessica, WOHLERT, Mareike e KIETZMANN, Manfred.** The effect of formulation vehicles on the in vitro percutaneous permeation of ibuprofen. *BMC Pharmacology*. 2011.
8. **SINGLA, Vikas, et al.** Emulgel: A new platform for topical drug delivery. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. 2012, Vol. 3.
9. **MOODY, Mary Lynn.** Topical Medications in the Treatment of pain. *Pain medicine news*. 2010.
10. **MARTINS, Maria Rita F. M. e VEIGA, Francisco.** Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos:uma nova aplicação para as ciclodextrinas. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1, 2002, Vol. 38.
11. **MARGETTS, Lyn e SAWYER, Richard.** Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. *The Board of Management and Trustees of the British Journal of Anaesthesia*. 5, 2007, Vol. 7.
12. **SAWAMURA, Aline e FRANCO, Selma.** Sistemas Terapêuticos Transdérmicos. *Arq. Apadec*. 2004.
13. **PRAUSNITZ, Mark R. e LANGER, Robert.** Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol*. 2008.

14. *Topical formulations*. [Online] [Citação: 27 de Setembro de 2013.] <http://dermnetnz.org/treatments/topical-formulations.html>.
15. **UEDA, Clarence e et, all**. Topical and transdermal Drug products. *Pharmacopeial Forum*. 2009.
16. [Online] [Citação: 22 de Agosto de 2013.] <http://www.pharmainfo.net/reviews/topical-drug-delivery-systems-review>.
17. **Bhowmik, Debjit, et al**. Recent Advances In Novel Topical Drug Delivery System. 2012, Vol. 1.
18. Preparações tópicas. [Online] [Citação: 10 de Junho de 2013.] <http://www.manualmerck.net/?id=217&cn=1739&ss=>.
19. **MORGADO, R. M. Ramos, ALVES, António Correia e PRISTA, Luís V. Nogueira**. *Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica I*. s.l. : Fundação Calouste Gulbenkian, 1992.
20. **TANOJO, Hanafi, HUANG, Xinfan e MAIBACH, Howard I**. Foam for Enhanced Topical Delivery: An Overview. *Dermatol Sinica*. 2007.
21. **BRONAUGH, Robert L. e MAIBACH, Howard I**. *Topical Absorption of Dermatological Products*. s.l. : Marcel Dekker, Inc., 2002.
22. **BHANU, P Vijaya, SHANMUGAM, V e LAKSHMI, P K**. Development and Optimization of Novel Diclofenac emulgel for topic drug delivery. *Pharmacie Globale - International Journal of Comprehensive Pharmacy*. 2011, Vol. 2.
23. [Online] [Citação: 25 de Agosto de 2013.] <http://www.skintherapyletter.com/fp/2011/7.2/2.html>.
24. DrugBank - Paromomycin. [Online] [Citação: 14 de Outubro de 2013.] <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01421>.
25. DrugBank - Ibuprofen. [Online] [Citação: 14 de Outubro de 2013.] <http://www.drugbank.ca/drugs/DB01050>.
26. **YENER, Gülgün, DAL, Özlem e ÜNER, Melike**. Effect of Vehicles on Release of Meloxicam from Various Topical Formulations . *The Open Drug Delivery Journal*. 2009, Vol. 3.
27. DrugBank - Meloxicam. [Online] [Citação: 18 de Novembro de 2013.] <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00814>.

28. **GOMES, Sérgio Fernandes, NUNAN, Elzília de Aguiar e FERREIRA, Lucas Antônio.** Influence of the formulation type (o/w, w/o/w emulsions and ointment) on the topical delivery of paromomycin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2004, Vol. 40.
29. **SHARMA, Nikhil, et al.** A Review: Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System . *International Journal of Drug Development & Research*. 2011, Vol. 3.
30. **Güngör, Sevgi, ERDAL, M. Sedef e AKSU, Buket.** New Formulation Strategies in Topical Antifungal Therapy. *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*. 2013.
31. **INFARMED.** Prontuário Terapêutico 11. 2013.
32. **Ordem dos Farmacêuticos.** Ficha Técnica do CIM - Herpes Labial. *Revista Ordem dos Farmacêuticos*. Set/Out, 2012, Vol. 104.
33. **WINDLE, Mary L.** Topical Anesthesia. *Medscape Reference*. 2013.
34. **SCHWARTS, Robert A e AL-MUTAIRI, Nawaf.** Topical antibiotics in dermatology: An update. *The Gulf Journal of Dermatology and Venereology*. 2010, Vol. 17.
35. [Online] [Citação: 1 de Outubro de 2013.] <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2920s/26.4.html>.
36. **WILIAMS, Adrian.** *Transdermal and Topical Drug Delivery: From Theory to Clinical Practice*. UK : Pharmaceutical Press, 2003.
37. **THASSU, Deepak e PATHAK, Yashwant.** *Drug delivery nanoparticles formulation and characterization*. New York : Informa Healthcare USA, Inc., 2009. Vol. 191.
38. **SHAHA, Viral, et al.** Microsponge drug delivery: A review. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* . 2010, Vol. 1.
39. **PARIKH, B. N., et al.** Microsponge as novel topical drug delivery system. *Journal of Global Oharma Technology*. 2010.
40. **AMRUTIYA, Netal, BAJAJ, Amrita e MADAN, Madhu.** Development of Microsponges for topical delivery of Mupirocin. *American Association of Pharmaceutical Scientists*. 2009, Vol. 10.
41. **VALMIK, Swati Kale e al, et.** MICROSPONGE: COMPREHENSIVE REVIEW OF APPLICATION. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2013, Vol. 3.

42. **WEINER, N. e EGBARIA, K.** Liposomes as a topical drug delivery system. *Advanced drug delivery reviews*. 1990, Vol. 5.
43. **SEZER, Ali Demir.** *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems*. s.l.: InTech, 2012.
44. **PATEL, Meghana C, et al.** Liposomes: As A Topical Drug Delivery System. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND CHEMICAL SCIENCES*. 2012, Vol. 1.
45. **DANTAS, Tereza N. C., et al.** Development of a new propolis microemulsion system for topical applications. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2009.
46. **SHALVIRI, Alireza, et al.** Low-Surfactant Microemulsions for enhanced topical delivery of poorly soluble drugs. *J Pharm Pharmaceutic Sci*. 2011.
47. **EFFENDY, Isaak e MAIBACH, Howard I.** Surfactants and experimental irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1995, Vol. 33.
48. **DEVARAJAN, V. e RAVICHANDRAN, V.** Nanoemulsions: as modified drug delivery tool. *Pharmacie Globale - International Journal of Comprehensive pharmacy*. 2011, Vol. 2.
49. **LOVELYN, Charles e ATTAMA, Anthony.** Current State of Nanoemulsions ind Drug Delivery. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*. 2011, Vol. 2.
50. **DUBEY, A., PRABHU, P. e KAMATH, J. V.** Nano Structured lip carriers: A Novel Topical drug delivery system. *International Journal of PharmTech Research*. 2012, Vol. 4.
51. **THASSU, Deepak, DELEERS, Michel e PATHAK, Yashwant Vishnupant.** *Nanoparticulate Drug Delivery Systems*. New York : Informa Healthcare USA, 2007.

## **ANEXOS**

**Anexo 1** - Exemplos de nanossistemas de transporte de fármacos (43)

Nanocarrier	Size range	Preparation methods	Characteristics
Polymeric nanoparticles	10-1000 nm	-In situ polymerization -Emulsification- evaporation, -Emulsification- diffusion, -Emulsification- diffusion by solvent displacement.	Solid or hollow particles wich have entraped, binded or encapsulated drugs.
Solid lipid nanoparticles	50-1000 nm	-High-pressure homogenization.	Similar to polymeric nanoparticles but made of solid lipids.
Inorganic Nanoparticles	<50nm	-Sol-gel technique	Nanometric particles, made up of inorganic compounds such as silica, titania and alumina.
Liposomes	25 nm-100 µm	-Sonication -Extrusion, -Mozafari method	Vesicles composed of one or more concentric lipid bilayers, separated by water or aqueous buffer compartments.
Dendrimers	3–10 nm	-Polymerization	Macromolecular high branched structures.
Quantum dots	2-10nm	-Colloidal assembly, viral assembly, -Electrochemical assembly.	Made up of organic surfactants, precursors and solvents.
Lipid globules	1-100 nm	-Emulsification espontaneous systems.	Multicomponent fluid made of water, a hydrophobic liquid, and one or several surfactants resulting in a stable system.
Lipid microcylinders	<1 µm	-Self emulsification	Self organizing system in which surfactants crystallize into tightly packed bilayers that spontaneously form cylinders.

Ethosomes	<400 nm	-Cold method -Hot method	Non invasive delivery carriers that enable drugs to reach the deep skin layers and/or the systemic circulation.
Aquasomes	60-300 nm	-Self-assembling of hydroxyapatite by coprecipitation method	The particle core is composed of noncrystalline calcium phosphate or ceramic diamond, and it is covered by a polyhydroxyl oligomeric film.
Pharmacosomes	<200 nm	-Hand-shaking method -Ether-injection method	Pure drug vesicles formed by amphiphilic drugs.
Colloidosomes	200nm – 1.5 µm	-Self-assembly of colloidal particles at the interface of emulsion droplets	Hollow capsules with elastic shells.
Niosomes	10-1000 nm	-Self-assembly of nonionic Surfactant	Bilayered structures made of non-ionic surfactant vesicles.
Nanoemulsions	20-200nm	-High-pressure homogenization. -Microfluidization. -Phase Inversion temperature	Submicron emulsions o/w or w/o.