

MARTA ALEXANDRA LEITÃO TRINDADE

**NANOTECNOLOGIA APLICADA A SISTEMAS
TRANSDÉRMICOS**

Orientadora: Professora Doutora Catarina Rosado

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa
2017**

MARTA ALEXANDRA LEITÃO TRINDADE

NANOTECNOLOGIA APLICADA A SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 23/03/2018, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação n.º: 62/2018, de 09 de Fevereiro de 2018, com a seguinte composição:

Presidente: Prof.^a Doutor Ana Sofia Fernandes

Arguente: Prof. Doutor Pedro Lopes da Fonte

Orientador: Prof.^a Doutora Catarina Rosado

Vogal: Prof.^a Ana Mirco (Especialista ULHT)

Vogal: Prof.^a Maria Dulce Santos (Especialista ULHT)

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa
2017

Dedicatória

A ti, Mãe e a ti, Pai, dedico-vos esta dissertação, pois sem vocês este Sonho não seria possível.

Agradecimentos

O meu profundo agradecimento à Professora Doutora Catarina Rosado, não apenas pela disponibilidade e apoio, mas por incutir o interesse pela área de Tecnologia Farmacêutica, e em especial pela Nanotecnologia ao longo do meu percurso académico.

Obrigada Mãe, Pai, por me terem proporcionado a realização deste meu Sonho, por me darem asas, por todo o apoio e coragem que me deram ao longo destes anos, e sobretudo, por acreditarem em mim. Nunca esquecerei.

À minha família e amigos, por terem estado presentes durante este longo e importante percurso da minha vida, o meu obrigado.

A ti, avô, que fazes parte de mim hoje e sempre.

Resumo

A nanotecnologia veio revolucionar a área farmacêutica. Entre outras aplicações, esta área permite a veiculação de fármacos através de diferentes tipos de nanotransportadores, melhorando as suas propriedades e permitindo uma otimização da terapêutica farmacológica, com a diminuição dos efeitos adversos associados. Dado o seu impacto nas terapias convencionais, é claro o interesse e o potencial de aplicabilidade à terapia transdérmica.

O desenvolvimento de sistemas transdérmicos surgiu com o propósito de ultrapassar as limitações associadas às vias convencionais, administrando fármacos de forma controlada através da pele para alcançar um efeito sistémico, e por consequente, um efeito terapêutico ótimo, com efeitos adversos mínimos.

Contudo, apenas um número muito limitado de princípios ativos é considerado elegível a ser administrado pela via transdérmica. Isto deve-se ao facto de a pele constituir uma barreira formidável, limitando a administração de fármacos por esta via. Têm sido estudadas e implementadas várias abordagens que modulam a permeação percutânea, que incluem métodos químicos e métodos físicos, que têm por base a alteração transiente do estrato córneo, permitindo assim a permeação facilitada de fármacos. No entanto, recentemente têm sido encontrados resultados promissores nas formas baseadas em nanotransportadores, que podem tanto atuar como promotores da permeação, como transportarem o fármaco até camadas mais profundas da pele.

Este trabalho irá debruçar-se sobre as estratégias baseadas na nanotecnologia aplicadas à terapia transdérmica atualmente existentes, mencionando as suas potencialidades e limitações.

Palavras chave: nanotecnologia; sistemas transdérmicos; pele; permeação cutânea; veiculação de fármacos;

Abstract

Nanotechnology has revolutionized the pharmaceutical field. Among other applications, this area allows drug delivery through different types of nanocarriers, improving their properties and allowing an optimization of pharmacological therapy, with a decrease of associated adverse effects. Given its impact on conventional therapies, it is clear the interest and potential applicability to transdermal therapy.

The development of transdermal systems has emerged with the aim of overcoming limitations related to conventional routes, allowing controlled delivery of drugs through the skin, achieving the systemic circulation, and therefore having an optimal therapeutic effect with minimal related side effects.

However, only a very limited number of active molecules are considered eligible to be administered by the transdermal route. This is due to the fact that the skin constitutes a formidable barrier, limiting the administration of drugs by this route. In order to increase percutaneous permeation, several strategies have been studied and implemented, which include chemical methods and physical methods, which are based on the transient alteration of the stratum corneum, thus allowing facilitated drug permeation. However, promising results have recently been found in forms based on nanotransporters, which can either act as permeation promoters or transport the drug to deeper layers of the skin.

This work will focus on the nanotechnology-based strategies applied to transdermal therapy currently available, mentioning its potentialities and limitations.

Keywords: nanotechnology; transdermal systems; skin; skin permeation; drug carrying

Siglas e Abreviaturas

APL – Ácido Poli-lático
DMSO – Dimetil-sulfóxido
DCMS – Decil-metil-sulfóxido
EC – Estrato Córneo
EE – Estrato Espinhoso
EG – Estrato Granuloso
FDA – Food and Drug Administration
LP – Lipossoma Polimérico
MA – Microagulhas
NLS – Nanopartículas Lipídicas Sólidas
nm – Nanómetro
NMP – N-metil-2-pirrolidona
NP – Nanopartículas Poliméricas
NTC – Nanotubos de carbono
PAMAM - Poliaminoamida
PEG – Polietilenoglicol
PLA – Ácido Polilático
PQP – Promotores químicos percutâneos
PTEA – Perda transepidermica de água
TLN – Transportadores Lipídicos Nanoestruturados
UV – Radiação Ultravioleta

Índice

Resumo	iv
Abstract	v
Siglas e Abreviaturas	vi
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	xi
Introdução	12
I. Aspectos gerais da pele	14
1.1) Anatomia e Fisiologia Cutânea.....	14
1.1.1) Epiderme.....	14
1.1.2) Derme	16
1.1.3) Hipoderme.....	17
1.1.4) Anexos Cutâneos	17
1.2) Absorção Percutânea	20
1.2.1) Vias de absorção Percutânea.....	20
1.2.2) Fatores fisiológicos que influenciam a absorção percutânea	21
1.2.3) Fatores tecnológicos que influenciam a absorção percutânea.....	23
II. Sistemas Terapêuticos Transdérmicos	26
2.1) Tipos de Sistemas Transdérmicos.....	28
2.1.1) Sistema Reservatório	28
2.1.2) Sistema Matricial	29
2.1.3) Sistema Adesivo.....	29
2.1.4) Sistema Microrreservatório.....	30
2.2) Componentes dos Sistemas Transdérmicos.....	30
2.3) Sistemas Transdérmicos Atualmente no Mercado.....	32
2.4) Estratégias de modulação da permeação.....	33
2.4.1) Promotores Químicos.....	34
2.4.1.1) Álcoois.....	35
2.4.1.2) Polióis.....	36
2.4.1.3) Azona e derivados	36
2.4.1.4) Pirrolidonas	36
2.4.1.5) Sulfóxidos e similares	36
2.4.1.6) Ácidos Gordos e ésteres	37
2.4.1.7) Surfactantes	37
2.4.1.8) Terpenos e terpenóides	38
2.4.1.9) Ciclodextrinas.....	38

2.4.1.10) Água	38
2.4.2) Promotores Físicos	39
2.4.2.1) Injeções por jato sem agulhas	39
2.4.2.2) Ablação térmica.....	39
2.4.2.3) Iontoforese	40
2.4.2.4) Electroporação	41
2.4.2.5) Sonoforeses	41
2.4.3) Outras estratégias	42
2.4.3.1) Sistemas supersaturados	42
2.4.3.2) Pro-fármacos.....	42
2.4.3.3) Misturas Eutéticas	42
III. Nanotecnologia aplicada à terapia transdérmica.....	43
3.1) Introdução à nanotecnologia	43
3.2) Microagulhas	44
3.3) Sistemas de veiculação nanoestruturados	47
3.3.1) Microemulsões	47
3.3.2) Nanoemulsões	47
3.3.3) Sistemas Vesiculares	48
3.3.3.1) Lipossomas	48
3.3.3.2) Transferossomas.....	50
3.3.3.3) Etossomas.....	51
3.3.3.4) Niossomas.....	52
3.3.4) Nanopartículas lipídicas	53
3.3.4.1) Nanopartículas lipídicas sólidas.....	54
3.3.4.2) Transportadores lipídicos nanoestruturados	56
3.3.5) Nanopartículas poliméricas	57
3.3.6) Dendrímeros	58
3.3.7) Nanotubos de carbono	59
Conclusão	61
Referências Bibliográficas	63

Índice de Figuras

Figura 1 – Representação estrutural da pele	14
Figura 2 – Anexos cutâneos	18
Figura 3 – Processo de permeação percutânea de um fármaco da pele através das vias: a) transapêndice, b) intracelular e c) intercelular.....	21
Figura 4 – Sistema Reservatório	28
Figura 5 – Sistema Matricial	29
Figura 6 – Sistema Adesivo.....	29
Figura 7 – Sistema microreservatório	30
Figura 8 – Interação entre os PQP e a bicamada lipídica: a) locais de ação dos PQP na bicamada lipídica; b) mecanismos de ação dos PQP na bicamada lipídica; em que o local “A” representa a interação com as “cabeças” polares dos lípidos; o local “B” representa a interação com o domínio hidrofílico da bicamada lipídica e o local “C” representa a interação com as cadeias longas lipídica.....	34
Figura 9 – Sistema transdérmico mediado por iontoforese.....	41
Figura 10 – Libertação transdérmica utilizando várias abordagens de administração através dos vários tipos microagulhas (MA). a) perfuração do EC com MA sólidas, remoção destas e colocação de um patch medicamentoso; b) aplicação de MA revestidas com fármaco, em que depois de removidas, o revestimento permanece nos microporos e é rapidamente dissolvido; c) MA dissolvíveis para libertação rápida ou prolongada do fármaco nelas incorporado; d) MA ocas que depois de perfurarem a pele, permitem a infusão ou difusão de líquido contendo fármaco	46
Figura 11 –Diferentes tipos de sistemas de vesículas lipídicas	48
Figura 12 – Lipossoma “Peguilado”.....	49
Figura 13 – Lipossoma Polimérico conjugado com TAT.....	50
Figura 14 – Mecanismo de ação da libertação transdérmica de fármacos através de sistema etossomais.....	49
Figura 15 – Tipos de formulações de Nanopartículas Lipídicas Sólidas.....	55
Figura 16 –Três tipos de Transportadores Lipídicos Nanoestruturados.....	56

Figura 17 – Veiculação de um fármaco através de dendrímeros.....**59**

Figura 18 – Membrana composta por nanotubos de carbono, com os grupos funcionais adsorvidos à sua superfície**60**

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Sistemas transdérmicos atualmente comercializados em Portugal **31**

Tabela 2 – Propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de fármacos transdérmicos
comercializados globalmente.....**32**

Introdução

A Nanotecnologia é considerada um fenómeno global, sendo um dos principais fatores que contribuiu para o desenvolvimento da tecnologia do século XXI. É uma área científica amplamente diversificada, cujo desenvolvimento tem sido notoriamente exponencial. Atualmente é aplicada em âmbitos distintos: em engenharia electrónica, em que, por exemplo, as capacidades dos dispositivos eletrónicos são amplamente expandidas com a diminuição do seu tamanho, produção de chips com tamanhos reduzidos e maior memória; em engenharia ambiente, no combate à poluição e aperfeiçoamento de métodos industriais antipoluentes; na produção de produtos consumíveis tais como o revestimento de materiais com matéria antifogo; e na medicina, onde são exploradas formas de aperfeiçoamento de propriedades físicas, químicas e biológicas de materiais a uma escala nanométrica. Esta área apresenta um importante e potencial impacto na prevenção, no diagnóstico precoce assim como no tratamento de doenças.^{1,2}

Atualmente existe uma importante necessidade de desenvolver novas estratégias de aplicação da terapêutica de classes de fármacos, cuja administração não é eficaz pelas vias convencionais, necessidade esta à qual a nanotecnologia assim como a via transdérmica são a resposta.¹

O conceito de aplicação de substâncias medicinais sobre a pele sob forma líquida ou semissólida visando o tratamento de doenças é aplicado desde os primórdios da humanidade. Porém, a visão da pele como uma forma de entrada de medicamentos para a circulação sistémica ganhou relevância há apenas meio século, tendo-se tornado desde então uma via importante da administração tópica, local e transdérmica de fármacos. A presente dissertação foca-se na aplicação de sistemas de administração transdérmica, que se entende por uma forma farmacêutica que tem por objetivo veicular um fármaco através da pele, por forma a alcançar a corrente sanguínea. A pele, para além de ser o maior órgão do corpo humano, é a interface que delimita o nosso organismo do meio ambiente externo, sendo por isso a sua função principal a regulação da entrada e saída de substâncias, constituindo uma barreira protetora.³⁻⁵

Os efeitos sistémicos resultam da administração transdérmica ou absorção percutânea de uma quantidade suficiente de fármaco, através da pele para a vasculatura por forma a proporcionar concentrações sistémicas dentro de intervalos terapêuticos. As vantagens da via transdérmica incluem a disponibilização de formas de administração indolores, não invasivas, que permitam evitar infeções e problemas de aceitação relacionados com a via intravenosa, e cumprimento das posologias de forma adequada, provisão de níveis de fármaco estáveis, possibilitar a libertação controlada ao longo do

tempo, reduzir os efeitos secundários associados a picos e decaimentos das concentrações plasmáticas, evitar o efeito do metabolismo de primeira passagem hepático, entre outras variáveis relacionadas com o trato gastrointestinal, como também fornecer uma via alternativa a doentes inconscientes ou nauseados.^{5,6}

Embora se apresente como um local ideal para a administração sistémica de fármacos, a pele é de facto uma barreira natural formidável que consequentemente limita a permeação da maioria dos compostos farmacológicos, através da sua camada superficial. Fator este que torna a absorção percutânea num desafio a ser superado no que toca a fármacos que não permeiam a pele por si mesmos. Para tal, é necessário desenvolver e aplicar estratégias que garantam a entrada de fármacos por via transdérmica, para a obtenção de um efeito terapêutico de máxima eficácia e de uma forma segura.⁷

A Nanotecnologia permite a criação de estruturas capazes de veicular agentes farmacologicamente ativos, alterar as suas propriedades físicas e químicas, ultrapassar a barreira cutânea, transportar eficazmente até ao local onde o efeito farmacológico é pretendido, controlar a sua libertação, e proteger a degradação precoce do fármaco. Todos estes fatores levam a um aumento drástico tanto da sua eficácia terapêutica, como na minimalização dos efeitos secundários farmacológicos.^{1,8}

Porém, ainda existe um longo caminho a percorrer no que toca às tecnologias emergentes, e muitos obstáculos a ultrapassar relativamente ao futuro promissor que, tanto a Nanotecnologia, assim como a terapia transdérmica nos têm a oferecer.

I. Aspetos gerais da pele

A pele é um órgão complexo e vital, o maior do corpo humano, que cobre toda a sua superfície. A sua localização como interface entre o meio interno e externo do organismo humano é determinante do ponto de vista da preservação e sobrevivência do mesmo. Estabelece assim uma barreira dinâmica e altamente eficiente, prevenindo a invasão de agentes patogénicos, agressões químicas e físicas, a perda desregulada de água e eletrólitos, tendo também um papel crucial na termorregulação.^{9,10,11}

Outras funções que salientam a importância funcional da pele no organismo humano enquanto regulador da homeostase corporal são a produção e a resposta à libertação de hormonas, neuropéptidos, neurotransmissores e biorreguladores. Sublinha-se também a sua capacidade de produção de vitamina D.^{9,12}

1.1) Anatomia e Fisiologia Cutânea

A pele é um órgão estratificado que se diferencia em três camadas distintas: a epiderme (compreendendo a epiderme viável e o estrato córneo), a derme e a hipoderme ou tecido subcutâneo (da camada mais externa à mais interna).¹³

Fazem também parte da sua composição anatómica as estruturas anexas (glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas, folículos pilosos, entre outros).^{14,15}

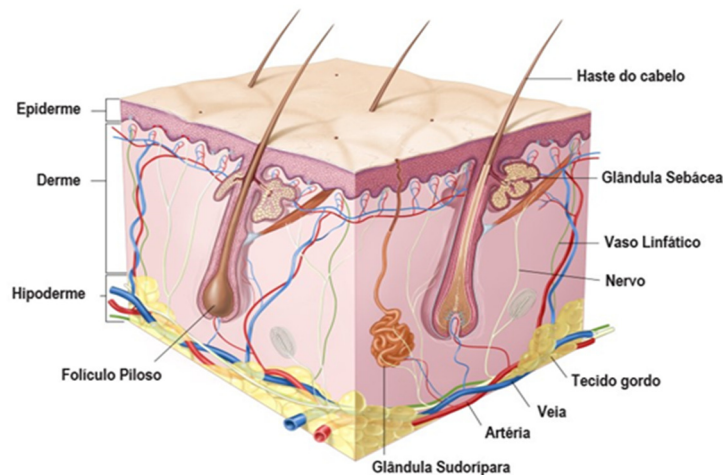


Figura 1: Estrutura da pele.¹⁶

1.1.1) Epiderme

A epiderme é uma camada heterogénea que consiste num epitélio estratificado escamoso queratinizado, e é continuamente renovada em ciclos de 40 a 56 dias. É organizada estruturalmente em quatro estratos celulares, histologicamente distintos entre si,

relativamente às fases de maturação dos queratinócitos: o estrato basal ou germinativo, espinhoso, granuloso e o estrato córneo (EC) (referenciados desde o mais profundo até ao mais superficial).^{17-20,}

As células predominantes na epiderme são os queratinócitos. São células altamente especializadas e cruciais para a proteção do organismo do meio ambiente circundante, bem como responsáveis pela síntese de precursores proteicos e pela formação de duas estruturas distintas: o envelope cornificado e os filamentos intermediários de queratina.²¹

Ainda de notar, a presença na epiderme de outras células em menor proporção, mas não menos importantes:

- Os melanócitos, células responsáveis pela síntese de melanina, um pigmento que, para além da proteção contra a radiação UV, possui propriedades antioxidantes e anti radicais-livres;^{22,23}
- As células de Langerhans, células dendríticas provenientes da medula óssea, que desempenham parte ativa na imunidade cutânea a nível das mucosas córnea, bucal, gengival e genital;²⁴
- As células de Merkel, células sensoriais, responsáveis pela transdução de estímulos mecânicos comunicando com os nervos sensoriais aferentes.²⁵

As células epidérmicas surgem no estrato basal ou germinativo, localizado ao nível mais profundo da epiderme. Neste estrato estão presentes dois tipos de células queratinizadas: as primeiras atuam como células estaminais, tendo capacidade de se dividir e produzir novas células, e as segundas servem como ponto de ancoragem entre a base da epiderme e a membrana basal, através de hemidesmossomas.²⁶

Durante este processo germinativo, à medida que se originam novos queratinócitos no estrato basal, estes são empurrados para a porção mais externa da epiderme, numa migração ao longo da qual sofrem diferentes estágios de maturação e diferenciação estrutural e funcional, caracterizando, por sua vez, a respetiva camada onde se localizam.^{27,28}

Parte das células provenientes do estrato basal entram no estrato espinhoso através de processos mitóticos assimétricos, onde saem do ciclo celular, aumentam de tamanho, e estabelecem ligações intercelulares robustas, denominadas de desmossomas.²⁹

O estrato espinhoso (EE) apresenta algumas camadas de células com presença de corpos lamelares a nível citoplasmático, e é o local da epiderme onde se inicia o processo de diferenciação dos queratinócitos. Na porção mais externa do EE, os queratinócitos adquirem uma morfologia mais achatada e os corpos lamelares encontram-se em migração

em direção à periferia celular, ocorrendo a sua extrusão para o compartimento intercelular no estrato granuloso (EG).^{30,31}

Conforme o nome indica, o estrato granuloso tem na sua composição extracelular dois tipos de grânulos: os grânulos de querato-hialina, ricos nas proteínas filagrina e loricrina, e os corpos lamelares de conteúdo lipídico, ricos em ceramidas, responsáveis pela função barreira do EC. A nível celular, o EG apresenta alterações como o desaparecimento do citoplasma, do núcleo e dos organelos celulares; os corpos lamelares fundem-se com a membrana celular e libertam o seu conteúdo lipídico, e posteriormente ocorrem modificações estruturais na membrana celular, resultando num envelope celular que consiste numa rede de proteica e lipídica.^{32,33}

O EG trata-se, então, de uma zona de transição altamente especializada, onde os queratinócitos são sequencialmente modificados e convertidos em corneócitos, que vão compor o estrato adjacente.^{32,33}

O EC (EC), o mais superficial, apresenta uma espessura variável consoante a região corporal, sendo normalmente composto por 12 a 16 camadas de corneócitos; nas pálpebras, onde é mais fino, pode apresentar apenas 9 camadas, enquanto que na região dorsal tem cerca de 25 camadas, e podendo ir até 50 na zona palmoplantar.³³

Esta é a região da epiderme onde se dá o término da maturação celular. É composta por corneócitos, células anucleadas e sem organelos, que se encontram interligados por desmossomas especializados, corneodesmossomas, que em conjunto com a matriz lipídica, rica em ceramidas, mantêm a integridade do EC.³⁴ É referenciado que o EC possui uma estrutura que pode ser comparada a uma parede de tijolos, em que os corneócitos se encontram circundados por um cimento resistente, a matriz lipídica, conferindo assim uma permeabilidade altamente seletiva ao EC.^{28,35}

O processo de renovação da epiderme termina com a descamação contínua das camadas mais externas, dando lugar a novas células provenientes das camadas subjacentes.³⁶

Pode considerar-se que a epiderme se subdivide em duas porções, relativamente à viabilidade das suas células constituintes: a epiderme viável, que possui queratinócitos viáveis do ponto de vista celular, e o EC, composto pelos corneócitos.³³

1.1.2) Derme

A nível mais interno encontra-se a derme, cuja função primária é o suporte e nutrição da epiderme. Consiste num tecido conjuntivo que é innervado e altamente vascularizado, predominantemente composto a nível celular por fibroblastos, responsáveis

pela síntese de colagénio e da restante matriz proteica, que em conjunto conferem resistência, elasticidade e flexibilidade à pele.^{37,38}

Na sua componente sensorial, a derme papilar possui terminações nervosas, sensíveis a estímulos externos, como temperatura, toque, dor e pressão.³⁹ A espessura da derme é variável consoante a região anatómica, variando entre 2 e 3 milímetros de espessura.^{40,41}

Esta camada da pele divide-se em duas regiões distintas: a mais superficial é denominada de derme papilar, e a mais interna derme reticular. A derme papilar é uma camada fina, constituída por tecido conjuntivo laxo e está subjacente à camada basal da epiderme.⁴² Consiste em papilas que se encontram projetadas na epiderme, que possuem uma complexa rede de vasos capilares.⁴³ Estas projeções aumentam a área de contacto com a epiderme, permitindo maior eficiência do transporte molecular e celular, e atuando também como regulador das trocas de calor com o meio externo, sendo parte essencial do mecanismo de regulação da temperatura corporal.^{44,45}

A derme reticular encontra-se abaixo da derme papilar, é mais espessa e tem na sua composição vasos sanguíneos, mas em menor densidade. É composta maioritariamente por tecido conjuntivo e reduzida população celular, cuja matriz extracelular é mais densa devido, sobretudo, à coesão dos feixes de colagénio.^{42,46}

Além de todas as estruturas acima mencionadas, evidencia-se também a presença de vasos linfáticos, responsáveis pela regulação da pressão intersticial, pela mobilização de mecanismos de defesa e eliminação de metabolitos. Estes encontram-se também de uma forma mais densa na região papilar, existindo em menor proporção na região reticular.⁴⁰

1.1.3) Hipoderme

A hipoderme, subjacente à derme, atua como uma camada isoladora térmica, absorve os choques mecânicos e é responsável pelo armazenamento energético. É composta maioritariamente por adipócitos, dispostos em lóbulos separados por septos de tecido conjuntivo, que contém elementos celulares (fibroblastos, mastócitos e células dendríticas) e onde penetram vasos sanguíneos e linfáticos de grandes dimensões.^{11,47}

1.1.4) Anexos Cutâneos

Os anexos ou apêndices cutâneos são estruturas epiteliais que estão inseridas na derme: as glândulas sudoríparas (écrinas e apócrinas), os folículos pilosos e as glândulas sebáceas a estes associados, como se pode observar na figura 2.⁴⁸

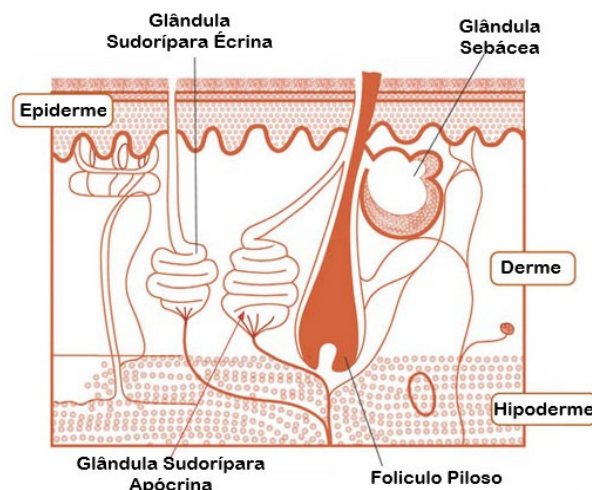


Figura 2: Representação esquemática dos anexos cutâneos ⁴⁹

As glândulas sudoríparas são responsáveis principalmente pela produção do suor, que desempenha um papel essencial na regulação da temperatura corporal através da dissipação da energia térmica à superfície da pele dada pela evaporação da água que é o seu componente maioritário. ⁴⁸

As glândulas sudoríparas, relativamente às suas características e tipos de secreções, podem ser divididas em dois tipos: écrinas e apócrinas. ^{40,41}

As glândulas sudoríparas écrinas desempenham um papel vital no processo de termorregulação. São numerosas, localizam-se em toda a superfície cutânea, exceto nas mucosas, e apresentam-se em maior densidade nas palmas das mãos, plantas dos pés, axilas e testa. ^{11,48,50}

A sua estrutura secretória localiza-se a nível da porção interna da derme e da junção dermo-hipodérmica, em forma de um novelo de túbulos. Em redor destes novelos encontram-se os dendrócitos de origem dérmica bem como fibras nervosas colinérgicas não mielinizadas, e são compostos, histologicamente, por 1 a 2 camadas de células especializadas, secretoras e contrácteis, responsáveis pela secreção e excreção de uma solução isotónica, que é evacuada em direcção ao lúmen glandular através dos canículos intercelulares existentes ao longo dos túbulos. A porção excretória da glândula écrina é o ducto, que atravessa a derme verticalmente, penetra na epiderme onde, então, forma um orifício, o poro. Ao longo deste ducto é reabsorvida parte do sódio constituinte da solução isotónica secretada, originando uma solução hipotónica, à qual atribuímos o nome de suor. O suor é, então, posteriormente excretado para a superfície cutânea, onde promove o arrefecimento da pele. ^{11,50}

Por seu lado, as glândulas apócrinas estão principalmente envolvidas na produção de substâncias responsáveis pelo odor, estando restritas a áreas como as axilas e ao períneo. Ao contrário das écrinas, as apócrinas não se encontram ligadas diretamente à

superfície cutânea, estando associados à estrutura do folículo piloso, são sujeitas a regulação hormonal, só se tornando ativas após a puberdade, e são compostas apenas por células exclusivamente secretoras.⁵⁰

A estrutura pilossebácea é composta por uma glândula sebácea que se encontra anexada ao folículo piloso. Os folículos pilosos, responsáveis pela formação dos pelos, encontram-se amplamente distribuídos pelo corpo humano, exceto em algumas localizações como palmas das mãos, plantas dos pés, glândula peniana e clítoris, porção lateral dos dedos, entre outras.^{50,51}

Do ponto de vista histológico os folículos pilosos, são invaginações tubulares epidérmicas que se estendem à camada dérmica, e são compostos por duas porções: o bulbo piloso que compõe a base do folículo na derme, e a haste capilar, que se estende da derme até à epiderme. O bulbo piloso é a porção expandida do folículo invaginado, no qual se projeta um núcleo de tecido conjuntivo vascularizado, a papila dérmica. Dentro do bulbo existe a matriz pilosa, que rodeia a papila dérmica. É uma zona de alta atividade mitótica, composta por queratinócitos imaturos e é uma zona equiparável à camada basal da epiderme. Para além destas células, a matriz possui também melanócitos que são responsáveis pela coloração dos pelos. A haste capilar é uma estrutura filamentosa queratinizada, composta por três zonas concêntricas de células queratinizadas (da mais externa para a mais interna): a cutícula, o córtex e a medula, estando esta última ausente nos pelos finos. Encontra-se circundada por uma bainha reticular externa, resultante da invaginação epidérmica, e por uma bainha reticular interna, originada pelo bulbo piloso. É nesta bainha interna que ocorre a queratinização do pelo, pela maturação dos queratinócitos e formação da queratina dura.^{50,51}

A estrutura folicular do pelo é rodeada por tecido conjuntivo ao qual está associado o músculo eretor piloso e outro anexo cutâneo, a glândula sebácea. Esta glândula possui um ducto excretor que desemboca no lúmen do folículo piloso na maioria das regiões anatómicas, mas também existe de forma independente nas regiões dos lábios, cantos da boca, a nível genital nos pequenos lábios e glândula peniana, bem como nos mamilos, desembocando aí diretamente na superfície cutânea. A porção secretória da glândula sebácea assenta na derme, onde é produzido o sebo, rico em substâncias de origem lipídica, como ácidos gordos livres, triglicéridos, colesterol, esqualeno, entre outros. Quando o sebo é excretado, quer para o folículo piloso, quer diretamente para a superfície cutânea, atua como agente emoliente da pele, antimicrobiano, fotoprotetor, e alguns dos lípidos que o compõem foram identificados como pró e anti-inflamatórios.⁵⁰⁻⁵²

1.2) Absorção Percutânea

A pele é um órgão multifuncional, que atua principalmente como barreira protetora e reguladora da perda de substâncias importantes do ponto de vista fisiológico, e da entrada de substâncias exógenas, potencialmente tóxicas ao organismo. A função de impermeabilidade cutânea é determinada pelo EC, que para além da sua estrutura coesa, também apresenta um meio extracelular bastante hidrofóbico, rico em lípidos e com uma composição hídrica diminuta.⁵³⁻⁵⁵

Apesar da natureza impermeável da pele, numa perspetiva terapêutica, têm sido extensivamente investigadas abordagens para ultrapassar a função barreira da pele, e permitir um efeito farmacológico quer a nível local, quer a nível sistémico.⁵³⁻⁵⁵

O termo “absorção percutânea” é referenciado como o processo de passagem de um fármaco ou substância através das várias estruturas cutâneas. É de referenciar que também são encontrados, na literatura, outros termos de significado similar, entre os quais permeação e penetração cutâneas.^{56,57}

As formulações administradas por via cutânea visam proporcionar um efeito tópico, superficial ou nos tecidos mais profundos, podendo chegar até a nível muscular, ou sistémico, onde é alcançada a circulação sanguínea e ocorre distribuição pelo organismo.⁵⁸ O estudo da absorção percutânea ou penetração de fármacos através da pele visa verificar a aplicabilidade destas substâncias para administração tópica ou transdérmica, bem como comparar diferentes formulações, ou a posterior avaliação da sua bioequivalência.⁵⁹

1.2.1) Vias de absorção Percutânea

Como foi descrito anteriormente, é no EC que se encontra a principal barreira à permeação transcutânea. Quando aplicados na pele, os agentes permeantes podem ter três potenciais vias para atravessar esta camada da epiderme: as vias intercelular, intracelular, e a via transapêndice (Figura 3).⁶⁰ A via intracelular (Figura 3 b) é aquela em que o permeante passa diretamente através das células epidérmicas, atravessando primeiro os corneócitos do EC e depois os queratinócitos da epiderme viável, entrando no seu citoplasma. Embora seja a via mais curta e, aparentemente, a mais direta para as moléculas, a via intracelular oferece uma resistência significativa à permeação destas, dado que é necessário ultrapassar tanto as estruturas lipofílicas, como as estruturas hidrofílicas do EC. A via mais acessível para a permeação de fármacos é, assim, a via intercelular (Figura 3 c).⁶¹ Nesta, as substâncias permeiam essencialmente através da matriz lipídica do EC, passando entre os corneócitos. Por último, a via transapêndice (Figura 3 a) permite a permeação das moléculas através das glândulas sudoríparas bem como dos folículos pilosos.⁶²⁻⁶⁴ Esta via tem menor relevância que as anteriores dada a diminuta área de superfície dos anexos,

quando comparada com a área total de pele. Por outro lado, o fluxo das moléculas faz-se contra a corrente de material excretado (sebo ou suor). No entanto, é uma via que acaba por ser significativa no caso de moléculas que são muito “lentas” a atravessar o EC. Tanto para a via intercelular como para a via intracelular, os fármacos devem difundir através da matriz lipídica intercelular, constituída maioritariamente por ceramidas, e que é considerada o maior determinante da absorção percutânea.⁶⁵

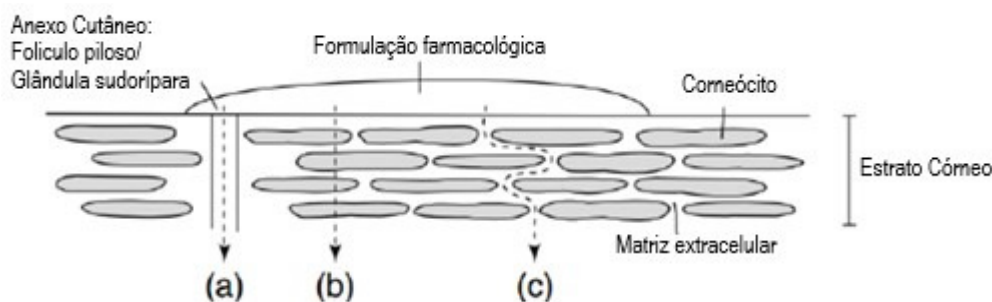


Figura 3: Permeação percutânea de um fármaco através das vias a) transapêndice, b) intracelular e c) intercelular.⁶⁶

1.2.2) Fatores fisiológicos que influenciam a absorção percutânea

Existem vários fatores fisiológicos que afetam a barreira cutânea bem como a permeabilidade da pele a substâncias exógenas. São estes o conteúdo lipídico e hídrico do EC, a idade, a região anatómica, o metabolismo cutâneo, o estado cutâneo, e a possibilidade de ocorrência de irritação ou sensibilização.^{7,58,66,67}

A pele atua como uma barreira excepcional à entrada de substâncias, bem como no controlo da homeostase, limitando a perda excessiva de água do organismo. Esta função barreira é determinada pelo EC e está relacionada com o conteúdo lipídico deste estrato- 45 a 50% de ceramidas, 25% de colesterol, e 10 a 15% de ácidos gordos livres. Estes compostos encontram-se estruturados em bicamadas lipídicas, altamente organizadas, formando um meio muito impermeável a compostos hidrofílicos.^{68,69}

No entanto, na absorção percutânea, não só é necessário ter em conta o conteúdo lipídico do EC mas também o seu conteúdo hídrico, já que uma das funções da água presente no EC, é a regulação do transporte através deste.⁷⁰ Vários estudos revelam que, aumentando a hidratação da superfície da pele com agentes humectantes, pode ser promovida a permeação das moléculas através do EC, sobretudo das que são hidrofílicas.⁷¹

Com o envelhecimento do organismo e da própria pele, surgem alterações estruturais e funcionais da barreira cutânea. Através da avaliação da perda transepidérmica de água (PTEA), que se encontra diminuída na pele idosa, denota-se uma diminuição da

permeabilidade cutânea, o que pode influenciar a absorção cutânea de alguns fármacos. As alterações estruturais da pele idosa são múltiplas. O EC não sofre alterações significativas na sua espessura, mas o seu conteúdo lipídico é alterado, havendo um decréscimo significativo tanto das ceramidas, como do colesterol e ácidos gordos. Observa-se diminuição da espessura da epiderme, diminuição da adesão entre os corneócitos, a interface dermoepidérmica torna-se mais achatada e há uma diminuição de melanócitos e de células de Langerhans. Os tecidos dérmicos ficam empobrecidos, e tornam-se relativamente acelulares e avasculares, ocorrendo também alterações na sua matriz proteica, tanto a nível do colagénio, como da elastina e dos glucosaminoglicanos. A hipoderme diminui em espessura em algumas áreas anatómicas, como a face, mãos e pés, e aumenta noutras, particularmente na região abdominal e ancas.^{71,72}

Por outro lado, na pele do neonato, é observada uma permeabilidade aumentada, que ocorre pelo facto da pele demorar cerca de 3 a 5 meses, após o nascimento, a maturar e adquirir uma espessura e função barreira aproximada à de um adulto.^{73,74}

A extensão da absorção percutânea de um fármaco está muito relacionada com a região anatómica onde é administrado. Como já foi apontado anteriormente, a espessura da pele varia, sendo mais espessa na zona palmo-plantar, e mais fina nas pálpebras. A região genital, à qual é atribuída a maior permeabilidade, são seguidas, por ordem decrescente de permeabilidade, a zona da cabeça e pescoço, a região do tronco (peito, abdómen e costas), a zona dos braços e por último, a das pernas. É de referir que, na administração transdérmica de fármacos, é frequentemente recomendada a aplicação na região do tronco ou dos braços, por razões essencialmente práticas, embora em determinados casos sejam recomendadas outras regiões do corpo.⁷⁴

A pele é um órgão metabolicamente ativo, embora esta atividade seja consideravelmente menor do que a observada noutras vias de administração, sobretudo a oral. Assim, a passagem de um fármaco por esta via irá expô-lo a uma variedade de enzimas aqui localizadas. Já foram identificadas as enzimas envolvidas nas reações de metabolização de fase 1 (oxidação, redução e hidrólise) e de fase 2 (metilação e glucuronidação), tanto a nível da epiderme, como do EC e apêndices cutâneos. Estas enzimas contribuem para um efeito de primeira passagem no metabolismo cutâneo, ou biotransformação, o que pode diminuir a biodisponibilidade do fármaco aplicado na superfície da pele. No entanto, o metabolismo cutâneo é muito menor comparativamente ao que ocorre no fígado, equivalendo a apenas cerca de 10% da atividade metabólica hepática. Os fármacos podem ainda estar sujeitos ao metabolismo dos microrganismos presentes na superfície cutânea. Torna-se, assim, evidente que a biotransformação na pele é um passo crítico na manifestação de toxicidade cutânea a determinadas substâncias.^{75,76}

Existem várias patologias cutâneas que estão frequentemente associadas a uma desordem e disrupção da barreira cutânea, pela perda da integridade do EC e, consequentemente, um aumento na PTEA. É o caso de doenças como a psoríase, ictioses, acne, eczemas, dermatites de contacto e dermatite atópica. Estas disfunções na barreira cutânea estarão, necessariamente, associadas a uma promoção da absorção percutânea dos fármacos administrados topicamente.^{7,77}

Também são observadas alterações na barreira cutânea quando a pele apresenta irritação assim como sensibilização aos fármacos ou excipientes usados em terapia tópica e transdérmica. A irritação é descrita como a resposta fisiológica da pele a variáveis estímulos externos que induzem inflamação cutânea e danificação dos queratinócitos, como é o caso da dermatite de contacto irritativa. Em contraste à irritação, a sensibilização cutânea envolve o sistema imunitário adaptativo, em que há uma resposta tardia à modificação química das proteínas cutâneas, resultando numa dermatite de contacto alérgica. Estas duas respostas cutâneas influenciam o estado da barreira cutânea, podendo mesmo inviabilizar a administração de fármacos a nível tópico.^{78,79} Nestes casos existe uma disrupção e desorganização dos componentes do EC, resultando num potencial aumento da permeabilidade cutânea a agentes exógenos.⁸⁰

1.2.3) Fatores tecnológicos que influenciam a absorção percutânea

Como seria de esperar, em adição aos fatores da barreira cutânea, a velocidade e a quantidade de fármaco que passam através da pele, estão altamente dependentes da natureza física e química das moléculas farmacologicamente ativas permeantes. Como já referido, o EC é uma barreira lipofílica, contendo uma matriz lipídica a nível intercelular, formando um meio pelo qual o fármaco tem que difundir para alcançar a infraestrutura vascular subjacente e, por fim, aceder à circulação sistémica. As moléculas com propriedades lipofílicas possuem maior afinidade com este meio, difundindo, assim, com alguma facilidade. No entanto, posteriormente é necessária a sua difusão pelas camadas com carácter marcadamente aquoso, como a epiderme viável e a derme. Desta forma, é desejável, pelos motivos supracitados, que um fármaco destinado a aplicação transcutânea possua propriedades de solubilidade tanto em meios lipofílicos como em meios hidrofílicos. Caso as moléculas do fármaco sejam demasiado hidrofílicas, estas terão dificuldade em penetrar no EC, e caso sejam muito lipofílicas, a sua afinidade com o EC irá ser tão elevada que estas irão ficar preferencialmente retidas nesta camada, tendo depois dificuldade em penetrar através da epiderme viável. Assim temos como um fator limitante da absorção percutânea o equilíbrio entre as características lipofílicas e hidrofílicas das moléculas.⁸¹

O coeficiente de partilha octanol-água reflete a capacidade de um fármaco se solubilizar entre duas fases imiscíveis, em octanol e em água. Um coeficiente de partilha elevado representa uma molécula mais lipofílica. Usualmente representado por $\log P$, o coeficiente de partilha de um penetrante influencia o caminho pelo qual este irá atravessar as camadas cutâneas. É descrito que um fármaco cujo valor de $\log P$ se encontre entre 1 e 3, irá atravessar as camadas cutâneas através de estruturas quer lipofílicas, como hidrofílicas. Assim, o $\log P$ não só é um indicador da afinidade de um composto a uma membrana, mas também possibilita prever o transporte e ligação de compostos exógenos.^{82,83}

Na sua forma mais simplista, em estado estacionário, quando uma quantidade de composto que atravessa uma membrana é igual à quantidade de composto que se encontra após essa membrana, o seu fluxo é determinado pela *lei de Fick*, em que o fluxo (J) é dado pela seguinte equação:

$$J = \frac{DP C_v}{h}$$

onde D representa o coeficiente de difusão do agente permeante na pele, P é o coeficiente de partilha entre o EC e o veículo, C é a concentração de fármaco aplicada e h é o comprimento do percurso de difusão.^{58,81}

O coeficiente de difusão está dependente das características físicas e químicas de cada fármaco.

O peso molecular reflete a dimensão da molécula do fármaco a difundir percutaneamente, assim, quanto menor for a dimensão da molécula, mais facilitado está o processo de absorção percutânea, e idealmente o peso molecular de um fármaco candidato a esta via não deverá exceder os 500 Da. Existem outras moléculas de maiores dimensões, como proteínas e outras macromoléculas cuja absorção percutânea não se dá de forma passiva, sendo necessário recorrer a métodos de modulação da permeação que serão discutidos posteriormente nesta monografia.^{6,47,84}

Outro parâmetro importante é a solubilidade do fármaco, determinada por $\log P$, que é definida pelo seu ponto de fusão, que idealmente deve ser baixo (<200°C).⁸⁵

O pH fisiológico do estrato córneo varia entre 4,2 e 5,6. Quanto menor o valor de pK_a de um fármaco, maior a acidez da molécula. Quanto mais próximo for o pH de uma substância com o pH do veículo ou da pele, menor o seu grau de ionização e por consequente melhor será a sua permeabilidade no EC, uma vez que fármacos não ionizados são absorvidos em quantidades mais significativas do que a sua forma não ionizada. Fármacos na sua forma não ionizada são menos polares, e possuem um $\log P$ aumentado, e, consequentemente, um maior coeficiente de permeabilidade cutânea. Assim

o grau de ionização de uma molécula influencia a sua solubilidade na formulação, assim como o seu coeficiente de partilha na pele ^{65,71,84-87}

Fármacos cujos tempos de semi-vida sejam encurtados, e com uma alta clearance corporal, requerem uma maior frequência na posologia para manter o efeito farmacológico pretendido, o que nem sempre é adequado para a administração através das vias convencionais. Para além destas propriedades, requerem-se moléculas com elevada potência farmacológica, que são terapeuticamente eficazes em doses muito pequenas.^{88,89}

A libertação de agente terapêutico da formulação aplicado à superfície cutânea, e o seu transporte através da pele é um processo de múltiplas etapas que envolve: a) a dissolução e posterior libertação da formulação, b) partilha pelo EC, c) difusão pelo EC, d) partilha a partir do EC para a epiderme viável, e) difusão através epiderme viável e pela derme superficial, f) absorção do fármaco para a rede capilar cutânea, e posterior distribuição sistémica.⁹⁰

Como exposto anteriormente, um fármaco, para ser considerado um potencial candidato para a via transdérmica, deve ser suficientemente lipofílico para ocorrer a sua partilha para o EC, mas também suficientemente hidrofílico para ser capaz de efetuar a segunda etapa de partilha para a epiderme viável, derme e para a circulação sistémica. Todos os processos de absorção percutânea estão então altamente dependentes da solubilidade e difusibilidade em cada local da pele.⁹¹

Pelos motivos anteriormente mencionados, existe um número limitado de moléculas farmacologicamente ativas que são apropriadas para a administração tópica, ou seja, é grande a dificuldade em encontrar moléculas que possuam, simultaneamente, uma atividade farmacológica potente e propriedades físico-químicas adequadas para que seja possível a sua administração percutânea.⁹⁰

II. Sistemas Terapêuticos Transdérmicos

Desde os primórdios da civilização que o ser humano tem aplicado substâncias na pele por forma a alcançar um efeito terapêutico. Os emplastros medicamentosos, que são geralmente aplicados na pele para uma terapêutica local, remontam à China Antiga (2000 AC), e são os primeiros antecessores dos sistemas transdérmicos (ou *patches*) da atualidade. Estes continham misturas de ingredientes provenientes de ervas medicinais dispersas numa base adesiva de borracha natural aplicada sobre um suporte de papel ou tecido. Mais recentemente, no início do século XX, eram utilizados emplastros com beladona (analgésico), mostarda (irritante local), ácido salicílico (agente queratolítico).⁵

A ideia de que determinadas substâncias com ação terapêutica podem atravessar a pele surge no século X, sendo posteriormente suportada, nos primeiros anos do século XX, pela observação da ocorrência de intoxicações por tintas de nitrobenzenos e anilinas, utilizadas para tingir roupa e sapatos na época, e pelo surgimento de outras intoxicações acidentais. Estes acontecimentos refletem então o potencial de alcançar a circulação sistémica, bem como do potencial tóxico da sobre-exposição a substâncias aplicadas na pele. Nos anos 50, começaram-se a usar formulações tópicas com ação sistémica como a nitroglicerina, para a angina de peito, sobre a forma de pomada, cuja adesão à terapêutica do paciente e efetividade se encontravam diminuídas, uma vez que a dose, medida com uma régua, tinha que ser aplicada no peito, várias vezes ao dia. Em 1971 surge a primeira patente de uma membrana que controla a libertação de fármacos através da pele, de uma forma continua, para a circulação sistémica.⁹² Em 1979 foi aprovado pela FDA o primeiro *patch* transdérmico de 3 dias, que tem como alvo a administração sistémica de escopolamina, e logo em seguida, entre 1981 e 1993 são aprovados vários sistemas transdérmicos, sendo eles, por ordem cronológica: nitroglicerina, fentanilo, estradiol, clonidina, nicotina e testotetora^{5,92}

O sistema transdérmico, geralmente denominado por *patch*, consiste numa membrana, uni ou multilamelar, com uma interface adesiva que se coloca na pele, cujo objetivo principal é a libertação controlada de um fármaco contido neste, para atingir a circulação sistémica, a uma taxa predeterminada, e com uma menor variação inter e intraindividual possível. Os sistemas transdérmicos devem ocluir a pele no local onde são aplicados, permitindo manter um fluxo unidirecional do fármaco, devendo também aderir bem à pele, e idealmente, os seus componentes não devem provocar reações de irritação cutânea.⁹³⁻⁹⁵

Nas últimas duas décadas, os *patches* transdérmicos, tornaram-se numa nova via de administração de fármacos, e que oferece uma variedade de vantagens a nível clínico, em contraste às formas farmacêuticas convencionais, como a via oral e intravenosa.^{93,94}

Relativamente ao doente, o uso de *patches* resulta num aumento da aceitação, na medida em que existe uma maior taxa de adesão à terapêutica, por proporcionar uma menor frequência de posologia bem como a pela possibilidade de autoadministração, e em contraste à via intravenosa, por serem aplicadas técnicas não invasivas e indolores. Os sistemas injetáveis têm também a desvantagem de poder ser uma porta de entrada de agentes patogénicos. Na população idosa, os acessos venosos podem estar comprometidos estando também associada a facilidade do desenvolvimento de infeções sendo por esta razão igualmente vantajoso recorrer à terapia transdérmica quando possível.^{93,96}

Outra vantagem do uso de *patches* está na fácil interrupção rápida da terapia aquando a presença de reações adversas, bastando apenas remover o *patch*.⁹³

A aplicação de um *patch* transdérmico pode possibilitar uma duração terapêutica de 1 a 7 dias, resultando numa clara diminuição da necessidade de administrações múltiplas. Esta posologia é particularmente vantajosa para a população idosa, que tem mais dificuldade em gerir esquemas terapêuticos complexos em termos de tomas.⁹⁶⁻¹⁰⁰

A permeação do fármaco através da pele dá-se de forma controlada e constante, permitindo concentrações plasmáticas sem picos, e por consequente, existe uma diminuição dos efeitos adversos associados a administrações. Este fator permite também a administração transdérmica para fármacos cujas concentrações plasmáticas devem ser estáveis. Outro aspeto em que a via transdérmica apresenta vantagens em relação à via oral é a ausência do efeito de primeira passagem. Através da aplicação de *patches* transdérmicos, o metabolismo hepático é contornado, resultando numa melhor biodisponibilidade sistémica do fármaco; a variabilidade da absorção por via oral é anulada, permitindo uma melhor predição do perfil farmacocinético do fármaco.⁹⁷⁻¹⁰⁰

A via transdérmica é, sobretudo, uma via de eleição para fármacos com baixo tempo de semi-vida e baixa biodisponibilidade, que exigem tomas frequentes quando administrados por via oral, e esta via também mostra ser vantajosa quando estamos na presença de fármacos com clearance renal muito elevada.^{81,101}

Os maiores desafios para a utilização terapêutica dos sistemas transdérmicos estão tanto na função barreira da pele, como em todas as exigências relativas às características físico-químicas do princípio ativo quanto à absorção percutânea mencionadas no capítulo anterior (log P, tamanho molecular, grau de ionização, pH, pKa, ponto de fusão, lipofilia). Como mencionado anteriormente, para que seja considerado um potencial candidato para administração transdérmica, o fármaco deve ser farmacologicamente potente, com uma

dose diária necessária inferior a 10 mg, ser não irritante e não sensibilizante. Todos estes fatores são limitantes na aplicação terapêutica da administração transdérmica.^{57,81,100}

Uma das desvantagens é o uso de sistemas transdérmicos na população idosa na medida em que se torna limitado nos casos de problemas de mobilidade relacionados com a artrite, estando a remoção do *patch*, desta forma, dificultada. A terapia transdérmica também não resolve as questões de aceitação do doente idoso relacionadas com o declínio cognitivo e perda de memória.⁹⁶

Em termos de manufatura dos sistemas transdérmicos, uma limitação que se deve salientar é a exigência de equipamentos altamente especializados, o que resulta num acréscimo do custo de manufatura das formulações.¹⁰²

2.1) Tipos de Sistemas Transdérmicos

Existem diversas tecnologias que permitem manter uma libertação controlada do fármaco a partir do *patch* transdérmico, e são classificadas de acordo com a forma de incorporação do fármaco no sistema: sistema reservatório, sistema matricial, sistema adesivo e sistema microrreservatório.¹⁰⁰

2.1.1) Sistema Reservatório

Neste tipo de sistema, o reservatório do fármaco encontra-se encapsulado num compartimento superficial, moldado a partir da camada de suporte plástico-metálica impermeável ao fármaco, e por uma membrana polimérica responsável pela libertação controlada do fármaco. As moléculas do fármaco libertam-se exclusivamente através desta membrana. No compartimento do reservatório, o fármaco está disperso numa matriz polimérica sólida, ou suspenso num meio líquido viscoso, que forma uma suspensão semelhante a uma pasta. A interface exterior da membrana é coberta por uma camada fina de polímero adesivo, que garante uma maior adesão entre superfície interna do *patch* com a superfície cutânea.^{89,100}

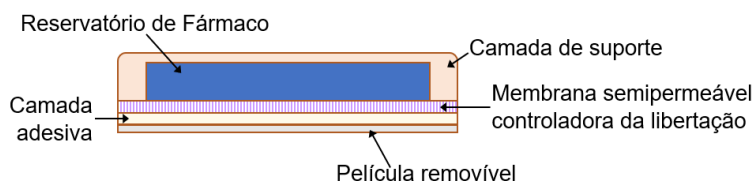


Figura 4: Sistema reservatório.

2.1.2) Sistema Matricial

Nos sistemas de difusão matricial o fármaco é uniformemente disperso numa matriz polimérica hidrofílica ou lipofílica, que forma um disco polimérico. Neste tipo de sistema, a velocidade de libertação do fármaco está dependente do grau de erosão do polímero, da espessura da camada e a área de superfície do filme. O disco polimérico é colado a uma almofada absorvente revestida por uma base oclusiva metálica, e contido num compartimento formado por uma lamina plástica impermeável ao fármaco. Em contraste ao sistema reservatório, neste sistema a matriz onde o fármaco se encontra disperso está em contacto direto com a superfície cutânea, e o polímero adesivo encontra-se disperso camada de suporte plástica, circundando o disco medicamentoso.^{89,100,103}

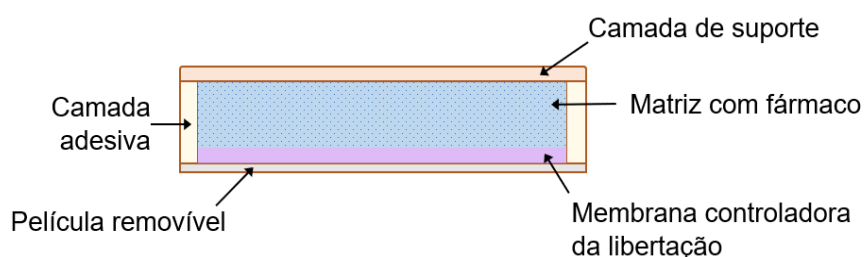


Figura 5: Sistema matricial.

2.1.3) Sistema Adesivo

É o tipo de sistema transdérmico mais simples, em que o reservatório é formulado pela dispersão direta do fármaco no polímero adesivo. Acima e abaixo deste reservatório é aplicada uma ou múltiplas camadas finas de polímero adesivo impregnado de fármaco, que controla a sua libertação e cuja permeabilidade e espessura permitem a difusão do fármaco. Igualmente ao sistema reservatório, este sistema possui uma camada de suporte plástico-metalica.^{89,100,104}

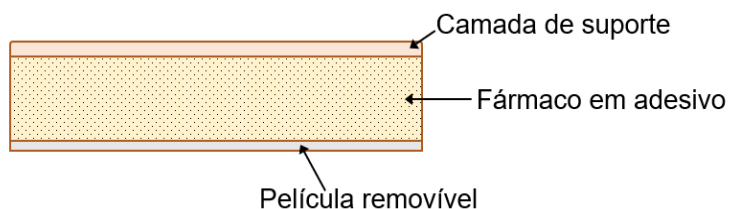


Figura 6: Sistema adesivo.

2.1.4) Sistema Microreservatório

Este tipo de sistema é uma combinação entre os sistemas reservatório e matriz, em que o fármaco é disperso numa solução aquosa de polímero hidrossolúvel, formando o reservatório. Posteriormente a suspensão é dispersa homogeneamente numa matriz polimérica lipofílica, formando micro-esferas que atuam como microrreservatórios.^{100,105}

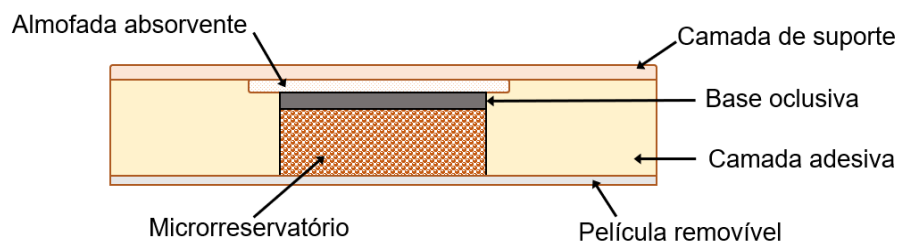


Figura 7: Sistema microreservatório.

2.2) Componentes dos Sistemas Transdérmicos

Os componentes estruturais dos sistemas transdérmicos são constituídos por: fármaco, polímero, camada de suporte, camada adesiva, membrana de controlo (no caso dos sistemas reservatório) e película removível e outros excipientes.¹⁰³

A camada de suporte protege o *patch* do meio externo e durante o uso. É uma membrana flexível, impermeável ao fármaco, responsável pelo fluxo unidirecional deste.¹⁰⁰

A seleção do polímero é uma etapa crítica no desenvolvimento de um sistema transdérmico, uma vez que as propriedades deste componente são determinantes no controlo da libertação do fármaco assim como na adesão do patch à superfície cutânea. No processo de seleção de um polímero adequado, deve ter-se em conta que este permita a incorporação de uma vasta gama de fármacos em quantidades significativas, bem como a difusão do fármaco através da pele e devem ser usados polímeros biocompatíveis com a pele, compatíveis com o fármaco e com outros excipientes da formulação, devendo ser inertes e, idealmente de baixo custo. Existem polímeros de várias classes, podendo ser de origem natural (como a gelatina, ceras, quitosano, borracha, derivados de celulose, ácido poli-láctico, colagénio, goma xantana, pululano, elastina, entre outros), sintéticos (álcool polivinílico, cloreto de polivinilo, polipropileno, poliácrlato, poliamida, polietileno, polivinilpirrolidona) ou elastómeros sintéticos (polibutadieno, silicone, nitrilo, neopreno, poliisobutileno, poliuretano, acrilonitrilo).^{103,105}

A camada adesiva é responsável por manter o *patch* em contacto contínuo com a pele. Deve aderir à pele através de pressão e deve manter o *patch* imóvel por longos períodos de tempo. A sua seleção depende do tipo e do *design* do *patch*. São exemplos de polímeros adesivos o poli-isobutadieno, poliacrilato, e polímero siliconado.¹⁰³

Os agentes plastificantes conferem flexibilidade e resistência ao polímero. Quando adicionados à formulação, estes agentes modificam os parâmetros físicos e químicos do polímero, tornando a sua estrutura menos rígida, mais flexível. São exemplos de agentes plastificantes os derivados de glicol, ésteres de ácido ftálico, ésteres de ácido sebácico e ésteres e álcoois de ácido oleico.¹⁰³

A membrana de controlo de libertação determina a velocidade à qual o fármaco é libertado da formulação, podendo ser utilizados vários polímeros tanto de origem natural como sintética para a sua preparação, como o quitosano e o poli-2-hidroxietilo metacrilato.¹⁰³

A película removível faz parte da embalagem, e evita a perda de fármaco através da matriz, bem como a sua contaminação através do meio externo durante o seu armazenamento e transporte. É removida quando o *patch* é utilizado e pode ser composta por substâncias como por exemplo: polietileno, cloreto de polivinilo, papel, folha de poliéster ou folha metálica.¹⁰³

Na formulação são incluídos ainda outros excipientes que atuam como agentes promotores da permeação, alguns também podem ser considerados solventes, utilizados para dissolver o fármaco e os polímeros.¹⁰³

2.3) Sistemas Transdérmicos Atualmente no Mercado

De acordo com uma pesquisa realizada na base de dados Infomed (www.infarmed.pt) no mercado nacional podem, à data, ser encontrados os medicamentos baseados em sistemas transdérmicos incluídos na tabela 1, não estando neste resumo mencionados os medicamentos de marca genérica.

Tabela 1. Sistemas transdérmicos atualmente comercializados em Portugal.¹⁰⁶

Fármaco	Produto	Tipo de Sistema Transdérmico
Buprenorfina	Buprenorfina Aurovitas [®]	Adesivo
	Ramatrix [®]	Reservatório/Adesivo
	Transtec [®]	Matriz
Diclofenac	Flector Tissugel [®]	Matriz
Etinilestradiol + Norelgestromina	Evra [®]	Matriz
Estradiol	Climara [®]	Matriz
	Dermestril [®]	Adesivo
	Dernestril-Septem [®]	Matriz
	Femsete [®]	Matriz
Estradiol + Levonogestrel	Femset Combi [®]	Matriz
Fentanilo	Durogesic [®]	Matriz
Nicotina	Nicopatch [®]	Matriz/Reservatório
	Nicorette Invisipatch [®]	Matriz
	Nicotinell [®]	Matriz
	Niquitin [®]	Reservatório
Nitroglicerina	Epinitril [®]	Adesivo
	Nitradisc [®]	Reservatório
	Nitroderm TTS [®]	Reservatório
Rivastigmina	Plastranit [®]	Matriz
	Exelon [®]	Matriz
	Prometax [®]	Adesivo
Rotigotina	Neupro [®]	Adesivo

Adicionalmente, no mercado internacional, encontram-se disponíveis outros sistemas transdérmicos, tais como Transderm Scop[®] (escolpolamina), Androderm[®] (testosterona), Daytrana[®] (metilfenidato), Catapres-TTS[®] (clonidina), CombiPatch[®] (estradiol + noretindrona), Sancuso[®] (granisetron) Emsam[®] (selegilina) e Oxytrol[®] (oxibutinina).¹⁰⁷

Em complementaridade aos fatores tecnológicos referidos no capítulo anterior, é de notar que todos os fármacos que se encontram comercializados possuem propriedades físico-químicas e farmacocinéticas que, maioritariamente, vão ao encontro dos requisitos exigidos para se considerarem elegíveis à via transdérmica (tabela 2).¹⁰⁸

Tabela 2. Propriedades físico-químicas e farmacocinéticas de fármacos transdérmicos comercializados globalmente.¹⁰⁸

	Peso Molecular (g/mol)	Log P	Ponto de Fusão (°C)	Dose Máxima Diária (mg)	Clearance Renal (L/h)
Etinilestradiol	296	4,1	141-146	0,02	18,3
Estradiol	272	4,1	173-179	0,1	49
Norelgestromina	327	4,4	112	0,15	7,89
Noretindrona	341	3,8	161-162	0,25	24,5-40
Escopolamina	303	0,76	59	0,3	99,1
Clonidina	230	2,4	130	0,3	0,18-0,6
Buprenorfina	468	2,8	209	1,7	56
Fentanilo	337	3,9	83-84	2,4	27-75
Granisetron	312	1,5	210	3,1	46
Oxibutinina	358	5,1	186	3,9	34
Rotigotina	316	4,4	177	8	600
Testosterona	288	3,2	155	10	54,3
Rivastigmina	250	2,1	89	9,5	54,6
Selegilina	187	2,7	141-142	12	6300
Nitroglicerina	227	2,2	14	20	4200
Nicotina	162	0,57	-79	21	65,3
Metilfenidato	233	2,3	74-75	30	28

2.4) Estratégias de modulação da permeação

Como já foi frisado repetidamente, a pele constitui uma excelente barreira à absorção de fármacos, o que levanta dificuldades para a administração transdérmica de agentes terapêuticos. Por consequente, é fundamental desenvolver metodologias capazes de garantir uma penetração eficiente, uma vez que existem poucos fármacos que possuem todas as características requeridas para permear através do EC em quantidades suficientes para se obter concentrações plasmáticas terapêuticas. Para este efeito devem-se ter em consideração certos aspetos como a natureza e concentração do fármaco, os excipientes utilizados, assim como o tipo de sistemas utilizados para o seu transporte.^{67,90,109}

Tendo todos estes fatores em conta, a pele é, em última instância, a limitação chave para a via transdérmica, sendo necessário ultrapassá-la de forma a promover a absorção percutânea de fármacos.¹¹⁰

Por forma a aumentar a absorção percutânea, têm sido desenvolvidas e patenteadas diferentes metodologias. Atualmente aplicam-se várias abordagens químicas e físicas que visam aumentar a eficácia da permeação de fármacos através da pele intacta.^{90,109,111}

2.4.1) Promotores Químicos

Os promotores químicos percutâneos (PQP) são compostos farmacologicamente inativos, que penetram e difundem-se no estrato córneo, interagindo com os seus constituintes. Estes compostos têm sido utilizados para aumentar a quantidade de fármacos que possam efetivamente ser administrados através da pele.¹¹²

Existe uma grande variedade de compostos identificados como agentes promotores de permeação cutânea, porém, por questões de segurança, o seu uso é limitado, dado que inerente à sua eficácia, existe um potencial de irritação cutânea.^{109,112}

A estrutura lipídica da matriz intercelular é o maior determinante na resistência oferecida pela pele à difusão de fármacos. Por esta razão, os compostos que perturbam a estrutura das bicamadas lipídicas podem reduzir a resistência oferecida pelo EC à maioria das substâncias. Assim sendo, os PQP exercem o seu efeito na pele através dos seguintes mecanismos:

- 1) Atuar sobre a queratina intracelular do EC, por desnaturação ou modificação da sua conformação, causando um subsequente tumefação e aumento da hidratação dos corneócitos;
- 2) Afetar os desmossomas responsáveis por manter a coesão entre os corneócitos;
- 3) Modificar e extrair os lípidos intercelulares, resultando numa disrupção da bicamada lipídica, aumentando o coeficiente de difusão do fármaco;
- 4) Potenciar o coeficiente de partilha do fármaco através da utilização de co-promotor ou co-solvente;
- 5) Interagir com as proteínas intracelulares de forma a promover a penetração através dos corneócitos.¹⁰⁹

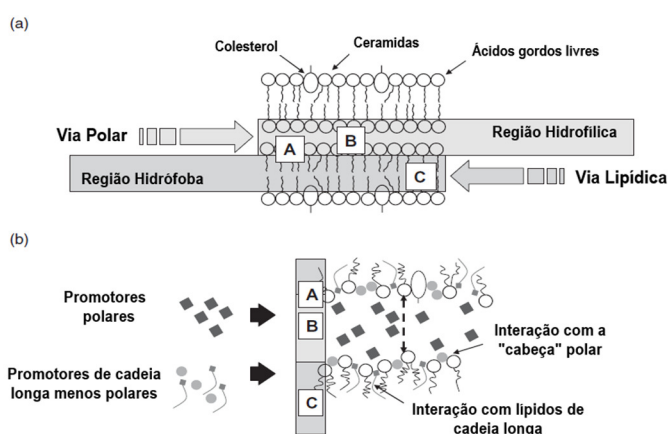


Figura 8: Interação entre os PQP e a bicamada lipídica: a) locais de ação dos PQP na bicamada lipídica; b) mecanismos de ação dos PQP na bicamada lipídica; em que o local "A" representa a interação com as "cabeças" polares dos lípidos; o local "B" representa a interação com o domínio hidrofílico da bicamada lipídica e o local "C" representa a interação com as cadeias longas lipídicas.⁸⁴

Os PQP que interagem com o grupo de “cabeças” polares da bicamada lipídica (Figura 3: A), estabelecem pontes de hidrogénio e/ou forças iónicas e perturbam a organização da estrutura polar. Esta perturbação fluidifica o domínio lipídico e aumenta o volume aquoso entre as camadas, diminuindo a resistência à difusão, e, por consequente, aumentando o fluxo tanto de PQP hidrofílicos como lipofílicos. A presença de colesterol e dos ácidos gordos livres (ácidos carboxílicos) deve permitir a expansão ou tumefação próxima à zona polar da bicamada lipídica, aumentando a área e permitindo uma difusão polar.⁸⁴

Muitos PQP são capazes de se inserir diretamente entre as caudas hidrofóbicas (Figura 3: C). Como consequência, estes são capazes de perturbar a estrutura compacta de lípidos, incrementando a fluidez e promovendo a permeação do fármaco. Em algumas situações, a perturbação lipídica é acompanhada também por algum grau de perturbação nos grupos de “cabeças” polares, facilitando a permeação de alguns solutos.⁸⁴

O promotor químico da permeação cutânea ideal deve apresentar as seguintes características: a) não deve ser tóxico, irritante ou alergénico; b) deve atuar rapidamente, e a sua atividade e duração do efeito devem ser previsíveis e reproduzíveis; c) deve ser isento de ação farmacológica; d) deve exercer o seu efeito de uma forma unidirecional, e) quando é removido, as propriedades da barreira cutânea devem voltar ao seu estado natural, de forma rápida e completa; f) deve ser compatível com tanto com os excipientes como com os fármacos; g) deve possuir características organoléticas aceitáveis, como a ausência de odor e cor.¹¹³

Os promotores químicos são geralmente classificados de acordo com a sua estrutura química, sendo que diferentes compostos pertencentes ao mesmo grupo podem ter diferentes mecanismos de ação.^{60,114}

2.4.1.1) Álcoois

Entre os álcoois utilizados como promotores da permeação cutânea, o mais utilizado é o etanol. Como solvente, o etanol é capaz de aumentar a solubilidade do fármaco na formulação, e as propriedades de solubilidade dos tecidos da pele podem ser otimizados depois da penetração do etanol na estrutura do EC. Em geral, os álcoois são capazes de extrair lípidos e proteínas do EC, aumentando a porosidade e por consequente o fluxo de fármacos hidrofílicos é facilitado. A permeação de fármacos com carácter lipofílico é promovida pelos álcoois devido ao aumento da solubilidade dos fármacos nas regiões lipofílicas do EC, pela presença destes.^{60,115}

2.4.1.2) Polióis

No grupo dos polióis, o propilenoglicol é um dos mais utilizados, sendo que atua como promotor da permeação percutânea apenas em fármacos que são mais solúveis em álcool do que em água. Este composto também é responsável pela solvatação da queratina no EC e é utilizado em conjunto com outros promotores como Laurocapram e etanol.^{60,116}

2.4.1.3) Azona e derivados

A Azona (Laurocapram) e os seus derivados foram as primeiras moléculas especialmente desenvolvidas como promotores da permeação cutânea. A Azona é um líquido altamente lipofílico, e considerado um excelente solvente de muitos fármacos. Especula-se que o seu mecanismo de ação se baseie na intercalação das suas moléculas nos lípidos da bicamada do EC, causando um distúrbio na sua estrutura. As zonas hidrofóbicas do EC encontram-se mais fluidas, e por consequente a resistência do EC a substâncias exógenas é diminuída. A Azona e os seus derivados são substâncias que apresentam um potencial de irritação diminuto, baixa toxicidade e ação farmacológica quase nula. São utilizadas como PQP para fármacos hidrofílicos e lipofílicos, assim como para péptidos como a insulina e a vasopressina. A sua atividade enquanto promotor de permeação pode ser potenciada com o uso de co-solventes como etanol e propilenoglicol.^{53,60}

2.4.1.4) Pirrolidonas

As pirrolidonas e compostos similares são utilizadas para promover a permeação de substâncias hidrofílicas e lipofílicas. Os compostos mais extensamente utilizados dentro deste grupo são a N-metil-2-pirrolidona (NMP), a 2-pirrolidona e o ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico. As pirrolidonas com carácter hidrofílico promovem a permeação através da via polar, enquanto que as com maior carácter lipofílico como a NMP, são capazes de penetrar na zona hidrofóbica, reduzindo a função barreira neste local. Apesar de serem considerados bons promotores, este grupo apresenta limitações no seu uso devido ao potencial irritante, causando reações cutâneas.⁶⁰

2.4.1.5) Sulfóxidos e similares

Dentro do grupo dos sulfóxidos destacam-se o dimetil-sulfóxido (DMSO) e o decil-metil-sulfóxido (DCMS) sendo os mais frequentemente utilizados. O DMSO trata-se de um solvente aprótico, sem cor e sem odor, higroscópico e tem a vantagem de atuar rapidamente com promotor da permeação percutânea, por potenciar a solubilidade dos fármacos no EC,

através da extração de lípidos bem como na alteração conformação da queratina presente nesta camada. Contudo, o seu uso é limitado por ser necessário usar concentrações relativamente altas, superiores a 60%, o que causa reações cutâneas indesejadas, como urticaria de contacto, eritema e sensação de queimadura.^{116,117}

2.4.1.6) Ácidos Gordos e ésteres

Uma variedade de ácidos gordos e ésteres de ácidos gordos têm sido usados na promoção da permeação. Entre os ácidos gordos temos o ácido oleico, o ácido linoleico, o ácido valérico e ácido láurico. Estes compostos atuam através da formação de complexos lipídicos ou pela sua partição entra as bicamadas lipídicas do EC, causando uma desorganização estrutural, melhorando a partição do fármaco nesta camada. Os ácidos gordos insaturados apresentam uma maior efetividade na modulação da permeação percutânea. Uma das limitações no seu uso está no potencial irritativo cutâneo quando usados em concentrações elevadas. Dentro do grupo dos ésteres, destaca-se o miristrato de isopropilo.^{60,114}

2.4.1.7) Surfactantes

Os surfactantes são compostos que geralmente são adicionados à formulação de forma a solubilizar fármacos lipofílicos. Estes dividem-se em diferentes classes de acordo com a sua dissociação: aniónicos, catiónicos, não iónicos e anfotéricos. Um exemplo de um surfactante aniónico é o lauril-sulfato de sódio que atua interagindo com a queratina e com os lípidos do EC, alterando a sua permeabilidade através da expansão da membrana. Dentro da classe de surfactantes catiónicos, distingue-se o composto dimetil-propilamina-aquilamido, e atuam interagindo com as fibrilas de queratina, resultando uma disrupção da matriz lipídica e celular do EC. Os surfactantes não-iónicos, como o éster de polietilenoglicol e o monolaurato de sorbitano, atuam penetrando nas regiões intercelulares do EC, aumentando a fluidez da camada, e por interação e ligação com os filamentos de queratina, causando uma disrupção entre os corneócitos. Os surfactantes anfotéricos exibem dissociações aniónicas e catiónicas. Promovem a permeação de fármacos através da solubilização dos lípidos do EC. São exemplos desta classe os compostos: dodecil-betaína e acil-anfoacetato. Contudo, o potencial de causarem irritação cutânea é tanto elevado como o seu potencial de promoção da permeação.^{53,60,118}

2.4.1.8) Terpenos e terpenóides

Os terpenos e terpenóides são outro grupo de substâncias utilizadas como promotores da permeação percutânea. São compostos altamente lipofílicos que estão presentes em óleos essenciais extraídos de plantas. Entre os terpenos mais utilizados estão o mentol, o limoleno, o geraniol e cintronelol. Estes compostos promovem a permeação e fármacos, interagindo com os lípidos intercelulares e influenciam a penetração através da via apolar. Quando adicionados juntamente com co-solventes como propilenoglicol ou etanol, verifica-se um efeito sinérgico na promoção de permeação de fármacos. Os terpenos e terpenóides são considerados bons candidatos a promotores da permeação uma vez que possuem baixo potencial de irritação cutânea.⁶⁰

2.4.1.9) Ciclodextrinas

As ciclodextrinas são malto-oligossacarídeos cíclicos que representam atualmente uma nova estratégia para aumentar a permeação de fármacos lipofílicos que são fracamente solúveis nas membranas biológicas. São capazes de formar complexos de inclusão com estes fármacos, aumentando o seu coeficiente de partição e solubilidade no EC, transportando o fármaco através da porção hidrofílica da pele. Estas apresentam-se estruturalmente constituídas por um anel que a nível interno apresenta carácter lipofílico, e externo, carácter hidrofílico.¹¹⁴

2.4.1.10) Água

É de notar a importância da água, que não deve ser desconsiderada, dado que, quando o EC se encontra altamente hidratado, a sua resistência à absorção de substâncias xenobióticas hidrófilas é diminuída, em contraste ao seu estado desidratado.⁹⁷

A combinação de diferentes promotores químicos é uma estratégia que visa não só melhorar a potência destes compostos, assim como melhorar a segurança, complementando mecanismos de ação que poderão resultar em efeitos sinérgicos sobre a permeação de substâncias farmacológicas.¹¹⁴

Embora exista uma grande variedade de promotores químicos, o seu uso é apenas aplicável quando existe a necessidade de ligeiras alterações na permeação de um fármaco. Algumas das limitações do seu uso estão associadas à sua limitada segurança e eficácia, sendo que na sua grande maioria, a disrupção da barreira cutânea pretendida não é alcançada, e a sua capacidade de transporte do fármaco através da pele é diminuta e variável. O maior desafio na utilização destes promotores químicos está no seu potencial

para causar irritação cutânea, que mostra ser proporcional à sua capacidade de aumentar a permeação percutânea. É, então, necessário recorrer a tecnologias mais sofisticadas quando se pretende administrar transdermicamente fármacos hidrofílicos de maiores dimensões ou ionizados.^{90,114,115,119}

2.4.2) Promotores Físicos

O uso de promotores físicos envolve o uso de energia externa como uma força motriz e/ou redução da natureza da barreira do EC de forma a promover a permeação percutânea de moléculas farmacologicamente ativas. Os progressos nas áreas tecnológicas levaram ao desenvolvimento de dispositivos potentes de dimensões reduzidas que dão resposta às necessidades clínicas. Com a evolução no campo da biotecnologia surgiram novas moléculas, farmacologicamente ativas, com elevado peso molecular (superior a 500 Da), polares e hidrofílicas, na sua maioria péptidos e proteínas, cuja limitação na sua administração por via oral é geralmente originada pela degradação por enzimas presentes no trato gastrointestinal.⁶

Esta limitação acoplada ao uso de injeções hipodérmicas, que causam dor e trauma local, originaram a necessidade de recorrer a vias de administração alternativas, levando à investigação e desenvolvimento de métodos de modulação da permeação menos invasivos e mais eficientes, tais como injeções por jato sem agulhas, dermabrasão, ablação térmica, iontoforese, eletroporação, sonoforese, microagulhas, e a combinação destas técnicas.^{97,120}

2.4.2.1) Injeções por jato sem agulhas

Uma das melhores técnicas de modulação da permeação uma vez que não causa dor nem desconforto ao doente. É uma técnica altamente sofisticada, onde partículas sólidas ou líquidas são bombardeadas na pele a uma velocidade supersónica. Esta estratégia utiliza gases comprimidos, como hélio ou nitrogénio em conjunto com as moléculas do fármaco, que são projetados através um bico estreito formando um fluxo a jato. Os problemas associados com esta técnica estão no custo elevado do desenvolvimento das dosagens bem como no controlo do dispositivo uma vez iniciado, devido à variabilidade da permeabilidade cutânea. Estudos apontam o sucesso na administração através desta técnica de testosterona, lidocaína e macromoléculas como a calcitonina e insulina.¹¹⁹

2.4.2.2) Ablação térmica

Esta é uma técnica que usa uma fonte de energia térmica, que se propaga no EC de forma a criar microcanais. O aquecimento da superfície cutânea a temperaturas muito

altas, por curtos períodos de tempo permite danificar termicamente apenas o EC, sem que as altas temperaturas progridam para as camadas adjacentes da pele. O aumento da permeação verifica-se proporcionalmente dependente da temperatura infligida na superfície cutânea: o aquecimento intermitente da superfície cutânea a temperaturas entre os 100°C e 150°C causa um aumento do fluxo de moléculas moderadamente hidrofílicas, e, quando aplicadas temperaturas superiores a esta, verifica-se um continuo aumento da permeabilidade destas moléculas.⁹⁷

O uso de lasers pode ser usado como método de ablação térmica, criando poros, que permitem a entrada de moléculas através da pele, aumentando o acesso dos fármacos às regiões mais internas e vascularizadas da pele. Este processo permite o aumento da absorção percutânea de moléculas tanto hidrofílicas como lipofílicas.⁹⁷

2.4.2.3) Iontoforese

A iontoforese é uma técnica não-invasiva, e é definida pela permeação de fármacos no seu estado ionizado, de preferência monovalentes, através da pele sobre a influencia de uma corrente elétrica externa de baixa intensidade, utilizando elétrodos com polaridade adequada ao fármaco.^{57,121}

Tipicamente, são colocadas duas câmaras com soluções eletrolíticas que contêm os elétrodos (o ânodo e o cátodo) sobre a superfície da pele, sob uma corrente constante. Moléculas catiónicas ou neutras são colocados no ânodo, enquanto que moléculas aniónicas são colocadas no cátodo.^{57,81,121}

A iontoforese potencia a libertação percutânea de fármacos através de dois mecanismos principais: por eletrorepulsão e por electro-osmose.⁵⁷

A electrorepulsão é um mecanismo baseado no efeito direto da aplicação de um campo eléctrico num permeante iónico em que os catiões se movem em direção ao cátodo, enquanto que os aniões deslocam para o eléctrodo oposto, permitindo o movimento de entrada o fármaco iónico na pele. Este mecanismo potencia maioritariamente o fluxo de pequenas moléculas lipofílicas.^{57,81,121}

O mecanismo de eletro-osmose resulta da libertação anódica de fármacos catiónicos e é geralmente favorecida pelo facto de a pele ser carregada negativamente a um pH fisiológico, e o fluxo electro-osmótico dá-se do ânodo para o cátodo. A electro-osmose é apenas viável para formas catiónicas, sendo o mecanismo predominante no transporte transdérmico de péptidos e pequenas proteínas.^{57,81,121}

A magnitude da corrente determina a quantidade de carga gerada no circuito, e por sua vez, o numero de iões de fármaco transportados através da pele. Este processo assegura a libertação controlada e eficaz de fármaco, uma vez que a quantidade do

composto libertada é diretamente proporcional à quantidade de carga elétrica que passa através da pele. No entanto, quanto mais elevado for o valor máximo da corrente aplicada, maior o risco de causar irritação cutânea.^{57,81}

A iontoforese transdérmica tem aplicações na administração de fármacos anti-inflamatórios, como o cetoprofeno, para ação a nível dos tecidos subcutâneos, e para ação sistêmica de fármacos analgésicos, como o fentanilo. Têm sido também testadas, mas com uma taxa de sucesso modesta, várias formulações de insulina.¹²¹

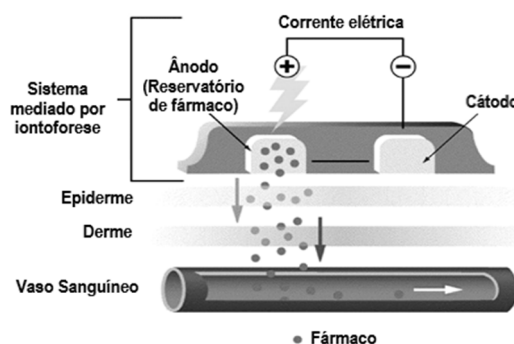


Figura 9: Sistema transdérmico mediado por iontoforese.¹²²

2.4.2.4) Electroporação

Em contraste à iontoforese, na eletroporação são aplicados pulsos elétricos de alta voltagem por curtos períodos de tempo (microssegundos e milissegundos) para criar disrupções transientes no EC. Tais disrupções ou poros, facilitam o transporte de moléculas com grandes pesos moleculares, incapazes de permear a pele por si passivamente, tais como oligonucleótidos, heparina, e anti-corpos IgG, aumentando assim a sua biodisponibilidade.^{97,119}

2.4.2.5) Sonoforese

A sonoforese é um método que utiliza ultrassons para alcançar a disrupção do EC. Os ultrassons são ondas de pressão sonoras oscilatórias que causam perturbações quando aplicadas na superfície cutânea a frequências entre os 20kHz-16 MHz, que possuem intensidade suficiente para diminuir a resistência da barreira cutânea. A baixas frequências, a aplicação dos ultrassons resulta na produção de “bolhas” cavitacionais, que, com os movimentos oscilatórios causados pela vibração mecânica, implodem e alteram a estrutura do EC, causando a sua disrupção e, conseqüentemente, um aumento da permeabilidade cutânea tanto de pequenas moléculas como de macromoléculas.^{97,123}

2.4.3) Outras estratégias

2.4.3.1) Sistemas supersaturados

Esta estratégia de aumento da permeabilidade de fármacos baseia-se no facto de que quando a quantidade de fármaco dissolvido na formulação ultrapassa a solubilidade do fármaco no veículo, atinge-se um estado de supersaturação, levando a um aumento do fluxo do fármaco devido ao aumento da sua atividade termodinâmica. É de referir que esta metodologia não altera nem compromete a integridade do EC.¹¹⁴

Uma desvantagem no uso de sistemas supersaturados está na tendência que o fármaco tem a recrystalizar, sendo por isso necessário incluir na formulação excipientes que previnam tal ocorrência, tal como a polivinilpirrolidona.¹¹⁴

2.4.3.2) Pro-fármacos

Os pro-fármacos são derivados bioreversíveis de moléculas que sofrem transformação enzimática e/ou química nos tecidos vivos por forma a libertar a forma ativa do fármaco que é responsável pelo efeito farmacológico desejado. A estrutura do fármaco é alterada dando origem ao seu derivado, alterando também as características físico-químicas do fármaco primário, permitindo, desta forma, um aumento da permeação do pro-fármaco na pele.^{71,124}

Existem duas formas principais para originar pro-fármacos: aumentando a lipofilia da molécula original, aumentando o tamanho da cadeia alquila, ou usando um transportador polimérico ligado ao fármaco, que permite aumentar a permeação pelas bicamadas lipídicas.^{71,124}

2.4.3.3) Misturas Eutéticas

Como já foi referido, fármacos com um ponto de fusão baixo apresentam uma maior solubilidade, o que é um fator adjuvante na absorção percutânea. Este método utiliza, então, a diminuição do ponto de fusão de um fármaco combinando dois componentes, que em conjunto, a uma determinada proporção, provocam a inibição do processo cristalino de ambos. O ponto de fusão das duas substâncias na mistura é menor do que quando estas são utilizadas isoladamente. São utilizados nesta estratégia promotores químicos como segundo componente, como por exemplo: ibuprofeno com terpenos, propranolol com ácidos gordos e lidocaína com mentol.¹²⁵

III. Nanotecnologia aplicada à terapia transdérmica

3.1) Introdução à nanotecnologia

A nanomedicina tem-se tornado uma área cada vez mais relevante, com o surgimento cada vez mais frequente de estudos de investigação e patentes na área das ciências da saúde. O seu principal foco é o diagnóstico, o tratamento e a prevenção de efeitos adversos utilizando métodos não invasivos. A nanotecnologia dentro da nanomedicina permite a manipulação de fármacos e outros materiais em escala nanométrica, ou seja, entre 1 e 500nm, e possibilita a modificação das propriedades básicas e bioatividade de materiais.^{102,126–128}

Quando aplicada à terapia farmacológica, a nanotecnologia permite criar sistemas de veiculação de fármacos, e manipular características como a solubilização, o aumento da área de superfície e direcionamento de fármacos aos tecidos alvo. Os veículos de fármacos nanodimensionados, que também se denominam como nanotransportadores, podem ser constituídos por diferentes tipos de materiais e são muito diferentes tanto na sua estrutura como na sua natureza química.^{126,128}

Na administração de fármacos, a nanotecnologia tem sido aplicada maioritariamente nas vias parentérica e oral. Todavia, com todas as vantagens já mencionadas anteriormente, a via transdérmica tem atraído cada vez mais atenção nesta áreas de investigação, sendo o desenvolvimento e aplicação de nanotransportadores uma potencial forma de promover a terapia transdérmica.¹²⁶

Os avanços no desenvolvimento de novas estratégias de modulação da permeação percutânea mencionadas no capítulo anterior incluem não só os promotores físicos que foram mencionados no capítulo anterior, mas também novas estratégias nas quais são aplicadas bases nanotecnológicas. Este é o caso das microagulhas, que, embora com dimensões finais à escala micrométrica, exigem técnicas de produção e dispositivos que englobam a escala nanométrica, bem como dos nanotransportadores. É comum encontrar-se a combinação de duas ou mais estratégias de modulação por forma a obter uma permeação incrementada das nanoestruturas, e por consequência, uma maior permeação do fármaco por camadas mais profundas da pele.^{126,128,129}

Os tipos de nanotransportadores aplicados na administração transdérmica têm vindo a aumentar nas ultimas décadas, e são desenvolvidos com base em duas características fundamentais da terapia farmacológica moderna: a libertação de um fármaco condicionada temporalmente, no caso da libertação controlada, e espacialmente, como forma de alcançar os tecidos alvo pretendidos.^{126,129}

Em geral, a utilização de um nanotransportador apresenta vantagens na melhoria da solubilidade do fármaco, na sua permeabilidade, no seu tempo de semi-vida, na biodisponibilidade e estabilidade, protegendo o fármaco veiculado de degradação, entre outras propriedades. As suas principais limitações, incluem a baixa capacidade de quantidade de fármaco a veicular, e em alguns casos, a estabilidade do próprio sistema nanotecnológico, podendo ocorrer fenómenos de agregação dos nanotransportadores que poderão causar conseqüente inflamação nos tecidos do organismo.^{126,130}

Outras limitações associadas as nanotransportadores envolvem os testes e regulamentações que são exigidos para garantir uma adequada caracterização, avaliação analítica, assim como a avaliação dos perfis toxicológicos e farmacológicos, que são indispensáveis para determinar a eficiência do uso destes nanoestruturas na terapia farmacologia devido ao seu tamanho reduzido, à sua elevada área de superfície, à sua composição, à sua arquitetura, e quando aplicável, às moléculas anexadas à sua superfície, entre outros. Adicionalmente, o processo de fabrico de nanotransportadores em larga escala é mais difícil do que na escala laboratorial, e na grande maioria dos casos, os materiais usados para a sua preparação são dispendiosos.¹⁰²

Um importante fator a ter em conta na aplicação transdérmica são as características físico-químicas dos nanotransportadores, dado que são determinantes na interação com os sistemas biológicos, afetando também a sua entrada nas células. O mecanismo de entrada de um nanotransportador através da pele está relacionado com o seu tamanho, carga superficial, propriedades físico-químicas dos nanomateriais utilizados, eficiência de encapsulação do fármaco, lameralidade, assim como com a forma de aplicação.^{126,131,132}

3.2) Microagulhas

As microagulhas (MA) tornaram-se numa das principais técnicas de promoção da permeação percutânea após o desenvolvimento de técnicas de fabrico em escalas micrométricas e nanométricas.^{97,128,133}

Este método consiste no uso de matrizes de agulhas de dimensão micrométrica que tem por objetivo criar canais relativamente maiores do que as técnicas previamente descritas. Estes canais possuem uma magnitude maior do que as dimensões moleculares, permitindo desta forma o transporte de macromoléculas, bem como complexos supramoleculares e micropartículas. Apesar das dimensões relativamente grandes dos canais criados, estes continuam a ser clinicamente pequenos e seguros, comparativamente às injeções hipodérmicas ou a outro tipo de pequenas abrasões que a pele sofre no

quotidiano, não chegando às zonas da pele com receptores nervosos, sendo por isso esta estratégia considerada não-invasiva.¹³⁴

Quanto à sua estrutura, as MA podem ser de dois tipos: microagulhas sólidas e microagulhas ocas. As microagulhas sólidas baseiam-se no processo de criar poros microscópicos na pele, pelos quais as moléculas de fármaco podem ser facilmente transportadas, através de MA de silicone ou metálicas. Existem várias abordagens de aplicação deste tipo de MA (Figura 10): em que primeiro se aplica uma matriz de MA na pele para perfurar e em seguida coloca-se neste mesmo local um *patch* transdérmico. Neste caso o transporte do fármaco pode ocorrer por difusão ou através de iontoforese; outra abordagem consiste no revestimento das MA com o fármaco e depois estas são inseridas na pele. Outra variante desta última abordagem consiste em mergulhar as MA numa solução farmacológica, e em seguida colocá-las na superfície cutânea, deixando a solução de fármaco nas microabrasões criadas pelas MA; por último, dentro das MA sólidas, existem ainda as que são elas próprias constituídas pelo fármaco, que se dissolvem na pele em minutos.^{94,134}

As microagulhas ocas, são utilizadas numa vertente de injeção. Embora o seu fabrico seja mais difícil, estas possuem um orifício na sua extremidade que permite manter um fluxo de fármaco na pele. Este fator permite manter uma libertação mais rápida que pode ser modulada ao longo do tempo, e pode alcançar regiões mais internas da pele.^{94,97,134}

Esta técnica tem-se mostrado promissora na administração de moléculas cuja biodisponibilidade se encontra diminuída, incluindo proteínas, material genético, péptidos, insulina, e fármacos como a lidocaína.^{97,134}

É importante salientar que estudos preliminares utilizaram patches de microagulhas ocas que permitem a administração de insulina em doentes com diabetes tipo 1. O trabalho comprovou não só a eficácia terapêutica do uso destes dispositivos na terapêutica da diabetes insulínica, mas também que esta é realmente uma técnica promissora, uma vez que é indolor e minimamente invasiva, quando comparada às formas de administração atualmente praticadas no quotidiano clínico.^{135,136}

Denota-se também a importância das MA na administração de vacinas, em que a quantidade necessária de antígenos a administrar, em contraste às injeções, é muito menor para alcançar o mesmo efeito terapêutico. Adicionalmente, recentes investigações relatam a possibilidade da aplicação de MA em tratamentos prolongados, como por exemplo, na administração de naltrexona no tratamento da dependência de substâncias opiáceas e de álcool. É de referir ainda que ensaios clínicos de fase II comprovam a eficácia da hormona paratiróideia no tratamento de osteoporose administrada por via transdérmica auxiliada por MA.⁹²

Um outro estudo recente destaca a versatilidade da aplicação de patches transdérmicos associados a MA. Neste trabalho foi estudado, de uma forma preliminar, o tratamento da obesidade, utilizando nanopartículas impregnadas com uma enzima responsável pela conversão de células adiposas brancas responsáveis pelo armazenamento de gordura, em células adiposas castanhas, que são responsáveis pela produção de energia através da termogénese. Este processo resulta num aumento do gasto energético e por consequente, uma diminuição da massa gorda.¹³⁷

Posto isto, é claro o grande potencial no uso de MA como uma técnica efetiva para ultrapassar a função barreira na administração transdérmica de fármacos e outros compostos. Contudo, ainda existem desafios na aplicação desta técnica na prática clínica. Ainda é necessário aprofundar as investigações no campo da segurança, assegurando a inocuidade dos materiais por forma a não causar irritação cutânea. É necessário também determinar o processo do encerramento dos microcanais abertos no EC após a aplicação das MA, uma vez que existe um risco de infeção cutânea associado. É importante, ainda, encontrar um equilíbrio entre o aumento da permeabilidade sem causar dor, uma vez que o aumento do comprimento das MA está acoplado com uma maior probabilidade de estimulação dos recetores da dor que se encontram localizados na derme. Outras limitações associadas incluem a falta de força mecânica das MA para perfurarem o EC, a quebra das MA e as dificuldades em controlar a libertação dos compostos.¹³⁸

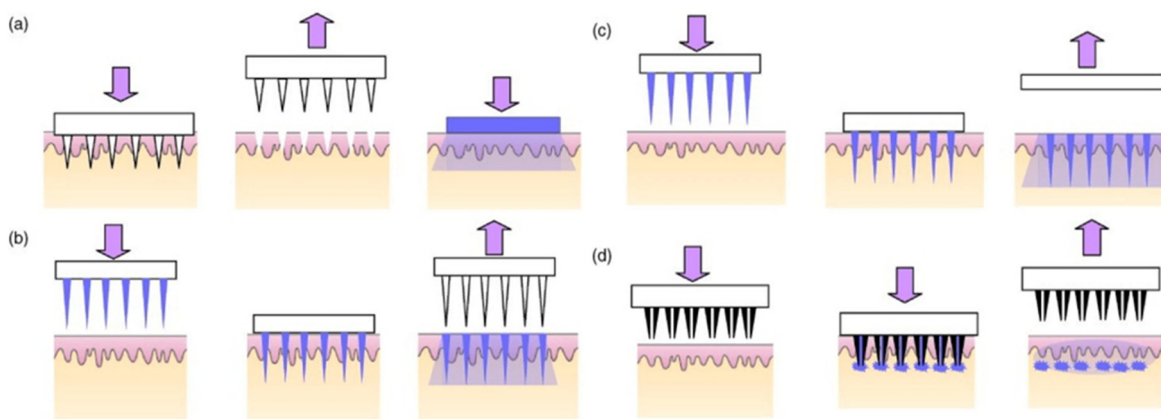


Figura 10: Libertação transdérmica utilizando várias abordagens de administração através dos vários tipos microagulhas (MA). a) perfuração do EC com MA sólidas, remoção destas e colocação de um patch medicamentoso; b) aplicação de MA revestidas com fármaco, em que depois de removidas, o revestimento permanece nos microporos e é rapidamente dissolvido; c) MA dissolvíveis para libertação rápida ou prolongada do fármaco nelas incorporado; d) MA ocas que depois de perfurarem a pele, permitem a infusão ou difusão de líquido contendo fármaco.⁹⁰

3.3) Sistemas de veiculação nanoestruturados

3.3.1) Microemulsões

As microemulsões são dispersões de duas fases imiscíveis (fase aquosa e fase oleosa, que contêm um surfactante, podendo também conter um co-surfactante. São sistemas termodinamicamente estáveis, opticamente transparentes e de baixa viscosidade, constituídos por gotículas de escala nanométrica (entre 20 nm a 200 nm), e possuem baixa energia interfacial. Por serem termodinamicamente estáveis, têm pouca tendência a coalescer.^{101,139–142}

A diferença entre as microemulsões e as emulsões é que estas últimas são misturas opacas de dois líquidos imiscíveis, termodinamicamente instáveis e geralmente a sua mistura só ocorre quando sujeitas a uma força mecânica de homogeneização para produzir as gotículas que possuem tamanho entre 0,2 a 25 μ m. Ambas podem ser do tipo óleo em água ou água em óleo.¹⁴³

A escolha do surfactante a utilizar na formulação depende do tipo de microemulsão que se pretende formular e do seu coeficiente de partilha água/octanol. Surfactantes com log P entre 3 e 6, promovem tendencialmente a formação de microemulsões do tipo água em óleo, enquanto que surfactantes com log P entre 8 e 10 formam emulsões do tipo óleo em água. A escolha dos excipientes a incluir na preparação deste tipo de formulações é de extrema importância uma vez que a estabilidade destas está dependente da tensão interfacial entre a fase dispersa e a fase contínua. Outro fator a ter em consideração na seleção dos excipientes na formulação de microemulsões são os potenciais de irritação e toxicidade.¹⁴³

As microemulsões permitem o aumento da estabilidade e solubilidade dos fármacos, sendo uma técnica com baixos custos e que permite a produção a larga escala. Em contrapartida, estas possuem desvantagens tais como: a libertação prematura do fármaco incorporado, a inversão das fases, e, muitos dos surfactantes e/ou co-surfactantes não possuem um perfil toxicológico de compatibilidade cutânea aceitável.¹⁴⁴

3.3.2) Nanoemulsões

As nanoemulsões são sistemas de dispersão de dois líquidos imiscíveis, juntamente com surfactante e um co-surfactante, em que o diâmetro das gotículas formadas está entre os 10 e 200 nanómetros. Possuem baixa viscosidade e são termodinamicamente instáveis, mas cineticamente estáveis, o que as diferencia das microemulsões. As nanoemulsões são relativamente estáveis por longos períodos de tempo, devido ao seu tamanho e ao uso de surfactantes adequados.^{101,145,146}

A sua aplicação na terapia transdérmica é vantajosa uma vez que as nanoemulsões penetram facilmente através dos poros da pele, alcançando por sua vez a circulação sistémica, possibilitando uma libertação controlada do fármaco e, por consequente, o efeito farmacológico pretendido. Também de importante referência é o aumento da solubilidade dos fármacos quando veiculados nestas formulações.^{147,148}

Estas dispersões nanométricas permitem a veiculação tanto de fármacos hidrofílicos como lipofílicos, assim como a sua libertação de forma controlada na pele.^{145,149}

A sua fraca viscosidade é uma contrapartida para a aplicabilidade na via transdérmica, contudo decorrem estudos que visam aumentar este parâmetro através da adição de matrizes de geles como carbómero 940, a goma xantana e carragenina.¹⁴⁷

As nanoemulsões apresentam um grande potencial na terapia transdérmica e têm sido estudadas na administração transdérmica de fármacos como insulina, gama-tocoferol, cafeína, DNA plasmídico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metilo e nimesulida. Existem ainda estudos em decurso que mostram o potencial da veiculação de outros anti-inflamatórios não esteróides através de nanoemulsões^{102,147,150–152}

No presente ainda não se aplicam em grande escala nanoemulsões na prática clínica, devido aos problemas de estabilidade inerentes a este tipo de formulações.¹⁰²

3.3.3) Sistemas Vesiculares

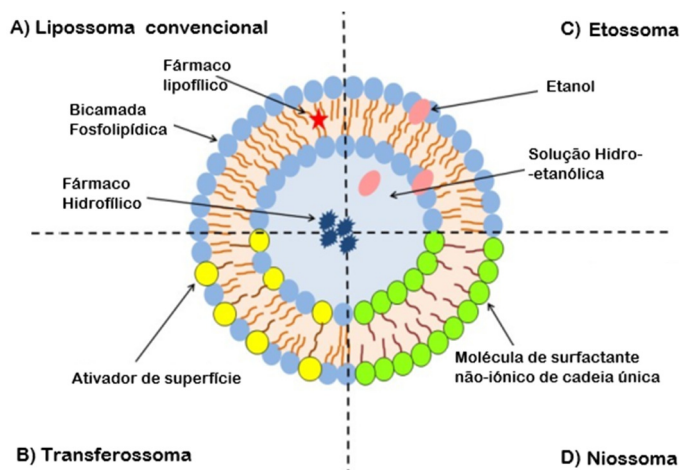


Figura 11: Diferentes tipos de sistemas de vesículas lipídicas.¹⁵³

3.3.3.1) Lipossomas

Os lipossomas são pequenas vesículas esféricas, estruturados por uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas que encapsulam um ou mais compartimentos aquosos.

Estes sistemas variam em termos de composição, tamanho, carga superficial e no método de preparação. Estruturalmente os lipossomas podem conter apenas uma bicamada, sendo denominados como vesículas unilamelares, pequenas ou grandes, consoante o seu tamanho, ou conter mais que uma bicamada, passando a denominar-se de vesículas multilamelares. Na interface externa do lipossoma, podem-se adicionar unidades de polietilenoglicol ou PEG (ver Figura 12), através do procedimento denominado “peguilação”. Este procedimento visa o aumento da hidrossolubilidade, a proteção contra a degradação enzimática, diminuindo a clearance renal, limitando também reações imunogénicas, e facilita a passagem destes sistemas através da barreira cutânea.^{144,149,154}

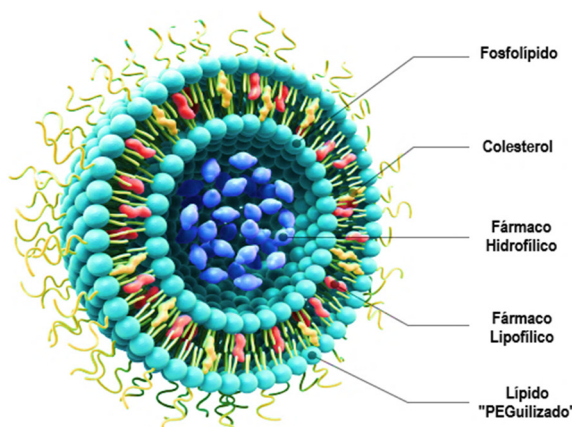


Figura 12: Lipossoma “Peguilado”.¹⁵⁵

Os fármacos associados a lipossomas revelam propriedades farmacocinéticas alteradas, quando em comparação a soluções com o fármaco livre. Também é de referir que lipossomas são eficazes na diminuição da toxicidade e na prevenção da degradação precoce do fármaco encapsulado após a administração.¹⁴⁴

O uso de lipossomas tem como vantagens a larga variedade de fármacos que podem ser veiculados nestes sistemas, bem como a sua biocompatibilidade inerente aos fosfolípidos presentes na sua estrutura, e devido aos próprios lipossomas atuarem como promotores da permeação cutânea, fluidificando a estrutura do EC.^{149,156,157}

São inúmeras as aplicabilidades da veiculação de fármacos utilizando lipossomas na terapia farmacológica através das vias de administração convencionais, contudo, no que diz respeito à terapia transdérmica, estas vesículas, ao entrarem em contacto com as células cutâneas, aderem às membranas celulares e colapsam, libertando o seu conteúdo encapsulado precocemente. Isto resulta na fraca capacidade de transporte de fármacos através da pele, e ineficácia do efeito farmacológico pretendido. Por forma a contornar esta limitação foram desenvolvidos lipossomas flexíveis (ou transferossomas) como uma estratégia alternativa de transporte transdérmico de fármacos mediado por sistemas vesiculares.¹⁴⁹

A estrutura dos lipossomas permite encapsular biomoléculas hidrofílicas e fármacos na porção aquosa concêntrica, promovendo a penetração através das membranas lipofílicas, e permite também inserir um fármaco lipofílico na própria bicamada lipídica, aumentando a sua solubilidade em regiões de carácter hidrofílico.¹⁵⁷

Num trabalho recente, foi desenvolvido um novo tipo de lipossoma, denominado lipossoma polimérico (LP) (figura 13)¹⁵⁸. É multilamelar, com bicamadas formadas por colesterol e um derivado de quitosano. Os lipossomas poliméricos assemelham-se aos lipossomas convencionais no que toca às características físicas, mas em comparação com estes últimos, melhoram a estabilidade química, assim como o custo da formulação. A presença de grupos amina na sua estrutura confere aos LP carga positiva, o que poderá melhorar a eficiência de permeação na epiderme. Adicionalmente, neste estudo foi adicionado um péptido, denominado péptido transactivador transcripcional (TAT), cuja função é promover a penetração celular assim como a permeação cutânea.¹⁵⁸

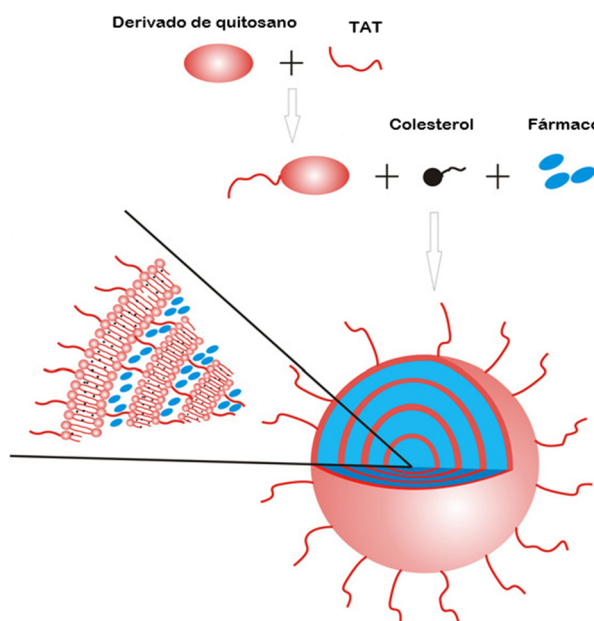


Figura 13: Representação de um Lipossoma Polimérico conjugado com TAT.¹⁵⁸

No presente, existem inúmeras investigações de desenvolvimento e avaliação de eficácia de formulações lipossomais para o transporte transdérmico de, entre outros, anti-inflamatórios não esteróides e agentes anticancerígenos.^{159,160}

3.3.3.2) Transferossomas

Os transferossomas são um tipo de vesículas elásticas, idênticos aos lipossomas na sua morfologia, mas menos rígidos a nível funcional. Estas vesículas são metastáveis, o que torna a sua membrana ultraflexível, resultando numa vesícula altamente deformável. É

reportado que os transferossomas têm maior capacidade de transporte percutâneo de fármacos em termos de quantidades e profundidade, quando comparados aos lipossomas convencionais.^{161,162}

Este tipo de sistemas podem incorporar um ou mais surfactantes à superfície da sua estrutura, denominados por ativadores de superfície (Figura 11), que proporcionam o aumento da capacidade de permeação através das camadas cutâneas.^{149,157,161,163}

Estudos recentes indicam o potencial dos transferossomas para a veiculação de diversos fármacos através de dispersões coloidais com variações de diâmetro de 100-200 nm, tais como: eprosan (anti-hipertensor), diclofenac, ibuprofeno, cetoprofeno, insulina, aciclovir, agentes anticancerígenos.^{157,162,164-166}

3.3.3.3) Etossomas

Os etossomas são um novo tipo de lipossomas flexíveis, e estruturalmente, são nanovesículas fosfolipídicas elásticas que possuem um alto teor de etanol (entre 20 a 45%), característica esta que os distingue dos lipossomas convencionais. O mecanismo pelo qual os etossomas atuam na pele encontra-se descrito abaixo (figura 14). A alta concentração em etanol provoca distúrbios na organização da bicamada lipídica da pele, conferindo a estas vesículas a habilidade de penetração no EC, auxiliada pela aplicação de pressão. Embora a sua membrana lipídica seja mais frouxa, comparativamente às vesículas convencionais, devido ao seu elevado conteúdo em etanol, a estabilidade é equivalente, acrescentando ainda a vantagem de serem estruturas mais maleáveis, promovendo a sua capacidade de distribuição nos lípidos do EC.^{102,167}

Assim sendo, os etossomas permitem que os fármacos penetrem as camadas da pele em maior profundidade por via intercelular, e alcancem, por fim, a circulação sistêmica.¹⁰²

Estes sistemas são de fácil preparação, são considerados eficientes e seguros, e por estas razões, apresentam um futuro promissor na terapia transdérmica. A sua versatilidade permite veicular uma grande variedade de moléculas uma vez que podem transportar tanto fármacos altamente lipofílicos, como a testosterona, assim como cátions como propranolol e triexifenidilo, e simultaneamente, incrementam a permeação no EC.^{102,168}

Um trabalho recente¹⁶⁹ demonstrou a potencialidade dos etossomas como uma forma de veicular rapaglinida, um anti-diabético, que mostra ser um fármaco de eleição para a administração por via transdérmica, uma vez que quando administrado por via oral as suas características farmacocinéticas são desfavoráveis, apresentando curto tempo de semi-vida (1 hora), uma eliminação muito rápida, um efeito de primeira passagem significativo, sendo a biodisponibilidade oral da rapaglinida apenas 54%. O trabalho em

questão evidencia também a necessidade de manter uma libertação controlada deste fármaco, por forma a controlar os níveis de glicémia na diabetes tipo 2. Os resultados mostraram não só a viabilidade da veiculação da rapaglinida através de etossomas, assim como a capacidade de manter uma libertação controlada por via transdérmica bem como a diminuição da dosagem diária necessária, resultando num aumento da eficácia desta terapêutica da diabetes.¹⁶⁹

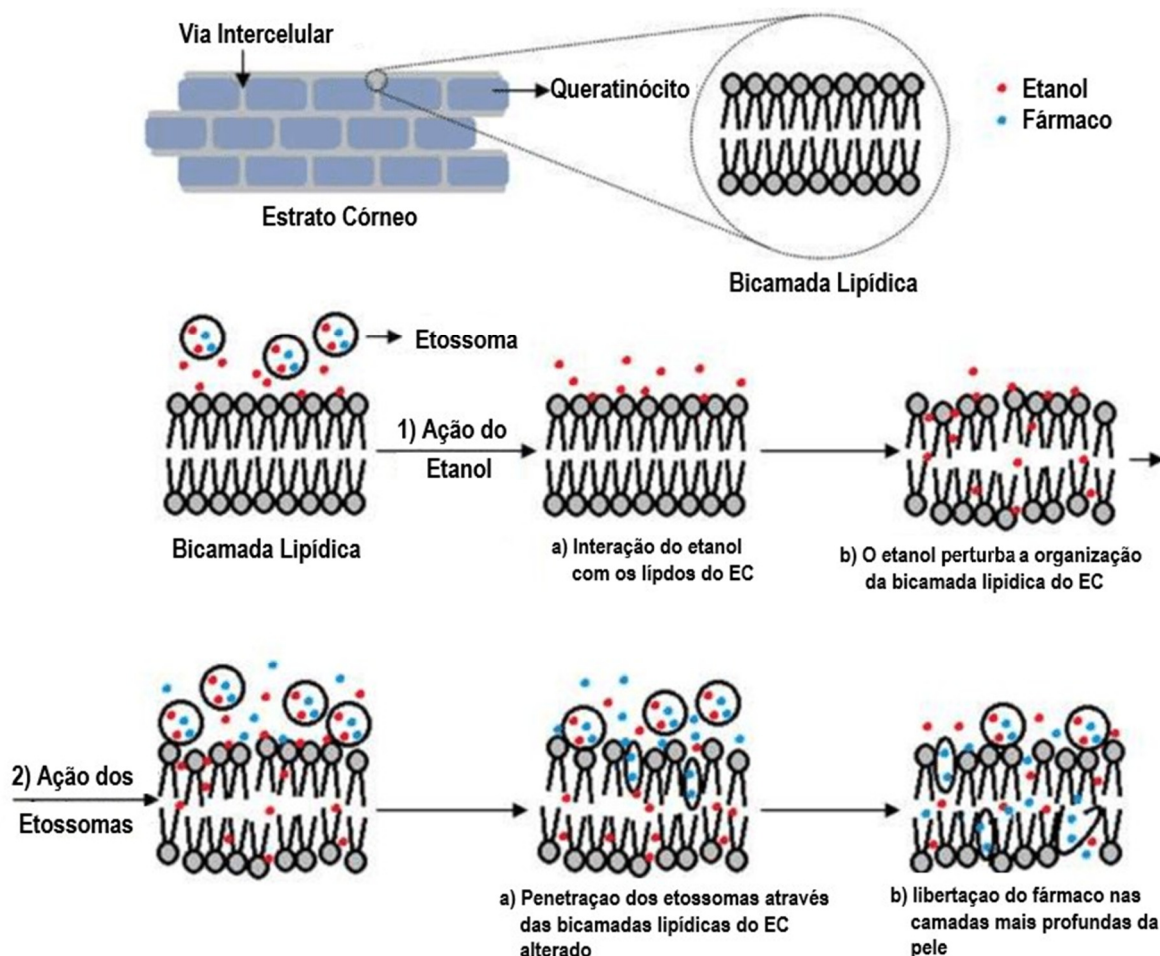


Figura 14: Mecanismo de ação da libertação transdérmica de fármacos através de sistemas etossomais.¹⁷⁰

3.3.3.4) Niossomas

Os niossomas são sistemas de veiculação recentes, versáteis, de tamanho variável entre 10 a 100 nm, cuja membrana vesicular é constituída por uma mistura hidratada de surfactantes não iónicos, com colesterol. Entre os surfactantes geralmente utilizados na preparação dos niossomas temos: os *Spans* (*span* 60, 40, 20, 85, 80), os *Tweens* (*tween* 20, 40, 60, 80) e os *Brijs* (*brij* 30, 35, 52, 72, 76). Estes surfactantes não iónicos possuem uma “cabeça” hidrofílica e uma “cauda” lipofílica.

Este sistema nanovesicular possui a capacidade de modificar a estrutura do EC, através das propriedades modulatórias da permeação inerentes à presença do surfactante, sendo, podendo ser considerado um promotor da permeação percutânea.^{149,153,171}

Em contrapartida, os niossomas possuem desvantagens, uma vez que, em formulações aquosas, pode ocorrer a instabilidade físico-química, agregação, fusão das vesículas, e libertação precoce ou hidrólise do fármaco encapsulado. Mais ainda, os métodos necessários para a preparação de vesículas multilamelares aumentam o tempo de produção e necessitam de equipamento sofisticado para o processo. Também durante a formulação de niossomas, o volume de fármaco a encapsular é diminuído pela intercalação de colesterol à membrana da vesícula, o que diminui a eficiência de encapsulação de fármaco.¹⁷¹⁻¹⁷³

Os niossomas apresentam características similares aos lipossomas, incluindo a possibilidade de serem unilamelares ou multilamelares, contudo são mais vantajosos nos seguintes aspetos: por possuírem maior estabilidade, apresentarem menor custo de fabrico e ausência dos problemas da variação de pureza dos fosfolípidos, bem como a sua aplicabilidade em produção a grande escala.^{149,153,172}

Os niossomas são sistemas vesiculares biocompatíveis, biodegradáveis, não imunogénicos, e a sua estabilidade pode ser afetada por diversos fatores: pelo tipo de surfactante, pela natureza do fármaco veiculado, armazenamento, temperatura, entre outros. Constata-se que, na aplicação transdérmica, os niossomas são ideais para veicular fármacos lipofílicos, que os tornam sistemas mais estáveis, embora também sejam adequados para veicular fármacos hidrofílicos.^{149,153,172}

Os niossomas têm demonstrado permitir a veiculação e aumento da biodisponibilidade da administração transdérmica de fármacos como flurbiprofeno, piroxicam, estradiol, levonorgestrol, nimesulida, e cetorolac.^{171,173}

3.3.4) Nanopartículas Lipídicas

A natureza das nanopartículas lipídicas confere-lhes vantagens distintas em contraste aos transportadores convencionais (como as emulsões, lipossomas, e nanopartículas poliméricas), tais como uma excelente tolerabilidade, resultante da segurança dos excipientes utilizados na sua formulação. Este fator diminui o risco de toxicidade aguda e crónica, promove a estabilidade termodinâmica, protege os compostos lábeis da degradação, possuem baixo custo de produção, e possibilitam a modulação da libertação de fármacos devido à natureza sólida da matriz lipídica. Permite ainda a produção

em larga escala, com métodos de produção baratos, e o uso de excipientes de relativo baixo custo.¹⁷⁴⁻¹⁸⁰

É de referir que as propriedades únicas destas nanopartículas, tais como o tamanho reduzido combinado com a sua elevada área de superfície e a capacidade de veiculação de grandes quantidades de fármaco, tornam estes transportadores nanoparticulados atraentes para a indústria farmacêutica e prática clínica, na medida em que possuem um potencial na melhoria do desempenho de formas farmacêuticas, em especial na libertação transdérmica de fármacos.^{181,182}

As nanopartículas sólidas lipídicas e os transportadores lipídicos nanoestruturados reivindicam várias vantagens pela sua capacidade de melhorar a penetração de fármacos através da pele. Estas nanopartículas possuem uma composição química similar aos lípidos cutâneos, decorrente do carácter lipofílico típico, da existência de uma matriz sólida e da sua biocompatibilidade, o que as torna transportadores adequados para a libertação prolongada de fármacos por via transdérmica. Além disso, como resultado do pequeno tamanho destas partículas, é disponibilizada uma elevada área de superfície específica para a absorção percutânea de fármaco, proporcionando, desta forma, uma maior eficácia na administração transdérmica.¹⁸³

Adicionalmente, a adesão das nanopartículas lipídicas à pele leva à formação de um filme na sua superfície, e é provocado, conseqüentemente, um efeito oclusivo, com a redução da PTEA. A hidratação do EC, resultante deste efeito, está relacionada com a redução da compactação dos corneócitos bem como a abertura dos espaços intercelulares, facilitando, conseqüentemente, a penetração dos fármacos nos estratos mais profundos da pele.^{184,185}

3.3.4.1) Nanopartículas Lipídicas Sólidas

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são consideradas a primeira geração de nanopartículas lipídicas, introduzidas em 1991, como sistemas de transporte alternativos às emulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas.¹⁸⁶

Os NLS são transportadores coloidais, cujo tamanho varia desde 40 a 1000 nm, provenientes de emulsões óleo em água, em que o líquido oleoso é substituído por lípidos em estado sólido, biodegradáveis e biocompatíveis. Estes lípidos mantêm o seu estado sólido tanto à temperatura ambiente como à temperatura corporal, e são estabilizados por uma solução aquosa de surfactantes. Os lípidos sólidos utilizados podem ser puros, ou utilizando numa mistura de compostos lipídicos, englobando triglicéridos, glicerídeos parciais, ácidos gordos e ceras. Por outro lado, os surfactantes utilizados podem ser tanto iónicos, como não iónicos, sendo selecionados dependendo da via de administração, e

usados em associação por forma a prevenir, eficazmente, o efeito de aglomeração das partículas.¹⁸⁷

Os tipos de formulação das NLS podem-se classificar em 3 tipos, relativamente à incorporação do fármaco (figura 15): as NLS tipo 1, em que o fármaco é disperso na própria matriz homogénea da solução sólida; as NLS tipo 2 em que o fármaco é concentrado na camada externa da nanopartícula; e as NLS tipo 3, onde o fármaco se encontra concentrado no núcleo da nanopartícula.^{188,189}

As grandes vantagens deste tipo de nanopartículas incluem a proteção de substâncias lábeis à degradação química, a possibilidade de controlo da libertação dos fármacos devido ao estado sólido da matriz lipídica assim como a formação de filmes na superfície cutânea, cuja propriedade oclusiva melhora as condições de permeação através do EC. As NLS facilitam o contacto das substâncias ativas com o EC, devido à sua pequena dimensão, fator este que aumenta a sua área de superfície, resultando numa permeação aumentada das substâncias transportadas através da pele. O baixo custo de produção também é um ponto vantajoso na aplicação destas nanopartículas na prática clínica.^{189–191}

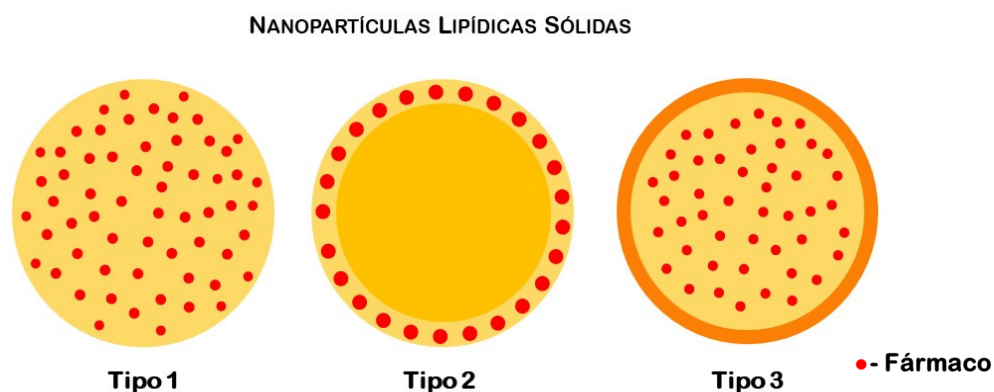


Figura 15: *Tipos de formulações de Nanopartículas Lipídicas Sólidas.*

Apesar de todas estas vantagens, as NLS apresentam uma baixa capacidade de carga de fármaco a veicular, assim como a perda de fármaco durante o seu armazenamento. Tais problemas advêm da matriz lipídica que possui características cristalinas derivadas do uso de lípidos sólidos, bem como da ocorrência de transições polimórficas, respetivamente. As moléculas lipídicas apresentam caracteristicamente polimorfismo, ou seja, apresentam diferentes estruturas tridimensionais (formas polimórficas), que no caso das NLS, quando armazenadas, pode ocorrer um rearranjo tendencial da rede cristalina, levando a estas moléculas a adquirir uma conformação termodinamicamente mais estável, processo este responsável pela perda de fármaco bem como a instabilidade do sistema.^{174,189,192–194}

Contudo, alguns estudos preliminares revelam o potencial de aplicabilidade das NLS na terapêutica transdérmica. É referenciado também potencial de administração transdérmica através de *patches* contendo fármacos como piroxicam e cetoprofeno (anti-inflamatórios), metformina e repaglinida (antidiabéticos) e valsartan (anti-hipertensor).^{8,195-197}

3.3.4.2) Transportadores Lipídicos Nanoestruturados

Foi introduzida uma segunda geração de nanopartículas lipídicas por forma a ultrapassar algumas das potenciais limitações das NLS. Estas consistem numa matriz composta por uma mistura de lípidos líquidos e sólidos e uma fase aquosa que contem um surfactante ou uma mistura de surfactantes, o que levou à criação do conceito de transportadores lipídicos nanoestruturados (TLN).^{174,189,198}

A expulsão do fármaco como consequência do processo de cristalização típico das NLS, levou ao desenvolvimento de uma matriz que permanece sólida, mas não cristalina. Nos TLN, a incorporação do líquido lipídico na matriz sólida cria uma estrutura menos organizada, que permite a incorporação de maiores quantidades de carga de fármaco. Adicionalmente, a solubilidade dos fármacos em óleos é geralmente mais elevada do que nos lípidos sólidos.^{175,192,199,200}

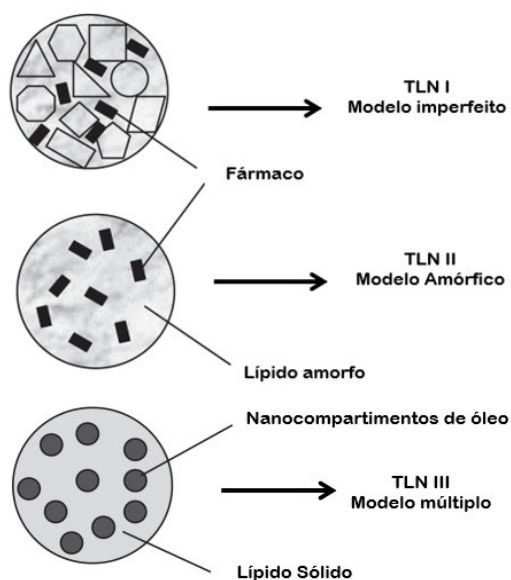


Figura 16: Tipos de Transportadores Lipídicos nanoestruturados.²⁰¹

Nos TLN, também se encontram descritos 3 tipos diferentes, relativamente à incorporação do fármaco (ver figura 16): os TLN de tipo 1, ou modelo imperfeito, onde o fármaco é incorporado entre as imperfeições da matriz, que são criadas quando se adiciona

pequenas quantidades de líquidos lipídicos a esta; os TLN tipo 2, ou modelo amórfico, que é produzido quando se misturam lípidos especiais que evitam a ocorrência de cristalização; os TLN de tipo 3, ou modelo múltiplo (transportador múltiplo óleo em lípido sólido em água), que é caracterizado por pequenos nanocompartimentos de óleos, onde o fármaco é incorporado, dispersos numa matriz sólida lipídica. Estas nanopartículas permitem a incorporação de maiores quantidades de fármaco, especialmente em fármacos mais solúveis na fase líquida do que na fase sólida.^{194,199}

Atualmente encontram-se associadas limitações ao uso de TLN na terapia transdérmica, devido aos efeitos citotóxicos relacionados com a natureza da matriz e da concentração de fármaco, ou com a ação irritante e sensibilização cutânea causada devido ao uso de alguns surfactantes. Assim, a aplicação e eficácia nos casos de administração de proteínas, péptidos, assim como nos sistemas de terapia génica, precisam de ser explorados de uma forma mais profunda.²⁰²

A penetração cutânea dos TLN depende não só da sua formulação, mas também do veículo onde estas são incluídas, onde podem ser incluídos promotores de absorção percutânea. A combinação destes dois métodos resulta numa estratégia mais eficaz para ultrapassar a barreira cutânea, viabilizando a administração transdérmica.²⁰³

Um estudo recente comprovou o potencial para a administração transdérmica da combinação de olanzapina com sinvastatina, veiculados em TLN.²⁰⁴

Outros estudos determinam potencial aplicação de outros fármacos veiculados nestas nanopartículas tais como: lansoprazol, buprenorfina, flurbiprofeno, cetorolac, meloxicam e sildenafil.^{203,205}

3.3.5) Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas (NP) são produzidas a partir de polímeros de origem de natural ou sintética, biodegradáveis e biocompatíveis, e seu tamanho pode variar entre 1 a 1000nm. O fármaco pode ser veiculado nestas de diferentes formas, podendo estar dissolvido, encapsulado, preso ou aderido à nanopartícula polimérica.^{149,206}

Os polímeros naturais que podem ser usados na formulação destas nanopartículas incluem o quitosano, gelatinas, ou polissacáridos como o amido. Já os polímeros de origem sintética, e mais utilizados, incluem o PLA (ácido polilático), o PLGA (ácido poli-láctico-co-glicólico), PLC (policaprolactona).²⁰⁷

A penetração e extensão do transporte de fármacos através das NP depende das características químicas dos excipientes utilizados, do mecanismo de encapsulação (que influencia a libertação do fármaco), do tamanho da nanopartícula e da viscosidade da formulação onde esta se encontra.¹⁴⁹

As NP, cujas características físicas e químicas são facilmente ajustáveis, proporcionam uma proteção eficaz de fármacos instáveis, propensos a sofrer degradação ou desnaturação, ou diminuem a toxicidade dos fármacos através do controlo da sua libertação. Possuem ainda a capacidade de promover a penetração cutânea através da barreira da pele, por aumento do gradiente de concentração.^{149,208}

A rigidez deste tipo de nanopartícula impossibilita a sua permeação de forma intacta através das camadas do EC. Contudo as formulações de NP com polímeros tais como o ácido poli-lático (PLA) de origem sintética, possibilitam uma maior destabilização da estrutura córnea, bem como uma melhor acumulação destas nanoestruturas nos ductos foliculares, levando à formação e agregação de agrupamentos destas, que podem posteriormente libertar a substância encapsulada, que permeia e se difunde pelas restantes camadas da pele, alcançando posteriormente a circulação transdérmica.²⁰⁶

Ainda de salientar que estas nanopartículas não possuem capacidade de penetrar em profundidade nas camadas do EC, sendo portanto, consideradas apenas como uma potencial estratégia na promoção da permeação de fármacos na pele, podendo também estar associadas a outras estratégias, como a iontoforese.^{206,209}

3.3.6) Dendrímeros

Os dendrímeros são sistemas unimicelares, e geralmente estáveis. Consistem em nanoestruturas tri-dimensionais, hiperramificadas, não-peptídicas, formadas por um grande número de pequenas moléculas. O seu uso na administração de fármacos tem atraído atenção por serem facilmente sintetizáveis, por ser possível alcançar estruturas e tamanhos bem definidos, e pela grande diversidade de compostos que podem ser utilizados na sua formulação, quando comparados a outras nanoestruturas. Ainda de acrescentar que devido à sua estrutura altamente ramificada, é possível controlar o posicionamento de grupos funcionais.²¹⁰⁻²¹³

Tipicamente, os dendrímeros possuem uma arquitetura circular e simétrica, consistindo num núcleo circundado por múltiplas camadas de moléculas ramificadas e moléculas de superfície (Figura 15). Na sua estrutura ramificada, os dendrímeros possuem cavidades internas vazias, onde se podem encapsular o fármaco a veicular.^{214,215} A sua permeabilidade através da pele depende das características físico-químicas como o tamanho, o peso molecular, a carga superficial, bem como a sua composição. Os dendrímeros são potentes promotores da permeação cutânea, assim como promotores de solubilidade, aumentando a permeabilidade de fármacos lipofílicos através de encapsulação ou por conjugação covalente.^{102,210}

O tipo de dendrímeros mais frequentemente utilizado na aplicação transdérmica é o dendrímero de poliaminoamida (PAMAM), dado que promove tanto a hidrossolubilidade, como a estabilidade de moléculas lipofílicas. Quando as moléculas de superfície possuem carácter catiónico, ocorre um aumento da permeação de vários fármacos anti-inflamatórios não esteroides, resultando num aumento da biodisponibilidade destes.²¹⁶

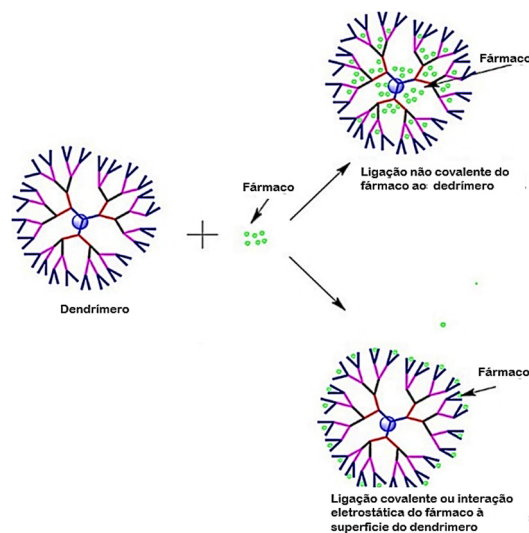


Figura 17: Veiculação de um fármaco através de dendrímeros.²¹⁷

Apesar dos dendrímeros oferecerem vantagens únicas de aplicabilidade na veiculação de fármacos e na promoção da sua solubilidade, a toxicidade dependente de concentração é uma das maiores preocupações, torna-se uma grande limitação ao seu uso. Não obstante, por ser uma nanoestrutura versátil, do ponto de vista da sua formulação, é possível ultrapassar tal limitação, através da alteração das moléculas de superfície.²¹⁷

3.3.7) Nanotubos de carbono

Os nanotubos de carbono (NTC) são estruturas tridimensionais que consistem, de uma forma simplista, em camadas de grafeno que são enroladas e formam túbulos numa escala nanométrica. Podem ser constituídas por uma camada única ou por múltiplas camadas e possuem capacidade de penetração nas células, tendo sido criadas para atravessar as membranas biológicas. A biocompatibilidade e solubilidade dos NTC pode ser promovida pela adição de grupos funcionais à sua superfície^{218,219 130,218}

Os NTC permitem veicular fármacos no seu interior, ou por adsorção à sua superfície. Contudo, na aplicação transdérmica, estes nanotransportadores não penetram em profundidade na pele, podendo ser utilizados como uma forma de promoção da penetração do estrato córneo, principalmente de fármacos lipofílicos, criando reservatórios

nas camadas superficiais da epiderme. Possuem ainda capacidade de condução elétrica, podendo ser aplicados em conjunto com dispositivos electromodulados, como é o caso da iontoforese.²¹⁸

Devido às suas características únicas, como o tamanho e forma, a análise das suas aplicações na área biomédica implica também uma avaliação meticulosa da sua toxicidade, tendo já sido reportada citotoxicidade, assim como irritação cutânea em humanos.¹³⁰

Uma descoberta interessante no uso destas nanopartículas é a sua aplicação sobre a forma de “buckypaper” que consiste numa fina membrana constituída apenas por nanotubos de carbono nos quais se veiculam fármacos, que apresenta potencial na administração transdérmica de fármacos.²¹⁹

De facto os NTC são estruturas versáteis, e um trabalho recente²²⁰ comprova o potencial de administração transdérmica de fármacos aplicando nicotina veiculada em membranas de nanotubos de carbono, que associado a um dispositivo iontoforético, bombeia o fármaco através dos nanotubos.²²⁰

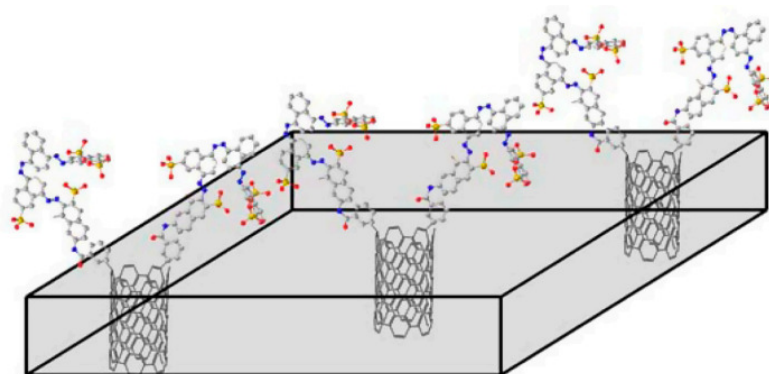


Figura 18: Representação de uma membrana composta por nanotubos de carbono, com os grupos funcionais adsorvidos à sua superfície.²²⁰

Conclusão

A evolução e desenvolvimento de novas tecnologias na indústria farmacêutica permitiram a inovação e a exploração de formas alternativas de administração de fármacos com o objetivo último de concretizar uma terapêutica eficaz, com os mínimos efeitos adversos associados.

Ao longo das últimas décadas, a administração transdérmica de fármacos tem suscitado um crescente interesse na comunidade científica, como uma forma de ultrapassar limitações inerentes às vias de administração de fármacos convencionais, como a via oral e intravenosa. Apesar de atrativa, a área de administração transdérmica de fármacos revela-se igualmente desafiante, sendo necessário transpor a função barreira que a pele apresenta e encontrar fármacos que sejam adequados a esta via e cumpram todos os requisitos necessários para fazê-los chegar às camadas mais profundas da pele, e por fim à circulação sanguínea, de uma forma passiva.

Os sistemas transdérmicos surgem como uma forma de veiculação de fármacos que possibilita a sua libertação controlada, e mostram um claro impacto sobre a qualidade de vida dos doentes, quer pela diminuição dos efeitos adversos, quer pela diminuição drástica da posologia diária, quer pela facilidade de aplicação, e particularmente pelo aumento da eficácia terapêutica e diminuição dos efeitos adversos.

Contudo, mostra-se evidente a quantidade ainda diminuta de produtos transdérmicos disponíveis no mercado. Isto ocorre sobretudo pela elevada exigência e especificidade das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas que as moléculas devem apresentar, estreitando o leque de fármacos elegíveis. Para permear passivamente através da pele, é de notar que os fármacos devem ser farmacologicamente potentes, devem possuir um tamanho molecular reduzido, devem possuir um equilíbrio hidro-lipófilo, entre outras propriedades, que por si só se tornam uma limitação na escolha desta via.

Não obstante, o esforço da comunidade científica permitiu o desenvolvimento de estratégias que visam melhorar a absorção percutânea de fármacos. Estas estratégias, capazes de manipular de forma transiente a organização do estrato córneo, quer seja através adição de substâncias químicas, quer por métodos físicos, potenciam a permeação dos fármacos através da pele, e, tornam, consequentemente, viável a terapêutica pela via transdérmica.

Os métodos físicos, como a iontoforese e as microagulhas, mostram-se estratégias promissoras e inovadoras, não só porque auxiliam a permeação de fármacos que cumprem os requisitos previamente mencionados, mas também por permitirem a permeação de macromoléculas, hormonas, proteínas e material genético. Apesar de ainda não se aplicar

no quotidiano da prática clínica, estes avanços possuem um grande impacto no que toca aos futuros desenvolvimentos tecnológicos na terapia transdérmica.

Com os recentes desenvolvimentos na área nanotecnológica, constata-se que é, definitivamente, um dos maiores e mais importantes avanços nas áreas da saúde, trazendo benefícios reais para população mundial. A aplicação de nanotransportadores de fármacos na terapia transdérmica mostra-se promissora, denotando-se um aumento exponencial dos trabalhos desenvolvidos na área da nanoterapia transdérmica. Estes trabalhos expõem a potencialidade de veicular uma grande variedade de fármacos e aumentar a eficácia terapêutica, introduzindo a via transdérmica como alternativa à via oral, demonstrando uma melhoria no significado clínico, mostrando um potencial em diminuir a ocorrência de efeitos secundários, melhorando a biodisponibilidade e consequentemente a eficácia da terapêutica.

Porém, verifica-se que o uso de nanotransportadores formulados através de sistemas transdérmicos ainda não fazem parte do quotidiano clínico até ao momento. Denota-se que a esmagadora maioria dos estudos ainda aplica a nanotecnologia em formulações como geles, cremes, sprays e pomadas com o objetivo não só de testar a capacidade de veiculação do fármaco através de nanotransportadores, mas de avaliar simultaneamente os perfis farmacocinéticos e toxicológicos, comparativamente às vias convencionais. Apesar dos resultados serem bastante promissores, ainda se põem questões relevantes como a toxicidade e relação custo-eficácia da produção em larga escala. Não obstante, este é sem dúvida o caminho para o desenvolvimento de futuros sistemas transdérmicos nanotecnológicos.

No sentido de alargar a aplicação transdérmica dos nanotransportadores é fundamental investigar mais e, aprofundadamente, a interação destes veículos com as camadas cutâneas bem como com os outros tecidos do organismo, uma vez que se pretende alcançar a circulação sistémica, por forma a resolver as questões de incerteza de toxicidade. Também ainda estão por endereçar as questões relacionadas com a estabilidade, assim como da transposição de aplicação numa formulação simples, que é um gel, para um sistema transdérmico, de maior complexidade. Além destes fatores, é necessário ter ainda em conta que a aplicação de fármacos veiculados em nanotransportadores e administrados através de um sistema transdérmico, requer um investimento mais elevado do que as formulações orais, sendo que existe uma necessidade de justificar a relação custo-eficácia associadas.

Referências Bibliográficas

1. Boisseau, P., Kiparissides, C., Pavesio, A. & Saxl, O. *Vision Paper and a Basis for a Strategic Research Agenda for NanoMedicine. European Technology Platform on Nanomedicine* (2005).
2. National Nanotechnology Initiative. *Benefits and Applications* Disponível em: <https://www.nano.gov/you/nanotechnology-benefits>. (Acedido: 14.^a Dezembro 2017)
3. Mbah, C. J., Uzor, P. F. & Omeje, E. O. Perspectives on transdermal drug delivery. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **3**, 680–700 (2011).
4. Benson, H. A. E. Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Current drug delivery* **2**, 23–33 (2005).
5. Prausnitz, M. R., Mitragotri, S. & Langer, R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery* **3**, 115–124 (2004).
6. Brown, M. B., Martin, G. P., Jones, S. A. & Akomeah, F. K. Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects. *Drug Delivery* **13**, 175–187 (2006).
7. Benson, H. A. E. Skin Structure, Function, and Permeation. em *Topical and Transdermal Drug Delivery* (eds. Benson, H. A. E. & Watkinson, A. C.) 1–22 (John Wiley & Sons, Inc., 2012).
8. Sathyan, J., Mathews, M. M., Benedict, A. & Sahib, A. A. Solid Lipid Nanoparticles Loaded Transdermal Patch for Improving Skin Permeation. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research* **9**, 192–203 (2017).
9. Slominski, A. T. *et al.* Sensing the environment: Regulation of local and global homeostasis by the skin neuroendocrine system. *Advances in anatomy, embryology, and cell biology* **212**, v-115 (2012).
10. Proksch, E., Brandner, J. M. & Jensen, J. M. The skin: An indispensable barrier. *Experimental Dermatology* **17**, 1063–1072 (2008).
11. Kanitakis, J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. *European Journal of Dermatology* **12**, 390–400 (2002).
12. Becklund, B. R., Severson, K. S., Vang, S. V. & DeLuca, H. F. UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **107**, 6418–6423 (2010).
13. Dhamecha, D. L., Rath, A. A., Saifee, M., Lahoti, S. R. & Dehghan, M. H. G. Drug vehicle based approaches of penetration enhancement. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 24–46 (2009).
14. Nevill, a M. The need to scale for differences in body size and mass: an explanation of Kleiber's 0.75 mass exponent. *J Appl Physiol* **77**, 2870–2873 (1994).
15. Widelitz, R. B. *et al.* Molecular histology in skin appendage morphogenesis. *Microscopy Research and Technique* **38**, 452–465 (1997).
16. Skin. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0022679/>. (Acedido: 9 de Outubro 2017)
17. HALPRIN, K. M. Epidermal «turnover time»: a Re-Examination. *British Journal of*

- Dermatology* **86**, 14–19 (1972).
18. Roop, D. Defects in the barrier . *Science* **267**, 474–5. (1995).
 19. Elias, P. M. Stratum corneum defensive functions: An integrated view. *Journal of Investigative Dermatology* **125**, 183–200 (2005).
 20. Koster, M. I. Making an epidermis. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1170**, 7–10 (2009).
 21. Eckert, R. L. & Rorke, E. A. Molecular biology of keratinocyte differentiation. *Environmental Health Perspectives* **80**, 109–116 (1989).
 22. Cichorek, M. M., Wachulska, M. M., Stasiewicz, A., Tyminińska, A. & Tyminińska, A. Skin melanocytes: Biology and development. *Postepy Dermatologii i Alergologii* **30**, 30–41 (2013).
 23. Brenner, M. & Hearing, V. J. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochemistry and Photobiology* **84**, 539–549 (2008).
 24. Collin, M. & Milne, P. Langerhans cell origin and regulation. *Current opinion in hematology* **23**, 28–35 (2016).
 25. Maksimovic, S. *et al.* Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. *Nature* **509**, 617–621 (2014).
 26. Walters, K. S., Roberts, M. S. & Wertz, P. The structure and functions of skin. *em Dermatological and transdermal formulations* 4–7 (2002).
 27. Nagayama, K., Kurihara, T., Amano, Y. & Tanahashi, M. Particle Simulation of Skin Basal Layer Formation. *Journal of Biosciences and Medicines* **4**, 33–37 (2016).
 28. Brandner, J. *et al.* Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers* **3**, e974451 (2015).
 29. Candi, E., Schmidt, R. & Melino, G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **6**, 328–340 (2005).
 30. Losquadro, W. D. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* **25**, 283–289 (2017).
 31. Joshi, R. Learning from eponyms: George F. Odland and Odland bodies. *Indian dermatology online journal* **5**, 334–8 (2014).
 32. Del Rosso, J. Q. & Levin, J. The clinical relevance of maintaining the functional integrity of the stratum corneum in both healthy and disease-affected skin. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* **4**, 22–42 (2011).
 33. Wickett, R. R. & Visscher, M. O. Structure and function of the epidermal barrier. *American Journal of Infection Control* **34**, 98–110 (2006).
 34. Rawlings, A. V. & Matts, P. J. Stratum Corneum Moisturization at the Molecular Level: An update in relation to the dry skin cycle. *Journal of Investigative Dermatology* **124**, 1099–1110 (2005).
 35. Bouwstra, J. A., Dubbelaar, F. E. R., Gooris, G. S. & Ponc, M. The lipid organisation in the skin barrier. *Acta Dermato-Venereologica, Supplement* 23–30 (1999).
 36. Brysk, M. M. & Rajaraman, S. Cohesion and Desquamation of Epidermal Stratum Corneum. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry* **25**, 1–53 (1992).
 37. Zmijewski, M. A. & Slominski, A. T. Neuroendocrinology of the skin: An overview and

- selective analysis. *Dermato-Endocrinology* **3**, 3–10 (2011).
38. Papakonstantinou, E., Roth, M. & Karakiulakis, G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermato-endocrinology* **4**, 253–8 (2012).
 39. Reinisch, C. M. & Tschachler, E. The dimensions and characteristics of the subepidermal nerve plexus in human skin--terminal Schwann cells constitute a substantial cell population within the superficial dermis. *Journal of dermatological science* **65**, 162–169 (2012).
 40. Darabi, A., Arrastia, M. C., Nelson, D. W., Cornille, T. & Liang, X. *Cognitive presence in asynchronous online learning: A comparison of four discussion strategies. Journal of Computer Assisted Learning* **27**, (2011).
 41. Liu, X., Kruger, P., Maibach, H., Colditz, P. B. & Roberts, M. S. Using skin for drug delivery and diagnosis in the critically ill. *Advanced Drug Delivery Reviews* **77**, 40–49 (2014).
 42. Marcos-Garcés, V. *et al.* Age-related dermal collagen changes during development, maturation and ageing - a morphometric and comparative study. *Journal of Anatomy* **225**, 98–108 (2014).
 43. Paul, W. & Sharma, C. P. Advances in Wound Healing Materials : Science and Skin Engineering. *Advances in Wound Healing Materials : Science and Skin Engineering* 296 (2015).
 44. Braverman, I. M. The cutaneous microcirculation. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings* **5**, 3–9 (2000).
 45. Romanovsky, A. A. Skin temperature: Its role in thermoregulation. *Acta Physiologica* **210**, 498–507 (2014).
 46. Novotny, G. E. & Gnoth, C. Variability of fibroblast morphology in vivo: a silver impregnation study on human digital dermis and subcutis. *Journal of anatomy* **177**, 195–207 (1991).
 47. Ng, K. W. & Lau, W. M. Skin deep: The basics of human skin structure and drug penetration. em *Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Drug Manipulation Strategies and Vehicle Effects* 3–11 (2015). doi:10.1007/978-3-662-45013-0_1
 48. Lu, C. & Fuchs, E. Sweat gland progenitors in development, homeostasis, and wound repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* **4**, (2014).
 49. Los anexos cutáneos. Disponível em: <http://www.cosmetologas.com/noticias/val/2247/los-anexos-cutaneos.html>. (Acedido: 9.^a Outubro 2017)
 50. Kolarsick, P. A. J., Kolarsick, M. A. & Goodwin, C. Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association* **3**, 203–213 (2011).
 51. Kierszenbaum, A. L. *Histology and cell biology: an introduction to pathology. Journal of Chemical Information and Modeling* **53**, (Mosby, 2007).
 52. Zouboulis, C. C. *et al.* Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Experimental Dermatology* **17**, 542–551 (2008).
 53. Vikas, S., Seema, S., Gurpreet, S., C, R. A. & Baibhav, J. Penetration Enhancers: a Novel Strategy for Enhancing Transdermal Drug Delivery. *International Research Journal of Pharmacy International Research Journal of Pharmacy Issn* **2**, 32–36

- (2011).
54. Wertz, P. W. Lipids and barrier function of the skin. *Acta Dermato-Venereologica, Supplement* 7–11 (1999). doi:10.1080/000155500750042790
 55. van Smeden, J. & Bouwstra, J. A. Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients. em *Current problems in dermatology* **49**, 8–26 (2016).
 56. Meenakshi, D., Priya, C. & Dadwal, M. Chemical Penetration Enhancers: An Approach To Enhance Transdermal Drug Delivery. *International Journal of Universal Pharmacy and Bio Sciences* **3**, 95–107 (2014).
 57. Dhote, V., Bhatnagar, P., Mishra, P. K., Mahajan, S. C. & Mishra, D. K. Iontophoresis: A potential emergence of a transdermal drug delivery system. *Scientia Pharmaceutica* **80**, 1–28 (2012).
 58. Muizzuddin, N., Marenus, K. D., Schnittger, S. F., Sullivan, M. & Maes, D. H. Current Science , Skin Permeation , and Enhancement Approaches. *Journal of cosmetic science* **56**, 311–21 (2005).
 59. Russell, L. M. & Guy, R. H. Measurement and prediction of the rate and extent of drug delivery into and through the skin. *Expert opinion on drug delivery* **6**, 355–369 (2009).
 60. Trommer, H. & Neubert, R. H. H. Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin penetration. A review. *Skin Pharmacology and Physiology* **19**, 106–121 (2006).
 61. Hadgraft, J. Skin deep. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **58**, 291–299 (2004).
 62. Moser, K., Kriwet, K., Naik, A., Kalia, Y. N. & Guy, R. H. Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **52**, 103–112 (2001).
 63. Schoellhammer, C., Blankschtein, D. & Langer, R. Skin permeabilization for transdermal drug delivery: recent advances and future prospects. *Expert Opinion on Drug Delivery* **11**, 393–407 (2014).
 64. Shahzad, Y., Louw, R., Gerber, M. & Du Plessis, J. Breaching the skin barrier through temperature modulations. *Journal of Controlled Release* **202**, 1–13 (2015).
 65. Ruela, A. L. M. *et al.* Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **52**, 527–544 (2016).
 66. Alves, V. M. *et al.* Predicting chemically-induced skin reactions. Part II: QSAR models of skin permeability and the relationships between skin permeability and skin sensitization. *Toxicology and Applied Pharmacology* **284**, 273–280 (2015).
 67. Da Silva, J. A., Apolinário, A. C., Souza, M. S. R., Damasceno, B. P. G. L. & Medeiros, A. C. D. Administração cutânea de fármacos: Desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada* **31**, 125–131 (2010).
 68. Todo, H. Transdermal Permeation of Drugs in Various Animal Species. *Pharmaceutics* **9**, 33 (2017).
 69. Leite-Silva, V. R. V. *et al.* Delivery of drugs applied topically to the skin. *Expert Review of Dermatology* **7**, 383–397 (2012).

70. Silva, C. L. *et al.* Stratum corneum hydration: Phase transformations and mobility in stratum corneum, extracted lipids and isolated corneocytes. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes* **1768**, 2647–2659 (2007).
71. N'Da, D. D. Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drugs. *Molecules* **19**, 20780–20807 (2014).
72. Gioia, F. & Celleno, L. The Dynamics of transepidermal water loss (TEWL) from hydrated skin. *Skin Research and Technology* **8**, 178–186 (2002).
73. Fenske, N. A. & Lober, C. W. Structural and functional changes of normal aging skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* **15**, 571–585 (1986).
74. Singh, I. & Morris, A. P. Performance of transdermal therapeutic systems: Effects of biological factors. *International journal of pharmaceutical investigation* **1**, 4–9 (2011).
75. Liu, P., Higuchi, W. I., Ghanem, A. H. & Good, W. R. Transport of β -Estradiol in Freshly Excised Human Skin in Vitro: Diffusion and Metabolism in Each Skin Layer. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists* **11**, 1777–1784 (1994).
76. Svensson, C. K. Biotransformation of drugs in human skin. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals* **37**, 247–53 (2009).
77. Schlupp, P., Weber, M., Schmidts, T., Geiger, K. & Runkel, F. Development and validation of an alternative disturbed skin model by mechanical abrasion to study drug penetration. *Results in Pharma Sciences* **4**, 26–33 (2014).
78. Fluhr, J. W. W. *et al.* Skin irritation and sensitization: Mechanisms and new approaches for risk assessment. 1. Skin irritation. *Skin Pharmacology and Physiology* **21**, 124–135 (2008).
79. Basketter, D., Darlenski, R. & Fluhr, J. W. Skin Irritation and Sensitization: Mechanisms and New Approaches for Risk Assessment 2. Skin Sensitization. *Skin Pharmacol Physiol* **21**, 191–202 (2008).
80. Smith, W. Stratum corneum barrier integrity controls skin homeostasis. *International journal of cosmetic science* **21**, 99–106 (1999).
81. Naik, A., Kalia, Y. N. & Guy, R. H. Transdermal drug delivery: Overcoming the skin's barrier function. *Pharmaceutical Science and Technology Today* **3**, 318–326 (2000).
82. Rothwell, J. A., Day, A. J. & Morgan, M. R. A. Experimental determination of octanol-water partition coefficients of quercetin and related flavonoids. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **53**, 4355–4360 (2005).
83. Moss, G. P., Gullick, D. R. & Wilkinson, S. C. Skin Structure and Physiology. em *Predictive Methods in Percutaneous Absorption* 14 (Springer Berlin Heidelberg, 2015). doi:10.1007/978-3-662-47371-9_1
84. Lane, M. E., Santos, P., Watkinson, A. C. & Hadgraft, J. *Passive Skin Permeation Enhancement. Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice* (John Wiley & Sons, Inc., 2012). doi:10.1002/9781118140505.ch2
85. Singh, B. N., Singh, R. B. & Singh, J. Effects of ionization and penetration enhancers on the transdermal delivery of 5-fluorouracil through excised human stratum corneum. *International Journal of Pharmaceutics* **298**, 98–107 (2005).
86. Chantasart, D., Chootanasoontorn, S., Suksiriworapong, J. & Li, S. K. Investigation of pH Influence on Skin Permeation Behavior of Weak Acids Using Nonsteroidal Anti-

- Inflammatory Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **104**, 3459–3470 (2015).
87. Tadicherla, S. & Berman, B. Percutaneous dermal drug delivery for local pain control. *Therapeutics and Clinical Risk Management* **2**, 99–113 (2006).
88. Ghosh, T. K. & Jasti, B. R. *Theory and practice of contemporary pharmaceuticals*. (CRC Press, 2004).
89. Verma, G. & Pradesh-, U. Transdermal Drug Delivery System, Advance Development And Evaluation-A Review. **8**, 385–400 (2017).
90. Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T. C. C. & Donnelly, R. F. *Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum*. *Pharmaceutics* **7**, 438–470 (Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2015).
91. Kalia, Y. N. & Guy, R. H. Modeling transdermal drug release. *Advanced Drug Delivery Reviews* **48**, 159–172 (2001).
92. Pastore, M. N., Kalia, Y. N., Horstmann, M. & Roberts, M. S. Transdermal patches: History, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology* **172**, 2179–2209 (2015).
93. Sharma, N. *et al.* A Review: Transdermal Drug Delivery System: A Tool For Novel Drug Delivery System. *International Journal of Drug Development & Research* **3**, 70–84 (2011).
94. Prausnitz, M. R. & Langer, R. Transdermal drug delivery. *Nature biotechnology* **26**, 1261–1268 (2009).
95. Sawamura, A. M. S. & Franco, S. L. Sistemas Terapêuticos TransdérmicoS. *Arquivos do Museu Dinâmico Interdisciplinar* **8**, 40–47 (2012).
96. Kaestli, L., Wasilewski-Rasca, A.-F., Bonnabry, P. & Vogt-Ferrier, N. *Use of Transdermal Drug Formulations in the Elderly*. *Drugs & aging* **25**, (2008).
97. Paudel, K. S. *et al.* Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Therapeutic Delivery* **1**, 109–131 (2010).
98. Palmer, B. C. & DeLouise, L. A. Nanoparticle-enabled transdermal drug delivery systems for enhanced dose control and tissue targeting. *Molecules* **21**, (2016).
99. Tanwar, H. & Sachdeva, R. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *International journal of pharmaceutical sciences and research* **7**, 1809–1824 (2014).
100. Gunisetty, H. & Balagani, P. K. Transdermal Drug Delivery System: An Update of Upcoming Evolution. **3**, 23–33 (2016).
101. Nastiti, C. M. R. R. *et al.* Topical nano and microemulsions for skin delivery. *Pharmaceutics* **9**, 1–25 (2017).
102. Escobar-chávez, J. J. *et al.* Nanocarriers for transdermal drug delivery. *Research and Reports in Transdermal Drug Delivery* **1**, 3–17 (2012).
103. Chander Jhawar, V., Saini, V., Kamboj, S. & Maggon, N. Transdermal drug delivery systems: Approaches and advancements in drug absorption through skin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* **20**, 47–56 (2013).
104. Sachan, R. & Bajpai, M. Transdermal Drug Delivery System: a Review. *Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci. International Journal of Research and Development in Pharmacy*

- and Life Sciences* **3**, 748–765 (2013).
105. Rana, R., Saroha, K., Handa, U., Kumar, A. & Nanda, S. Transdermal Patches as a tool for permeation of drug through skin. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research* **8**, 471–481 (2016).
 106. Infomed- Infarmed. Disponível em: <http://app7.infarmed.pt/infomed/lista.php>. (Acedido: 16.^a Novembro 2017)
 107. Watkinson, A. C. A commentary on transdermal drug delivery systems in clinical trials. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **102**, 3082–3088 (2013).
 108. Watkinson, A. C., Kearney, M.-C., Quinn, H. L., Courtenay, A. J. & Donnelly, R. F. Future of the transdermal drug delivery market – have we barely touched the surface? *Expert Opinion on Drug Delivery* **13**, 523–532 (2016).
 109. Escobar-Chávez, J. J. *et al.* Chemical and physical enhancers for transdermal drug delivery. em *Pharmacology* (ed. Gallelli, L.) 397–434 (InTech, 2012). doi:10.5772/33194
 110. Karande, P. & Mitragotri, S. *Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals*. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes* **1788**, 2362–2373 (2009).
 111. Saify, Z. S., Ahsan, O. & Dayo, A. CINEOLE AS SKIN PENETRATION ENHANCER. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* **13**, 29–32 (2000).
 112. Karande, P., Jain, A., Ergun, K., Kispersky, V. & Mitragotri, S. Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102**, 4688–4693 (2005).
 113. Williams, A. C. & Barry, B. W. Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews* **64**, 128–137 (2004).
 114. Soares, M., Vitorino, C., Sousa, J. & Pais, A. Permeação cutânea: Desafios e oportunidades. *Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada* **36**, 337–348 (2015).
 115. Mathur, V., Satrawala, Y. & Rajput, M. Physical and chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmaceutics* **4**, 173 (2010).
 116. Sinha, V. R. & Kaur, M. P. Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **26**, 1131–1140 (2000).
 117. Priyanka, K. *et al.* Use of novel penetratiron enhancers and techniques in TDDS. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research* **5**, 2752–2760 (2015).
 118. Bavaskar, K. R. *et al.* The Impact of Penetration Enhancers on Transdermal Drug Delivery System: Physical and Chemical Approach. *International Journal of Pharma Research & Review IJPRR* **4**, 14–24 (2015).
 119. Chauhan, S. B. Penetration Enhancement Techniques. *Journal of Applied Pharmacy* **9**, 1–5 (2017).
 120. Brown, M. B., Traynor, M. J., Martin, G. P. & Akomeah, F. K. Transdermal drug delivery systems: skin perturbation devices. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* **437**, 119–139 (2008).
 121. Rawat, S., Vengurlekar, S., Rakesh, B., Jain, S. & Srikarti, G. Transdermal delivery by

- iontophoresis. *Indian journal of pharmaceutical sciences* **70**, 5–10 (2008).
122. Fentanyl HCl Patient-Controlled Iontophoretic Transdermal System for Pain: Biopharmaceutics, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. Disponível em: https://www.medscape.com/viewarticle/549359_4. (Acedido: 24 de Novembro 2017)
 123. Prausnitz, M. R. *et al.* Skin Barrier and Transdermal Drug Delivery. *Dermatology* 2065–2073 (2012).
 124. Rautio, J. *et al.* Prodrugs: design and clinical applications. *Nature Reviews Drug Discovery* **7**, 255–270 (2008).
 125. Patel, H. J., Trivedi, D. G., Bhandari, A. K. & Shah, D. A. Penetration enhancers for transdermal drug delivery system : A review. *Journal of Pharmaceutics and Cosmetology* **14** (2011).
 126. Thakur, K., Aggarwal, G. & Si, H. Nanocarrier for Transdermal drug delivery systems. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences* **5**, 708–723 (2016).
 127. Brower, V. Is nanotechnology ready for primetime? *Journal of the National Cancer Institute* **98**, 9–11 (2006).
 128. Cevc, G. & Vierl, U. Nanotechnology and the transdermal route: A state of the art review and critical appraisal. *Journal of Controlled Release* **141**, 277–299 (2010).
 129. Marwah, H., Garg, T., Goyal, A. K. & Rath, G. Permeation enhancer strategies in transdermal drug delivery. *Drug Delivery* **23**, 564–578 (2014).
 130. Yildirimer, L., Thanh, N. T. K., Loizidou, M. & Seifalian, A. M. Toxicological considerations of clinically applicable nanoparticles. *Nano Today* **6**, 585–607 (2011).
 131. Valenzuela, P. & Simon, J. A. Nanoparticle delivery for transdermal HRT. *Maturitas* **73**, 74–80 (2012).
 132. Fröhlich, M., Brecht, V. & Peschka-Süss, R. Parameters influencing the determination of liposome lamellarity by ³¹P-NMR. *Chemistry and Physics of Lipids* **109**, 103–112 (2001).
 133. Rizgar N Jiawook*. Manufacturing Nanoimprint Lithography System to Produce Efficient Microneedles Patch for Transdermal Drug Delivery. *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering* **3**, 1–5 (2017).
 134. Prausnitz, M. R. Microneedles for transdermal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* **56**, 581–587 (2004).
 135. Gupta, J., Felner, E. I. & Prausnitz, M. R. Minimally Invasive Insulin Delivery in Subjects with Type 1 Diabetes Using Hollow Microneedles. *Diabetes Technology & Therapeutics* **11**, 329–337 (2009).
 136. Gupta, J., Felner, E. I. & Prausnitz, M. R. Rapid pharmacokinetics of intradermal insulin administered using microneedles in type 1 diabetes subjects. *Diabetes technology & therapeutics* **13**, 451–6 (2011).
 137. Zhang, Y. *et al.* Locally Induced Adipose Tissue Browning by Microneedle Patch for Obesity Treatment. *ACS Nano* **11**, 9223–9230 (2017).
 138. Ita, K. Transdermal delivery of drugs with microneedles—potential and challenges. *Pharmaceutics* **7**, 90–105 (2015).
 139. Lawrence, M. J. & Rees, G. D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews* **45**, 89–121 (2012).

140. Da Silva, J. D. F., Da Silva, Y. P., Piatnicki, C. M. S., Böckel, W. J. & Mendonça, C. R. B. Microemulsões: Componentes, características, potencialidades em química de alimentos e outras aplicações. *Química Nova* **38**, 1196–1206 (2015).
141. Kreilgaard, M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. em *Advanced Drug Delivery Reviews* **54**, S77-98 (2002).
142. He, W. *et al.* Food protein-stabilized nanoemulsions as potential delivery systems for poorly water-soluble drugs: preparation, in vitro characterization, and pharmacokinetics in rats. *International journal of nanomedicine* **6**, 521–533 (2011).
143. Majuru, S. & Oyewumi, M. O. Nanotechnology in Drug Development and Life Cycle Management. em *Nanotechnology in Drug Delivery* 597–619 (Springer New York, 2009). doi:10.1007/978-0-387-77668-2_20
144. Ochubiojo, M., Chinwude, I., Ibanga, E. & Ifianyi, S. Nanotechnology in Drug Delivery. em *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems* 69–105 (2012). doi:10.5772/51384
145. Hussan Reza, K. Nanoemulsion as a novel transdermal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **2**, 1938–1946 (2011).
146. Jaiswal, M., Dudhe, R. & Sharma, P. K. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech* **5**, 123–127 (2015).
147. Arora, R., Aggarwal, G., Harikumar, S. L. & Kaur, K. Nanoemulsion Based Hydrogel for Enhanced Transdermal Delivery of Ketoprofen. *Advances in Pharmaceutics* **2014**, 1–12 (2014).
148. Singh, R., Chakravorty, A., Kumar, P. & Chaturvedi, A. NANOEMULSION: An Effective Therapy for Transdermal Drug Delivery. *Research Journal of Biology RJB* **3**, 33–38 (2013).
149. Uchechi, O., Ogbonna, J. D. N. N. & Attama, A. A. Nanoparticles for Dermal and Transdermal Drug Delivery. *Application of Nanotechnology in Drug Delivery* 193–235 (2014). doi:10.5772/58672
150. Baboota, S., Shakeel, F., Ahuja, A., Ali, J. & Shafiq, S. Design, development and evaluation of novel nanoemulsion formulations for transdermal potential of celecoxib. *Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)* **57**, 315–332 (2007).
151. Barakat, N., Fouad, E. & Elmedany, A. Formulation Design of Indomethacin-Loaded Nanoemulsion For Transdermal Delivery. *Pharmaceutica Analytica Acta* **s2**, (2011).
152. Pathan, I., Mangle, M. & Bairagi, S. Design and Characterization of Nanoemulsion for Transdermal Delivery of Meloxicam. *Analytical Chemistry Letters* **6**, 286–295 (2016).
153. Hua, S. Lipid-based nano-delivery systems for skin delivery of drugs and bioactives. *Frontiers in pharmacology* **6**, 219 (2015).
154. Milla, P., Dosio, F. & Cattel, L. PEGylation of proteins and liposomes: a powerful and flexible strategy to improve the drug delivery. *Current drug metabolism* **13**, 105–19 (2012).
155. Liposomes - Precision Nanosystems. Disponível em: <https://www.precisionnanosystems.com/formulation-development/liposomes/>. (Acedido: 6 de Dezembro 2017)
156. Nounou, M. I., El-Khordagui, L. K., Khalafallah, N. A. & Khalil, S. A. Liposomal Formulation for Dermal and Transdermal Drug Delivery: Past, Present and Future.

Recent Patents on Drug Delivery & Formulation **2**, 9–18 (2008).

157. Zylberberg, C. & Matosevic, S. Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. *Drug Delivery* **23**, 3319–3329 (2016).
158. Wang, Y. *et al.* Preparation and evaluation of lidocaine hydrochloride-loaded TAT-conjugated polymeric liposomes for transdermal delivery. *International Journal of Pharmaceutics* **441**, 748–756 (2013).
159. Adhyapak, A. & Desai, B. Formulation and evaluation of liposomal transdermal patch for targeted drug delivery of tamoxifen citrate for breast cancer. *Indian Journal of Health Sciences* **9**, 40 (2016).
160. Moghimipour, E., Salami, A. & Monjezi, M. Formulation and Evaluation of Liposomes for Transdermal Delivery of Celecoxib. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products* **10**, e17653 (2015).
161. Jain, S., Jain, P., Umamaheshwari, R. B. & Jain, N. K. Transfersomes—A Novel Vesicular Carrier for Enhanced Transdermal Delivery: Development, Characterization, and Performance Evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **29**, 1013–1026 (2003).
162. Ahad, A. *et al.* Formulation and characterization of novel soft nanovesicles for enhanced transdermal delivery of eprosartan mesylate. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society* **25**, 1040–1046 (2017).
163. El Zaafarany, G. M., Awad, G. A. S., Holayel, S. M. & Mortada, N. D. Role of edge activators and surface charge in developing ultradeformable vesicles with enhanced skin delivery. *International Journal of Pharmaceutics* **397**, 164–172 (2010).
164. Chaudhary, H., Kohli, K. & Kumar, V. A novel nano-carrier transdermal gel against inflammation. *International Journal of Pharmaceutics* **465**, 175–186 (2014).
165. Jain, S., Jain, N., Bhadra, D., Tiwary, A. K. & Jain, N. K. Transdermal delivery of an analgesic agent using elastic liposomes: preparation, characterization and performance evaluation. *Current drug delivery* **2**, 223–33 (2005).
166. Malakar, J., Sen, S. O., Nayak, A. K. & Sen, K. K. Formulation, optimization and evaluation of transferosomal gel for transdermal insulin delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal* **20**, 355–363 (2012).
167. Verma, P. & Pathak, K. Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* **1**, 274 (2010).
168. Tuitou, E., Dayan, N., Bergelson, L., Godin, B. & Eliaz, M. Ethosomes - Novel vesicular carriers for enhanced delivery: Characterization and skin penetration properties. *Journal of Controlled Release* **65**, 403–418 (2000).
169. Bodade, S. S., Shaikh, K. S., Kamble, M. S. & Chaudhari, P. D. A study on ethosomes as mode for transdermal delivery of an antidiabetic drug. *Drug Delivery* **20**, 40–46 (2013).
170. Shelke, S., Shahi, S., Kale, S., Patil, V. & Deshpande, D. Ethosomes: A Novel Deformable Carrier. *World Journal of Pharmaceutical Sciences* **3**, 1830–1839 (2015).
171. Chandu, V. P. *et al.* Niosomes : A Novel Drug Delivery System. *International Journal of Novel Trends in Pharmaceutical Sciences* **2**, 25–31 (2012).

172. Kazi, K. M. *et al.* Niosome: A future of targeted drug delivery systems. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research* **1**, 374–80 (2010).
173. Khan, A., Sharma, P., Visht, S. & Malviya, R. Niosomes as colloidal drug delivery system: a review. *Journal of Chronotherapy and Drug Delivery* **2**, 15–21 (2011).
174. Wissing, S. ., Kayser, O. & Müller, R. . Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* **56**, 1257–1272 (2004).
175. Muchow, M., Maincent, P. & Müller, R. H. Lipid nanoparticles with a solid matrix (SLN®, NLC®, LDC®) for oral drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **34**, 1394–1405 (2008).
176. Venkateswarlu, V. & Manjunath, K. Preparation, characterization and in vitro release kinetics of clozapine solid lipid nanoparticles. *Journal of Controlled Release* **95**, 627–638 (2004).
177. Zur Mühlen, A., Schwarz, C. & Mehnert, W. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - Drug release and release mechanism. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **45**, 149–155 (1998).
178. Souto, E. B., Wissing, S. A., Barbosa, C. M. & Müller, R. H. Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery. *International Journal of Pharmaceutics* **278**, 71–77 (2004).
179. Müller, R. H., Rühl, D., Runge, S., Schulze-Forster, K. & Mehnert, W. Cytotoxicity of solid lipid nanoparticles as a function of the lipid matrix and the surfactant. *Pharmaceutical Research* **14**, 458–462 (1997).
180. Wong, H. L., Bendayan, R., Rauth, A. M., Li, Y. & Wu, X. Y. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews* **59**, 491–504 (2007).
181. Bhaskar, K. *et al.* Development of SLN and NLC enriched hydrogels for transdermal delivery of nitrendipine: In vitro and in vivo characteristics. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **35**, 98–113 (2009).
182. Joshi, M. & Patravale, V. Nanostructured lipid carrier (NLC) based gel of celecoxib. *International Journal of Pharmaceutics* **346**, 124–132 (2008).
183. Muller, R. H. & Keck, C. M. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs - A review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles. *Journal of Biotechnology* **113**, 151–170 (2004).
184. Müller, R. H., Petersen, R. D., Hommos, A. & Pardeike, J. Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Advanced Drug Delivery Reviews* **59**, 522–530 (2007).
185. Sanna, V., Caria, G. & Mariani, A. Effect of lipid nanoparticles containing fatty alcohols having different chain length on the ex vivo skin permeability of Econazole nitrate. *Powder Technology* **201**, 32–36 (2010).
186. Lucks, S. & Muller, R. Medication vehicles made of solid lipid particles (solid lipid nanospheres-sln). (1998).
187. Mader, K. & Mehnert, W. Solid lipid nanoparticles - concepts, procedures, and physicochemical aspects. em *Lipospheres in Drug Targets and Delivery: Approaches, Methods, and Applications* (ed. Nastruzzi, C.) 1–22 (Boca Raton, 2005).
188. Rajabi, M. & Mousa, S. *Lipid Nanoparticles and their Application in Nanomedicine*.

Current pharmaceutical biotechnology **17**, (2016).

189. Müller, R. H., Radtke, M. & Wissing, S. A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews* **54**, 131–155 (2002).
190. Jennings, V., Thennemann, A. F. & Gohla, S. H. Characterisation of a novel solid lipid nanoparticle carrier system based on binary mixtures of liquid and solid lipids. *International Journal of Pharmaceutics* **199**, 167–177 (2000).
191. Wissing, S. A. & Müller, R. H. The influence of the crystallinity of lipid nanoparticles on their occlusive properties. *International Journal of Pharmaceutics* **242**, 377–379 (2002).
192. Pardeike, J., Hommoss, A. & Müller, R. H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International Journal of Pharmaceutics* **366**, 170–184 (2009).
193. Rawat, M., Singh, D., Saraf, S. & Saraf, S. Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **29**, 1790–1798 (2006).
194. Müller, R. H. & Souto, E. B. Lipid Nanoparticles (Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers) for Cosmetic, Dermal, and Transdermal Applications. em *Nanoparticulate Drug Delivery Systems* (eds. Thassu, D., Deleers, M. & Pathak, Y. V.) 213–233 (CRC Press, 2007).
195. G. Kakadia, P. & R. Conway, B. Solid Lipid Nanoparticles: A Potential Approach for Dermal Drug Delivery. *American Journal of Pharmacological Sciences* **2**, 1–7 (2014).
196. Vijayan, V., Jayachandran, E., Anburaj, J., Rao, D. S. & Kumar, K. J. Transdermal Delivery of Repaglinide from Solid Lipid Nanoparticles in Diabetic Rats: In Vitro and In Vivo Studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **3**, 1077–1081 (2011).
197. Sharma, N., Sharma, N., Rana, S., Shivkumar, H. G. & Sharma, R. K. Solid Lipid Nanoparticles as a carrier of Matformin for Transdermal Delivery. *International Journal of Drug Delivery* **5**, 137–145 (2013).
198. Mueller, R., Maeder, K., Lippacher, A. & Jennings, V. Lipid particles based on matrix comprising solid and liquid lipid, useful in diagnostics and for controlled release of active agents, especially pharmaceuticals. (2000).
199. Müller, R. H., Radtke, M. & Wissing, S. A. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. *International Journal of Pharmaceutics* **242**, 121–128 (2002).
200. Teeranachaideekul, V., Souto, E. B., Junyaprasert, V. B. & Müller, R. H. Cetyl palmitate-based NLC for topical delivery of Coenzyme Q10 - Development, physicochemical characterization and in vitro release studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **67**, 141–148 (2007).
201. Uner, M. & Yener, G. Importance of solid lipid nanoparticles (SLN) in various administration routes and future perspectives. *International journal of nanomedicine* **2**, 289–300 (2007).
202. Jaiswal, P., Gidwani, B. & Vyas, A. Nanostructured lipid carriers and their current application in targeted drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* **44**, 27–40 (2016).
203. Belouqui, A., Solinís, M. Á., Rodríguez-Gascón, A., Almeida, A. J. & Préat, V.

- Nanostructured lipid carriers: Promising drug delivery systems for future clinics. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* **12**, 143–161 (2016).
204. Vitorino, C. *et al.* Co-encapsulating nanostructured lipid carriers for transdermal application: From experimental design to the molecular detail. *Journal of Controlled Release* **167**, 301–314 (2013).
205. Lin, W. J. & Duh, Y. S. Nanostructured lipid carriers for transdermal delivery of acid labile lansoprazole. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **108**, 297–303 (2016).
206. Desai, P., Patlolla, R. R. & Singh, M. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. *Molecular membrane biology* **27**, 247–59 (2010).
207. Colome, L., Bender, E. & Hass, S. Nanodrug administration routes. em *Nano based drug delivery* 57–87 (IAPC Publishing, 2015). doi:10.5599/obp.8.2
208. Zhang, Z., Tsai, P.-C. C., Ramezanli, T. & Michniak-Kohn, B. B. Polymeric nanoparticles-based topical delivery systems for the treatment of dermatological diseases. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology* **5**, 205–218 (2013).
209. Tomoda, K. *et al.* Enhanced transdermal delivery of indomethacin-loaded PLGA nanoparticles by iontophoresis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* **88**, 706–710 (2011).
210. Huang, B. *et al.* Dendrimer-coupled sonophoresis-mediated transdermal drug-delivery system for diclofenac. *Drug design, development and therapy* **9**, 3867–76 (2015).
211. Kim, Y., Klutz, A. M. & Jacobson, K. A. Systematic Investigation of Polyamidoamine Dendrimers Surface-Modified with Poly(ethylene glycol) for Drug Delivery Applications: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Cytotoxicity. *Bioconjugate Chemistry* **19**, 1660–1672 (2008).
212. Khandare, J. J. *et al.* Dendrimer versus linear conjugate: Influence of polymeric architecture on the delivery and anticancer effect of paclitaxel. *Bioconjugate Chemistry* **17**, 1464–1472 (2006).
213. Yiyun, C. *et al.* Transdermal Delivery of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Mediated by Polyamidoamine (PAMAM) Dendrimers. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **96**, 595–602 (2007).
214. Tolia, G. T. & Choi, H. H. The Role of Dendrimers in Topical Drug Delivery. *Pharmaceutical technology* **2008**, 1–6 (2008).
215. Priyanka, V. & N, P. R. A Review On Applications Of Dendrimers In Transdermal Drug Delivery. *International research journal of pharmacy* **3**, 35–39 (2012).
216. Cheng, Y., Xu, Z., Ma, M. & Xu, T. Dendrimers as Drug Carriers: Applications in Different Routes of Drug Administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **97**, 123–143 (2008).
217. Choudhary, S., Gupta, L., Rani, S., Dave, K. & Gupta, U. Impact of dendrimers on solubility of hydrophobic drug molecules. *Frontiers in Pharmacology* **8**, 261 (2017).
218. Degim, I. T., Burgess, D. J. & Papadimitrakopoulos, F. Carbon nanotubes for transdermal drug delivery. *Journal of Microencapsulation* **27**, 669–681 (2010).
219. Schwengber, A., Prado, H. J., Zilli, D. A., Bonelli, P. R. & Cukierman, A. L. Carbon

- nanotubes buckypapers for potential transdermal drug delivery. *Materials Science and Engineering: C* **57**, 7–13 (2015).
220. Wu, J. *et al.* Programmable transdermal drug delivery of nicotine using carbon nanotube membranes. doi:10.1073/pnas.1004714107