

Cátia Sofia Maia Soares

**SISTEMAS DE LIBERTAÇÃO DE FÁRMACOS  
ATIVADOS POR ESTÍMULOS FÍSICOS E QUÍMICOS  
ADMINISTRADOS POR VIA TRANSDÉRMICA**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013



Cátia Sofia Maia Soares

**SISTEMAS DE LIBERTAÇÃO DE FÁRMACOS  
ATIVADOS POR ESTÍMULOS FÍSICOS E QUÍMICOS  
ADMINISTRADOS POR VIA TRANSDÉRMICA**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

**SISTEMAS DE LIBERTAÇÃO DE FÁRMACOS  
ATIVADOS POR ESTÍMULOS FÍSICOS E QUÍMICOS  
ADMINISTRADOS POR VIA TRANSDÉRMICA**

*Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa*

*como parte dos requisitos para obtenção do grau de*

*Mestre em Ciências Farmacêuticas*

---

(Cátia Sofia Maia Soares)

## **Resumo**

Nos últimos anos, a administração de fármacos por via transdérmica tem sido uma área de pesquisa em foco na indústria farmacêutica. Com o intuito de superar algumas desvantagens inerentes às formas farmacêuticas convencionais, nomeadamente a estrutura organizada do estrato córneo que funciona como barreira à penetração de substâncias, surgem os adesivos transdérmicos. Neste tipo de formas farmacêuticas, a libertação dos fármacos pode ser ativada por diversos estímulos, sendo classificados, segundo a natureza do próprio estímulo, em sistemas de libertação ativados por estímulos físicos e químicos. Contudo, a utilização destes adesivos apresenta muitos prós e contras, estando ainda em estudo algumas combinações de técnicas. Este trabalho visa a apresentação pormenorizada dos adesivos transdérmicos ativados por estímulos físicos e químicos mais estudados.

## **Abstract**

Drug delivery to and through the skin remains a challenging area for pharmaceutical scientists. In order to overcome some disadvantages related to the administration of conventional pharmaceutical forms, including the barrier of the stratum corneum organized structure, emerged the transdermal systems. In these systems, the drug release can be activated by different stimulus, being classified according to the nature of the stimulus itself, into delivery systems activated by physical and chemical stimuli. However, such systems exhibit many pros and cons, therefore some combinations of techniques are being studied. The main objective of this work is to present the transdermal drug delivery systems activated by physical and chemical stimulus most studied in this context.

*“You are today where your thoughts have brought you; you will be tomorrow where  
your thoughts take you”*

*James Allen*

## **Agradecimentos**

Após a conclusão desta etapa, não posso deixar de agradecer a todos os que me receberam e orientaram da melhor maneira possível.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer de uma forma especial à Dra. Carla Martins Lopes por toda a dedicação e atenção ao longo destes últimos anos, principalmente na elaboração desta dissertação. Não posso esquecer toda a disponibilidade, empenho e persistência desde o primeiro ao último dia e, certamente, daqui em diante. Este carinho e motivação foram essenciais para a conclusão desta etapa.

De uma forma geral mas com enorme gratidão por todos os docentes que tive o privilégio de conhecer, fico grata pelos conhecimentos transmitidos e pelo contributo para o enriquecimento da minha formação profissional. Lembrando que são os grandes profissionais que fazem as grandes instituições, parabeno a formidável equipa de docentes deste curso, pelo trabalho exemplar, pelo cumprimento dos valores éticos enquanto formadores de profissionais de saúde e pelo enorme sucesso na transmissão do nobre orgulho de ser Pessoaano.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e pela oportunidade que me concederam. Principalmente sem vocês, nada seria possível. À minha irmã, pela ajuda e dedicação.

Aos meus amigos, pelo apoio, jantares, conversas e viagens inesquecíveis. Ao Daniel Oliveira e Filipe Ribeiro, pelas muitas horas de estudo e também pelas poucas, que afinal valeram a pena. Foram 5 longos anos que, no final de contas, foram poucos.

O meu trabalho não foi mais do que o reflexo do vosso apoio.

À mui nobre Universidade Fernando Pessoa.

## Índice Geral

Índice Geral.....	V
Índice de Figuras .....	VII
Índice de Tabelas.....	IX
Lista de Abreviaturas .....	X
I. INTRODUÇÃO .....	1
II. ADESIVOS TRANSDÉRMICOS .....	3
1. Características da pele .....	5
2. Vantagens da utilização de adesivos transdérmicos .....	6
3. Limitações da utilização de adesivos transdérmicos .....	7
4. Constituição dos adesivos transdérmicos .....	12
5. Classificação.....	13
III. SISTEMAS DE LIBERTAÇÃO DE FÁRMACOS ATIVADOS POR ESTÍMULOS FÍSICOS E QUÍMICOS ADMINISTRADOS POR VIA TRANSDÉRMICA .....	15
1. Classificação dos TDDS ativados por estímulos.....	15
2. TDDS ativados por estímulos.....	16
i. TDDS ativados por estímulos físicos.....	16
A. Iontoforese.....	16
1) Mecanismo.....	16
2) Vantagens e limitações .....	18
3) Estudos e aplicações .....	18
B. Sonoforese .....	24
1) Método.....	24
2) Vantagens e limitações .....	25
3) Estudos e aplicações .....	26

C.	Eletroporação .....	30
1)	Método.....	30
2)	Vantagens e limitações .....	33
3)	Estudos e aplicações .....	34
D.	Magnetoforese.....	37
1)	Mecanismo.....	37
2)	Estudos e aplicações .....	38
ii.	TDDS ativados por estímulos químicos.....	40
A.	Promotores químicos de permeação.....	40
1)	Características ideais dos promotores de absorção.....	44
2)	Limitações .....	45
3)	Estudos e aplicações .....	45
iii.	Sistemas combinados .....	49
A.	Iontoforese e promotores químicos .....	50
1)	Vantagens .....	51
2)	Estudos e aplicações .....	51
B.	Magnetoforese e promotores químicos .....	52
C.	Eletroporação e iontoforese.....	52
IV.	CONCLUSÃO .....	54
V.	BIBLIOGRAFIA .....	55

## Índice de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática da pele, incluindo camadas e apêndices .....	5
Figura 2 - Representação das vias de penetração das substâncias através da pele .....	8
Figura 3 - Processos envolvidos no transporte de fármacos para e através da pele, por aplicação tópica ou transdérmica.....	9
Figura 4 - Componentes de um adesivo transdérmico. ....	13
Figura 5 - Classificação dos TDDS ativados por estímulos .....	15
Figura 6 - Representação da técnica iontoforética: à medida que a corrente elétrica é aplicada os cátions são repelidos e movem-se através da pele sendo eventualmente absorvidos pelo organismo. ....	17
Figura 7 - Gluowatch® .....	19
Figura 8 - Funcionamento do Gluowatch® por aplicação de iontoforese reversa.....	20
Figura 9 - TDDS de lidocaína ativado por iontoforese e respetiva ação sob a pele .....	21
Figura 10 - IontoPatch® .....	23
Figura 11 - Promoção da permeação transdérmica por cavitação através da aplicação de ultrassons. ....	25
Figura 12 - SonoPrep® .....	27
Figura 13 - Ilustração da sonda de ultrassons, contendo o meio de acoplamento.....	28
Figura 14 - Apresentação do U-Strip™, composto por um controlador de ultrassons e adesivo.....	29
Figura 15 - U-Wand™. A figura ilustra os resultados dos testes clínicos da utilização deste equipamento no tratamento do acne.....	29
Figura 16 - Compressão de uma prega de tecido cutâneo entre 2 eléctrodos .....	31
Figura 17 - Eletroporação resultante da aplicação de um campo elétrico: (A) - circuito de eletroporação; (B) - efeitos da eletroporação ao nível da bicamada lipídica.....	32
Figura 18 - Processo de eletroporação associado ao transporte de vacinas sintéticas de DNA para o interior da célula.....	36

Figura 19 - Representação de um adesivo magnetoforético.....	37
Figura 20 - Adesivo transdérmico desenhado por Murthy <i>et al.</i> (2010): (A) visualização dos ímãs, não estando preenchido com o gel; (B) cavidade "b" preenchida com o gel (1,5 cm de comprimento, 1 cm de largura e 0,1 cm de espessura); "a" é a membrana adesiva para fixar o sistema sobre a pele.....	39
Figura 21 - Possíveis alterações causadas na camada lipídica da pele, como consequência da utilização de promotores químicos de permeação.....	41
Figura 22 - Alteração da permeabilidade do estrato córneo pela utilização de promotores químicos que interferem com a estrutura da queratina intracelular.....	42
Figura 24 - Adesivo transdérmico Butrans <sup>®</sup> , comercializado atualmente .....	48
Figura 25 - Adesivo transdérmico Matrifen <sup>®</sup> .....	48

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 - Resumo de alguns adesivos transdérmicos comercializados em 2013.....	3
Tabela 2 - Capacidade de penetração transdérmica.....	10
Tabela 3 - Principais diferenças entre a eletroporação e iontoforese .....	33
Tabela 4 - Parâmetros que afetam o transporte do fármaco através da pele na eletroporação (+, efeito positivo; -,efeito negativo; ?, efeito desconhecido) .....	35
Tabela 5 - Promotores químicos de permeação do estrato córneo e mecanismo de ação .....	43
Tabela 6 - Técnicas combinadas para TDDS .....	49

## Lista de Abreviaturas

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

AT - Adesivos transdérmicos

DMSO - Dimetilsulfóxido

EHL - Equilíbrio hidrófilo-lipófilo

EUA - Estados Unidos da América

FDA - do inglês *Food and Drug Administration*

FF - Forma farmacêutica

HIV - Vírus da imunodeficiência humana, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*

HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose

HPV - Vírus do papiloma humano, do inglês *Human Papiloma Virus*

IPM - Miristato de isopropilo, do inglês *Isopropyl Myristate*

IV - Intravenoso

LDAs - do inglês *Lipid Disrupting Agents*

LHRH - Hormona libertadora da hormona luteinizante, do inglês *Luteinising Hormone Releasing Hormone*

MDTS<sup>®</sup> - do inglês *Metered-dose Transdermal System*

NMP - N-metil pirrolidona

O/A - Octanol/água

PEG - Polietilenoglicóis

PTH - Hormona da paratiroide, do inglês *Parathyroid Hormone*

SLS - Laurilsulfato de sódio, do inglês *Sodium Lauryl Sulfate*

ST - Sistemas transdérmicos

TDDS - Sistemas transdérmicos de liberação de fármacos, do inglês *Transdermal Drug Delivery Systems*

## I. INTRODUÇÃO

A administração transdérmica de substâncias farmacologicamente ativas tem sido objeto de estudo nas últimas décadas. Apesar do sucesso terapêutico que os adesivos transdérmicos (AT) promovem, o seu número no mercado global permanece limitado (Subedi *et al.*, 2010).

A via de administração cutânea contempla a administração dérmica ou tópica, que pressupõe uma ação local, e a administração transdérmica, que implica uma ação sistêmica (Oliveira e Santos, 2011). Na administração transdérmica, a eficácia terapêutica depende principalmente da capacidade de permeação de fármacos pelo estrato córneo, sendo este o passo limitante da absorção cutânea. Assim, torna-se crucial selecionar fármacos com as características físico-químicas ideais, tendo em vista minimizar este impacto na eficácia terapêutica. Contudo, dada a carência de fármacos com estas características, emerge a necessidade de utilizar sistemas transdérmicos de liberação de fármacos (TDDS, do inglês *Transdermal Drug Delivery Systems*) que permitam a administração de substâncias ativas com características menos favoráveis.

Na área da tecnologia farmacêutica, uma das áreas de maior impacto nas últimas décadas corresponde ao desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos, cujo principal objetivo é ultrapassar algumas das limitações das formas farmacêuticas convencionais (Alexander *et al.*, 2012). Quanto à liberação do fármaco, os AT podem ser divididos em (Shingade *et al.*, 2012): liberação de fármacos a uma velocidade pré-programada; liberação de fármacos utilizando transportadores; liberação de fármacos regulados por *feedback*; liberação de fármacos ativados por estímulos. Apesar do potencial destes sistemas, existem também algumas limitações que constituem um entrave ao seu desenvolvimento e comercialização (Alexander *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2010; Shingade *et al.*, 2012; Subedi *et al.*, 2010).

Este trabalho de revisão foi realizado no âmbito da unidade curricular de Projeto de Pós Graduação/Dissertação, um dos requisitos necessários à conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e visa a apresentação pormenorizada dos TDDS

ativados por estímulos físicos e químicos mais estudados, tendo em consideração o seu mecanismo de ação, as principais vantagens, limitações, estudos desenvolvidos e aplicação na área da saúde, segundo publicações científicas recentes.

A motivação para realizar este trabalho baseou-se no interesse em aprofundar conhecimentos na área da tecnologia de liberação de fármacos, nomeadamente em relação às vantagens inerentes aos TDDS ativados por estímulos.

## II. ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

De acordo com a definição da Farmacopeia Portuguesa 9.0, os adesivos transdérmicos (*emplastra transcutânea*) “...são preparações farmacêuticas maleáveis, com dimensões variadas, que servem de suporte a uma ou mais substâncias ativas. Quando aplicadas na pele não lesada, destinam-se a libertar e difundir uma ou mais substâncias ativas para a circulação geral após passagem da barreira cutânea”.

Desta forma, os TDDS utilizam a pele como via de administração devido à sua extensão e acessibilidade, permitindo a circulação do fármaco a nível sistémico (Alexander *et al.*, 2012). Desde a aprovação do primeiro adesivo transdérmico de escopolamina, indicado para o enjoo cinético, em 1979, a prática da terapia tópica tem vindo a ser desenvolvida com sucesso, não só para ação local mas também para o acesso à corrente sanguínea (Subedi *et al.*, 2010). A administração transdérmica de substâncias ativas tem sido extensivamente estudada nos últimos 40 anos. Contudo, atualmente, apenas cerca de 40 produtos estão no mercado, representando aproximadamente 20 moléculas de fármacos (Tabela 1). Tal fato justifica-se não só pelas exigências associadas às características físico-químicas do próprio fármaco mas também às particularidades da pele (Subedi *et al.*, 2010).

Tabela 1 - Resumo de alguns adesivos transdérmicos comercializados em 2013 (adaptado de FDA, 2013; Infarmed, 2013; Subedi *et al.*, 2010).

Fármaco	Patologia/Indicação terapêutica	Nome comercial	Empresa
Escopolamina	Enjoo	Transderm-Scop <sup>®</sup>	Novartis
Nitroglicerina	Angina de peito	Nitradisc <sup>®</sup> Deponit <sup>®</sup> Minitran <sup>®</sup> Nitro-dur <sup>®</sup> Nicotinell <sup>®</sup> Nitroderm TTS <sup>®</sup> Plastranit <sup>®</sup> Epinitril <sup>®</sup> Discotrine <sup>®</sup> Diafusor <sup>®</sup>	Pfizer Schwarz Pharma More Pharna Merck Novartis Novartis Aesica Laboratórios Delta S. A. Meda Pharma Schering-Plough

Nicotina	Cessaçãotabágica	Nicoderm <sup>®</sup> CQ <sup>™</sup> Nicorette Invisipatch <sup>®</sup> Nicopatch <sup>®</sup> Niquitin Clear <sup>®</sup> Nicotinell <sup>®</sup> Habitrol <sup>™</sup>	GSK C. H. Johnson & Johnson Pierre Fabre D. C. GSK C. H. Novartis Novartis Pharmacia and Upjohn
Estradiol	Síndrome pós-menstrual	Estraderm <sup>®</sup> Climaderm <sup>®</sup> Climara <sup>®</sup> Alora <sup>®</sup> Vivelle <sup>®</sup> Dermestril <sup>®</sup> Menorest <sup>®</sup>	Novartis Wyeth Bayer Portugal S.A. Watson Pharma, Inc. Novartis Laboratórios Delta Novartis
Testosterona	Hipogonadismo	AndroDerm <sup>®</sup>	Actavis
Clonidina	Hipertensão	Catapress-TTS <sup>®</sup>	Boehringer Ingelheim
Fentanilo	Analgesia	Durogesic <sup>®</sup> Matrifen <sup>®</sup>	Janssen Pharmaceuticals Nycomed
Buprenorfina	Analgesia	BuTrans <sup>®</sup>	Purdue Pharma
Progestina/Estrogénio	Contraceção	OrthoEvra <sup>®</sup>	Janssen Pharmaceuticals
Estradiol/Acetato de noretisterona	Terapia de substituição hormonal	CombiPatch <sup>®</sup> Estragest TTS <sup>®</sup>	Novartis Novartis
Selegilina	Depressão	EmSam <sup>®</sup>	Somerset
Rotigotina	Doença de Parkinson	Neupro <sup>®</sup>	Schwarz Pharma
Metilfenidato	Distúrbio do défice de atenção com hiperatividade	Daytrana <sup>®</sup>	Noven Pharmaceuticals
Lidocaína	Nevralgia pós-herpética	Lidoderm <sup>®</sup> Synera <sup>®</sup> (lidocaína + tetracaína)	Endo Pharmaceuticals Galen
Cetoprofeno, piroxicam, diclofenac	Inflamação/dor	Ketotop <sup>®</sup> Rheumastop <sup>®</sup> Nupatch <sup>®</sup>	Zyris Derma Care Hyllan Pharma Zydus Cadila
Rivastigmina	Doença de Alzheimer	Exelon <sup>®</sup>	Novartis
Oxibutinina	Incontinência urinária	Oxytrol <sup>®</sup> (EUA) Kentera <sup>®</sup> (Europa)	Watson Pharma Watson Pharma
Granisetrona	Náuseas, vômitos	Sansuco <sup>®</sup>	ProStrakan
Capsaicina	Nevralgia pós-herpética	Qutenza <sup>®</sup>	Neurogesx

## 1. CARACTERÍSTICAS DA PELE

A pele é um órgão constituído por vários estratos, estando subdividida em duas camadas tissulares distintas, a derme e a epiderme, cujas estruturas influenciam a permeação de fármacos (Figura 1).

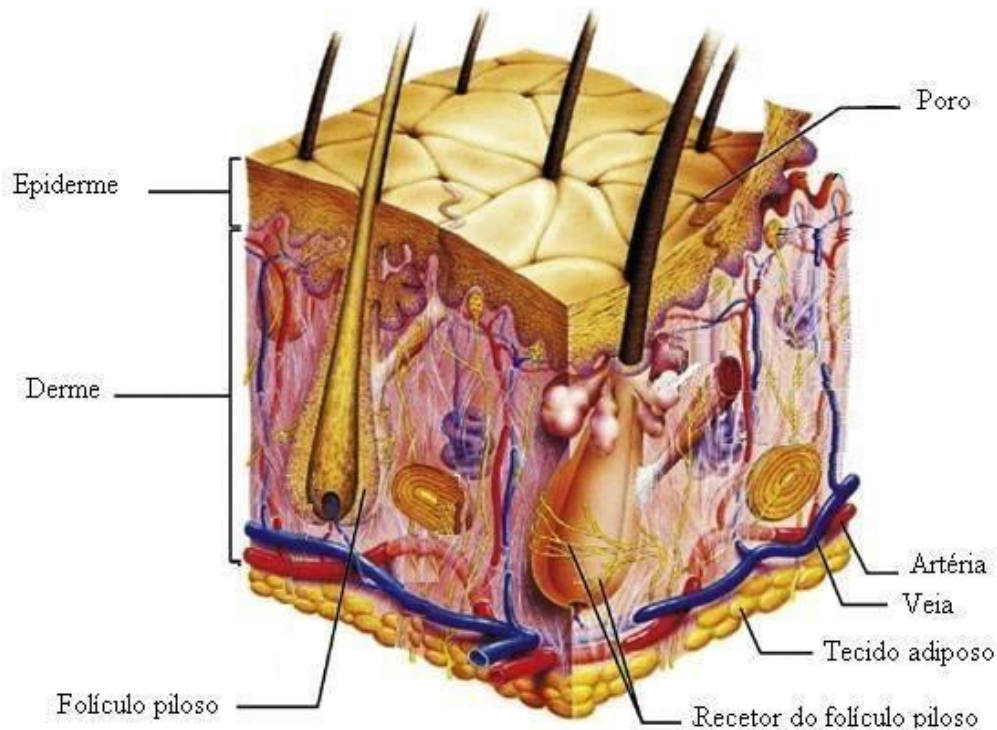


Figura 1- Representação esquemática da pele, incluindo camadas e apêndices (adaptado de Alexander *et al.*, 2012).

A epiderme (espessura de aproximadamente 100  $\mu\text{m}$ ), formada maioritariamente por queratinócitos (95% das células totais), constitui uma estrutura extremamente coesa (Lopez *et al.*, 2011). À superfície desta camada encontra-se o estrato córneo (espessura de cerca de 10  $\mu\text{m}$ ), onde culmina a diferenciação de células da epiderme, tais como células de Langerhans, células de Merkel e melanócitos (Candi *et al.*, 2006). Segundo Chorilli *et al.* (2007) e Gill *et al.* (2009), o estrato córneo é considerado a barreira principal à permeação de fármacos através da pele. Esta barreira resulta da existência de corneócitos desidratados e queratinizados aderidos pelo cimento intercelular (composto

por constituintes da membrana celular, tais como, ácidos gordos, ceramidas, colesterol e ésteres de colesterol) (Riviere e Papich, 2001).

A camada abaixo da epiderme é a derme, apresentando uma espessura de 1 a 4 mm. Comparativamente com a epiderme, a derme apresenta um menor número de células e uma quantidade superior de fibras, sendo maioritariamente constituída por colagénio e fibras elásticas (Alexander *et al.*, 2012).

## 2. VANTAGENS DA UTILIZAÇÃO DE ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

Contrariamente aos sistemas de libertação convencionais, os adesivos transdérmicos de libertação modificada promovem a absorção controlada em doses terapêuticas adequadas. Desta forma, estes sistemas proporcionam uma oscilação mínima da concentração de fármaco no plasma, diminuindo os efeitos secundários associados ao seu pico plasmático e assegurando que a concentração de fármaco se mantém na concentração mínima terapêutica, sendo a frequência de administração reduzida (Mitragotri, 2004).

A utilização de adesivos transdérmicos é extremamente cómoda, indolor e fácil de interromper, caso se manifestem efeitos tóxicos (Magnusson *et al.*, 2001). Relativamente à via oral, estes sistemas de libertação de fármacos escapam ao efeito de primeira passagem, evitam a agressão e a degradação gastrointestinal de muitos fármacos (Kalluri e Banga, 2011).

Todas estas vantagens permitem uma melhoria da adesão por parte do doente à terapêutica.

### 3. LIMITAÇÕES DA UTILIZAÇÃO DE ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

Embora sejam várias as vantagens associadas à utilização de adesivos transdérmicos de liberação modificada de fármacos, existem também algumas limitações, nomeadamente a estrutura organizada do estrato córneo que funciona como barreira à passagem de substâncias (Lopez *et al.*, 2011) e, além disso, como o transporte de fármacos através da pele é muito lento, o tempo para atingir o *steady state* pode ser prolongado (Alexander *et al.*, 2012). Desta forma, a utilização destes sistemas não é recomendada para fármacos que necessitem de atingir uma concentração plasmática elevada.

Independentemente da forma farmacêutica (gel, creme, suspensão, microemulsão ou adesivo), a molécula libertada tem de ser capaz de penetrar através da pele por um processo sequencial de várias etapas até atingir a corrente sanguínea.

O fármaco pode penetrar pelo estrato córneo por via transepidérmica, que inclui a via intracelular e intercelular, ou anexial, que contempla a via transfolicular e transglandular (Figura 2). Embora a via anexial permita uma penetração mais rápida das substâncias, os folículos pilosos e as glândulas estão, geralmente, em pequena quantidade, quando comparados com a extensa superfície cutânea que permite a penetração transepidérmica. Deste modo, a via anexial torna-se menos significativa relativamente ao fluxo total da maioria das moléculas (Alexander *et al.*, 2012; Oliveira e Santos, 2011).

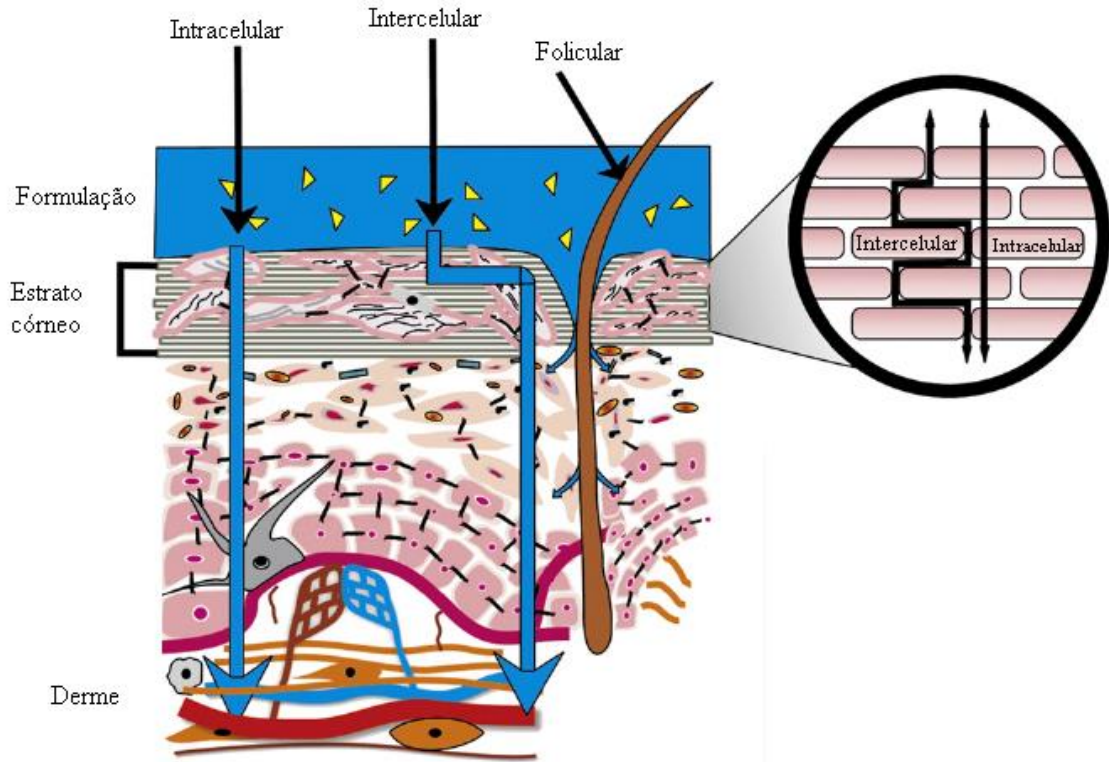


Figura 2 - Representação das vias de penetração das substâncias através da pele (adaptado de Alexander *et al.*, 2012).

Segundo Lane (2013), os processos envolvidos na permeação cutânea envolvem a dissolução, a difusão e a partilha do fármaco (Figura 3). Numa primeira etapa, ainda na forma farmacêutica (FF), o fármaco dissolve-se e difunde através do veículo em direção à superfície cutânea (movimento devido ao gradiente de concentração existente). Posteriormente, ocorre a liberação do fármaco em virtude da instabilidade termodinâmica do mesmo no veículo, por um processo de partilha. O fármaco, depois de libertado da FF, percorre o estrato córneo por dois processos, de difusão e de partilha. A via de penetração depende das características físico-químicas do fármaco, sendo que fármacos com elevado coeficiente de partilha octanol/água (O/A) percorrem o meio intercelular devido à sua afinidade para os compostos apolares, enquanto que fármacos com menor coeficiente de partilha O/A cursam pelo meio intracelular por possuírem características polares. Algumas moléculas podem interagir com os constituintes das camadas da pele, limitando a sua absorção. Estas interações incluem (Lane, 2013):

- (i) **ligações a componentes da pele:** ligação reversível/irreversível a estruturas biológicas como a queratina do estrato córneo ou a ligação a locais que induzem uma resposta fisiológica (e. g. atividade terapêutica ou reações alérgicas);
- (ii) **acumulação/retenção em reservatórios** como resultado de uma partição elevada, difusão lenta ou cristalização do fármaco;
- (iii) **metabolização** em consequência da ação de enzimas presentes na pele.

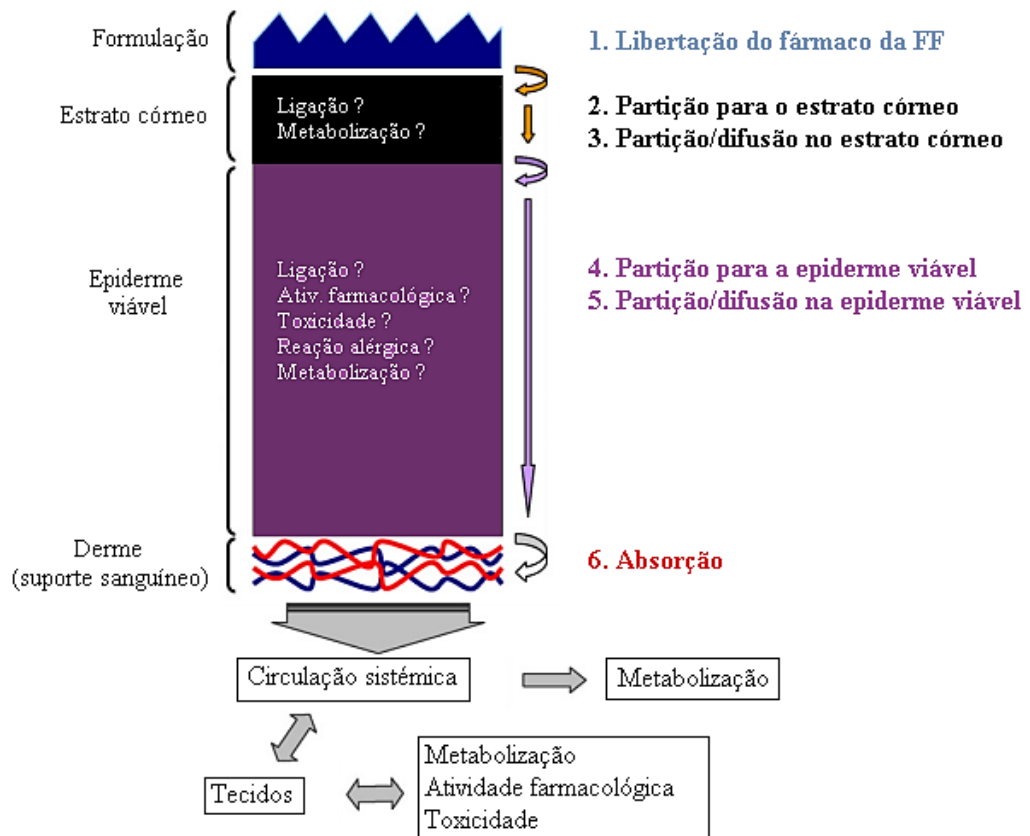


Figura 3 - Processos envolvidos no transporte de fármacos para e através da pele, por aplicação tópica ou transdérmica (adaptado de Lane, 2013).

A difusão e/ou partição no estrato córneo é considerado o passo limitante do transporte transdérmico dos fármacos. Atendendo a estas considerações, uma molécula destinada à aplicação transdérmica deve ser suficientemente lipófila para que se difunda pela camada lipídica do estrato córneo e suficientemente hidrófila para conseguir deslocar-se até à derme, atingindo a circulação sanguínea. Esta capacidade de permeação é avaliada pelo designado coeficiente de partilha, referido anteriormente. De acordo com Prausnitz e Langer (2008), o coeficiente de partilha  $O/A$  da molécula ideal deve situar-se entre 10 e 1000 ou  $\log P$  entre 1 e 3. A capacidade de penetração transdérmica de substâncias está, portanto, dependente das suas características (Tabela 2).

Tabela 2 - Capacidade de penetração transdérmica (adaptado de Allevato, 2007).

Grau de penetração	Características
Fraco	Polímeros de elevado peso molecular e macromoléculas (e.g. proteínas e polissacarídeos)
Fraco	Eletrólitos solúveis em água (e.g. sódio, cloro)
Fraco	Substâncias solúveis em água (e.g. glucose, ureia)
Bom	Substâncias lipo e hidrossolúveis
Excelente	Substâncias lipossolúveis, apolares, de baixo peso molecular

Embora as características físico-químicas e a estrutura tridimensional das moléculas possam alterar a sua permeação, está descrito que idealmente as moléculas destinadas à aplicação transdérmica devem (Alexander *et al.*, 2012; Shingade *et al.*, 2012):

- (i) Ter um peso molecular inferior a 500 daltons;
- (ii) Ter uma ação farmacológica potente, ou seja, ser administrado numa dose inferior a 10 mg/dia;
- (iii) Ser não irritante nem sensibilizante cutâneo.

Atendendo a este último tópico, a utilização de AT, pode desencadear o aparecimento de dermatites de contacto provocadas pelo fármaco e/ou excipientes utilizados na formulação. Algumas destas situações estão relacionadas com o uso de promotores de absorção para facilitar a penetração do fármaco, que nem sempre são totalmente inócuos (Shingade *et al.*, 2012).

A permeação de fármacos através da pele é ainda influenciada pelas próprias características da pele, como a espessura, a temperatura, o grau de hidratação, a limpeza da pele, o fluxo sanguíneo, a concentração de lípidos, o número de folículos pilosos, a função das glândulas sudoríparas, a raça, o pH na superfície da pele e a integridade do estrato córneo (Wokovich *et al.*, 2006). Alguns destes fatores estão diretamente relacionados com a idade da pele e o local da administração (Bhoyar *et al.*, 2012). Desta forma, a grande variabilidade dos tipos de pele faz com que nem sempre os sistemas atuem de acordo com o esperado. Importa ainda referir as alterações de penetração devido às características inerentes à aplicação como, por exemplo, o tempo de contacto e a área de aplicação (Bhoyar *et al.*, 2012).

Uma outra limitação relacionada com a utilização destes sistemas é a possibilidade de ocorrer a perda das propriedades adesivas do adesivo transdérmico, podendo conduzir à alteração da libertação do fármaco (Ale *et al.*, 2009). De acordo com Wokovich *et al.* (2006) existem registos de doentes que referem que a remoção do adesivo pode ser difícil e dolorosa, e, por vezes, é notória a presença de um odor desagradável e desconforto com a utilização prolongada destes sistemas. Outros doentes mencionam a fraca adesão do adesivo aquando da exposição ao calor, frio, transpiração ou movimento corporal, e a presença de sinais de inflamação e maceração no local de aplicação do adesivo. Habitualmente, estes efeitos adversos são de gravidade moderada em 20 a 50% dos doentes, traduzindo-se no aparecimento de lesões a nível local de cura espontânea em apenas alguns dias, após a remoção do adesivo. A necessidade de interrupção do tratamento devido a estes efeitos secundários verifica-se em 1,7 a 6,8% dos doentes (Ale *et al.*, 2009).

Considerando o efeito “barreira” da pele, torna-se indispensável definir estratégias que promovam uma penetração mais eficaz de fármacos. Neste contexto, surge a aplicação

de técnicas físicas e químicas para melhorar e controlar o transporte de substâncias através da pele, aumentando a gama de substâncias libertadas. Os métodos físicos e químicos utilizados para promover a absorção baseiam-se fundamentalmente em duas estratégias: no aumento da permeabilidade da pele e/ou através da aplicação de uma força de ação sobre o fármaco (Ahad *et al.*, 2010).

Desta forma, é possível obter um perfil de libertação modificado, podendo este ser classificado como prolongado, retardado ou ainda sequencial no tempo (Farmacopeia 9.0, 2008).

#### 4. CONSTITUIÇÃO DOS ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

De acordo com Kumar e Philip (2007), um adesivo transdérmico é constituído por vários componentes, nomeadamente (Figura 4):

- (i) **camada contendo o fármaco** - pode ser constituído por uma matriz ou um reservatório do fármaco, o qual é formulado por uma solução ou suspensão contendo as substâncias ativas e os excipientes, contida por duas lâminas flexíveis hermeticamente seladas, sendo uma delas impermeável e a outra permeável ao fármaco;
- (ii) **revestimento protetor removível** - uma camada que protege todo o sistema durante o armazenamento. O utilizador remove esta camada aquando da aplicação do sistema;
- (iii) **camada adesiva de contacto** - adesivo hipoalergénico desenhado para manter o sistema firmemente aderente à pele, podendo também funcionar como reservatório do fármaco;

- (iv) **membrana controladora** - um filme polimérico que controla a velocidade a que o fármaco é libertado do sistema e penetra na pele;
- (v) **camada protetora da superfície** - camada que protege o adesivo transdérmico do ambiente exterior.

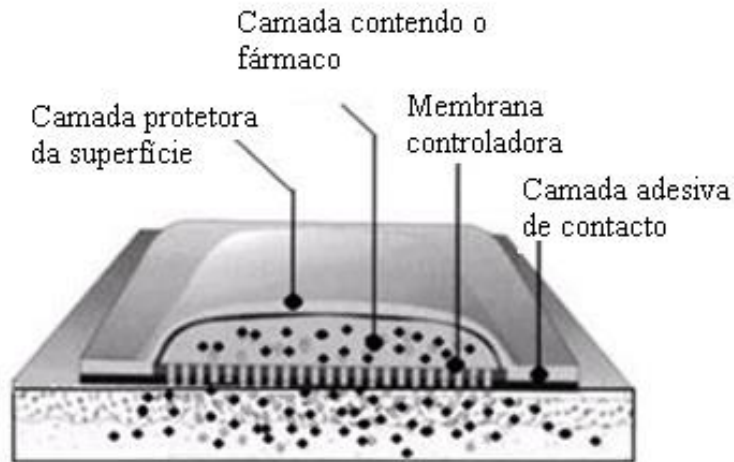


Figura 4 - Componentes de um adesivo transdérmico (adaptado de Shigade *et al.*, 2012).

## 5. CLASSIFICAÇÃO

De acordo com Shingade *et al.* (2012), os adesivos transdérmicos podem ser classificados com base no mecanismo de libertação de fármaco em: (i) libertação de fármacos a uma velocidade pré-programada, (ii) libertação de fármacos utilizando transportadores, (iii) libertação de fármacos regulados por *feedback* e (iv) libertação de fármacos ativados por estímulos.

Os adesivos transdérmicos de libertação de fármacos a uma velocidade pré-programada apresentam um sistema que controla a difusão molecular do fármaco através da pele. Este sistema pode ser constituído por:

- um reservatório de fármaco, revestido por uma membrana semipermeável polimérica responsável por controlar a liberação do fármaco. Alguns dos polímeros utilizados são: polietilenoglicóis (PEG) ligados a outras substâncias, acrilatos, etilcelulose e polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e organogeles;
- uma matriz que contém o fármaco. Como exemplo comercial refere-se o sistema transdérmico Butrans<sup>®</sup> (Purdue, 2013).

Os adesivos transdérmicos de liberação de fármacos utilizando transportadores baseiam-se na utilização de sistemas vesiculares que contêm o fármaco, como por exemplo, hidrogéis, lipossomas, niossomas, nanopartículas, complexos poliméricos, microesferas, nanoeritrossomas, transferossomas e aquassomas (Shingade *et al.*, 2012).

Em relação aos adesivos transdérmicos de liberação de fármacos regulados por *feedback*, a liberação do fármaco é conseguida através da presença de um agente que desencadeia a sua liberação, como por exemplo, substâncias bioquímicas presentes no organismo (e. g. glucose, que regula a liberação de insulina no equipamento Glucowatch<sup>®</sup>). Este mecanismo de *feedback* é afetado pela concentração do agente em causa (Karim, 1983).

Nos adesivos transdérmicos de liberação de fármacos ativados por estímulos, a liberação é conseguida pela aplicação de uma ação externa. Este estímulo pode ser de origem física e/ou química (Shingade *et al.*, 2012).

Neste trabalho de dissertação são abordadas as estratégias de ativação por estímulos físicos e químicos de adesivos transdérmicos de liberação de fármacos.

### III. SISTEMAS DE LIBERTAÇÃO DE FÁRMACOS ATIVADOS POR ESTÍMULOS FÍSICOS E QUÍMICOS ADMINISTRADOS POR VIA TRANSDÉRMICA

#### 1. CLASSIFICAÇÃO DOS TDDS ATIVADOS POR ESTÍMULOS

A elevada variedade de sistemas transdérmicos de liberação modificada de fármacos obriga à criação de um sistema de classificação que forneça uma visão simples e o mais completa possível de todas as técnicas existentes. Neste trabalho de revisão propõe-se a classificação baseada em vários autores, nomeadamente Alexander *et al.* (2012), Shingade *et al.* (2012) e Subedi *et al.* (2010) (Figura 5). Segundo esta classificação, os TDDS estão organizados de acordo com a natureza do estímulo aplicado para promover a permeação cutânea do fármaco, sendo divididos em físicos e químicos.

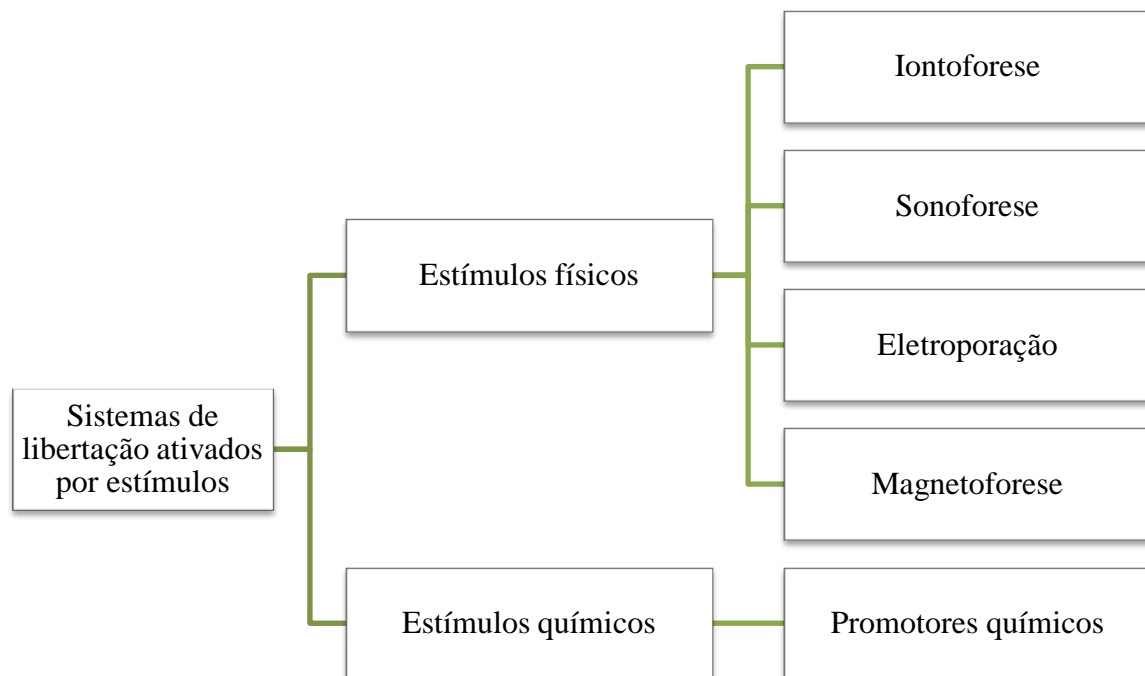


Figura 5 - Classificação dos TDDS ativados por estímulos (adaptado de Alexander *et al.*, 2012; Shingade *et al.*, 2012; Subedi *et al.*, 2010).

## 2. TDDS ATIVADOS POR ESTÍMULOS

### i. TDDS ATIVADOS POR ESTÍMULOS FÍSICOS

#### A. Iontoforese

A iontoforese é uma técnica não invasiva que se baseia na aplicação, de um modo contínuo, de uma corrente elétrica de baixa intensidade (geralmente inferior a 1 mA) com o objetivo de facilitar a permeação de fármacos carregados eletricamente através das membranas biológicas, sendo gerada uma pequena diferença de potencial (0,5 mA/cm<sup>2</sup> ou menos) (Gratieri *et al.*, 2008; Green, 1996; Nicoli *et al.*, 2009; Trommer e Neubert, 2006).

##### 1) Mecanismo

O processo de iontoforese (Figura 6) resulta na repulsão de um fármaco carregado positivamente pela presença de uma câmara de igual carga (ânodo), enquanto o cátodo (carregado negativamente) repele um fármaco carregado negativamente através da pele. Na presença de um campo elétrico, as forças de transporte dominantes são a eletrosmose e a eletromigração (i.e. iontoforese propriamente dita) (Dhote *et al.*, 2012). O termo eletrosmose refere-se ao movimento convectivo de solvente que ocorre através de um "poro" carregado em resposta à passagem preferencial de contra-íons quando o campo elétrico é aplicado (podendo transportar moléculas não carregadas).

Esta técnica tem por base o princípio básico da repulsão de cargas iguais. Assim, fármacos carregados positivamente devem ser dissolvidos no eletrodo contendo uma polaridade similar, neste caso o ânodo. Com a aplicação de corrente elétrica, o fármaco é repelido através da pele e desloca-se para o local onde se encontra o eletrodo de carga oposta, podendo este estar localizado em qualquer local da pele. Investigações demonstraram que o movimento de íons ocorre através da pele e não da sua superfície.

Desta forma, surge a denominação de iontoforese anódica (quando o fármaco é carregado positivamente e colocado no ânodo) e iontoforese catódica (quando o fármaco é carregado negativamente e colocado no cátodo) (Dhote *et al.*, 2012).

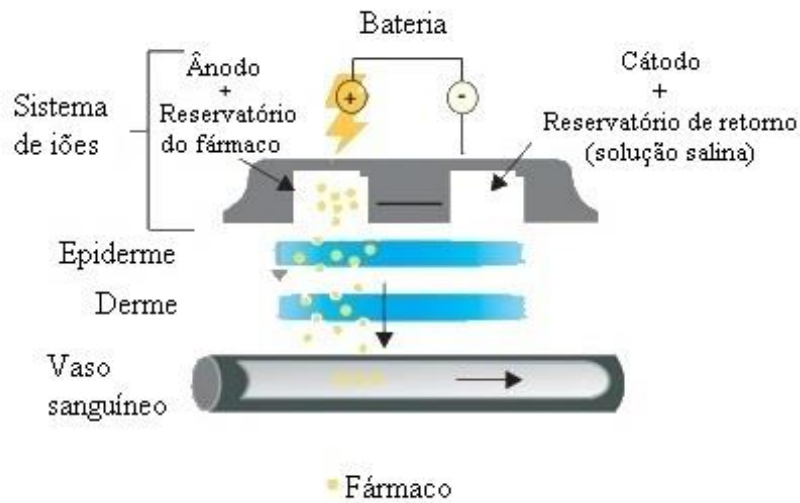


Figura 6 - Representação da técnica iontoforética: à medida que a corrente elétrica é aplicada os cátions são repelidos e movem-se através da pele sendo eventualmente absorvidos pelo organismo (adaptado de Allevalo, 2007).

O ponto isoelétrico da pele é aproximadamente 4,0-4,5. Assim, em condições fisiológicas, com a superfície da pele com um pH próximo de 7,4, a membrana apresenta carga negativa e o fluxo eletroosmótico é do ânodo (+) para o cátodo (-).

A corrente elétrica é aplicada através de dois eletrodos colocados sobre a pele do doente (Scheindlin, 2004). O eletrodo dador entrega o agente terapêutico carregado e o eletrodo recetor fecha o circuito. O fluxo pode ser potenciado aumentando a quantidade de fármaco na formulação. No entanto, esta relação pode não ser linear, podendo atingir-se o *steady-state* (Marro *et al.*, 2001).

O teor de água do estrato córneo é um aspeto importante na aplicação deste método, uma vez que iões fluem principalmente através do domínio aquoso. Assim, várias técnicas têm sido utilizadas para medir o teor de água do estrato córneo (e.g. condutividade elétrica e perda de água transepidérmica) (Suh *et al.*, 2005).

## 2) *Vantagens e limitações*

A iontoforese aplicada à área farmacêutica oferece algumas vantagens, como por exemplo o facto da absorção do fármaco ser menos dependente da variabilidade biológica do indivíduo, pois a sua libertação pode ser programada, estando apenas dependente da intensidade da corrente elétrica aplicada. Adicionalmente, verifica-se uma melhoria na adesão terapêutica por parte do doente, pela possibilidade de inclusão de avisos eletrónicos, relembrando os doentes de substituírem a dose, quando desejado (Alexander *et al.*, 2012). Esta técnica, para além de ser não-invasiva (Dhote *et al.*, 2012), possibilita ainda a administração de doses superiores de fármaco, comparativamente aos sistemas de libertação convencionais (Tiwary *et al.*, 2007).

Entre as desvantagens da iontoforese, pode referir-se: (i) a possibilidade do pH da formulação afetar o grau de ionização do fármaco e, conseqüentemente, o fluxo iontoforético (Subedi *et al.*, 2010); (ii) a magnitude e a direção do fluxo eletroosmótico através da pele podem ser moduladas por substâncias químicas existentes na formulação, tais como agentes tensioativos iónicos, péptidos lipófilos catiónicos (nafarelina), bloqueadores lipófilos (propranolol, timolol e metoprolol) e polipéptidos (poli-L-lisina) (Guy *et al.*, 2000).

## 3) *Estudos e aplicações*

Com esta técnica é possível obter um efeito sistémico, sendo considerado uma alternativa interessante à via parentérica, ou um efeito local, podendo ser utilizada na terapia de doenças dos tecidos mais superficiais como a epiderme (e. g. infeções por *Herpes Simplex* e psoríase). Adicionalmente, é possível proceder à remoção de substâncias, sendo designada de iontoforese reversa.

Uma das possíveis aplicações da iontoforese reversa é a monitorização não-invasiva dos níveis sanguíneos de açúcar, devido à possibilidade de extração da glucose até à superfície cutânea. Assim, é realizada uma monitorização constante (de 10 em 10

minutos) dos níveis de glicémia, como complemento à habitual picada do dedo. O Glucowatch<sup>®</sup> (Figura 7 e Figura 8) é um exemplo de aparelho que recorre a esta técnica (FDA, 2013; Mendosa, 2007; Newman e Turner, 2005).



Figura 7 - Glucowatch<sup>®</sup> (adaptado de Mendosa, 2007).

Por iontoforese reversa, as moléculas de glucose presentes no plasma migram para a superfície cutânea entrando em contacto com biossensores do aparelho. A glucose é transformada em ácido glucónico por ação da glucose oxidase. A glucose oxidase (reduzida), na presença de oxigénio, forma peróxido de hidrogénio. O biossensor capta o peróxido de hidrogénio, dando origem ao sinal elétrico que é passível de ser quantificado (Newman e Turner, 2005).

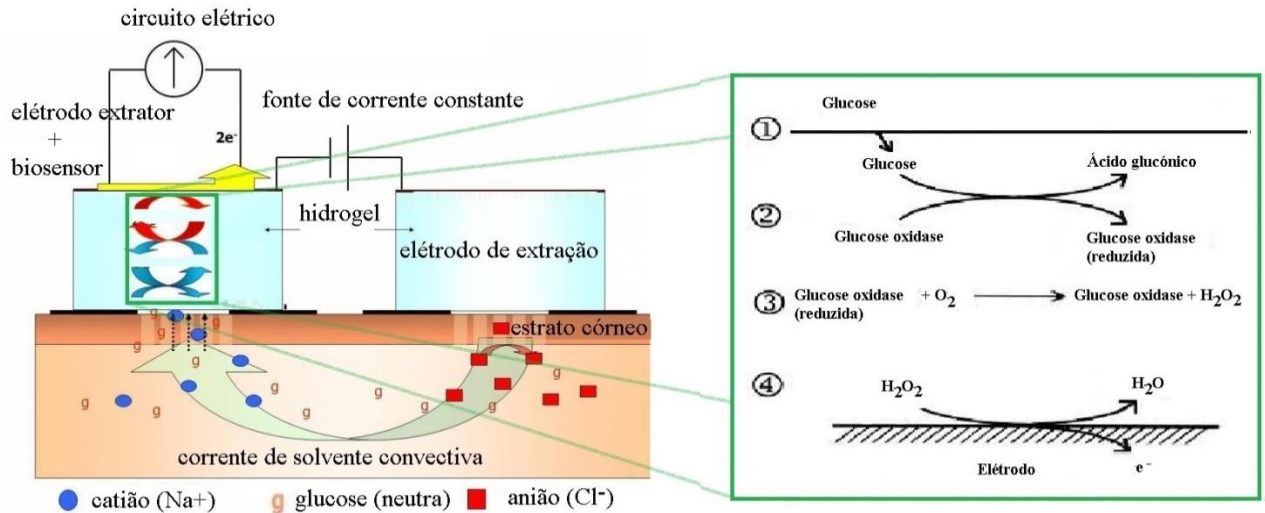


Figura 8 - Funcionamento do Gluowatch<sup>®</sup> por aplicação de iontoforese reversa (adaptado de Newman e Turner, 2005).

A título de exemplo, a libertação de lidocaína por iontoforese é considerada uma boa alternativa para uma indução rápida da anestesia (Tigre e Vavia, 2002; Calhoun *et al.*, 2006). A empresa Vyteris<sup>™</sup> centrada nas vantagens da iontoforese, desenvolveu um TDDS, ativado por iontoforese, constituído por um adesivo com dois reservatórios pré-carregados (um deles com lidocaína e o outro com uma solução salina) associados a uma bateria e a um microcomputador pré-programado para o controlo da carga eléctrica (Figura 9). Este sistema está apto a exercer um efeito anestésico sistémico ou local, dependendo da dose e da energia aplicada (Vyteris<sup>™</sup>, 2013).

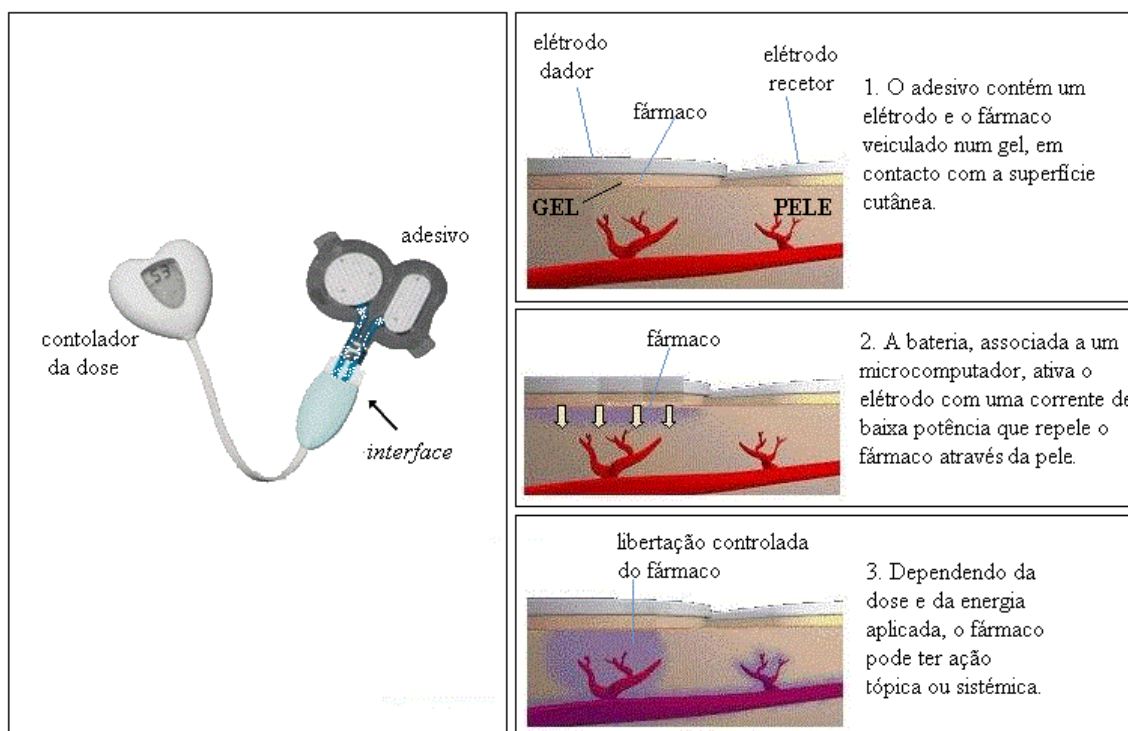


Figura 9 - TDDS de lidocaína ativado por iontoforese e respetiva ação sob a pele (adaptado de Vyteris™, 2013).

Keller *et al. cit in* Tiwary *et al.* (2007) administraram corantes/marcadores/anestésicos encapsulados em vesículas lipídicas, por iontoforese. O tempo entre o início da terapêutica e a absorção do fármaco com a técnica de iontoforese foi de 5-10 minutos, em relação aos 30-60 minutos da administração convencional de lipossomas. Neste estudo, os corantes (fucsina básica, violeta genciana e negro de sudão III) foram incorporados nos lipossomas, sendo aplicada uma corrente elétrica de 3-5 mA durante 5-10 minutos. Após este período de tempo, foi visível uma ligeira coloração da camada córnea e da epiderme, forte coloração da derme e da região do folículo piloso. Esta observação explica-se pela interação entre os lipossomas carregados positivamente com o elétrodo positivo da unidade de iontoforese.

Outro estudo realizado pelos mesmos investigadores (Keller *et al. cit in* Tiwary *et al.*, 2007) revelou que a taxa de permeação de lipossomas carregados positivamente é maior do que a dos lipossomas carregados negativamente devido ao efeito do elétrodo positivo. No caso de lipossomas contendo lidocaína carregados positivamente, o tempo

de permeação foi de 10-20 minutos face aos 40-45 minutos no caso de lipossomas neutros.

Recentemente, Saluja *et al.* (2013) estudaram a possibilidade da aplicação de donepezilo, inibidor da acetilcolinesterase usado no tratamento de sintomas de demência, via transdérmica por iontoforese. Esta investigação revelou ser de grande importância dada a falta de efetividade do tratamento oral em doentes com Alzheimer. Analisou-se a concentração de donepezilo presente no plasma de ratinhos, segundo a aplicação de 0; 0,13; 0,26 e 0,39 mA sobre adesivos transdérmicos contendo donepezilo. Os resultados destes estudos demonstraram uma proporção entre a concentração de donepezilo no plasma e a intensidade da corrente aplicada, revelando que a libertação deste fármaco via transdérmica por iontoforese é eficaz em ratinhos sem pelo, em doses terapêuticas.

Outro exemplo da aplicação desta técnica é o IontoPatch<sup>®</sup> (em comercialização na Europa desde 2002) (Figura 10). Este adesivo descartável com uma bateria incorporada não necessita de um controlador, contrariamente ao TDDS desenvolvido pela Vysteris<sup>TM</sup>. Existe em várias dimensões, adequadas à área e ao período de tratamento (variando também a intensidade da energia aplicada). O IontoPatch<sup>®</sup> é maioritariamente utilizado por fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e profissionais de medicina desportiva para o tratamento de várias condições fisiopatológicas, dependendo do fármaco que é incorporado. O doente ou o técnico é responsável pela colocação do fármaco e da solução salina nos compartimentos indicados. O IontoPatch<sup>®</sup> está disponível em quatro apresentações: IontoPatch<sup>®</sup> 80, criado para o tratamento de áreas como cotovelos, joelhos, pulsos, pés e ombros, entre outros, num período de tempo médio de 14 horas (80mA/min.); IontoPatchSTAT<sup>®</sup>, concebido para o tratamento das mesmas áreas que o IontoPatch<sup>®</sup> 80, num período de tempo médio de 4 horas (80 mA/min.); IontoPatchExtraStrength<sup>®</sup>, concebido para o tratamento das mesmas áreas que o IontoPatch<sup>®</sup> 80, num período de tempo médio de 8 horas (40 mA/min.); e IontoPatch<sup>®</sup> SP, desenhado para o tratamento de pequenas áreas anatómicas, incluindo dedos e tendão de Aquiles, num período de tempo médio de 14 horas (40 mA/min.) (IontoPatch<sup>®</sup>, 2013).

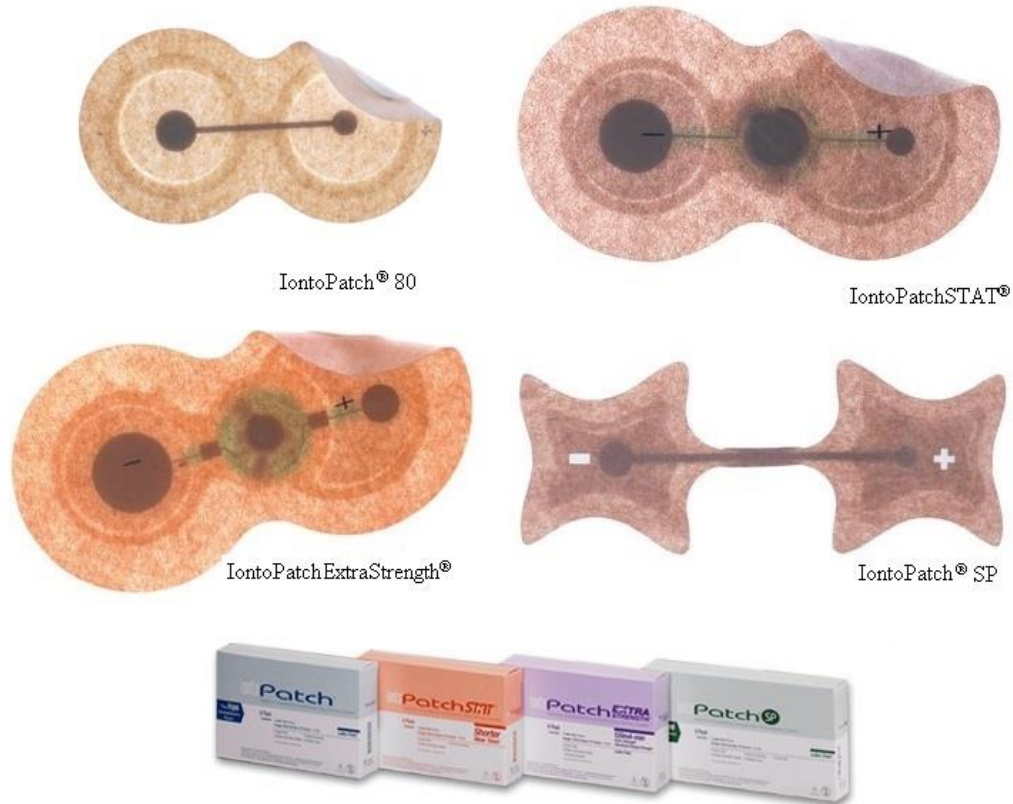


Figura 10 - IontoPatch® (adaptado de IontoPatch®, 2013).

Segundo Dhote *et al.* (2012), atualmente a iontoforese é usada na área da dermatologia para induzir anestesia, utilizando lidocaína (referido anteriormente), e ainda no tratamento de doentes com hiper-hidrose, recorrendo-se ao uso de compostos anticolinérgicos. Em áreas como a medicina dentária, a iontoforese também é aplicada para diversas situações, nomeadamente: (i) o tratamento da dentina hipersensível, utilizando iões flúor; (ii) o tratamento de úlceras orais e lesões de herpes orolabiais, com corticosteroides e agentes antivirais, respetivamente; e (iii) para indução de anestesia. Em otorrinolaringologia, a iontoforese é utilizada para indução de anestesia para procedimentos cirúrgicos simples e o tratamento de rinite alérgica, utilizando zinco. Em oftalmologia, a iontoforese aplica-se na administração de antibióticos. Finalmente, para fins de diagnóstico, pode ser utilizada pilocarpina pelo método iontoforético com o intuito de aumentar a produção de suor para análise (Dhote *et al.*, 2012).

## B. Sonoforese

De acordo com Maione *et al.* (2002), a sonoforese, também designada por ultrassom, é uma técnica que aumenta exponencialmente a passagem de moléculas através de membranas, como a pele, pela aplicação de ultrassons, permitindo a administração quer de moléculas de baixo peso molecular quer de macromoléculas (Nanda *et al.*, 2011). O interesse desta prática prende-se com o objetivo de aumentar a eficácia de formulações para aplicação transdérmica (e.g. anestésicos e AINEs) através da melhoria da ação tópica do próprio fármaco, podendo obter-se um perfil de libertação diferente dos métodos convencionais. As frequências usualmente utilizadas são da ordem dos 20-100 KHz (sonoforese de baixa frequência) e na ordem dos 0,7-16 MHz (sonoforese de alta frequência) (Alexander *et al.*, 2012).

### 1) Método

Embora a sonoforese seja alvo de investigação científica nos últimos anos, o seu mecanismo de ação não está claramente definido, dada a complexidade dos fenómenos que podem ocorrer ao nível da pele (Naik *et al.*, 2000).

Naik *et al.* (2000) afirmam que na sonoforese ocorrem micro-vibrações da epiderme resultantes da aplicação das ondas do ultrassom, dando origem ao aumento da energia cinética das moléculas existentes na pele. A exposição dérmica ao ultrassom pode incluir fenómenos como cavitação, efeitos térmicos, indução do transporte por convecção e efeitos mecânicos.

A cavitação (Figura 11) é a formação de cavidades de gases pela aplicação de ultrassons de energia média (Chávez *et al.*, 2009). O colapso das bolhas formadas por cavitação resulta na libertação de ondas de choque que podem conduzir à alteração estrutural do tecido circundante, levando ao aumento da permeabilidade da pele. Para além deste fator, o ultrassom não passa através de tecidos com 100% de eficiência: durante a

propagação da onda, esta é parcialmente dispersa e absorvida pelos tecidos, perdendo energia. Esta energia é convertida em calor (Joshi e Raje, 2002). Devido à cavitação, os fluidos biológicos ao nível da pele formam correntes de convecção que, segundo Nanda *et al.* (2011), não contribuem para o aumento da permeação cutânea. Os efeitos mecânicos referem-se à variação da pressão causada pelos ultrassons que leva ao *stress* celular, resultando no aumento da permeabilidade da pele (Alexander *et al.*, 2012).

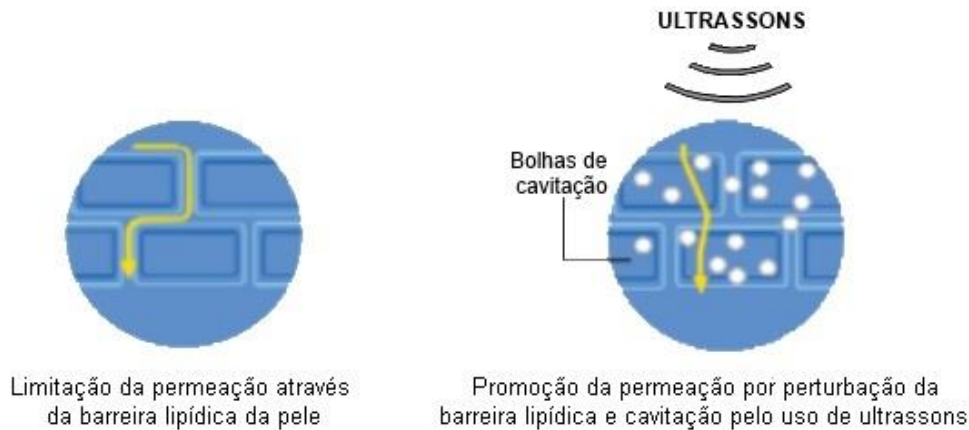


Figura 11 - Promoção da permeação transdérmica por cavitação através da aplicação de ultrassons (adaptado de Allevalo, 2007).

## 2) Vantagens e limitações

Este método não invasivo (Mitragotri e Kost, 2000), é vantajoso na medida em que existe um risco de infeção baixo, uma vez que a pele permanece intacta, e permite o controlo restrito das taxas de penetração transdérmica. Para além destes fatores, ocorre uma diminuição da frequência da dose e uma redução das flutuações de concentração de fármaco no plasma. Relativamente a fármacos com janela terapêutica estreita, verifica-se uma melhoria no seu controlo (Bhowmik *et al.*, 2010; Nanda *et al.*, 2011).

Por outro lado, este método pode provocar irritação ou queimaduras na pele (controladas pelo ajuste do ultrassom) (Bhowmik *et al.*, 2010; Chávez *et al.*, 2009;

Nanda *et al.*, 2011). Outras das principais limitações, incide na incerteza da capacidade da pele recuperar a estrutura original após a aplicação do ultrassom e na panóplia de fatores que são necessários controlar para que ocorra a permeação, como a frequência do ultrassom, as características da formulação, a duração do tratamento, o tempo de aplicação do ultrassom, a distância entre o ultrassom e a pele, etc. A falta de métodos de calibração e procedimentos padronizados, coloca em causa os resultados obtidos até à data (Rao e Nanda, 2009).

### 3) Estudos e aplicações

O processo de sonoforese apresenta várias aplicações na área farmacêutica, nomeadamente (Haar, 2007; Pahade *et al.*, 2010; Paliwal e Mitragotri, 2008; Rao e Nanda, 2009): (i) sistema de administração de hormonas, (ii) recuperação de danos causados pela prática desportiva como tratamento de tendinites, reparação de ligamentos, ossos fraturados e espasmos musculares, (iii) cicatrização de feridas, (iv) estimulação nervosa e (v) aumento da elasticidade da pele.

El-Kamel *et al.* (2008) testaram a eficácia da sonoforese na administração *in vivo* de testosterona na pele do abdómen de ratos. Estes autores concluíram que a aplicação de ultrassons de baixa frequência resulta numa maior permeação do fármaco do que a aplicação de ultrassons de alta frequência.

Park *et al.* (2007) realizaram experiências em porcos para testar a eficácia da sonoforese aplicada à administração de insulina por via transdérmica. Estes autores optaram por criar um grupo controlo ao qual administraram insulina e não o expuseram à aplicação do ultrassom. O grupo teste foi sujeito à aplicação de ultrassons e à administração de insulina. Os resultados foram registados em intervalos de 15 minutos, analisando a quantidade de glucose presente no sangue de cada animal. Embora os níveis iniciais de glucose não fossem iguais em cada animal ( $146 \pm 13$  mg/dl), verificou-se uma diminuição dos níveis de glucose no grupo controlo para  $31 \pm 21$  mg/dl, e para  $-91 \pm 23$  mg/dl no grupo teste. Os resultados indicaram que o método utilizado, para além de

viável no contexto descrito, é eficaz no que concerne à diminuição dos níveis de glucose no sangue, pelo aumento da absorção de insulina.

Um dos equipamentos que utiliza esta técnica é o SonoPrep<sup>®</sup>. Aprovado em 2004 pela FDA, o SonoPrep<sup>®</sup> é um equipamento portátil e reutilizável que induz a perturbação temporária da estrutura do estrato córneo por cavitação, utilizando energia ultrassónica, para, por exemplo, posterior aplicação tópica de lidocaína a 4%, antes de um procedimento intravenoso (FDA, 2013) (Figura 12).

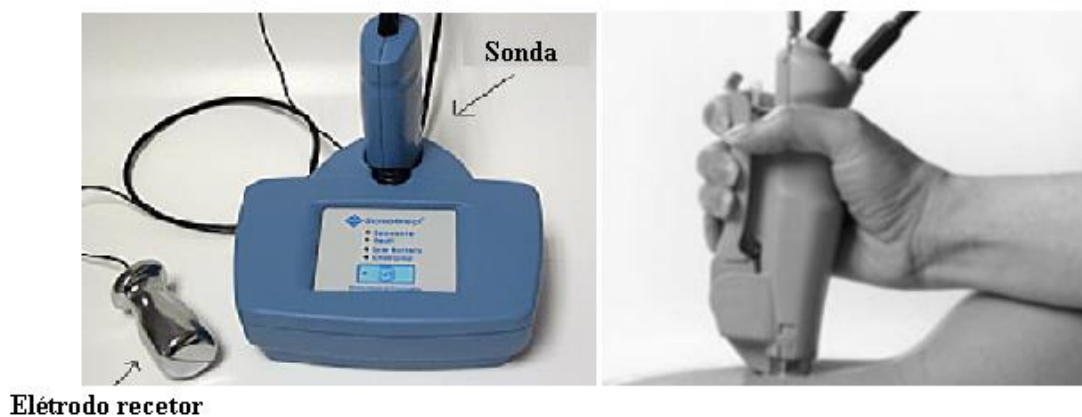


Figura 12 - SonoPrep<sup>®</sup> (adaptado de Lecomte *et al.*, 2013).

O SonoPrep<sup>®</sup> utiliza ultrassons de baixa frequência (comparativamente aos meios de diagnóstico imagiológicos) por um período de tempo médio de 15 segundos, permitindo um aumento de 100 vezes a permeabilidade da pele. O aparelho é composto por uma sonda de ultrassons que emite uma energia na ordem dos 53-56 KHz sobre o meio de acoplamento. As vibrações mecânicas do meio de acoplamento resultam na cavitação que origina a desordem da bicamada lipídica do estrato córneo (Figura 13) (Becker *et al.*, 2005; Lecomte *et al.*, 2013). A permeabilidade da pele é reversível, num intervalo de tempo de 24 h (Lecomte *et al.*, 2013). O ultrassom é desligado quando a pele atinge um pré-determinado nível de permeabilidade, sendo este medido pela sua condutância, uma vez que o circuito é fechado (o doente possui o eléctrodo recetor) (Becker *et al.*, 2005).

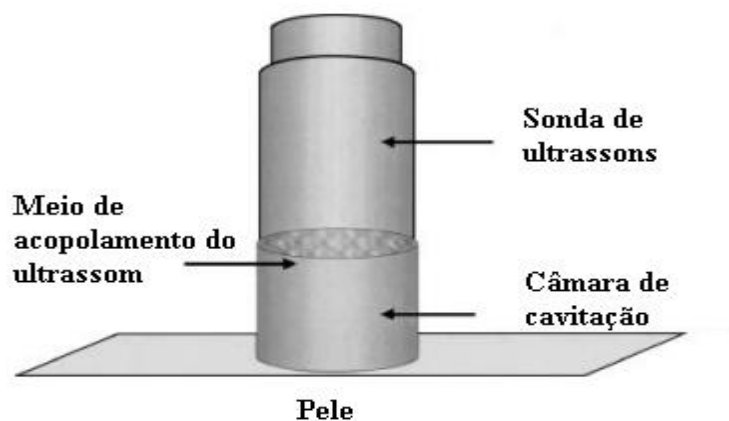


Figura 13 - Ilustração da sonda de ultrassons, contendo o meio de acoplamento (adaptado de Becker *et al.*, 2005).

Kim *et al.* (2012) determinaram o efeito do SonoPrep<sup>®</sup> relativamente à indução de anestesia do creme EMLA<sup>®</sup>, para posterior punção intravenosa (IV) em crianças entre os 5 e 10 anos. Apesar das limitações deste estudo (tais como influências de experiências prévias de punções IV das crianças envolvidas no estudo, o número reduzido de participantes e o tempo de aplicação do EMLA<sup>®</sup> ligeiramente superior no grupo de estudo do que no grupo controlo), os autores concluíram que a utilização do equipamento SonoPrep<sup>®</sup> seguida da aplicação do creme EMLA<sup>®</sup> por 5 minutos, reduziu significativamente a dor da punção IV subsequente. Por outro lado, também foi possível verificar que o tempo necessário entre a aplicação e o efeito terapêutico do creme anestésico é menor utilizando esta técnica, o que é claramente relevante em departamentos de emergência médica.

Ainda em fase de testes clínicos, encontram-se dois equipamentos da empresa Transdermal Specialties Inc.: U-Strip<sup>™</sup> e U-Wand<sup>™</sup>. O U-Strip<sup>™</sup> (Figura 14) é um equipamento desenvolvido para administração de insulina, utilizando um aparelho de ultrassons de pequenas dimensões e elevada potência, que permite ao doente receber um fluxo contínuo de insulina. Este equipamento contém um adesivo fino, flexível e leve que pode ser utilizado no abdómen ou nos braços (Chiarello, 2004; Transdermal Specialties, 2013).



Figura 14 - Apresentação do U-Strip™, composto por um controlador de ultrassons e adesivo (adaptado de Transdermal Specialties, 2013).

O U-Wand™ (Figura 15) é um aplicador de energia que gera ultrassons de frequência e intensidade variável em períodos de tempo definidos. Este aparelho atua sobre a pele tornando-a mais permeável a alguns fármacos e dermocosméticos (e. g. produtos para acne, hidratantes e antirrugas), possuindo um reservatório onde pode ser incluído o fármaco ou produto dermocosmético desejado. O U-Wand™ não tem efeito a nível sistêmico (Transdermal Specialties, 2013).



Figura 15 - U-Wand™. A figura ilustra os resultados dos testes clínicos da utilização deste equipamento no tratamento do acne (adaptado de Transdermal Specialties, 2013).

## C. Eletroporação

A técnica de eletroporação refere-se à aplicação de uma corrente elétrica de alta voltagem (50-1500 V) na pele por um pequeno período de tempo (“pulsos”), geralmente na ordem dos 100  $\mu$ s a 100 ms, resultando na perturbação da estrutura de bicamada lipídica das membranas biológicas, permitindo o aumento da permeabilidade da pele. Esta perturbação resulta na criação simultânea de um estado transiente altamente permeável e de um transporte eletricamente dirigido em membranas em bicamadas (Alexander *et al.*, 2012; Escobar-Chávez *et al.*, 2009; Tiwary *et al.*, 2007). Conseqüentemente, a permeação do composto na pele ocorre não só pelos poros pré-existentes mas também pelos novos poros formados.

### 1) Método

Na eletroporação ocorre a aplicação de um impulso elétrico que leva a uma queda de tensão no estrato córneo. Esta queda de tensão favorece o colapso elétrico local do estrato córneo, que constitui a maior barreira à permeação dos compostos (Pliquett *et al.*, 2005). Quando a voltagem aplicada sobre a pele excede os 75-100 V (limite suportado pela pele), ocorre a formação de microcanais no local onde é efetuada a eletroporação (Figura 16) .

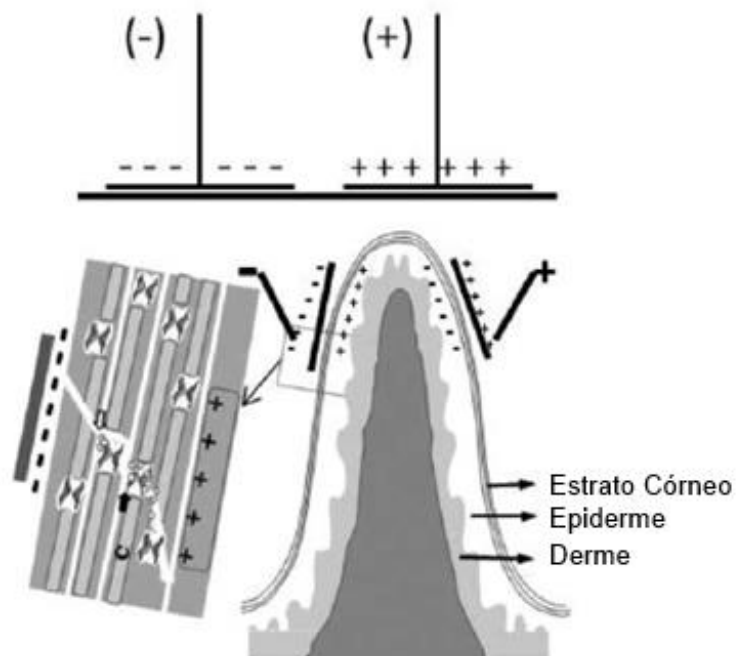


Figura 16 - Compressão de uma prega de tecido cutâneo entre 2 eletrodos (adaptado de Escobar-Chávez *et al.*, 2009).

Os mecanismos envolvidos na permeação de fármacos por via transdérmica utilizando a eletroporação distinguem-se em: (i) movimento eletroforético, (ii) difusão passiva e (iii) eletrosmose (Figura 17).

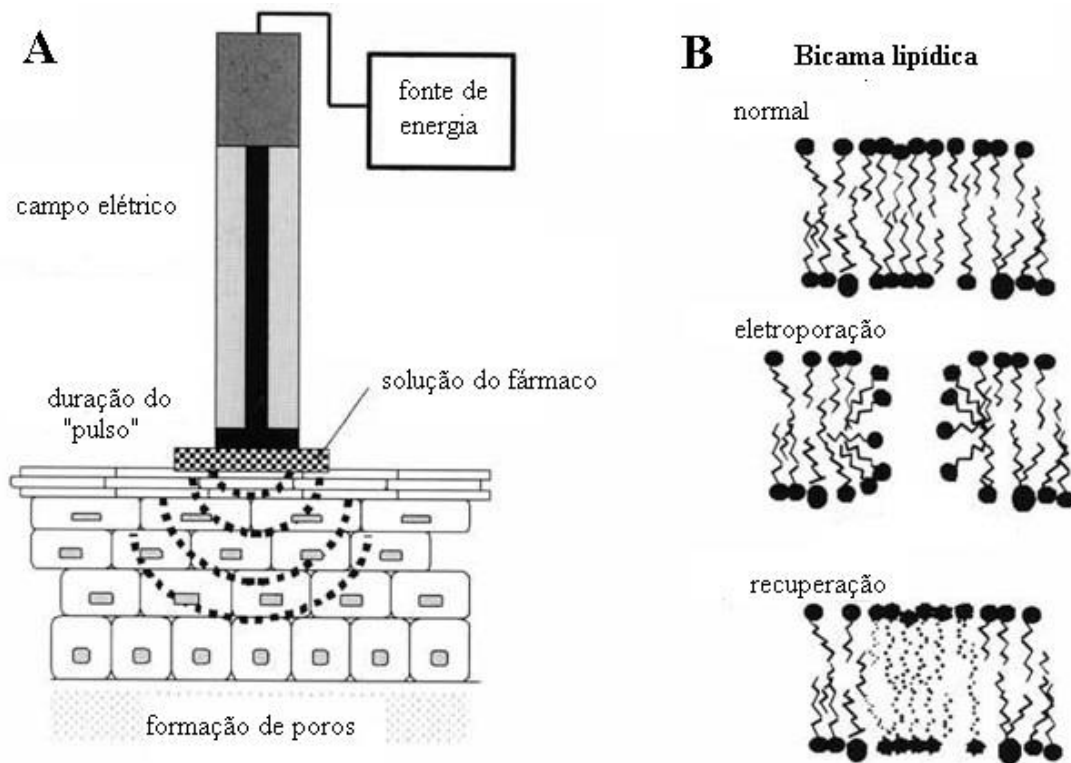


Figura 17 - Eletroporação resultante da aplicação de um campo elétrico: (A) - circuito de eletroporação; (B) - efeitos da eletroporação ao nível da bicamada lipídica (adaptado de Aespino, 2013).

O movimento eletroforético ocorre essencialmente pela aplicação de pulsos de alta voltagem, sendo o transporte das moléculas carregadas feito por eletroforese (Prausnitz *et al.*, 1993; Regnier e Préat, 1999; Vanbever *et al.*, 1994; Vanbever *et al.*, 1996).

A eletroporação resulta ainda na promoção da difusão passiva de moléculas, que assume maior importância após a aplicação dos pulsos elétricos, sendo relevante na permeabilização prolongada. Esta permeabilização pode durar horas após a aplicação do pulso energético, de acordo com estudos realizados *in vitro* (Hu *et al.*, 2000; Regnier e Préat, 1999; Vanbever *et al.*, 1996; Vanbever *et al.*, 1998). Tal fenómeno é explicado pela adição de fármacos após a aplicação do pulso energético.

Contrariamente ao que ocorre na iontoforese, a contribuição da eletrosmose durante os pulsos de alta voltagem é pequena (Tabela 3). Segundo Escobar-Chávez *et al.* (2009) e

Vanbever *et al.* (1998), o curto período de aplicação do pulso limita o desempenho da eletroosmose neste contexto.

Tabela 3 - Principais diferenças entre a eletroporação e a iontoforese (adaptado de Aespio, 2013).

	<b>Eletroporação</b>	<b>Iontoforese</b>
Voltagem aplicada	Elevada (50-1500 V)	Baixa (10 V)
Corrente aplicada	Elevada (~15 mA/cm <sup>2</sup> )	Baixa (0,5 mA/cm <sup>2</sup> )
Padrão de aplicação	Pulso	Contínuo
Substâncias	Moléculas com peso molecular inferior a 40 000 daltons	Moléculas carregadas Moléculas de baixo peso molecular (5000 daltons) Moléculas específicas (e. g. vitamina C)
Promoção da permeação	80%	5-10%

## 2) *Vantagens e limitações*

Segundo Escobar-Chávez *et al.* (2009), o processo descrito é versátil, uma vez que pode ser aplicado da mesma forma em todos os tipos e em todas as fases do ciclo celular. Permite ainda a rápida interrupção do tratamento, provoca menos ansiedade ou dor do que a administração injetável e possibilita o controlo restrito do fluxo de permeação. O processo inerente à eletroporação tem ainda a vantagem de ser bioquímica e biologicamente não tóxico.

Na maioria dos casos, estas vantagens traduzem-se numa maior satisfação por parte do doente, o que inevitavelmente se reflete numa maior adesão à terapêutica.

Contudo, à semelhança dos restantes métodos físicos, com a aplicação desta técnica ocorrem danos na membrana celular. Embora estes danos sejam idealmente transitórios, se o pulso for aplicado por um tempo ou intensidade desadequados, os poros podem tornar-se demasiado grandes ou não fechar após a aplicação da energia, causando danos celulares ou mesmo rutura. Para além desta desvantagem, o processo de eletroporação necessita de instrumentos mais complexos do que um simples injetável ou veículo semissólido para o fármaco. A aplicação da corrente elétrica pode ainda originar a contração muscular (principal efeito adverso) (Escobar-Chávez *et al.*, 2009).

É importante salientar ainda que o transporte de compostos para dentro e fora das células é relativamente não específico, durante o tempo onde há eletropermeabilidade.

### 3) Estudos e aplicações

Yan *et al.* (2010) estudaram a associação entre a utilização de microagulhas e a eletroporação. Na combinação destas técnicas, as microagulhas, já inseridas na pele, funcionam como microelétrodos para a eletroporação. Desta forma, o campo elétrico é formado dentro da própria pele, permitindo a administração de fármacos de elevado peso molecular e elevada hidrofília. Este estudo revelou que a associação destas técnicas resulta num efeito sinérgico no que diz respeito à permeação de fármacos através da pele. Este efeito é tanto maior quanto maior for a voltagem fornecida e o tempo de aplicação.

São vários os compostos estudados para a libertação transdérmica utilizando a eletroporação: timolol e atenolol (Denet *et al.*, 2003), insulina (Murthy *et al.*, 2006), hormonas (Medi e Singh, 2003), dextranos (Sen *et al.*, 2002), metotrexato (Wong *et al.*, 2005; Wong *et al.*, 2006), oligonucleótidos (Zhao *et al.*, 2006), transferência de genes (Chesnoy *et al.*, 2002; Heller *et al.*, 2007; Prémat, 2001), entre outros. Contudo, os resultados obtidos demonstram que cada fármaco em particular deve ser estudado, pois a magnitude da resposta observada varia de acordo com o fármaco em causa (Escobar-Chávez *et al.*, 2009). Segundo Dene *et al.* (2004) e Prémat Vanbever (2002), os

parâmetros que afetam o transporte de fármacos por eletroporação estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Parâmetros que afetam o transporte do fármaco através da pele na eletroporação (+, efeito positivo; -, efeito negativo; ?, efeito desconhecido) (adaptado de Dene *et al.*, 2004; Prát e Vanbever, 2002)

Parâmetros	Aumento	Efeito	Observação
Parâmetros elétricos	Voltagem do pulso Quantidade de pulsos Tempo do pulso	+ + +	O aumento destes parâmetros conduz a um maior fluxo de fármaco (pelo aumento da velocidade e diminuição do tempo de passagem)
Propriedades físico-químicas do fármaco	Carga Peso molecular Conformação Lipofilia	+ - ? -	O transporte de moléculas carregadas é menor do que o de moléculas sem carga.
Formulação	Iões competitivos pH Viscosidade	- + -	A seleção e otimização da composição do reservatório deve ter em conta o grau de ionização do fármaco e a capacidade, composição e condutividade do tampão.

Um exemplo concreto da utilização desta técnica são as vacinas SynCon<sup>®</sup> para o tratamento e/ou prevenção da displasia do colo do útero associada ao vírus do papiloma humano (HPV, do inglês *Human Papiloma Virus*) tipo 16 e 18, vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*) e leucemia (em estudos clínicos de fase I e II); cancro da próstata, cancro do pulmão, cancro da mama, hepatite B, hepatite C e malária (em estudos pré-clínicos). Esta tecnologia alia a eletroporação e a vacinação para fazer face a algumas limitações associadas às vacinas

atuais, nomeadamente, o tempo de desenvolvimento, elevados custos e relativa incapacidade de reação perante a rápida mudança de cadeias de alguns microrganismos (Inovio, 2013).

A eletroporação induz a formação de poros na membrana celular que permite a penetração de DNA sintético, presente nas vacinas de DNA, previamente injetado no músculo ou na pele (Inovio, 2013). A célula utiliza o DNA introduzido para produzir uma ou mais proteínas (antígenos) que mimetizam a presença do agente patogénico no organismo. Desta forma, é induzida uma resposta imunológica com o intuito de fornecer uma proteção futura ao doente ou eliminar as células infetadas com a doença infecciosa ou até mesmo o cancro (Inovio, 2013). Esta sequência de eventos está ilustrada na

Figura 18.

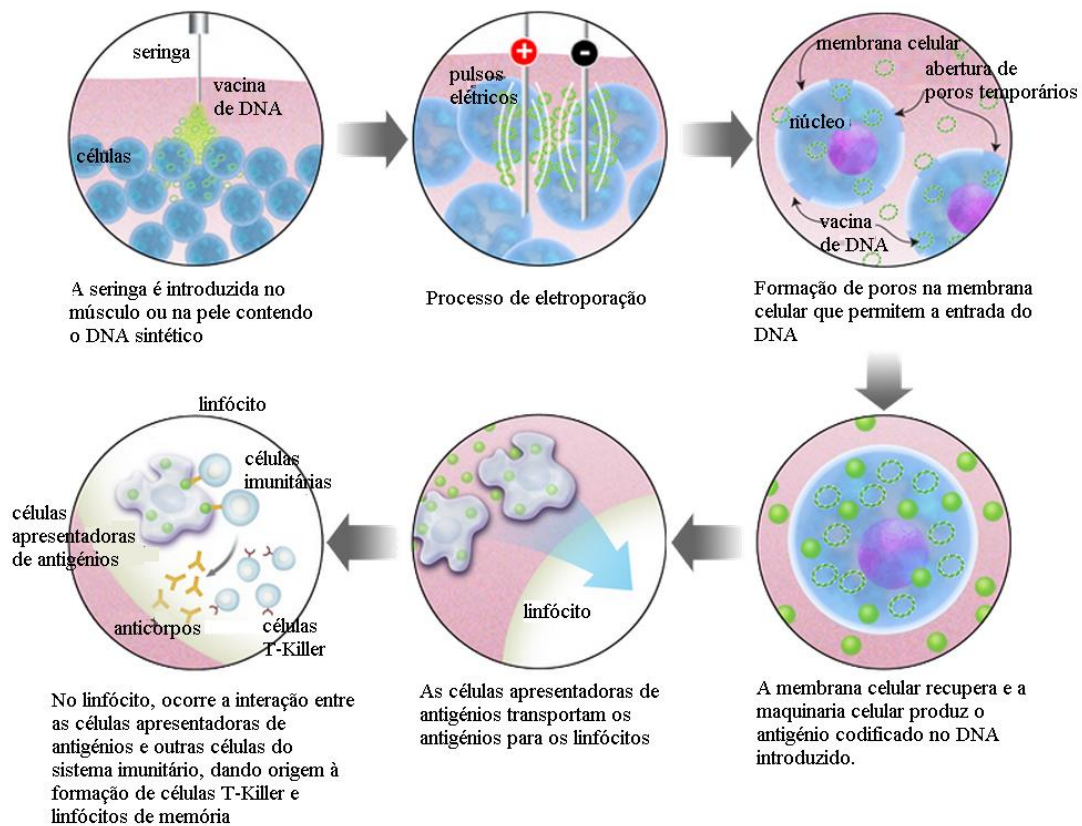


Figura 18 - Processo de eletroporação associado ao transporte de vacinas sintéticas de DNA para o interior da célula (adaptado de Inovio, 2013).

## D. Magnetoforese

O conceito da utilização de um campo magnético para promoção da penetração de fármacos (Figura 19) surge da hipótese de que partículas magneticamente carregadas são geralmente repelidas do campo magnético externo aplicado, podendo ser dirigidas através da pele (Alexander *et al.*, 2012). Este campo magnético pode ajudar na permeação transdérmica de fármacos como o ácido benzóico, o sulfato de salbutamol e o sulfato de terbutalina (Murthy, 1999; Murthy e Hiremath, 1999; Murthy e Hiremath, 2000).

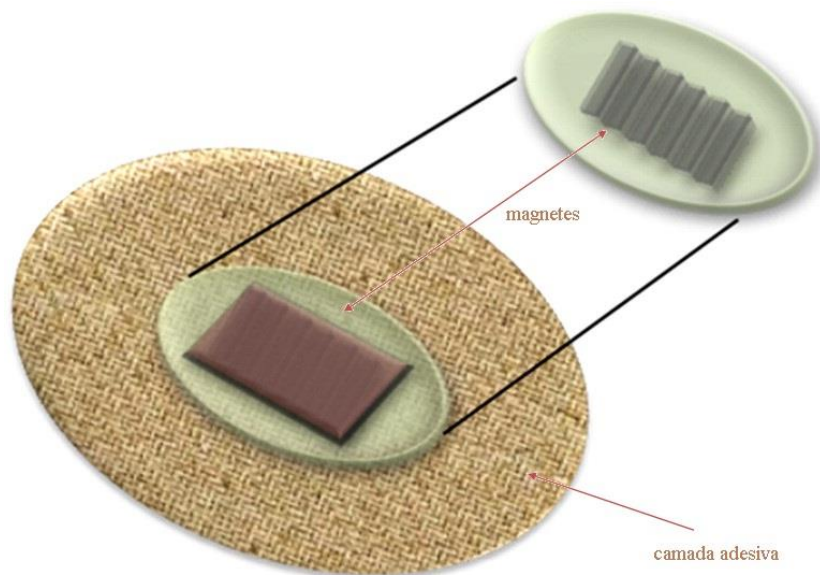


Figura 19 - Representação de um adesivo magnetoforético (adaptado de Murthy *et al.*, 2010).

### 1) Mecanismo

Vários grupos de investigadores reportaram a existência de fenómenos de magnetocinese de moléculas e partículas como resultado da aplicação de um campo magnético (Hitoshi *et al.*, 2004; Iwasaka *et al.*, 2001). De acordo com Murthy *et al.*

(2010), existem pelo menos dois mecanismos potenciais que contribuem para a magnetocinese: a magnetorepulsão e a magnetohidrocinese.

A magnetorepulsão pode ser descrita como a condução das moléculas de fármaco na presença de um campo magnético externo. Na prática, a evidência deste fenómeno não está devidamente esclarecida.

O transporte mediado do fármaco por magnetohidrocinese deve-se ao movimento de água através da membrana sob a influência de um campo magnético externo. Em estudos realizados sobre o transporte de água através da epiderme (Murthy *et al.*, 2010), registou-se uma diferença significativa entre o fluxo de transporte de água através de uma membrana na ausência ( $32,63 \pm 5,25$  nL/cm<sup>2</sup>/h) e na presença ( $57,21 \pm 8,63$  nL/cm<sup>2</sup>/h) do campo magnético (300 mT). Estes valores indicam que a hidrocinese pode ser um dos fatores que contribuem mais significativamente para o transporte de fármacos em geral. Esta contribuição torna-se mais evidente quanto maior for a força do campo magnético aplicado e quanto mais concentrada for a solução do fármaco na câmara dadora. Estes mecanismos podem ser comparados à eletrorepulsão e à eletroosmose que ocorrem na iontoforese (Murthy *et al.*, 2010).

## 2) Estudos e aplicações

Murthy *et al.* (2010) realizaram um estudo *in vitro* da aplicação da magnetoforese na promoção da permeação de fármacos via transdérmica. Este estudo efetuou-se em pele de porco, analisando a permeação da lidocaína, pela aplicação de campos magnéticos de várias intensidades (i.e. 30, 150 e 300 mT). Os resultados confirmaram um aumento do fluxo de permeação do fármaco quando aumenta a força do campo magnético aplicado. Para além disso, foi possível concluir que não existem variações significativas de pH ou da temperatura do compartimento dador (compartimento que contém o fármaco), provocadas pela aplicação do campo magnético durante os estudos de permeação. Embora não tenham sido efetuados estudos microscópicos da epiderme da pele do porco após a aplicação do campo magnético, verificou-se que a pele já exposta a um campo

magnético não sofreu mudanças a longo prazo que se refletissem na alteração da permeação da epiderme. Os valores da perda de água transepidérmica e de resistência elétrica mantiveram-se constantes durante o estudo. Desta forma, foi possível concluir que existe menor probabilidade de ocorrer alterações significativas da estrutura da epiderme aquando da aplicação do campo elétrico.

Murthy *et al.* (2010) incorporaram um sistema magnético num adesivo transdérmico simples, para aplicação *in vivo* destes sistemas de liberação prolongada (rever Figura 2 - Constituição de um adesivo transdérmico). O sistema magnético foi incorporado na camada de superfície do adesivo, utilizando magnetes dispostos em paralelo e o fármaco foi integrado no reservatório do fármaco. Estes autores estudaram a permeação de um gel de cloridrato de lidocaína e outro gel de uma base de lidocaína em HPMC (Figura 20).

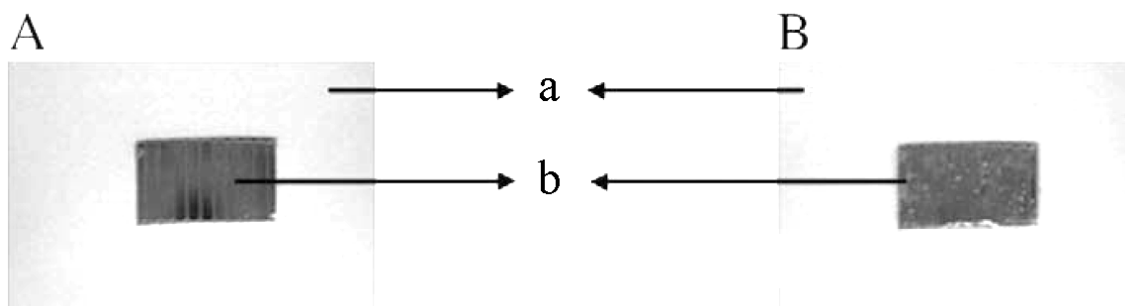


Figura 20 - Adesivo transdérmico desenhado por Murthy *et al.* (2010): (A) visualização dos magnetes, não estando preenchido com o gel; (B) cavidade "b" preenchida com o gel (1,5 cm de comprimento, 1 cm de largura e 0,1 cm de espessura). "a" é a membrana adesiva para fixar o sistema sobre a pele.

Os estudos *in vivo* demonstraram a viabilidade no desenvolvimento de um sistema transdérmico utilizando magnetoforese. Nestes sistemas, a permeação de fármacos é feita a uma velocidade superior à dos adesivos não magnéticos (Murthy *et al.*, 2010).

Na literatura está reportado a utilização de sistemas de partículas (magnetolipossomas e nanopartículas magnéticas) com magnetite incorporada, para permeação do fármaco por via transdérmica (Arruebo *et al.*, 2007). Estes materiais têm sido cada vez mais explorados como vetores de fármacos, estudando a possibilidade de os utilizar como

agentes de ressonância magnética, tratamento do cancro e em terapias específicas (Medeiros *et al.*, 2011). Para este efeito, a matriz polimérica deve ser composta por um polímero biocompatível como agente de revestimento de partículas magnéticas (Alexander *et al.*, 2012).

## **ii. TDDS ATIVADOS POR ESTÍMULOS QUÍMICOS**

Uma vez que nem todas as moléculas para administração transdérmica possuem propriedades físico-químicas ideais, pode ser necessária a manipulação dos fármacos ou a adição de veículos para alcançar os benefícios terapêuticos desejados (Subedi *et al.*, 2010).

### **A. Promotores químicos de permeação**

Durante muitos anos, os investigadores clínicos e químicos sugeriram a existência de substâncias que pudessem diminuir temporariamente a impermeabilidade da pele, permitindo assim a permeação de fármacos por via transdérmica (Tiwary *et al.*, 2007). Os promotores químicos são substâncias que, em contacto com a pele, afetam as propriedades de barreira do estrato córneo, tornando-a mais permeável a alguns compostos. Estes promotores são incorporados nas formulações de modo a melhorar a difusão e a solubilidade do fármaco na pele. Desta forma, permitem que o fármaco penetre nos tecidos e atinja a circulação sistémica (Lee *et al.*, 2006; Alexander *et al.*, 2012).

Segundo o efeito direto que exercem sobre pele, os promotores químicos podem atuar de três modos distintos (Barry, 1991; Lee *et al.*, 2006; Subedi *et al.*, 2010; Williams e Barry, 2004): (i) interferir com a organização dos lípidos intercelulares do estrato córneo, aumentando o coeficiente de difusão do fármaco através da pele (LDAs, do inglês *Lipid Disrupting Agents*); (ii) através da modificação das proteínas, interagindo com a queratina intracelular presente nos corneócitos, ou pela interação com os

desmossomas, alterando a coesão entre os corneócitos, (iii) promover a partilha de um fármaco, co-promotor, água ou qualquer combinação destas substâncias.

Os LDAs conseguem aumentar a fluidez dos lípidos que compõe o estrato córneo, reduzindo as propriedades de barreira e aumentando o transporte de fármacos (Figura 21). São exemplos destes agentes o ácido oleico e o ácido decanóico.

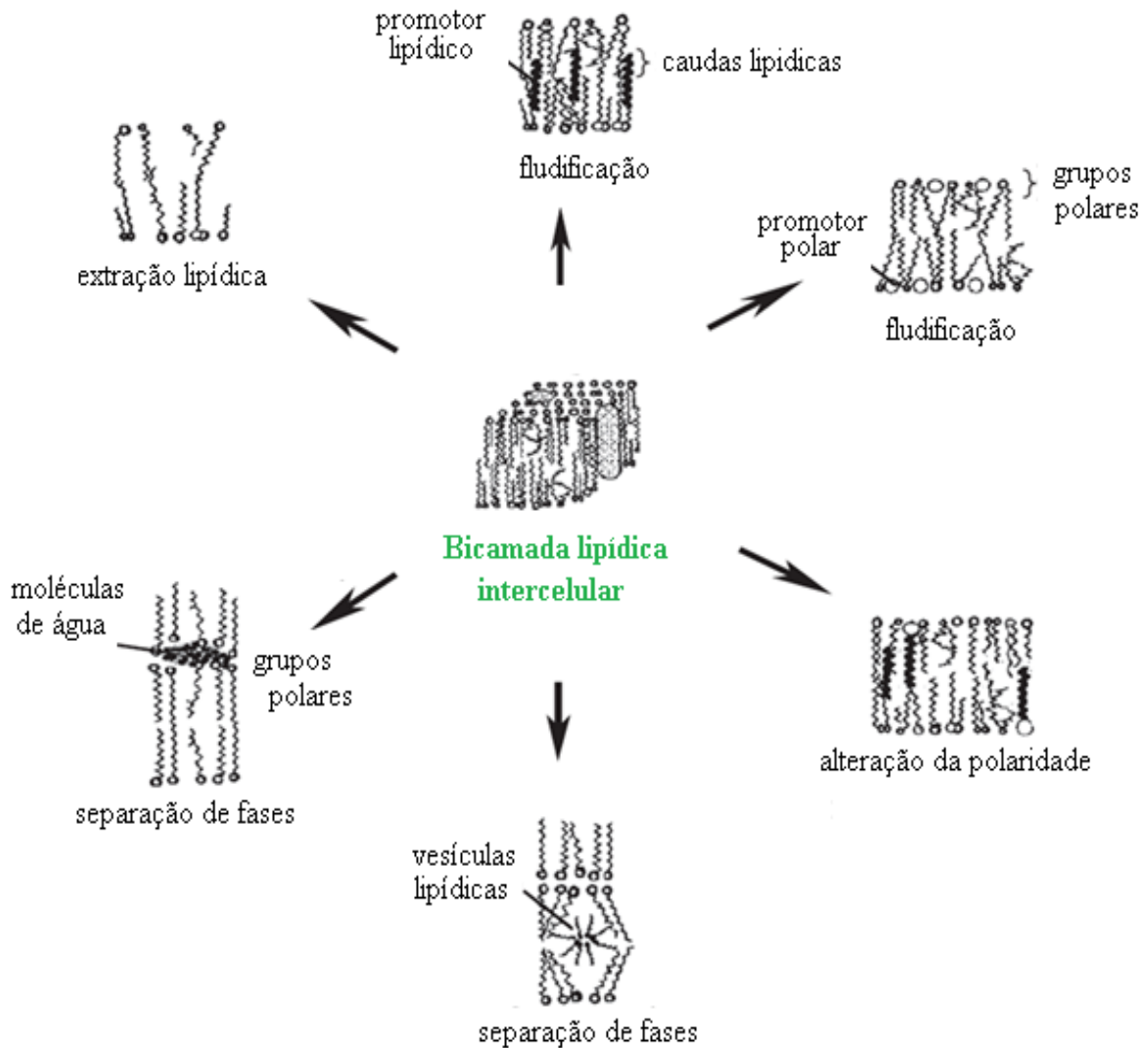
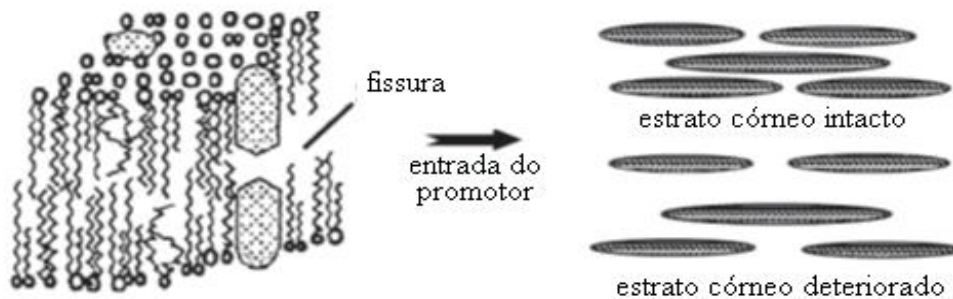


Figura 21 - Possíveis alterações causadas na camada lipídica da pele, como consequência da utilização de promotores químicos de permeação (adaptado de Williams e Barry, 2004).

Os agentes que interagem com a queratina (como a ureia) conduzem à abertura da densa estrutura organizada das proteínas, facilitando a permeação de substâncias (Figura 22).

### AÇÃO NOS DESMOSSOMAS E PROTEÍNAS ESTRUTURAIS



### AÇÃO NOS CORNEÓCITOS

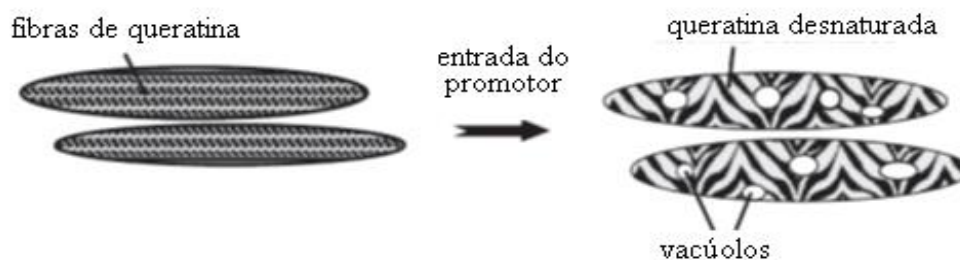


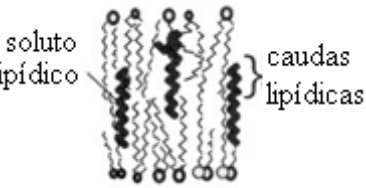
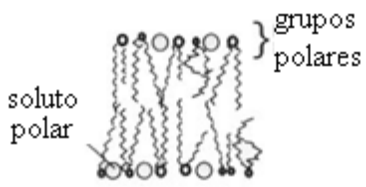
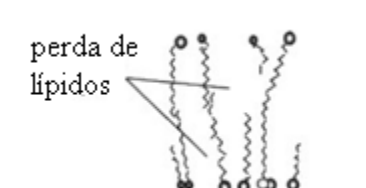
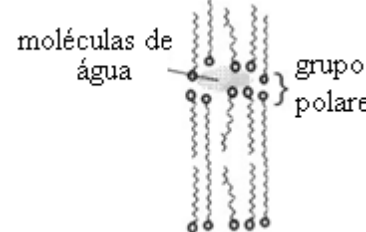
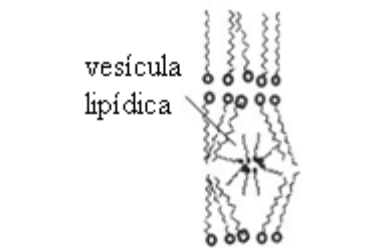
Figura 22 - Alteração da permeabilidade do estrato córneo pela utilização de promotores químicos que interferem com a estrutura da queratina intracelular (adaptado de Williams e Barry, 2004).

Os agentes promotores da solubilidade e partilha do fármaco são utilizados como veículo do mesmo (co-solventes). Estas substâncias ao entrar no estrato córneo modificam as suas propriedades de dissolução, por alteração do ambiente químico, aumentando a partilha de uma segunda molécula nesta camada. Como exemplos de agentes que aumentam a solubilidade do fármaco e a sua partição na pele citam-se o miristato de isopropilo (IPM), o etanol e a N-metil pirrolidona (NMP) (Lee *et al.*, 2006; Sammeta *et al.*, 2011).

Ao longo dos últimos anos, a literatura refere que a combinação de vários agentes resulta num efeito sinérgico levando ao aumento do fluxo do fármaco através da pele,

sendo este efeito muito maior do que aquele verificado com a utilização de apenas um agente (Johnson *et al.*, 1996; Karande *et al.*, 2004; Sasaki *et al.*, 1990). O mecanismo de ação destas substâncias é variável podendo resultar de uma multiplicidade de fatores. Por isso, é frequente a dificuldade em classificá-los quanto ao seu modo de ação. A Tabela 5 contempla alguns promotores químicos mais estudados e o seu efeito sobre o estrato córneo.

Tabela 5 - Promotores químicos de permeação do estrato córneo e mecanismo de ação (adaptado de Roberts *et al.*, 2002).

Solvente/veículo	Efeito	
Lípidos (colesterol, fosfolípidos) e azona.	A inserção de moléculas de solvente na região das caudas lipídicas leva à fluidificação pela perda da estrutura da bicamada lipídica.	 <p>soluto lipídico</p> <p>caudas lipídicas</p>
Solventes polares	A inserção de moléculas polares na região polar dos fosfolípidos leva à fluidificação pela perda da estrutura de empacotamento dos lípidos.	 <p>soluto polar</p> <p>grupos polares</p>
Solventes orgânicos	Ocorre a solubilização e extração dos lípidos das bicamadas lipídicas dando origem à perda e desorganização estruturais.	 <p>perda de lípidos</p>
Água e dimetilsulfóxido (DMSO)	Induz a formação de núcleos de moléculas de água à volta dos grupos polares dos fosfolípidos, facilitando a permeação de moléculas polares ou até mesmo a abertura de canais polares entre a bicamada lipídica.	 <p>moléculas de água</p> <p>grupos polares</p>
Lipossomas	Facilitam o transporte e o movimento das estruturas lipossomais entre a região das caudas lipídicas da bicamada de fosfolípidos.	 <p>vesícula lipídica</p>

1) *Características ideais dos promotores de absorção*

Independentemente do tipo de formulação, o promotor químico deve ser primeiro libertado do sistema transdérmico antes de conseguir atuar sobre a pele. A velocidade de liberação deste promotor depende das suas propriedades intrínsecas mas também da natureza do sistema transdérmico em causa (Qvist *et al.*, 2002), sendo este último menos relevante (Subedi *et al.*, 2010).

Os promotores de absorção ideais não devem: ser irritantes, sensibilizantes, comedogénicos, ter odor ou ser fototóxicos. Para além disso, devem atuar rapidamente, a sua ação deve ser duradoura e previsível, não devem ter efeito farmacológico no organismo, devem atuar apenas no estrato córneo e devem permitir a interação de agentes terapêuticos no organismo. Uma vez que alguns destes agentes promovem a desorganização do estrato córneo, é importante que as propriedades da barreira da pele voltem rapidamente ao estado normal quando o promotor de absorção é retirado da pele. Estes compostos devem ser compatíveis, quer química quer fisicamente, com os restantes constituintes da formulação, não devem ter cor e devem promover a solubilidade desejada (Alexander *et al.*, 2012; Subedi *et al.*, 2010). Segundo Subedi *et al.* (2010), estas moléculas devem apresentar um valor de equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) de aproximadamente 8. Adicionalmente, os promotores devem reduzir a resistência cutânea apenas numa direção, de forma a não permitir a perda de eletrólitos nem substâncias endógenas.

A seleção do promotor de permeação adequado é feita de acordo com a natureza e a concentração dos fármacos e excipientes a penetrar e do tipo de sistema de transporte utilizado (Escribano *et al.*, 2003).

## 2) *Limitações*

Karande *et al.* (2005) concluíram que a potencial irritação causada por estas moléculas pode estar relacionada com a sua ligação competitiva a pontes de hidrogénio, que pode alterar a estrutura nativa das proteínas no organismo, levando à sua desorganização.

Segundo Subedi *et al.* (2010) são ainda necessários mais estudos sobre a relação entre as propriedades físico-químicas do promotor e a partilha do fármaco na pele. Outra das limitações está relacionada com a ausência de informação sobre eventuais danos permanentes na pele, após uma exposição a longo prazo a formulações contendo promotores de permeação (Lee *et al.*, 2006). Adicionalmente, o promotor pode formar um complexo com o fármaco, modificando as suas propriedades físico-químicas (Drakulic *et al.*, 2008).

## 3) *Estudos e aplicações*

Ao longo dos últimos anos, a lidocaína tem sido utilizada localmente como anestésico para uma variedade de procedimentos cirúrgicos (Smith *et al.*, 1999). Principalmente para uso pediátrico, a dor associada à sua administração deve ser minimizada, tendo em conta que a administração via intravenosa ou hipodérmica, como agente analgésico, é dolorosa. Desta forma, o aperfeiçoamento das formulações EMLA<sup>®</sup> e Lidoderm<sup>®</sup> é atualmente alvo de estudo (Kim *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2006).

Um estudo desenvolvido por Lee *et al.* (2006), revelou que o transporte da lidocaína a partir de uma formulação lipófila pode ser potenciado pela utilização de agentes promotores da solubilidade e partilha da lidocaína como o NMP. Do mesmo modo, a utilização de 2 promotores químicos pertencentes à mesma classe (NMP e IPM, ambos promotores da solubilidade e partilha da lidocaína) tem um efeito sinérgico no transporte de lidocaína, podendo este sistema ser utilizado para o transporte de outras moléculas hidrófobas. Neste estudo, os autores concluíram também que a utilização de LDAs para aumento da permeabilidade de moléculas lipófilas pequenas, como a lidocaína, não se traduz num aumento acentuado do fluxo de fármaco. Estes resultados

relacionam-se com o fato de a permeabilidade destas moléculas não ser fortemente prejudicada pela presença da bicamada lipídica, tal como também demonstrou Mitragotri (2001a).

Embora o mecanismo que permite o aumento da permeabilidade da lidocaína, quando em formulações contendo LDAs e NMP, não esteja devidamente esclarecido, comprovou-se neste estudo esta ocorrência. Este sinergismo assenta na hipótese da capacidade do NMP formar pontes de hidrogénio com os LDAs, conduzindo ao aumento da permeabilidade dos próprios LDAs no estrato córneo (Lee *et al.*, 2006).

Lee e Monn (2007) demonstraram que a glicerina pode ser utilizada como promotor de permeação, reforçando a hidratação da pele e promovendo a permeação de ácido nicotínico.

Um dos sistemas que aplica o conhecimento sobre os promotores químicos, na área dos sistemas transdérmicos, é o aplicador em spray MDTS<sup>®</sup> (do inglês *Metered-dose Transdermal System*). Este TDDS contém um promotor químico de permeação que auxilia a permeação do fármaco através da pele (Acrux, 2013).

O aplicador em spray MDTS<sup>®</sup> permite controlar a área de aplicação, a orientação do spray em relação à pele e quantificar a dosagem administrada (Figura 23). O sistema envolve uma solução do fármaco numa mistura de solventes voláteis e não voláteis. O componente volátil de rápida secagem permite que o volume por área de aplicação seja definido precisamente. Esta volatilização conduz ao aumento da concentração do fármaco, resultando no aumento da sua partilha para o estrato córneo. O componente não volátil previne o fármaco de precipitar na solução à medida que o componente volátil evapora. As propriedades físico-químicas deste componente foram selecionadas de modo a que ele se integre rapidamente no estrato córneo, aumentando a partilha do fármaco nesse estrato, ao mesmo tempo que desordena os lípidos intercelulares, aumentando a permeação. O sistema cria um depósito invisível de fármaco, constituído por promotores químicos de permeação, no estrato córneo a partir do qual o fármaco pode ser lentamente absorvido para a circulação sistémica (Figura 23).

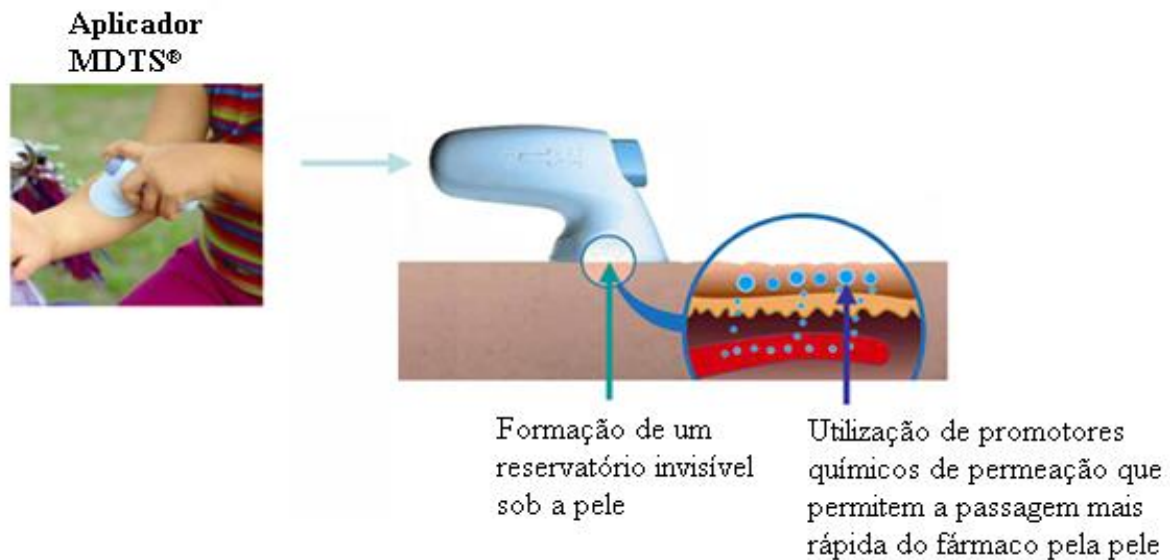


Figura 23 - Mecanismo de ação do aplicador em spray MDTS® (adaptado de Acrux, 2013).

Nos EUA, este sistema é atualmente utilizado para administração de 17  $\beta$ -estradiol no tratamento de sintomas vasomotores moderados a severos associados à menopausa (Evamist®). Em estudos clínicos de fase III, encontram-se o Contraception MDTS® e o Nicotine MDTS® que utilizam o mesmo princípio aplicado à contraceção hormonal pela administração de progestagénios e cessação tabágica utilizando nicotina, respetivamente (Acrux, 2013).

Um dos adesivos que utiliza promotores de permeação químicos (oleato de oleíco) é o Butrans®, um TDDS com uma velocidade de libertação de fármaco pré-programada pela existência de uma matriz que contém o fármaco, neste caso a buprenorfina (Figura 24) (Lane, 2013; Purdue, 2013).

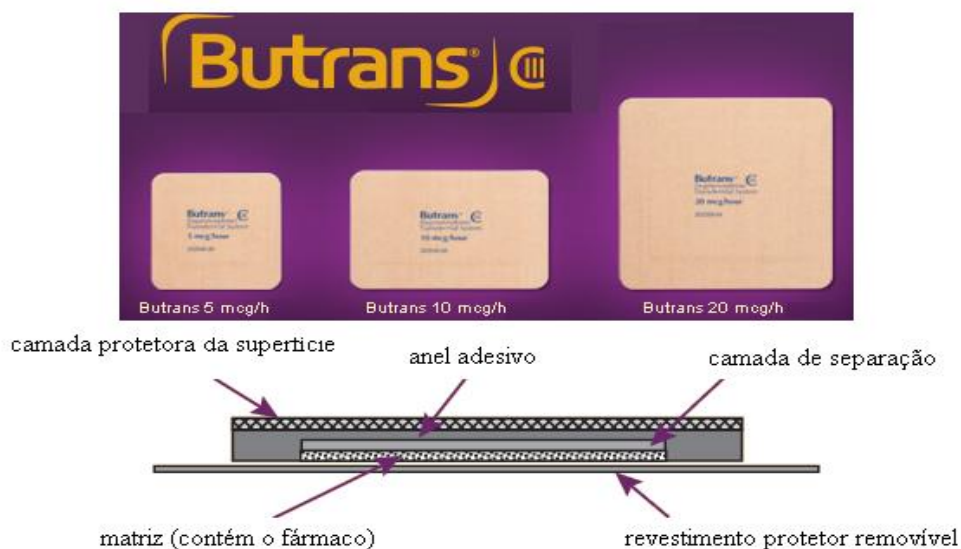


Figura 24 - Adesivo transdérmico Butrans<sup>®</sup>, comercializado atualmente (adaptado de Purdue, 2013).

Da mesma forma, o Matrifen<sup>®</sup> (Figura 25) é um adesivo utilizado na dor crónica severa, cuja libertação do fármaco (fentanilo) é realizada através de uma membrana semipermeável, contendo dipropilenoglicol (promotor químico de permeação) na matriz (Takeda, 2012).



Figura 25 - Adesivo transdérmico Matrifen<sup>®</sup> (adaptado de Takeda Pharmaceuticals International GmbH, 2012).

### iii. SISTEMAS COMBINADOS

A combinação de várias técnicas para o desenvolvimento de um TDDS que promova a redução da função barreira da pele de forma segura, eficaz e prática, envolve conhecimentos de diversas áreas como engenharia, ciências farmacêuticas, física, química, biologia e medicina. Estes métodos revelam-se promissores no que concerne ao aumento da permeabilidade da pele a um maior número de moléculas, incluindo macromoléculas como a insulina e vacinas (Alexander *et al.*, 2012).

De acordo com Sammeta *et al.* (2011), a utilização de uma combinação de técnicas permite não só aumentar a eficácia dos TDDS mas também potenciar a sua segurança.

Estas técnicas resultam da combinação de dois TDDS ativados por estímulos físicos diferentes; TDDS ativados por estímulos físicos com TDDS ativados por estímulos químicos e ainda TDDS ativados por estímulos físicos com outros TDDS não ativados por estímulos (como microagulhas, vesículas, lipossomas). A Tabela 6 compila alguns exemplos da combinação destas técnicas e a sua aplicação.

Tabela 6 - Técnicas combinadas para TDDS (adaptado de Alexander *et al.*, 2012).

Sistema Combinado	Promotor	Fármaco utilizado	Principais resultados	Referência
Microagulhas e iontoforese	-	Insulina	Melhora a adesão do doente à terapêutica	(Qin <i>et al.</i> , 2012)
Eletroporação e microagulhas	-	Isotiocianato de fluoresceína, dextrano	Melhora a permeabilidade <i>in vitro</i> da pele	(Yan <i>et al.</i> , 2010)
Microagulhas e iontoforese	-	Heparina	Aumenta o fluxo de fármaco	(Lanke <i>et al.</i> , 2009)
Iontoforese e promotores de permeação químicos	Etanol, propilenoglicol, IPM	Metopimazina	Aumenta o fluxo de fármaco e diminui a dermatotoxicidade	(Bounoure <i>et al.</i> , 2008)

Eletroporação e iontoforese	-	Insulina	Melhora a absorção percutânea da insulina	(Tokumoto <i>et al.</i> , 2006)
Iontoforese e eletroporação	-	Nalbufina e os seus pró-fármacos	Melhora a permeação <i>in vitro</i>	(Mikszta <i>et al.</i> , 2005)
Iontoforese e promotores químicos	Etanol, propilenoglicol, água	Insulina	Aumento do fluxo	(Pillai <i>et al.</i> , 2004)
Iontoforese e promotores químicos	Terpenos	Arginina vasopressina	Promove a permeabilidade passiva	(Nair <i>et al.</i> , 2004)
Iontoforese e promotores químicos	Ácido linoleico e mentona	Insulina	Promove a permeabilidade	(Pillai <i>et al.</i> , 2003)
Iontoforese e promotores químicos	Ácido láurico	Triptorelina	Promove o efeito por 48 h	(Nicoli <i>et al.</i> , 2001)

Uma vez que os gradientes que podem ser aplicados na pele são limitados por valores clínicos (como limiares de percepção, preservação da integridade da pele, entre outros), nem sempre é possível aumentar a corrente para se obter as taxas de administração de fármaco desejadas. Além disso, pode ser necessária uma área de aplicação extensa para que se verifique o efeito terapêutico pretendido. Assim, de forma a aumentar a permeação e diminuir a área de aplicação, bem como o gradiente gerado sobre a pele, recorre-se à utilização de promotores químicos em conjunto com a aplicação de outros TDDS ativados por estímulos físicos (Nair e Panchagnula, 2004).

### A. Iontoforese e promotores químicos

Os promotores químicos podem atuar sobre os lípidos intercelulares levando à perturbação da sua estrutura, o que resulta na diminuição das propriedades barreira do

estrato córneo. Além disso, estes promotores podem aumentar o transporte iontoforético de uma forma sinérgica (Mitragotri , 2001b).

A tendência atual para a administração transdérmica de fármacos é a utilização de duas técnicas em conjunto no sentido de explorar as vantagens de cada técnica individual e, ao mesmo tempo, reduzir os seus inconvenientes (Pillai *et al.*, 2001). É neste contexto que surge a combinação de promotores químicos com a iontoforese. Esta combinação pode ser vantajosa uma vez que estas técnicas têm mecanismos complementares de promoção da permeação e são fáceis de serem aplicados numa situação clínica (Nair e Panchagnula, 2004).

### *1) Vantagens*

A utilização combinada destas técnicas pode permitir a utilização de quantidades menores de fármaco, diminuição da corrente aplicada sobre a pele e, conseqüentemente, diminuição das reações adversas, problemas de toxicidade e alterações irreversíveis da estrutura do estrato córneo (Nair e Panchagnula, 2004).

### *2) Estudos e aplicações*

Estudos indicam que nem todos os promotores químicos podem ser utilizados em combinação com a iontoforese para obter o sinergismo no que diz respeito ao aumento da permeação do fármaco. Nair e Panchagnula (2004) concluíram que embora a combinação seja eficaz na melhoria do fluxo de fármaco em comparação com o controlo, não houve sinergismo em ação entre terpenos (promotor químico da classe dos LDAs) e a iontoforese.

## **B. Magnetoforese e promotores químicos**

Com o intuito de averiguar o efeito da adição de promotores químicos em TDDS ativados por magnetoforese, Sammeta *et al.* (2011) realizaram um estudo *in vitro* avaliando a eficácia deste método para administração da lidocaína. Como promotores químicos foram utilizados DMSO, ureia, laurilsulfato de sódio (SLS, do inglês *Sodium Lauryl Sulfate*) e mentol. O adesivo magnetoforético usado foi semelhante ao descrito no capítulo III, Parte 2.i.D. Relativamente aos promotores químicos, o mentol e o SLS atuam predominantemente nas regiões lipídicas, enquanto o DMSO e a ureia atuam sobre os queratinócitos. Estes autores concluíram que a aplicação da combinação destas técnicas resultou na promoção do fluxo de permeação do fármaco comparativamente com a utilização destas técnicas isoladamente. Além disso, os resultados demonstraram claramente a viabilidade da incorporação do promotor químico na técnica de magnetoforese num simples adesivo transdérmico, podendo ser utilizado para melhorar a administração transdérmica de fármacos mal absorvidos. Uma possível justificação para este fenómeno de sinergismo assenta sob a diferença dos mecanismos de cada técnica.

## **C. Eletroporação e iontoforese**

Existem vários estudos *in vitro* sobre o efeito da eletroporação combinada com a iontoforese na permeação transdérmica de diversos compostos, como a hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH, do inglês *Luteinising Hormone Releasing Hormone*), hormona da paratiroide (PTH, do inglês *Parathyroid Hormone*), buprenorfina, timolol e atenolol (Chang *et al.*, 2000; Denet *et al.*, 2003; Guy *et al.*, 2000).

Tokumoto *et al.* (2006) avaliaram o efeito sinérgico da eletroporação e da iontoforese na absorção percutânea *in vivo* da insulina humana em ratos. A difusão passiva e a iontoforese não permitiram uma permeação significativa da insulina na pele, enquanto o

tratamento com a eletroporação resultou num nível elevado de insulina no plasma. O uso combinado da eletroporação com a iontoforese conduziu a um aumento do nível de insulina plasmática (superior ao verificado com a eletroporação isoladamente). Estes autores concluíram ainda que este efeito sinérgico é significativamente influenciado pela conformação de insulina na solução e reforçado pela inibição da agregação de insulina.

A insulina tem sido administrada a doentes diabéticos do tipo I por via parentérica, pois é facilmente degradada ou metabolizada no trato gastrointestinal. A administração subcutânea por auto-injeção é a via mais comum que, para além de ser dolorosa, está associada a um risco de infeção no local da injeção. A administração transdérmica de insulina pode evitar a sua metabolização e o efeito de primeira passagem, representando uma via promissora de administração. Neste estudo (Tokumoto *et al.*, 2006), os ratos foram anestesiados e o pelo abdominal foi removido. A superfície da pele foi cuidadosamente lavada com álcool a 70% e foram anexadas 2 células de acrílico à pele. Uma das células foi preenchida com a solução de insulina com soro de albumina (0,2% m/v, para evitar a adsorção de insulina na superfície dos elétrodos e pela superfície da própria célula). A outra célula foi repleta com soro fisiológico para o recetor de iontoforese. Depois de ajustado o valor de pH da solução de insulina, iniciou-se a técnica da eletroporação por aplicação de uma voltagem definida em intervalos de tempo também controlados. Na eletroporação, o elétrodo de prata foi mantido na solução de insulina contactando com a superfície da pele. Depois, iniciou-se a iontoforese com a aplicação do elétrodo cloreto de prata (AgCl) cerca de 50 mm acima da pele.

#### IV. CONCLUSÃO

À semelhança de outras técnicas, os TDDS ativados por estímulos foram desenvolvidos com o intuito de ultrapassar algumas limitações inerentes aos sistemas transdérmicos convencionais. Os TDDS ativados por estímulos (físicos e químicos) podem ser utilizados por si só e também combinados tendo em vista a obtenção de um efeito sinérgico.

Estes sistemas permitiram diminuir a grande limitação associada à administração transdérmica de fármacos: a função barreira do estrato córneo como resultado da sua organização complexa. Assim, os TDDS ativados por estímulos possibilitam a utilização de fármacos com características consideradas menos favoráveis, facilitando a administração de fármacos mais hidrófilas, menos solúveis e com maior peso molecular. Estas vantagens têm um impacto direto na vida quotidiana do doente dada a comodidade da utilização desta via de administração de fármacos, o que se reflete inevitavelmente numa melhoria da adesão do doente ao tratamento. Contudo, existem algumas limitações que se relacionam com a execução de procedimentos padronizados e o sucesso *in vivo* destas técnicas.

O potencial destes sistemas é notório e, assim sendo, o seu desenvolvimento e a elaboração de estudos pré-clínicos e clínicos assegurará a sua importância nos próximos anos.

## V. BIBLIOGRAFIA

Acrux. (2013). [Em linha]. Disponível em <[www.acrux.com.au](http://www.acrux.com.au)>. [Consultado em 22/09/2013].

Aespio. (2013). [Em linha]. Disponível em <<http://www.aespio.com>>. [Consultado em 23/09/2013].

Ahad M. A. A., Kohli K., Sultana Y., Mujeeb M. e Ali A. (2010). Transdermal drug delivery: the inherent challenges and technological advancements. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5(6), pp. 276-288.

Ale I., Lachapelle J. M. e Maibach H. I. (2009). Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: an overview. *Advances in Therapy*, 26(10), pp. 920-935.

Alexander A., Dwivedi S., Ajazuddin, Giri T. K., Saraf S., Saraf S. e Tripathi D. K. (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 164(1), pp. 26-40.

Allevato M. A. (2007). Sistemas terapéuticos transdérmicos. *Acta Terap Dermatol*, 30(3), pp.154-165.

Arruebo M., Fernández-Pacheco R., Ibarra M. R. e Santamaría J. (2007). Magnetic nanoparticles for drug delivery. *Nano Today*, 2(3), pp. 22-32.

Barry B. W. (1991). Lipid-protein-partitioning theory of skin penetration enhancement. *Journal of Controlled Release*, 15(3), pp. 237-248.

Becker B. M., Helfrich S., Baker E., Lovgren K., Minugh A. e Machan J. T. (2005). Ultrasound with topical anesthetic rapidly decreases. *Academic Emergency Medicine*, 12(4), pp. 289-295.

Bhowmik D., Chiranjib, Chandira M., Jayakar B. e Sampath K. P. (2010). Recent advances in transdermal drug delivery system. *International Journal of PharmTech Research*, 2(1), pp. 68-77.

Bhoyar N., Giri T. K., Tripathi D. K., Alexander A. e Ajazuddin (2012). Recent advances in novel drug delivery system through gels: review. *Journal of Pharmacy and Allied Health Sciences*, 2(2), pp. 21-39.

Bounoure F., Skiba M. L., Besnard M., Arnaud P., Mallet E. e Skiba, M. (2008). Effect of iontophoresis and penetration enhancers on transdermal absorption of metopimazine. *Journal of Dermatological Sciences*, 52(3), pp. 170-177.

Burnette R. R. e Ongpipattanakul B. (1987). Characterization of the permselective properties of excised human skin during iontophoresis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 76(10), pp. 765-773.

Calhoun A. D., Murthy S. M., Bryant B. G., Luedtke S. A. e Bhatt-Mehta V. (2006). Recent advances in neonatal pharmacotherapy: transdermal therapy in neonates. *The Annals of Pharmacotherapy*, 40(4), pp. 710-719.

Candi E., Schmidt R. e Melino G. (2006). The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *National Review Molecular Cell Biology*, 6(4), pp. 328-340.

Chang S. L., Hofmann G. A., Zhang L., Deftos L. J. e Banga A. K. (2000). The effect of electroporation on iontophoretic transdermal delivery of calcium regulating hormones. *Journal of Controlled Release*, 66(2-3), pp. 127-133.

Chávez J. J. E., Martínez D. B., González M. A. V., Cruz I. M. R. e Delgado C. L. D. (2009). The use of sonophoresis in the administration of drugs throughout the skin. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 12(1), pp. 88-115.

Chesnoy S. e Huang L. (2002). Enhanced cutaneous gene delivery following intradermal injection of naked DNA in a high ionic strength solution. *Molecular Therapy*, 5, pp. 57-62.

Chiarello K. (2004). Breaking the barrier: advances in transdermal technology. *Pharmaceutical Technology*, 28, pp. 46-56.

Chorilli M., Brizante A. C., Rodrigues C. A. e Salgado H. R. N. (2007). Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. *Revista Brasileira de Farmacologia*, 88(1), pp. 7-13.

Dene A. R., Vanbever R. e Pr at V. (2004). Skin electroporation for transdermal and topical delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(5), pp. 689-674.

Denet A. R., Ucakar B. e Preat V. (2003). Transdermal delivery of timolol and atenolol using electroporation and iontophoresis in combination: a mechanistic approach. *Pharmaceutical Research*, 20(12), pp. 1946-1951.

Dhote V., Bhatnagar P., Mishra P. K., Mahajan S. C. e Mishra D. K. (2012). Iontophoresis: a potential emergence of a transdermal drug delivery system. *Scientia Pharmaceutica*, 80(1), pp. 1-28.

Drakulic B. J., Juranic I. O., Eric S., e Zloh M. (2008). Role of complexes formation between drugs and penetration enhancers in transdermal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 363(1), pp. 40-49.

El-Kamel A. H., Al-Fagih I. M. e Al-sarra I. A. (2008). Effect of sonophoresis and chemical enhancers on testosterone transdermal delivery from solid lipid microparticles: an in-vitro study. *Current Drug Delivery*, 5(1), pp. 20-26.

Escobar-Chávez J. J., Bonilla-Martínez D., Villegas-González M. A. e Revilla-Vázquez A. L. (2009). Electroporation as an efficient physical enhancer for skin drug delivery. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 49(11), pp. 1262-1283.

Escribano E., Calpena A. C., Queraltb J., Obacha R. e Domenech J. (2003). Assessment of diclofenac permeation with different formulations: anti-inflammatory study of a selected formula. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(4), pp. 203-210.

Farmacopeia Portuguesa 9.0, Infarmed, Ministério da Saúde, 2008.

FDA. (2013). [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov>>. [Consultado em 21/09/2013].

Gaur P. K., Mishra S., Purohit S. e Dave K. (2009). Transdermal drug delivery system: a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2(1), pp. 14-20.

Gill H. S., Andrews S. N., Sakthivel S. K., Fedanov A., Williams I. R., Garber D. A., Priddy F. H., Yellin S., Feinberg M. B., Straprans S. I. e Prausnitz M. R. (2009). Selective removal of stratum corneum by microdermabrasion to increase skin permeability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(2), pp. 95-103.

Gratieri T., Gelfuso G. M. e Lopez R. F. V. (2008). Princípios básicos e aplicação da iontoforese na penetração cutânea de fármacos. *Química Nova*, 31(6), pp. 1490-1498.

Green P. G. (1996). Iontophoretic delivery of peptide drugs. *Journal of Controlled Release*, 41(1), pp. 33-48.

Guy R. H., Kalia Y. N., Delgado-Charro M. B., Merino V., Lopez A. e Marro D. (2000). Iontophoresis: electrorepulsion and electroosmosis. *Journal of Controlled Release*, 64(1-3), pp.129-132

Haar G. T. (2007) Therapeutic applications of ultrasound. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 93(1-3), pp. 111-129.

Heller L. C., Jaroszeski M. J., Coppola D., McCray A. N., Hickey J. e Heller R. (2007). Optimization of cutaneous electrically mediated plasmid DNA delivery using novel electrode. *Gene Therapy*, 14(3), pp. 275-280.

Hitoshi W., Masayori S. e Yoshinori I. (2004). Magnetophoresis and electromagnetophoresis of microparticles in liquids. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 378(7), pp. 1693-1699.

Hu Q., Liang W., Bao J. e Ping Q. (2000). Enhanced transdermal delivery of tetracaine by electroporation. *International Journal of Pharmaceutics*, 202(1-2), pp. 121-124.

Infarmed. (2013). [Em linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt>>. [Consultado em 21/09/2013].

Inovio. (2013). [Em linha]. Disponível em <<http://www.inovio.com>>. [Consultado em 23/09/2013].

IontoPatch<sup>®</sup>. (2013). [Em linha]. Disponível em <<http://www.iontopatch.com>>. [Consultado em 22/09/2013].

Iwasaka M., Miyakoshi J. e Ueno S. (2001). Magnetophoresis of diamagnetic cells and microorganisms in culture medium. *IEEE Transactions on Magnetics*, 37(4), pp. 2644-2646.

Johnson M. E., Mitragotri S., Patel A., Blankschtein D. e Langer R. (1996). Synergistic effects of chemical enhancers and therapeutic ultrasound on transdermal drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85(7), pp. 670-679.

Joshi A. e Raje J. (2002). Sonicated transdermal drug transport. *Journal of Controlled Release*, 83(1), pp. 13-22.

Kalluri H. e Banga A. K. (2011). Formation and closure of microchannels in skin following microporation. *Pharmaceutical Research*, 28(1), pp. 82-94.

Karande P., Jain A. e Mitragotri S. (2004). Discovery of transdermal penetration enhancers by high-throughput screening. *Nature Biotechnology*, 22(2), pp. 165-167.

Karande P., Jain A., Ergun K., Kispersky V. e Mitragotri S. (2005). Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(13), pp. 4688-4693.

Karim A. (1983). Transdermal absorption: a unique opportunity for constant delivery of nitroglycerin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 9(4), p. 671.

Keith A. D. (1983). Polymer matrix consideration for transdermal devices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 9(4), pp. 605-625.

Kim D. K., Choi S. W. e Kwak Y. H. (2012). The effect of SonoPrep<sup>®</sup> on EMLA<sup>®</sup> cream application. *European Journal of Pediatrics*, 171(6), pp. 985-988.

Kumar R. e Philip A. (2007). Modified transdermal technologies: breaking barriers of drug permeation via the skin. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 6(1), pp. 633-644.

Lane M. E. (2013). Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, 447(1-2), pp. 12-31.

Lanke S. S., Kolli C. S., Strom J. G. e Banga A. K. (2009). Enhanced transdermal delivery of low molecular weight heparin by barrier perturbation. *International Journal of Pharmaceutics*, 365(1-2), pp. 26-33.

Lecomte M. M. J., Atkinson K. R., Kay D. P., Simons J. L. e Ingram J. R. (2013). Modified method using the SonoPrep<sup>®</sup> ultrasonic skin permeation system for sampling human interstitial fluid is compatible with proteomic techniques. *Skin Research and Technology*, 19(1), pp. 27-34.

Lee C. A. R. e Moon H. K. (2007). Gravimetric analysis and differential scanning calorimetric studies on glycerin induced skin hydration. *Archives of Pharmacal Research*, 30(11), pp. 1489-1495.

Lee P. J., Ahmada N., Langer R., Mitragotri S. e Shastri P. (2006). Evaluation of chemical enhancers in the transdermal delivery of lidocaine. *International Journal of Pharmaceutics*, 308(1), pp. 33-39.

Lopez R. F. V., Seto J. E., Blankschtein D. e Langer R. (2011). Enhancing the transdermal delivery of rigid nanoparticles using the simultaneous application of ultrasound and sodium lauryl sulfate. *Biomaterials*, 32(3), pp. 933-941.

Magnusson B. M., Walters K. A. e Roberts M. S. (2001). Veterinary drug delivery: potential for skin penetration enhancement. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 50(3), pp. 205-227.

Maione E., Shung K. K., Meyer R. J., Hughes J. W., Newnham R. E. e Smith N. B. (2002). Transducer design for a portable ultrasound enhanced transdermal drug-delivery system. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 49(10), pp. 1430-1436.

Marro D., Kalia Y. N., Delgado-Charro M. B. e Guy R. H. (2001). Contributions of electromigration and electroosmosis to iontophoretic drug delivery. *Pharmaceutical Research*, 18(12), pp. 1701-1708.

Masada T., Higuchi W., Behl C. e Srinivasan V. (1989). Examination of iontophoretic transport of ionic drugs across skin: baseline studies with the four-electrode system. *International Journal of Pharmaceutics*, 49(1), pp. 57-62.

Medeiros S. F., Santos A. M., Fessi H. e Elaissari A. (2011). Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 403(1-2), pp. 139-161.

Medi B. M. e Singh J. (2003). Electronically facilitated transdermal delivery of human parathyroid hormone (1-34). *International Journal of Pharmaceutics*, 263(1-2), pp. 25-33.

Mendosa D. (2007). [Em linha]. Disponível em <<http://www.mendosa.com/glucowatch.htm>>. [Consultado em 23/09/2013].

Mikszta J. A., Sullivan V. J., Dean C., Waterston A. M., Alarcon J. B., Dekker III J. P., Brittingham J. M., Huang J., Hwang C. R., Ferriter M., Jiang G., Mar K., Saikh K. U., Stiles B. G., Roy C. J., Ulrich R. G. e Harvey N. G. (2005). Protective immunization against inhalational anthrax: a comparison of minimally invasive delivery platforms. *The Journal of Infectious Diseases*, 191(2), pp. 278-288.

Mitragotri S. (2001a). Synergistic effect of enhancers for transdermal drug delivery, *Pharmaceutical Research*, 17(11), pp. 1354-1359.

Mitragotri S. (2001b). Effect of bilayer disruption on transdermal transport of low-molecular weight hydrophobic solutes. *Pharmaceutical Research*, 18(7), pp. 1018-1023.

Mitragotri S. (2004). Breaking the skin barrier. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(5), pp. 555-556.

Mitragotri S. e Kost J. (2000). Low-frequency sonophoresis: A noninvasive method of drug delivery and diagnostics. *Biotechnology Progress*, 16(3), pp. 488-492.

Murthy S. N. (1999). Magnetophoresis: an approach to enhance transdermal drug diffusion. *Pharmazie*, 54(5), pp. 377-379.

Murthy S. N. e Hiremath S. R. (1999). Effect of magnetic field on the permeation of salbutamol sulfate. *Indian Drugs*, 36(10), pp. 663-664.

Murthy S. N. e Hiremath S. R. (2000). Physical and chemical permeation enhancers in transdermal delivery of terbutaline sulfate. *American Association of Pharmaceutical Students PharmSciTech*, 2(1), pp. 1-5.

Murthy S. N., Sammeta S. M. e Bowers C. (2010). Magnetophoresis for enhancing transdermal drug delivery: Mechanistic studies and patch design. *Journal of Controlled Release*, 148(2), pp. 197-203.

Murthy S. N., Zhao Y. L., Marlan K., Hui S. W., Kazim A. L. e Sen A. (2006). Lipid and electroosmosis enhanced transdermal delivery of insulin by electroporation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 95(9), pp. 2041-2050.

Naik A., Kalia Y. N. e Guy R. H. (2000). Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Research Focuses*, 3(9), pp. 318-326.

Nair V. B. e Panchagnula R. (2004). The effect of pretreatment with terpenes on transdermal iontophoretic delivery of arginine vasopressin. *IL Farmaco*, 59(7), pp. 575-581.

Nanda S., Saroha K. e Sharma B. (2011). Sonophoresis: an eminent advancement for transdermal drug delivery system. *International Journal of Pharmacy & Technology*, 3(3), pp. 1285-1307

Newman J. D. e Turner A. P. F. (2005). Home blood glucose biosensors: a comercial perspective. *Biosensores and Bioelectronics*, 20(12), pp. 2435-2453.

Nicoli S., Ferraris G., Quarta M., Macaluso C. e Santi P. (2009). In vitro transscleral iontophoresis of high molecular weight neutral compounds. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36(4-2), pp. 486-492.

Nicoli S., Rimondi S., Colombo P. e Santi P. (2001). Physical and chemical enhancement of transdermal delivery of triptorelin. *Pharmaceutical Research*, 18(11), pp. 1634-1637.

Oliveira R. e Santos D. Sistemas transdérmicos. In: Souto E. B. e Lopes C. M. (2011). *Novas formas farmacêuticas para administração de fármacos*. Porto, Edições Universidade Fernando Pessoa, pp. 151-169.

Pahade A., Jadhav V. M. e Kadam V. J. (2010). Sonophoresis: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 3(2), pp. 24-32.

Paliwal S. e Mitragotri S. (2008) Therapeutic opportunities in biological responses of ultrasound. *Ultrasonics*, 48(4), pp. 271-278.

Park E. J., Werner J. e Smith N. B. (2007). Ultrasound mediated transdermal insulin delivery in pigs using a lightweight transducer. *Pharmaceutical Research*, 24(7), pp. 1396-1401.

Pillai O. e Panchagnula R. (2003). Transdermal delivery of insulin from poloxamer gel: ex vivo and in vivo skin permeation studies in rat using iontophoresis and chemical enhancers. *Journal of Controlled Release*, 89(1), pp. 127-140.

Pillai O., Nair V. B., Jain A. K., Thomas S. N. e Panchagnula R. (2001). Noninvasive transdermal delivery of peptides and proteins. *Drugs Future*, 26(8), pp. 779-791.

Pillai O., Nair V. e Panchagnula R. (2004). Transdermal iontophoresis of insulin: IV. Influence of chemical enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, 269(1), pp. 109-120.

Pliquett U., Gallo S., Hui S. W., Gusbeth C. e Neumann E. (2005). Local and transient structural changes in stratum corneum at high electric fields: contribution of Joule heating. *Bioelectrochemistry*, 67(1), pp. 37-46.

Prausnitz M. R., Bose V.G., Langer R. e Weaver J. C. (1993). Electroporation of mammalian skin: a mechanism to enhance transdermal drug delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(22), pp. 10504-1050.

Prausnitz M. R. e Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, 26(11), pp. 1261-1268.

Préat V. e Vanbever R. Skin electroporation for transdermal and topical drug delivery. In: Guy. R. H. e J. Hadgraft J. (2002). *Transdermal Drug Delivery*. Vol. 123. New York, Marcel Dekker, pp. 227-254.

Préat V. (2001). Drug and gene delivery using electrotransfer. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 59(4), pp. 239-244.

Purdue. (2013). [Em linha]. Disponível em <<https://www.butrans.com/>>. [Consultado em 23/09/2013].

Qin G., Gao Y., Wu Y., Zhang S., Qiu Y., Li F. e Xu B. (2012). Simultaneous basal-bolus delivery of fast-acting insulin and its significance in diabetes management. *Nanomedicine*, 8(2), pp. 221-227.

Qvist M. H., Hoeck U., Kreilgaard B., Madsen F. e Frokjaer S. (2002). Release of chemical permeation enhancers from drug-in-adhesive transdermal patches. *International Journal of Pharmaceutics*, 231(2), pp. 253-263.

Rao R. e Nanda S. (2009). Sonophoresis: recent advancements and future trends. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 61(6), pp. 689-705.

Regnier V. e Préat V. (1999). Mechanisms of a phosphorothioate oligonucleotide delivery by skin electroporation. *International Journal of Pharmaceutics*, 184(2), pp. 147-156.

Riviere J. E. e Papich M. G. (2001). Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. *Advanced Drug Delivery Review*, 50(3), pp. 175-203.

Roberts M. S., Cross S. E. e Pellet M. A. Skin transport. In: Walters K. E. (2002). *Dermatological and transdermal formulations*. New York, Margel Dekker Incorporated, pp. 97-215.

Saluja S., Kasha P. C., Paturi J., Anderson C., Morris R. e Banga A. K. (2013). A novel electronic skin patch for delivery and pharmacokinetic evaluation of donepezil following transdermal iontophoresis. *International Journal of Pharmaceutics*, 453(2), pp. 395-399.

Sammeta S. M., Repka M. A. e Murthy S. N. (2011). Magnetophoresis in combination with chemical enhancers for transdermal drug delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37(9), pp. 1076-1082.

Sasaki H., Kojima M., Nakamura J. e Shibasaki J. (1990). Enhancing effect of combining two pyrrolidone vehicles on transdermal drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 42(3), pp. 196-199.

Scheindlin S. (2004). Transdermal drug delivery: Past, present, future. *Molecular Interventions*, 4(6), pp. 308-312.

Sen A., Zhao Y., Zhang L. e Hui S. W. (2002). Enhanced transdermal transport by electroporation using anionic lipids. *Journal of Controlled Release*, 82, pp. 399-405.

Shingade G. M., Aamer Q., Sabale P. M., Grampurohit N. D., Gadhave M. V., Jadhav S. L. e Gaikwad D. D. (2012). Review on: recent trend on transdermal drug delivery system. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 2(1), pp. 66-75.

Siegel S. J., O'Neill C., Dube L. M., Kaldeway P., Morris R., Jackson D. e Sebree T. (2007). A unique iontophoretic patch for optimal transdermal delivery of sumatriptan. *Pharmaceutical Research*, 24(10), pp. 1919-1926.

Silva J. A., Apolinário A. C., Souza M. S. R., Damasceno B. P. G. L. e Medeiros A. C. D. (2010). Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 31(3), pp. 125-131.

Smith D. W., Peterson M. R. e DeBerard S. C. (1999). Regional anesthesia. Nerve blocks of the extremities and face. *Postgraduate Medicine*, 106(4), pp. 69-78.

Subedi R. K., Oh S. Y., Chun M. K. e Choi H. K. (2010). Recent advances in transdermal drug delivery. *Archives of Pharmacal Research*, 33(3), pp. 339-345.

Sugino M., Todo H. e Sugibayashi K. (2009). Skin permeation and transdermal delivery systems of drugs: history to overcome barrier function in the stratum corneum. *The Pharmaceutical Society of Japan*, 29(12), pp. 1453-1458.

Suh E. J., Woo Y. A. e Kim H. J. (2005). Determination of water content in skin by using a FT near infrared spectrometer. *Archives of Pharmacal Research*, 28(4), pp. 458-462.

Takeda Pharmaceuticals International GmbH. (2012). [Em linha]. Disponível em <<http://www.matrifen.com/>>. [Consultado em 24/09/2013].

Tipre N. D. e Vavia R. P. (2002). Formulation optimization and stability study of transdermal therapeutic system of nicorandil. *Informa Healthcare*, 7(3), pp.325-332.

Tiwary A. K., Sapra B. e Jain S. (2007). Innovations in transdermal drug delivery: formulations and techniques. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 1(1), pp. 23-36.

Tokumoto S., Higo N. e Sugibayashi K. (2006). Effect of electroporation and pH on the iontophoretic transdermal delivery of human insulin. *International Journal of Pharmaceutics*, 326(1-2), pp.13-19.

Trommer H. e Neubert R. H. H. (2006). Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin permeation. *Skin Pharmacology and Physiology*, 19(2), pp. 106-121.

Vanbever R., LeBoulange E. e Preat V. (1996). Transdermal delivery of fentanyl by electroporation: 1. influence of electrical factors. *Pharmaceutical Research*, 13(4), pp. 559-565.

Vanbever R., Lecouturier N. e Preat V. (1994). Transdermal delivery of metoprolol by electroporation. *Pharmaceutical Research*, 11(11), pp. 1657-1662.

Vanbever R., Leroy M. A. e Pr eat V. (1998). Transdermal permeation of neutral molecules by electroporation. *Journal of Controlled Release*, 54(3), pp. 243-250.

Vyteris<sup>TM</sup>. (2013). [Em linha]. Disponível em <<http://www.royfox.com/vyteris/index.html>>. [Consultado em 22/09/2013].

Williams A. C. e Barry B. W. (2004). Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56 (5), pp. 603-618.

Wokovich A. M., Prodduturi S., Doub W. H., Hussain A. S. e Buhse L. F. (2006). Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and

quality attribute. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64(4), pp. 1-8.

Wong T. W., Chen C. H., Huang C. C., Lin C. D. e Hui S. W. (2006) Painless electroporation with a new needle-free microelectrode array to enhance transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 110(3), pp. 557-565.

Wong T. W., Zhao Y. L., Sen A. e Hui S. W. (2005). Pilot study of topical delivery of methotrexate by electroporation. *British Journal of Dermatology*, 152(3), pp. 524-530.

Yan G., Li S. K. e Higuchi W. I. (2005). Evaluation of constant current alternating current iontophoresis for transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 110(1), pp. 141-150.

Yan K., Todo H. e Sugibayashi K. (2010). Transdermal drug delivery by in-skin electroporation using a microneedle array. *International Journal of Pharmaceutics*, 397(1-2), pp. 77-83.

Zhao Y. L., Murthy S. N., Manjili M. H., Guana L. J., Sena A. e Hui S. W. (2006). Induction of cytotoxic T-lymphocytes by electroporation-enhanced needle-free skin immunization. *Vaccine*, 24(9), pp. 1282-1290.