

*Campus* Realengo

Curso de Graduação em Farmácia

Milena Conrado Santaroni

**Promotores químicos de  
penetração e permeação  
cutânea: Uma revisão  
sistemática**

Rio de Janeiro

2022

MILENA CONRADO SANTARONI

**PROMOTORES QUÍMICOS DE PENETRAÇÃO E PERMEABILIDADE CUTÂNEA – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadores: Prof. Dra. Ana Ferreira Ribeiro e Dr. Francisco Alexandrino Júnior.

Rio de Janeiro  
2022

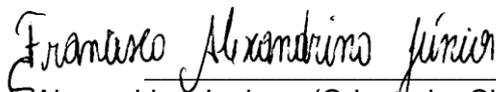
MILENA CONRADO SANTARONI

PROMOTORES QUÍMICOS DE PENETRAÇÃO E PERMEAÇÃO CUTÂNEA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 10 / 08 / 2022.

Banca Examinadora



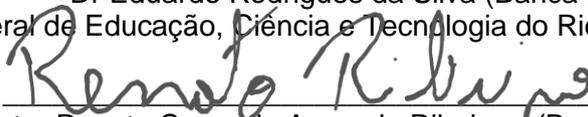
Dr Francisco Alexandrino Junior – (Orientador Científico) Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ



Profª Dra Ana Ferreira Ribeiro – (Orientadora Acadêmica)  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – IFRJ



Dr Eduardo Rodrigues da Silva (Banca Examinadora)  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – IFRJ



Prof Mestre Renato Cesar de Azevedo Ribeiro – (Banca Examinadora)

Uninassau/Natal

Mestre Douglas Dourado Oliveira – (Membro Suplente)  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

MILENA CONRADO SANTARONI

PROMOTORES QUÍMICOS DE PERMEAÇÃO CUTÂNEA – UMA  
REVISÃO SISTEMÁTICA.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como  
requisito parcial para a obtenção do grau de  
Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_.

Banca Examinadora

---

Dr Francisco Alexandrino Junior – (Orientador Científico)  
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

---

Profª Drª Ana Ferreira Ribeiro – (Orientadora Acadêmica)  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – IFRJ

---

Prof Dr Eduardo Rodrigues da Silva (Banca Examinadora)  
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – IFRJ

---

Prof Mestre Renato Cesar de Azevedo Ribeiro – (Banca Examinadora)

Uninassau/Natal

---

Mestre Douglas Dourado Oliveira – (Membro Suplente)  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Dados Internacionais de Catalogação  
na Publicação.

CIP - Catalogação na Publicação  
Bibliotecária: Alane Elias Souza – CRB7 6321

S233p Santaroni, Milena Conrado  
Promotores químicos de permeação cutânea: Uma revisão  
sistemática / Milena Conrado Santaroni - Rio de Janeiro, 2022.  
61 f. : il.

Orientação: Francisco Alexandrino Junior.

Coorientação: Ana Ferreira Ribeiro.

Trabalho de conclusão de curso (graduação), Bacharelado  
em Farmácia, Instituto Federal de Educação, Ciência e  
Tecnologia do Rio de Janeiro, Campus Realengo, 2022.

1. Promotores de permeação. 2. Fluxo de permeação. 3.  
Permeação transdérmica. 4. Formulações tópicas. 5.  
Farmacotécnica. I. Alexandrino Junior, Francisco. II. Ribeiro,  
Ana Ferreira. III. Instituto Federal de Educação, Ciência e  
Tecnologia do Rio de Janeiro. IV. Título

CDU 615

Dedico esse trabalho ao meu querido avô Luis Telles, que sonhou com esse dia junto a mim durante toda a graduação, hoje é minha grande inspiração no céu.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela conclusão de mais essa fase, até aqui o Senhor tem me ajudado, gratidão Abba por me permitir viver de milagres. Agradeço a toda minha família em especial a minha mãe Livia, meu avô Luis Telles (*in memoriam*) e a minha avó Eva, por todo suporte durante esses longos anos de graduação e por confiarem nos meus sonhos.

Agradeço as minhas amigas de vida, Catarina Medeiros, Lohane Costa e Rafaela Veiga, obrigada por sempre confiarem em mim, me ouvirem e não me deixar desistir nos momentos de aflição.

Aos meus companheiros de Graduação, Laryssa Dias e Leonardo Costa, agradeço por me acolherem no projeto de vocês, que depois se tornou nosso, a LAFF fez total diferença na minha trajetória, agradeço também por todo conhecimento acadêmico e de vida compartilhado ao longo desses anos.

Agradeço também aos meus grandes amigos Alice Cabral, Beatriz Barbosa, Rodrigo Oliveira e Patrick Beltrão, por tudo que vivemos durante essa trajetória linda no IFRJ e na vida, vocês foram essenciais desde o início.

Agradeço a Professora Dr<sup>a</sup> Ana Ferreira Barbosa e ao Professor Dr Eduardo Rodrigues por despertar em mim o amor pela farmacotécnica, por toda dedicação ao ensinar, e aos anos de orientação confiados a mim durante as monitorias.

Agradeço ao meu orientador científico Dr Francisco Alexandrino Jr, por todo apoio, empatia e paciência durante o desenvolvimento desse projeto, a professora Dr<sup>a</sup> Beatriz Patricio por ter confiado em mim e levado até o LMN para iniciar minha trajetória acadêmica, e a toda equipe do LMN por toda ajuda durante nosso período juntos.

Agradeço a todos os professores do IFRJ pela dedicação ao ensinar, em especial: Debora Rama, Aline Damico, Leda Glicério, Anne Caroline, Rodolfo Fiorot e Paulo Galdino.

Agradeço minhas companheiras da Clínica da Família Maria José Souza Barbosa, Dr<sup>a</sup> Carla Cristina, Enfermeira Camila e Técnicas Aline e Cecília por todo apoio prestado

e por tornarem minhas tardes muito mais agradáveis durante o período em que estivemos juntas promovendo a saúde da família e a atenção farmacêutica.

Agradeço aos membros da banca por aceitarem meu convite e se disponibilizarem para somar a este trabalho.

Agradeço ao CNPQ e ao PIBIC pelo fomento a este projeto.

“Seja forte e corajosa, não se espante, nem desanime, pois Eu o Senhor seu Deus, estarei contigo por onde tu andares”

- Josué 1:9

## RESUMO

A via de administração transdérmica tem sido alvo de grande interesse nos últimos anos por ser uma atrativa alternativa aos empecilhos da via oral. Nesse contexto, os promotores de permeação cutânea apresentam-se como uma importante classe de excipientes utilizados para sobrepor a barreira imposta pelo estrato córneo. Os promotores químicos de permeação cutânea são moléculas com capacidade de modificar temporária e reversivelmente o estrato córneo, com o propósito de melhorara passagem transdérmica dos fármacos pela barreira natural da pele. Devido ao vasto número de permeadores, de fármacos disponíveis na prática terapêutica e do amplo arsenal de formulações à disposição para veiculá-los, a escolha do permeador se torna uma tarefa complexa. Atualmente não há uma recomendação bem estabelecida de quais permeadores devem ser usados a depender do fármaco e do veículo utilizado. Assim, o presente estudo objetivou colher dados da literatura, através de uma revisão sistemática, e relacionar as propriedades do fármaco (massa molar e coeficiente de partição ( $\log P$ )), bem como dos permeadores (classe e concentração, quando disponível) com o fluxo de fármaco permeado ( $J_{ss}$ ), a fim de determinar quais os promotores mais adequados de acordo com o fármaco em estudo. Os resultados evidenciaram que a pele de rato foi a membranas biológica mais usada (38%). A qual, em comparação com a pele humana, pode apresentar um fluxo até quatro vezes maior, suscitando questionamos quanto à utilidade destes dados. Em relação aos promotores, ao analisar os dados de  $\log P$ , pôde-se inferir que para fármacos hidrossolúveis, com massa molar entre 144 - 368 g/mol, a mistura tween 80-transcutol pode ser uma alternativa atraente ,e para fármacos lipofílicos ácido oleico:etanol ou terpenos e óleos essenciais em uma mistura com glicóis mostrou resultados promissores.

Palavras-chave: Promotores químicos de permeabilidade, Permeação transdérmica, Fração permeada.

## ABSTRACT

The transdermal route has been thoroughly investigated in recent years for being an alternative to the oral route. In this context, the permeation enhancers are an important class of excipients used to overcome a barrier imposed by the stratum corneum. Chemical skin permeation enhancers (CSPE) are capable of temporarily and reversibly modifying the stratum corneum, in order to improve drug transdermal flow through this natural barrier. Choosing the appropriate CSPE is a complex task, mainly due to the numerous possible combinations among CSPE, the drugs available in therapeutic practice and the formulations available. As a result, currently, there are no guidelines establishing which CSPE should be used depend on the chosen drug and formulation. Therefore, this study aimed to collect data from the literature, through a systematic review, and evaluate the relationship between CSPE (class and concentration, when available) and drug properties (molar mass and partition coefficient (LogP)) with its transdermal flux ( $J_{ss}$ ). Allowing advising the most suitable CSPE according to the drug under study. The data revealed mouse skin was the most used biological membrane (38%). Which, when compared to human skin, it may present a flow up to 4-fold higher, raising a question regarding the usefulness of these data. Regarding CSPE, when analyzing the LogP data, it can be inferred that for water-soluble drugs, with molar mass between 144 - 368 g/mol, the tween 80-transcutol mixture can be an attractive alternative and for lipophilic drugs the mixture oleic acid:ethanol or terpenes and terpenes- essential oils mixture with glycols exhibited promising results.

Keywords: skin permeation enhancer, Transdermal permeation, transdermal flux.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Camadas da pele humana e anexos. ....	17
Figura 2- Vias de transporte pelo estrato córneo .....	18
Figura 3 - Grupos Isoprenos presentes nos terpenos (C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> ) .....	19
Figura 4 - Estrutura do Limoneno.....	20
Figura 5 - Estrutura Ácido Oleico .....	20
Figura 6 - Estrutura do Dimetilsulfóxido (DMSO) .....	21
Figura 7 - Estrutura do Etanol .....	21
Figura 8 - Estrutura do propilenoglicol (PG).....	22
Figura 9 - Estrutura do Alaptide .....	22
Figura 10 -Estrutura da N-metil-pirrolidona .....	23
Figura 11 -Estrutura do dendrímero poli (amido aminas) PAMPAM.....	23
Figura 12 -Estrutura do Tween 20.....	24
Figura 13-Estrutura da Azona.....	25
Figura 14-Célula de Franz e seus compartimentos .....	26
Figura 15–Esquema revisão sistemática .....	29
Figura 16–Porcentagem de uso dos promotores de permeação por classe .....	30
Figura 17–Porcentagem de uso das membranas biológicas nos estudos analisados. ....	32
Figura 18-Panorama geral das classes de permeadores x MW .....	34
Figura 19-Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Peso Molecular (MW) do Tween 80.....	35
Figura 20-Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação a concentração do Tween 80.....	36
Figura 21- Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Peso Molecular (MW) de Azona.....	37
Figura 22- Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação a Concentração de Azona.....	37
Figura 23- Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Peso Molecular (MW) do ácido oleico (A) Formulação (B) Controle .....	39
Figura 24 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Peso Molecular (MW) do Transcutol.....	40
Figura 25 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Peso Molecular (MW) do Etanol (EtOH) (A) Formulação (B) Controle .....	41
Figura 26 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação a Conce ntração de Etanol.....	43

Figura 27 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação a mistura de Propileno Glicol; Ácido Oleico e a concentração de Etanol .....	44
Figura 28 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação a concentração da mistura entre Ácido Oleico e Propileno Glicol .....	44
Figura 29 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Peso Molecular (MW) dos terpenos e óleos essenciais. ....	45
Figura 30 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Coeficiente de partição (LogP) do Tween 80 .....	46
Figura 31 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Coeficiente de partição (LogP) do Transcutol .....	47
Figura 32 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Coeficiente de partição (LogP) do Ácido Oleico (A) Formulação (B) Controle.....	47
Figura 33 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Coeficiente de partição (LogP) Etanol (A) Formulação (B) Controle .....	48
Figura 34- Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Coeficiente de partição (LogP) dos terpenos. ....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS

LogP – Coeficiente de partição.

SC – Estrato córneo.

AINES- Antiinflamatórios não esteroidais.

MW – Massa Molar.

Jss- Fração permeada.

DMSO – Dimetilsulfóxido.

PG – Propileno Glicol.

EtOH – Etanol.

OA – Ácido Oleico.

IFA – Insumo Farmacêutico Ativo.

PBS- Solução Salina Tamponada Com Fosfato.

PEG400 – Polietileno Glicol.

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS .....	vi
RESUMO.....	ix
ABSTRACT .....	x
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xiii
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1 A pele e seus anexos .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2 Vias de transporte pelo estrato córneo .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.1 Terpenos e óleo essenciais .....</b>	<b>19</b>
<b>1.2.2 Ácidos Graxos .....</b>	<b>20</b>
<b>1.2.3 Sulfóxidos .....</b>	<b>20</b>
<b>1.2.4 Álcoois e Glicóis.....</b>	<b>21</b>
<b>1.2.5 Peptídeos .....</b>	<b>22</b>
<b>1.2.6 Dendrímeros e Pirrolidonas.....</b>	<b>22</b>
<b>1.2.7 Tensoativos.....</b>	<b>23</b>
<b>1.2.8 Líquido Iônico .....</b>	<b>24</b>
<b>1.2.9 Amidas.....</b>	<b>24</b>
<b>1.2.10 Estudos de permeação in vitro/ex vivo .....</b>	<b>25</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>27</b>
<b>2.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>27</b>
<b>3 DESENVOLVIMENTO.....</b>	<b>28</b>
<b>3.1 Metodologia.....</b>	<b>28</b>
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>29</b>
<b>4.1 Busca sistemática .....</b>	<b>29</b>
<b>4.2 Principais classes de permeadores.....</b>	<b>30</b>
<b>4.3 Principais Classes Farmacológicas Avaliadas .....</b>	<b>31</b>

4.4	<i>Principais membranas biológicas</i> .....	32
4.5	<i>Correlação entre MW, Jss e classes de permeadores</i> .....	33
4.5.1	<i>Tween 80</i> .....	34
4.5.2	<i>Azona</i> .....	36
4.5.3	<i>Ácido Oleico</i> .....	38
4.5.4	<i>Transcutol</i> .....	39
4.5.5	<i>Etanol</i> .....	41
4.5.6	<i>Terpenos e Óleos essências</i> .....	45
4.6	<i>Correlação entre Jss, Log de P e classes de permeadores</i> .....	45
5	<b>CONCLUSÃO</b> .....	50
	<b>REFERENCIAS</b> .....	51
	<b>ANEXO A – LISTA DE MOLÉCULAS BIOATIVAS E SUAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS</b> .....	58

## 1 INTRODUÇÃO

A via de administração transdérmica tem sido alvo de grande interesse nos últimos anos, tornando-se uma alternativa aos problemas encontrados em vias de administração como a oral e a intravenosa<sup>1</sup>.

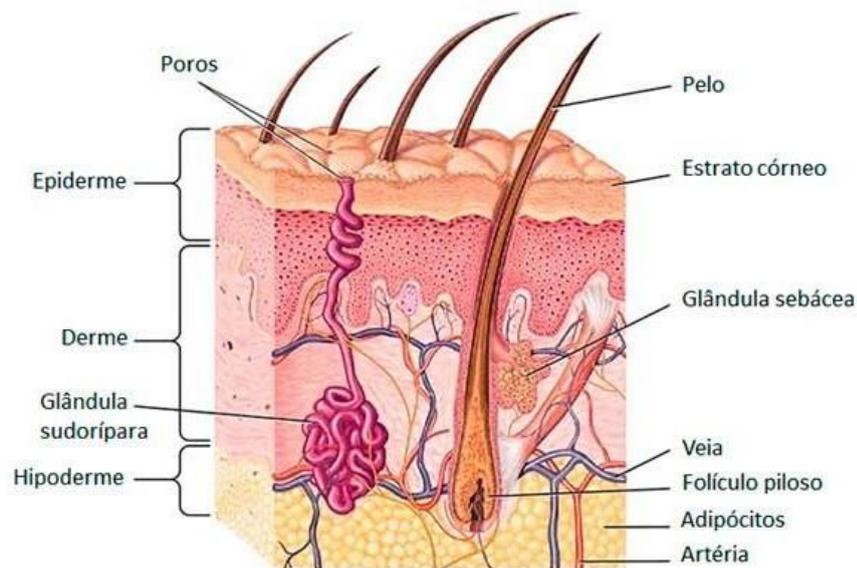
A via oral é comumente a primeira escolha na administração de medicamentos, principalmente por ofertar elevada segurança e comodidade terapêutica. Contudo, ainda apresenta limitações quanto ao seu uso, como o efeito de primeira passagem hepático, dificuldade de deglutição em pacientes pediátricos e idosos, o uso diário ou repetições de dose. Adicionalmente, existem medicamentos que não podem ser administrados por via oral, devido a sua baixa solubilidade e permeação, geralmente estes são administrados de forma intravenosa.<sup>2</sup> A via intravenosa demanda muitos custos, necessitando de material estéril, hospitalização, profissional capacitado e insumos específicos, apresenta algumas desvantagens como a dificuldade em reverter efeitos adversos, por atuar em nível sistêmico, além disto, há baixa adesão do usuário ao tratamento, devido a ocorrência de dor.<sup>2;3</sup>

O aprimoramento de o aprimoramento ou desenvolvimento de formulações transdérmicas se mostra promissor para resolver estes problemas, entretanto, a permeação pelo estrato córneo ainda representa um dos principais obstáculos no desenvolvimento de medicamentos e cosméticos com essa finalidade, atualmente cerca de 40% dos medicamentos desenvolvidos são rejeitados pela indústria farmacêutica por exibirem baixa biodisponibilidade devido à baixa solubilidade em água e/ou permeação da membrana celular<sup>4</sup>. Atualmente não há bem estabelecida na literatura quais permeadores devem ser usados a depender da molécula bioativa e do veículo utilizado. Assim, o presente estudo objetivou colher dados da literatura, através de uma revisão sistemática, e relacionar as propriedades das moléculas (massa molar e coeficiente de partição (logP)), bem como dos permeadores (classe e concentração, quando disponível) com o fluxo de fármaco permeado (Jss), a fim de determinar quais os promotores mais adequados de acordo com a molécula bioativa em estudo.

## 1.1 A pele e seus anexos

A pele é o maior órgão do corpo humano, dividida em três camadas, epiderme, derme e hipoderme<sup>2</sup>. Sendo o estrato córneo (SC) a camada mais externa da epiderme (Figura 1) com aproximadamente 15 µm de espessura<sup>5</sup>. Essa estrutura apresenta-se como a principal barreira aos fármacos aplicados através da via tópica.<sup>6</sup> Essa propriedade está atribuída à sua composição em maior parte de queratina e os lipídios presentes nos espaços intercelulares ao redor dos corneócitos, produzindo uma barreira complexa que impede a entrada de substâncias externas e a perda de fluidos corporais<sup>7</sup>

Figura 1 - Camadas da pele humana e anexos.



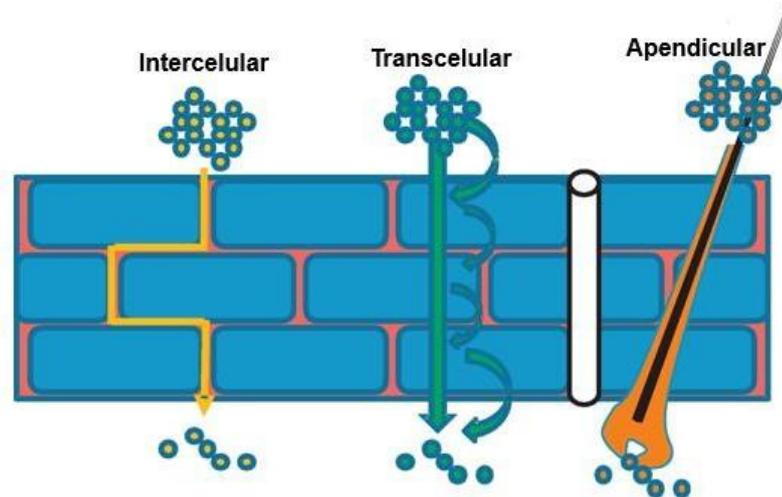
Fonte: AFH – Anatomia e Fisiologias Humanas.

## 1.2 Vias de transporte pelo estrato córneo

Os fármacos são transportados através de 3 conhecidas rotas de permeação transdérmica (Figura 2): Intercelular, através dos espaços intercelulares por difusão passiva, Transcelular mediada por transportadores ou canais específicos, e Apendicular através dos folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas que representam apenas 0,1% da área de permeação transdérmica.<sup>8</sup>

A via predominante no transporte de fármacos é dependente das características das moléculas. Onde, moléculas maiores, polares, polímeros e nanopartículas utilizam majoritariamente a via apendicular, enquanto moléculas menores e lipofílicas atravessam por via intercelular, a principal via de permeação transdérmica conhecida<sup>8</sup>.

Figura 2 – Vias de transporte pelo estrato córneo



Fonte: Adaptado de: LANE, Majella 2013.

Os fármacos são moléculas que podem interagir com o estrato córneo(SC) durante o processo de permeação cutânea, essas interações podem ser irreversíveis ou reversíveis, em várias estruturas como a queratina do SC ou sítios específicos e sofrer metabolização ou degradação, levando a uma limitação na permeação<sup>8</sup>. Acredita-se que alguns fatores importantes podem alterar a capacidade de permeação dos fármacos, estes podem ser: massa molar da molécula, coeficiente de partição (LogP), solubilidade, concentração, características físico-químicas da formulação e a condição da pele.<sup>9</sup>

### 1.3 Promotores de permeação cutânea

Os promotores de permeação são a principal abordagem descrita para permear o SC, eles podem ser químicos ou físicos, promotores químicos são substâncias que quando adicionadas em uma formulação podem permear ou interagir com o estrato córneo(interacção os lipídeos, perturbação da bicamada, interacção com os queratinócitos)<sup>9</sup>, um promotor deve impulsionar a atividade termodinâmica do fármaco, aumentando assim o seu fluxo<sup>3</sup>, são considerados promotores de

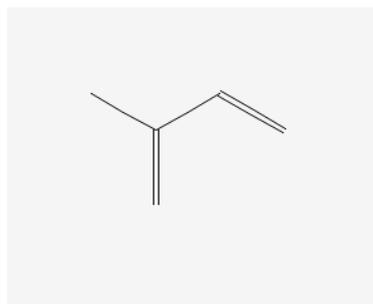
permeação químicos aqueles que possuem a capacidade de modificar de forma temporária e reversível o estrato córneo, com o propósito de melhorar a passagem dos fármacos pela barreira natural da pele <sup>2</sup>. Um promotor ideal precisa ser inerte farmacologicamente, não irritante para a pele, hipoalergênico, não tóxico, de ação imediata, reversível, e compatível físico-quimicamente com o fármaco escolhido.<sup>3</sup> Além disto, precisa de características físicas como ser inodoro, insípido e incolor<sup>3</sup>. Existem diversos tipos de promotores químicos, entre eles podemos citar os óleos essenciais, ácidos graxos, terpenos, pirrolidonas, sulfóxidos, álcoois, glicóis, ésteres, peptídeos, dendrímeros, polímeros e os tensoativos<sup>3</sup>.

### 1.3.1 Terpenos e óleo essenciais.

Os terpenos são normalmente constituintes de óleos vegetais que possuem em sua estrutura grupos isoprenos (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>) (Figura 3) repetidos, e a quantidade destes determina a sua classificação.<sup>3</sup> Os óleos essenciais possuem baixo peso molecular e são menos oclusivos que os óleos minerais, além de possuir compatibilidade com a pele, e fornecerem vitaminas e ácidos graxos essenciais<sup>10</sup>. Tanto os óleos essenciais quanto os terpenos podem agir formando uma misturas eutéticas com as moléculas bioativas.<sup>11</sup>

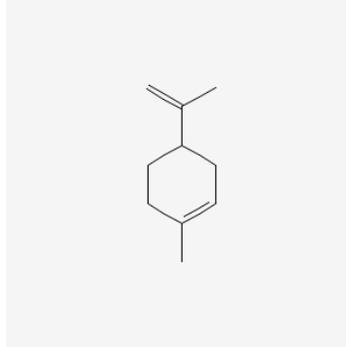
Exemplos: L-mentol;<sup>12</sup> Limoneno (figura 4);<sup>13</sup> *Cyperus oils*;<sup>14</sup> Eucalipitol<sup>13</sup> e óleo volátil de sementes de mostarda branca (*Sinapis alba L.*)<sup>15</sup>.

Figura 3 - Grupos Isoprenos presentes nos terpenos (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)



Fonte: Pubchem.

Figura 4 - Estrutura do Limoneno.



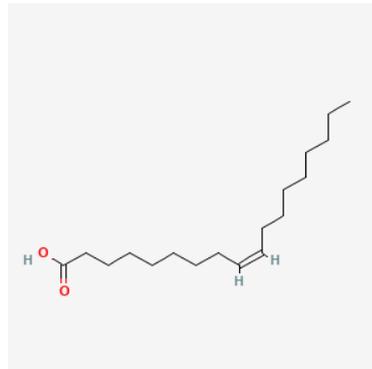
Fonte: Pubchem.

### 1.3.2 Ácidos Graxos

Os ácidos graxos são longas cadeias de hidrocarbonadas, com variados comprimentos e graus de insaturações que terminam em um grupo de ácido carboxílico. <sup>16</sup>

O ácido oleico (Figura 4) é um ácido cis-9-octadecenóico monoinsaturado, que pode fazer parte da composição do estrato córneo, como permeador seu possível mecanismo é a perturbação da bicamada lipídica, aumentando a fluidez da região<sup>17</sup>.

Figura 5 - Estrutura Ácido Oleico



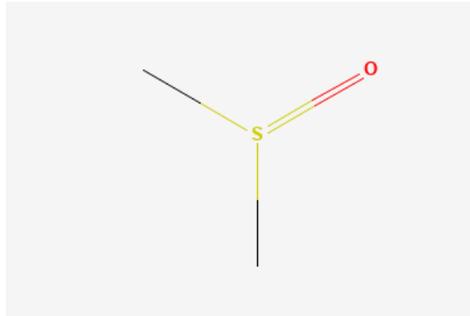
Fonte: Pubchem.

### 1.3.3 Sulfóxidos

Os sulfóxidos são compostos orgânicos, o mecanismo proposto para sua ação é a extração lipídica, desnaturação e extração de proteínas e remoção da estrutura existente entre os corneócitos<sup>11</sup>. Dimetilsulfóxido (DMSO) (Figura 6) é o sulfóxido mais utilizado como promotor de permeação, estudos demonstram que o DMSO altera a

queratina do estrato córneo, de conformação em  $\alpha$ -hélice para conformação em folha- $\beta$ .<sup>3</sup>

Figura 6 - Estrutura do Dimetilsulfóxido (DMSO)

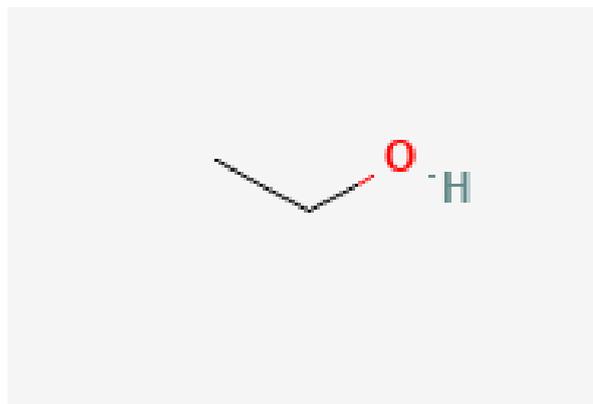


Fonte: Pubchem.

### 1.3.4 Álcoois e Glicóis

O etanol (Figura 7) é um dos álcoois mais utilizados na promoção de permeação, sua atuação se dá principalmente por extração de grandes quantidades de lipídeos do estrato córneo, aumentando assim a permeação de compostos hidrofílicos.<sup>11</sup>

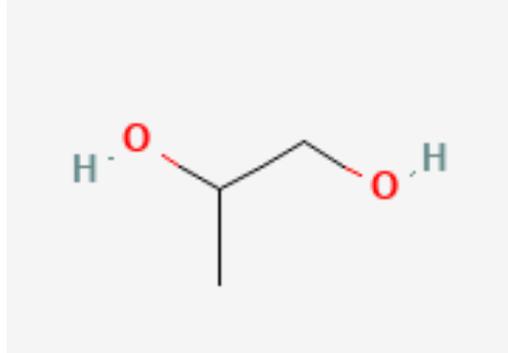
Figura 7 - Estrutura do Etanol



Fonte: Pubchem.

Os possível mecanismo do Propilenoglicol (Figura 8) (PG, propano-1,2-diol), é a solubilização da queratina do estrato córneo<sup>3</sup>, ocupando os locais de ligação de hidrogênio, entretanto apesar do PG aparecer na maioria dos estudos com essa classe permeante, também é possível encontrar relatos de uso do Transcutol, um éter monoetílico de glicol dietileno <sup>3; 11</sup>.

Figura 8 - Estrutura do propilenoglicol (PG).

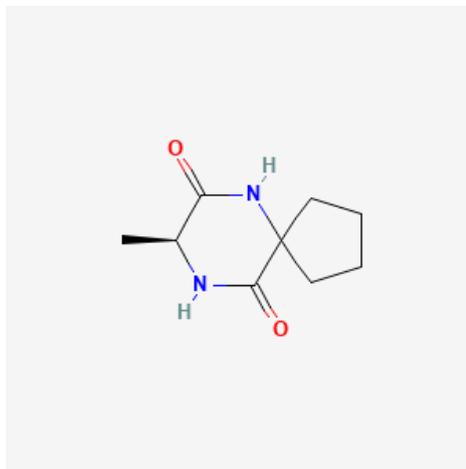


Fonte: Pubchem.

### 1.3.5 Peptídeos

Vários derivados de aminoácidos têm sido estudados pelo seu potencial de permeação<sup>3</sup>, os peptídeos são biomoléculas compostas de dois a dezenas de resíduos de aminoácidos unidos entre si através de ligações peptídicas<sup>18</sup> no entanto seu mecanismo de permeação ainda não foi elucidado<sup>3</sup>. Exemplos: Alaptide (Figura 9), Piperazina-2,5-diona (2), (3S,6S)-3,6-dimetilpiperazina 2,5-diona (4).

Figura 9 - Estrutura do Alaptide.



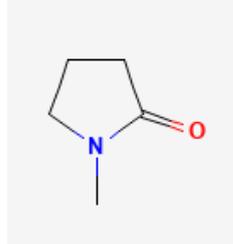
Fonte: Pubchem.

### 1.3.6 Dendrímeros e Pirrolidonas

As pirrolidonas e seus derivados têm sido amplamente estudadas como promotores de permeação, a mais utilizada é a N-metil-pirrolidona<sup>3</sup>, o possível mecanismo de ação

se dá por aumento da solubilidade dos fármacos estudados, há alguns relatos de que a N-metil-pirrolidona (Figura 10) também pode facilitar a permeação de moléculas bioativas como a cafeína por via intercelular na da pele.<sup>3</sup>

Figura 10 - Estrutura da N-metil-pirrolidona.

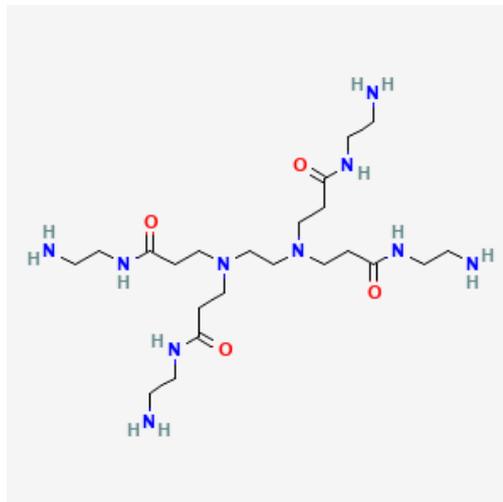


Fonte: Pubchem.

Polímeros dendríticos ou dendrímeros fornecem uma rota alternativa para criar nanoestruturas muito bem definidas adequadas para aplicações de solubilização de moléculas bioativas. A capacidade de adaptar as propriedades dos dendrímeros às necessidades terapêuticas os torna promissores para entrega transdérmica de biomoléculas de baixo peso molecular <sup>4</sup>.

Exemplo: Dendrímero de poli amido amins (PAMPAM)<sup>19</sup>.

Figura 11 - Estrutura do dendrímero poli (amido amins) PAMPAM.



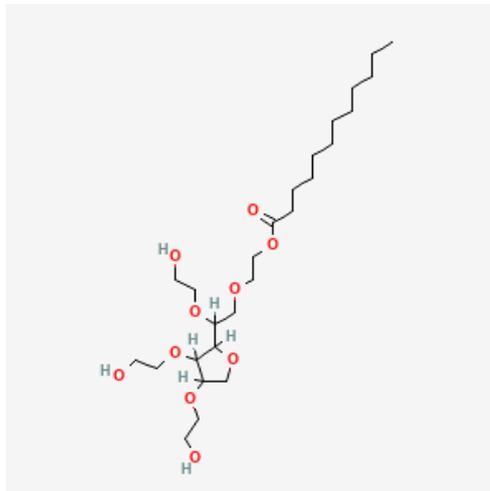
Fonte: Pubchem.

### 1.3.7 Tensoativos

Tensoativos são moléculas anfífilas com uma ampla gama de aplicações, como dispersão, emulsificação, umectação e lubrificação<sup>20</sup>. Eles também têm sido usados como promotores de permeação química por sua capacidade de combinar distintos mecanismos, incluindo o aumento da difusividade, solubilidade dos fármacos na pele e a alteração reversível da organização lipídica do estrato córneo, reduzindo a resistência à difusão.<sup>20</sup>

Exemplos: Span 20<sup>21</sup>, Tween 20<sup>22</sup> e Tween 80<sup>23</sup>.

Figura 12 - Estrutura do Tween 20



Fonte: Pubchem.

### 1.3.8 Líquido Iônico

Os líquidos iônicos (LI) geralmente se referem a tipos de sais orgânicos com ponto de fusão abaixo de 100°C e são compostos por ânions e cátions definidos.<sup>24</sup> Os LI podem atuar através da perturbação da bicamada lipídica, na mudança de propriedades físico-químicas dos fármacos agindo como contra íon.<sup>25</sup>

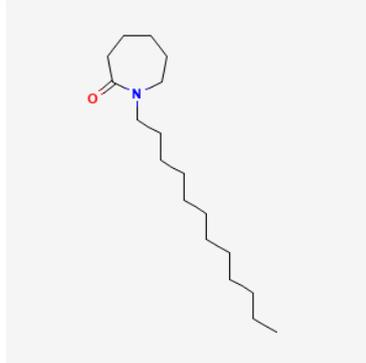
Exemplo: [L-ProC12]Cl, [L-ProC8]Cl, [L-ProC1]Cl.

### 1.3.9 Amidas

A Azona é um híbrido de amida cíclica<sup>26</sup> muito utilizado como promotor de permeação, sua estrutura química é considerada híbrida de dois promotores de permeação – pirrolidona e decilmetilsulfóxido.<sup>3</sup> A azona é um líquido incolor e inodoro com um ponto de fusão de -7 °C e possui um toque suave, oleoso, mas não gorduroso, há relatos na literatura de que Azona é eficiente para fármacos hidrofílicos e lipofílicos,

e seu provável mecanismo de ação é a partir da interação com os lipídeos do estrato córneo alterando provisoriamente a bicamada.<sup>26</sup>

Figura 13- Estrutura da Azona



Fonte: Pubchem.

### 1.3.10 Estudos de permeação *in vitro/ex vivo*.

Os estudos de permeação são realizados em Célula de Franz, um aparato aprovado pelo FDA para estes testes, que tem como diferencial a aplicabilidade da 1ª lei de Fick em sua forma mais simples<sup>27</sup>, o aparato é composto por um compartimento doador, frequentemente preenchido com a formulação de estudo, um compartimento receptor geralmente composto por uma solução tampão, entre estes compartimentos é colocada uma membrana que atuara como a barreira biológica de interesse. Para estudos de permeação esta pode ser biológica (pele de rato, pele de porco, pele humana, pele de cobra) ou sintéticas (Silicone, Strat M, carboximetilcelulose, dentre outras)<sup>27</sup> (Figura 14). A quantidade de amostra retirada durante o estudo é habitualmente pequena, assim como, a concentração de fármaco utilizada. Por tanto, a fim de se obter resultados precisos, é necessário que a amostra seja avaliada com metodologias analíticas seletivas e de alta sensibilidade, tendo a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) como maioria nos estudos relatados para encontrar o fluxo de permeação, expressa em ( $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ ).

Os testes *in vitro* têm maior facilidade de execução e um custo reduzido se comparados aos testes *in vivo*, entretanto, possuem como desvantagem a reprodução inadequada das etapas de permeação na pele humana, pois mesmo usando-a como membrana biológica nos testes, a pele *post-mortem*, não mantém os

mecanismos do estado *in vivo*, podendo sofrer alterações histológicas importantes, que interfiram no experimento.<sup>27</sup>

Figura 14- Célula de Franz e seus compartimentos



Fonte: Adaptado de Silva, J.A.A., et al., 2010.

A pesquisa e o desenvolvimento de formulações para uso transdérmico, ou o aprimoramento de formulações já existentes tem grande relevância na terapêutica. Conforme já mencionado, a via transdérmica apresenta-se como alternativa para solucionar alguns dos problemas encontrados nas vias oral (efeito de primeira passagem, baixa absorção, baixa disponibilidade, dificuldade de deglutição) e intravenosa (dor, alto custo, hospitalização, menor segurança)<sup>2</sup>, permitindo um tratamento potencialmente seguro e com grande adesão por parte dos usuários.

O uso desta tecnologia pode melhorar consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes que dela necessitam, como por exemplo pacientes portadores de doença de pele como a psoríase, que sofrem com a polifarmácia, dores crônicas com o uso frequente de AINES ou pacientes que necessitam de hospitalização por conta de doenças como a Leishmaniose Cutânea.

Deste modo, o estudo dos promotores de permeação e seus possíveis mecanismos de ação diante das propriedades físico químicas das moléculas estudadas é de grande relevância, para que se possa preencher a lacuna destas informações presentes na literatura, visto que os promotores são amplamente utilizados como um excipiente farmacêutico nas formulações, a fim de melhorar a passagem destes fármacos pela barreira da pele, o estrato córneo.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 *Objetivo Geral***

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura publicada nos últimos 5 anos (2017 a 2021) sobre os principais permeadores químicos e suas características. E correlacionar seu desempenho com as propriedades dos fármacos em estudo e seus veículos usados.

### **2.2 *Objetivos Específicos***

- a) Elencar os diferentes permeadores químicos e suas classes.
- b) Comparar os permeadores químicos quanto a sua eficácia.
- c) Comparar os diferentes tipos de membrana e se isto afeta a eficácia dos permeadores.
- d) Correlacionar os valores do fluxo de fármaco permeado ( $J_{ss}$ ), obtidos com diferentes permeadores químicos, com as propriedades dos fármacos em estudo ( $\log P$  e MW) e as respectivas formulações.
- e) Identificar, de acordo com as propriedades do fármaco, a adequabilidade dos permeadores ou combinações destes, para formulações transdermicas.

### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 Metodologia

Foi realizada uma busca na literatura por 2 pesquisadores independentes, utilizando os seguintes descritores ("permeação/ *permeation*/ *permeación*/ potenciadores/ *enhancers*/ *potenciadores*") AND ( " Percutanêa/ *Percutaneous*/ *percutánea* Aborsorção/ *Absorption*/ *Absorción*" OR "Transdêrmico/*Transdermal*/*Transdêrmica* Permeação/ *Permeation*/ *permeación* Pele/*Skin*/*Piel*" ) em 4 bases de dados: Science Direct, Scopus, Scielo e Pubmed, por artigos publicados últimos 5 anos, até o dia 23/06/2021 nas línguas: Português, Espanhol e Inglês, os resultados foram comparados, e quando houve discordância uma reunião foi realizada para determinar a inclusão ou não dos artigos. Foram incluídos artigos de pesquisa, com ensaios *in vivo* e/ou *in vitro* e que utilizaram permeadores químicos. Nos casos de estudos feitos em membranas sintéticas ou biológicas, foram incluídos estudos em membranas biológicas de pele humana, cobra, rato ou porco.

Os critérios de exclusão foram: (I) artigos de revisão, (II) artigos sem as formulações completas, (III) sem resultados quantitativos, (IV) que agruparam permeadores químicos e permeadores físicos no mesmo teste,(V) ensaios exclusivamente computacionais ou sem ensaios, (VI) artigos em quaisquer outras línguas que não as anteriormente citadas, (VII) capítulos de livros, (VIII) resumos de trabalhos em congressos ou qualquer outro trabalho que não seja um artigo de pesquisa com ensaios *in vitro* ou *in vivo*.

Durante a leitura dos artigos selecionados, foram colhidas informações referentes à classe dos permeadores utilizados, sua concentração, o fluxo de permeação (Jss). As informações sobre os fármacos como massa molecular (MW), constante de ionização (pKa), coeficiente de partição (LogP) e Classe farmacológica foram retiradas do site [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/).

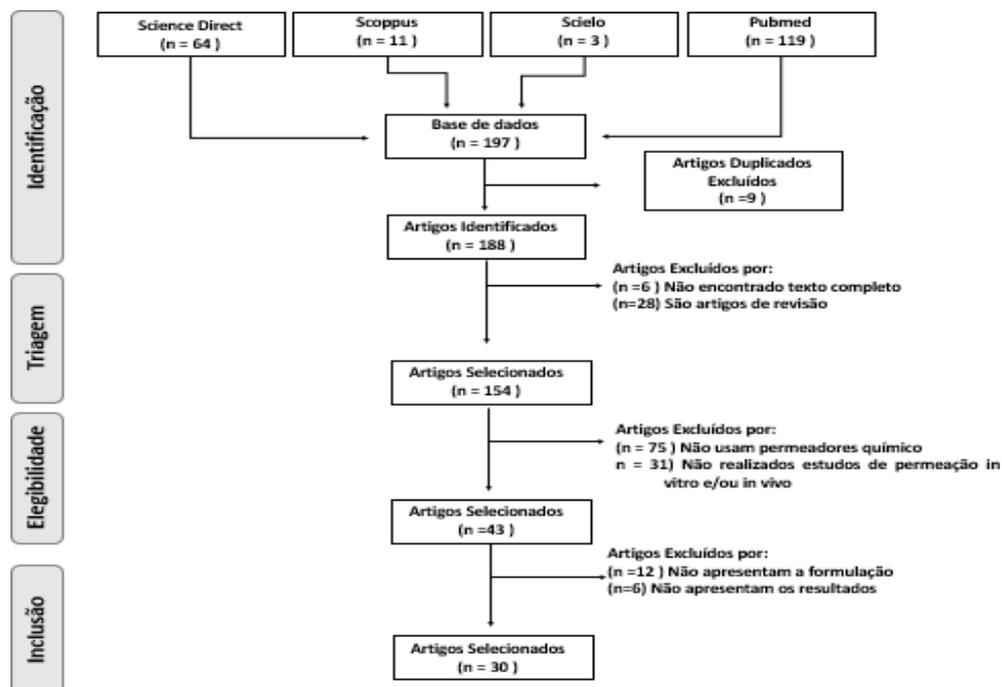
Os gráficos comparativos das propriedades em relação ao Jss foram feitos utilizando o Microsoft Excel 2019.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO:

### 4.1 Busca sistemática.

Após a busca sistemática realizada por meio da metodologia acima, foram encontrados os seguintes resultados, Science Direct (n=64), Scopus (n=11), Scielo (n=3) e Pubmed (n=119), totalizando 197 artigos na etapa de identificação (Figura 15), destes 9 foram excluídos por estarem duplicados em uma ou mais bases de dados, restando 188 artigos identificados, 6 foram excluídos devido à impossibilidade de acesso ao texto completo, 28 por serem artigos de revisão. Totalizando assim, 154 artigos ao fim da etapa de triagem. Na etapa de elegibilidade 75 artigos foram excluídos por não usarem permeadores químicos, 31 por não apresentarem estudos de permeação in vitro/in vivo, totalizando ao final desta etapa n=43 artigos. Na etapa de inclusão 6 artigos foram excluídos por não apresentarem os resultados quantitativos em relação ao Jss e 12 por não descreverem a formulação usada para estudo, totalizando ao final da seleção de artigos n=30.

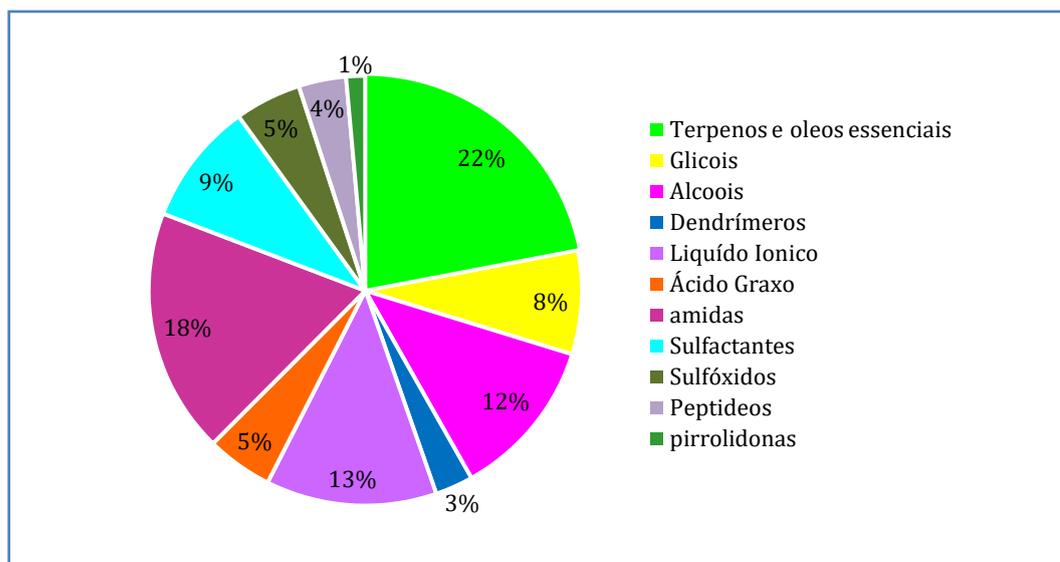
Figura 15 – Esquema revisão sistemática



## 4.2 Principais classes de permeadores.

Foram encontradas 11 classes diferentes de permeadores nas formulações (n=165) descritas nos artigos avaliados nesse estudo, sendo os terpenos/ óleos essenciais a classe mais utilizada (22%, Figura 16). Esse achado provavelmente deve-se ao fato de os terpenos serem compostos naturais, de alta segurança e baixa irritabilidade cutânea e ao grande apelo da indústria de cosméticos por alternativas sustentáveis. <sup>28; 29</sup>

Figura 16 – Porcentagem de uso dos promotores de permeação por classe.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

As Amidas foram a segunda classe mais recorrente em nossos estudos, com destaque para a Azona (1-dodecilazacicloheptano-2-one), um dos primeiros permeadores estudados tanto para fármacos hidrofílicos como lipofílicos, sua estrutura pode ser dividida em duas partes: uma cadeia hidrofóbica e a extremidade do ciclo polar.<sup>1</sup>

Os líquidos iônicos aparecem representando 13% das formulações analisadas, é importante salientar aqui que todas estas formulações fazem parte de apenas 2 estudos, Luyao Zheng<sup>22</sup> estudou 18 tipos diferentes de líquidos iônicos a 5% em pele dorsal de camundongo, e Chengxiao Wang<sup>30</sup> estudou o efeito de 2 líquidos iônicos juntos (1-butil-3-metilimida dodecanossulfato de zólio ([BMIM]C<sub>12</sub>SO<sub>3</sub>) e cloreto de 1-hidroxietil-3-metilimidazólio ([HOEIM]Cl) nas proporções de 15% e 25%

respectivamente para o aumento de permeação na pele de rato e associados com Tween 80 e Propileno Glicol.

Os álcoois representaram 12% das formulações analisadas, com ênfase para o etanol usado em diferentes concentrações (10 a 50, 75 e 100 %), e em misturas eutéticas com outras classes de permeadores como por exemplo os terpenos e os glicóis<sup>31</sup>. Glicóis (8%) são representados majoritariamente por Propileno Glicol (PG) e Transcutol, mas são usados também como veículos em algumas formulações como a do estudo de Chengxiao Wang<sup>30</sup>e o estudo de Jingyan Wang .<sup>31</sup>

Sulfóxidos aparecem em 6% das formulações representados majoritariamente pelo DMSO, esse baixo número pode estar associado ao fato de que o DMSO é um solvente orgânico que pode ser prejudicial para a pele se usando em grandes quantidades, alterando permanentemente a estrutura de proteínas e do SC<sup>27</sup>.

Os ácidos graxos apesar de possuírem um mecanismo bem elucidado na literatura encontrada, representam apenas 6% das formulações estudadas, em sua maioria representados pelo ácido oleico. Os surfactantes (9%) representados em sua maioria por Tween 80 foram utilizados também em conjunto com outras classes como os glicóis, pirrolidonas (1%) representadas pela N-metil-pirrolidona, peptídeos e polímeros/dendrímeros representam (4%) e (3)% respectivamente, são classes que representam uma nova era no estudo de permeadores, na permeação de moléculas hidrofílicas de menor peso molecular<sup>4</sup>, novos estudos sobre o mecanismo de ação e fluxo de permeação dessas classes podem preencher essa lacuna da literatura..

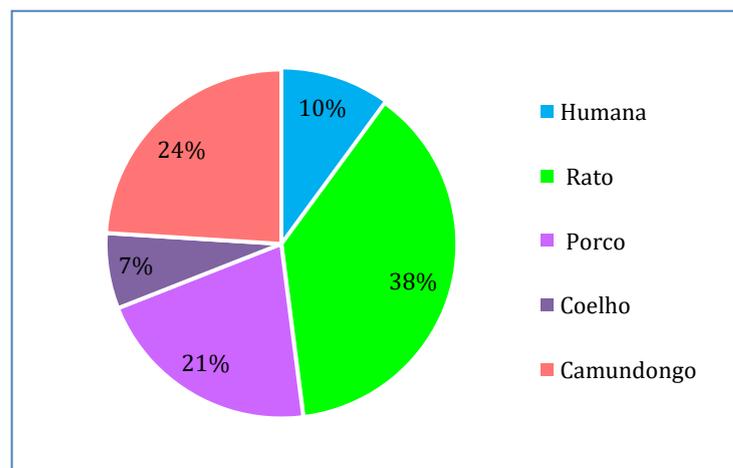
### **4.3 Principais Classes Farmacológicas Avaliadas**

Ao avaliar as classe farmacológica das moléculas utilizadas nos estudos avaliados (Anexo A), é possível observar uma prevalência de fármacos que atuam no controle da dor (Antiinflamatórios não esteroidais, agonistas dos receptores opioides, anestésicos locais, corticóides e relaxantes musculares) e antioxidantes, que atuam na neutralização de radicais livres, atenuando o processo de senescência<sup>32</sup> . Apenas 1 autor usou córticóide, mais estudos sobre essa classe seriam promissores, visto que são utilizados no tratamento de doenças auto imunes, como psoríase e dermatites tópicas e conhecidos por seus efeitos adversos a nível sistêmico, como osteoporose, fraturas ósseas, fraqueza, miopatia, atrofia muscular proximal; necrose asséptica de cabeça de fêmur e úmero<sup>33</sup>.

#### 4.4 Principais membranas biológicas

A escolha da membrana é um fator que pode influenciar os resultados de estudos transdérmicos, com base nos estudos analisados o gráfico da Figura 17 foi elaborado para permitir a comparação da frequência do uso das diferentes membranas biológicas utilizadas. A pele humana obtida de cirurgias plástica é o padrão ouro no que se diz respeito a ensaios de permação transdérmica. No entanto, foi utilizada por apenas 10% dos autores.<sup>34; 35; 36</sup> Provavelmente por ser um material de difícil acesso, o que explica o fato de outros modelos serem empregados na tentativa de se obter resultados confiáveis e preencher essa lacuna<sup>37</sup>. A pele de porco que representa 21%<sup>13; 19; 31; 38; 39; 40</sup> dos estudos selecionados, é o modelo de pele que mais se aproxima dos resultados em pele humana.<sup>41</sup> Pele de Rato e de camundongo apresentam 38%<sup>12; 14; 15; 23; 30; 42; 43; 44; 45; 46</sup> e 24%<sup>17; 22; 47; 48; 49; 50; 51</sup> respectivamente, sendo a membrana biológica mais usada no intervalo de artigos analisado, o modelo de pele de rato pode alcançar resultados 3 vezes maior do que em pele humana, se tornando um modelo desapropriado para prever a permeação transdérmica através da pele humana, pois não pode-se fazer uma boa correlação *in vitro/ in vivo*<sup>52</sup>. Pele de coelho representa apenas 7%<sup>21; 53</sup> das membrana, sendo geralmente utilizadas em estudos que avaliam a irritação da pele e não a permeação transdérmica, pois pele de coelho não é considerada um bom modelo comparativo para permeação transdérmica em pele humana pois apresenta fluxo superestimado.<sup>54</sup>

Figura 17 – Porcentagem de uso das membranas biológicas nos estudos analisados.



Fonte: Desenvolvido pela autora (2022).

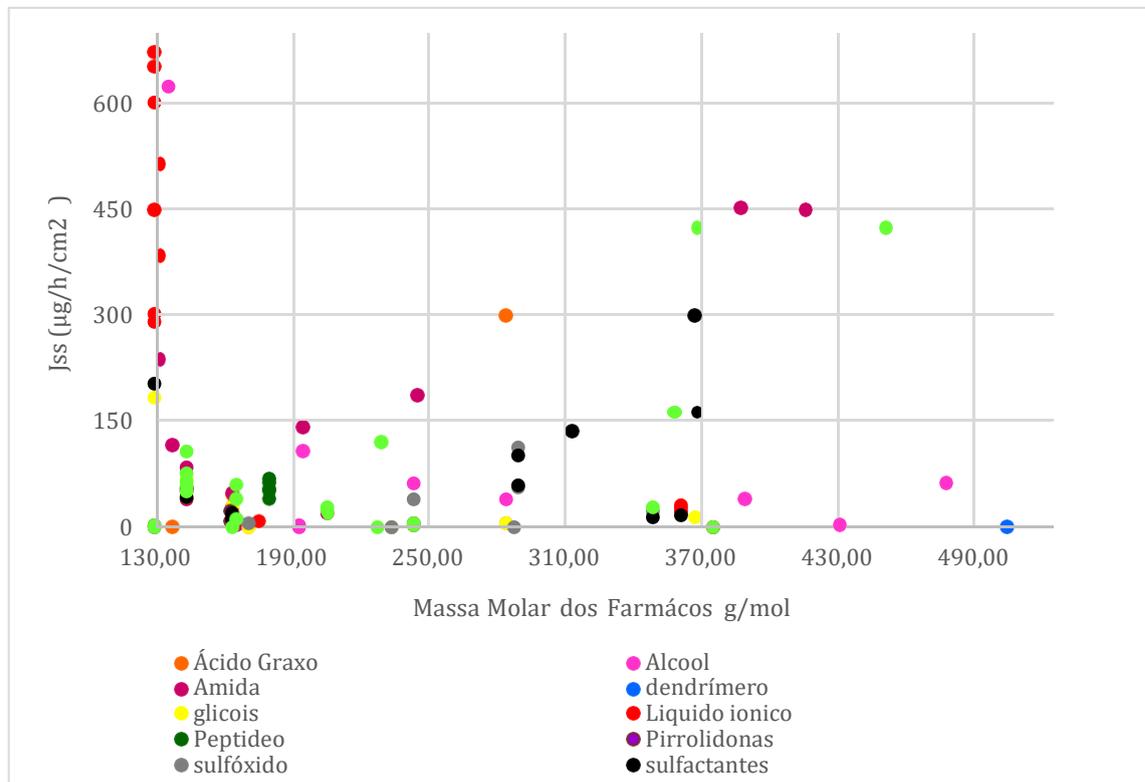
#### 4.5 Correlação entre MW, Jss e classes de permeadores.

Ao correlacionar a massa molar (MW) dos fármacos avaliados (n=33) com o fluxo permeado através da pele (Jss, Figura 18) podemos observar uma grande população de permeadores sendo empregado em fármacos com MW entre 120 e 360 g/mol. Acredita-se que esse achado esteja atrelado ao fato de moléculas de menor peso molecular conseguirem atravessar o estrato córneo por via intercelular com maior facilidade do que moléculas de maior peso molecular<sup>8</sup>. Amidas (Azona na concentração de 3% em combinação com a isoflavona puerarin, da classe dos antioxidantes e Jss de 421,60  $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ ) e terpenos (Jss de 416,7  $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$  em uma molécula de MW 450 g/mol para a concentração de 20% de óleo de semente de *Mesua ferrea L* e MW de 451  $\mu\text{g}/\text{mol}$  utilizando o fármaco Cloridrato de Diltizem da classe dos bloqueadores dos canais de cálcio.), foram as classes que se destacaram para permeação de moléculas maiores.

Para fármacos com menor massa molar, podemos destacar os líquidos iônicos que obtiveram um Jss de 654,20  $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$  com o uso de 5% de <sup>22</sup>para o fármaco 5-Fluorouracil (MW = 130,8  $\mu\text{g}/\text{mol}$ )

Etanol e Azona também demonstraram bons resultados na permeação de moléculas pequenas através do estrato córneo. É possível observar que os polímeros e dendrímeros possuem baixos valores de Jss (0,221 a 0,541  $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ ), independente da massa molecular dos fármacos testados. Paralelamente, os peptídeos demonstram um perfil de permeação 3x maior na faixa de 180 g/mol, com um Jss de aproximadamente 40  $\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ . Já os surfactantes apresentaram sua melhor fração permeada na faixa de 370 g/mol.

Figura 18 - Panorama geral das classes de permeadores x MW



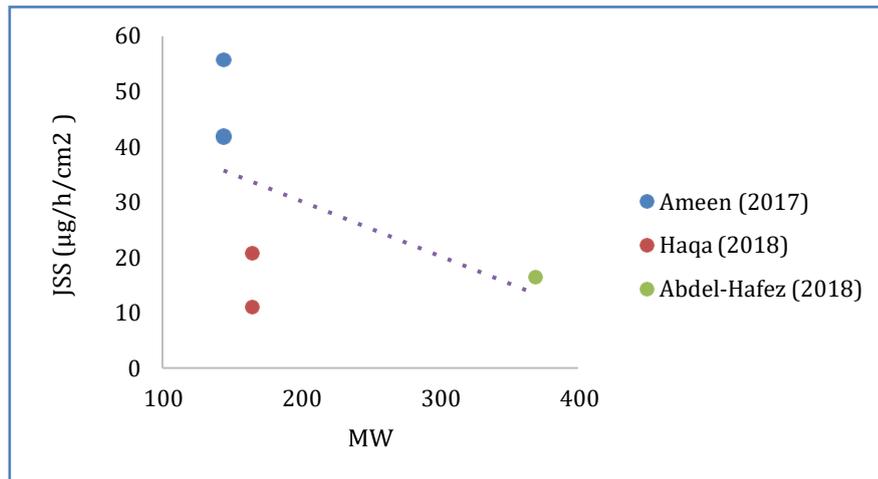
Fonte: Desenvolvido pela autora (2022).

#### 4.5.1 Tween 80

Conforme demonstrado nas figuras 19 e 20, não foi encontrar uma relação direta entre MW, concentração de tween 80 e os valores de Jss. Anika<sup>35</sup> preparou duas formulações contendo 5% de tween 80, solução saturada de timoquinona e PG ou EtOH com veículo. A formulação ( $20,8 \pm 2,85 \mu\text{g/h/cm}^2$ ) com etanol não apresentou diferença significativa nos valores de Jss em comparação com o controle ( $21,28 \pm 1,82 \mu\text{g/h/cm}^2$ ) ( $p = 0,77$ ) respectivamente. Resultado semelhante foi observado quando o veículo foi PG, onde a formulação não obteve melhora significativa em comparação com a formulação ( $11,09 \pm 1,5 \mu\text{g/h/cm}^2$ ) e o controle ( $11,02 \pm 1,2 \mu\text{g/h/cm}^2$ ) ( $p = 0,96$ ), mostrando que a associação de 5% Tween 80 e veículo EtOH ou PG não é eficaz na permeação transdérmica de timoquinona. Salma M<sup>49</sup> relatou que ao usar 15% de Tween 80 associados em uma formulação ( $J_{ss} = 16.707 \pm 0.4805 \mu\text{g/h/cm}^2$ ) com fosfatidilcolina, veículo de metanol-clorofórmio em proporção 2:1 e 5% de cúrcuma, aumentou em aproximadamente 1,6 vezes o Jss em

comparação com o controle ( $J_{ss} = 15,043 \pm 2,6215 \mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ ). Dina Ameen<sup>34</sup> relatou que ao usar Tween em diferentes concentrações (1; 2,5 e 5%) na formulação com veículo de solução saturada de fumarato dimetilo em PG é possível dobrar o  $J_{ss}$  se comparado ao controle, essa diferença comparado ao estudo de Anika corrobora com a tese de que as propriedades do IFA afetem o fluxo de permeação, todavia não é possível afirmar que esses resultados se dão apenas pelo uso de Tween, mas sim pela combinação de Tween e PG nas proporções citadas.

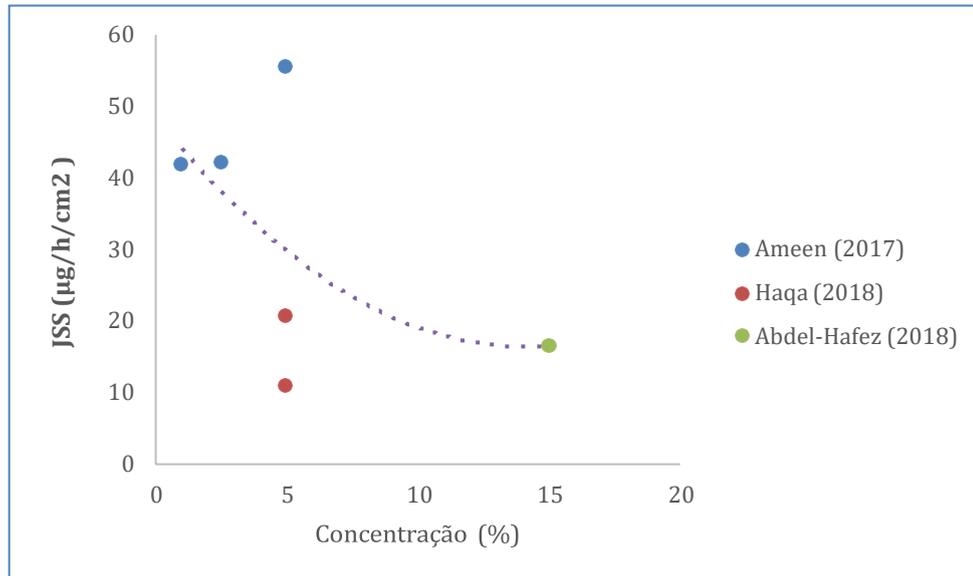
Figura 19- Comparação entre Fluxo de permeação ( $J_{ss}$ ) em relação ao Peso Molecular (MW) do Tween 80



Fonte: Desenvolvido pela autora (2022).

Notas: Concentração de 1% a 15% e LogP de 0,7 a 3,29.

Figura 20 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação a concentração do Tween 80.



Fonte: Desenvolvido pela autora (2022).  
Notas: MW 144 a 368 e LogP 0,7 a 3,29.

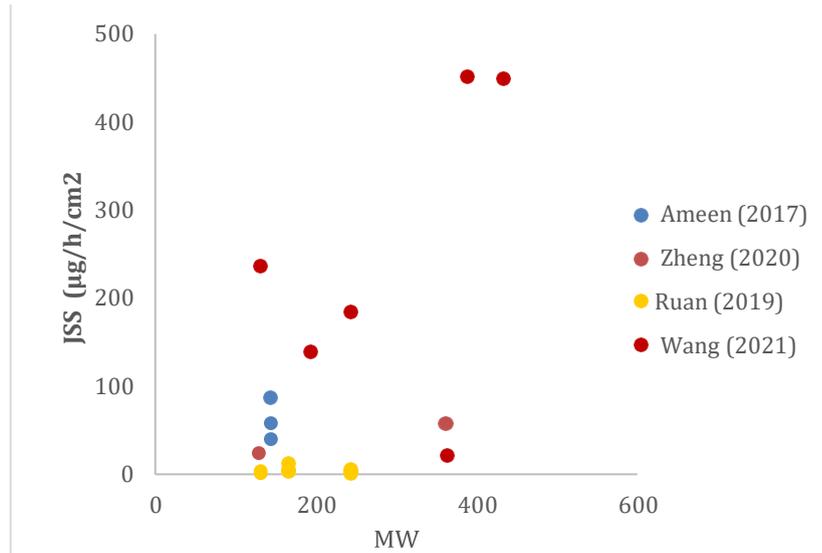
#### 4.5.2 Azona

O gráfico abaixo (Figura 21) demonstra baixa correlação entre MW e Jss quando azona foi usado como permeador em concentrações que variam de 0,5 a 5%. Os maiores valores de Jss foram observados quando o fármaco utilizado foi o Ostol. Contudo, vale ressaltar que a formulação foi preparada em um veículo de PG e água na proporção (80:20)<sup>31</sup> e 3% do permeador. Dina Ameen<sup>34</sup> também estudou formulações que continham como veículo PG com diferentes concentrações de Azona (1; 2,5 e 5%) e o fármaco Fulmarato de dimetilo. No caso de Shifa Ruan,<sup>15</sup> o veículo foi uma mistura de Polietileno Glicol (PEG400) com solução salina de concentração não especificada (70:30), variando as proporções de permeador em 0,5; 2 e 5% e utilizando os fármacos Ostol, 5-Fluoracil e Peonol. Assim, não é possível afirmar que as propriedades permeabilizantes são exclusivamente da Azona, mas possivelmente de uma mistura entre Glicóis e Azona.

Dos estudos avaliados, o de Luyao Zheng<sup>22</sup> foi o único com Azona e 5-Fluoracil a não usar veículo associado com Glicol, utilizando solução salina, 5% de azona e 5% de fármaco, obtendo a maior fração permeada dentre os 4 estudos apresentados com 236,11µg/h/cm<sup>2</sup>.

Apesar das baixas evidências de correlação entre MW e Jss, há indícios de que 3% é a concentração ótima de azona a ser utilizada para obter um bom fluxo de permeação.

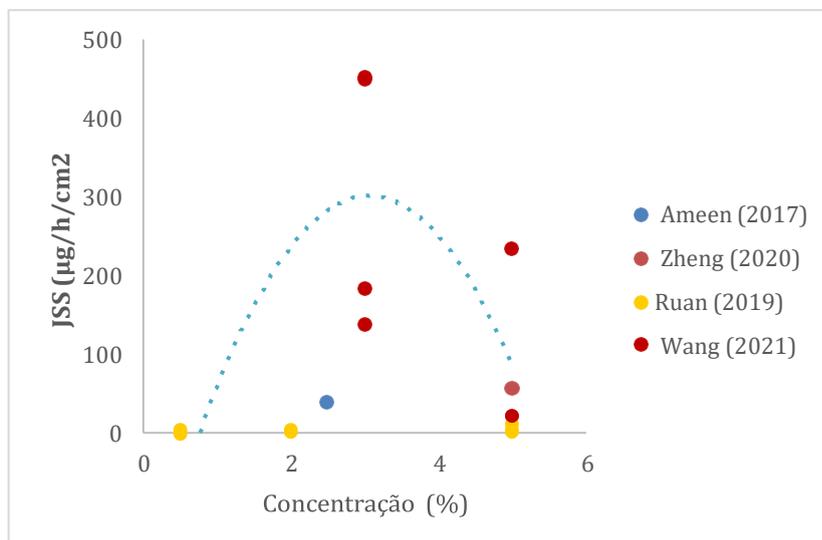
Figura 21- Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Peso Molecular (MW) de Azona.



Fonte: Desenvolvido pela autora (2022).

Notas: LogP -0,1 a 3,85 MW: 130 a 388 Concentração de 0,5% a 5%.

Figura 22- Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação a Concentração de Azona.



Fonte: Desenvolvido pela autora (2022).

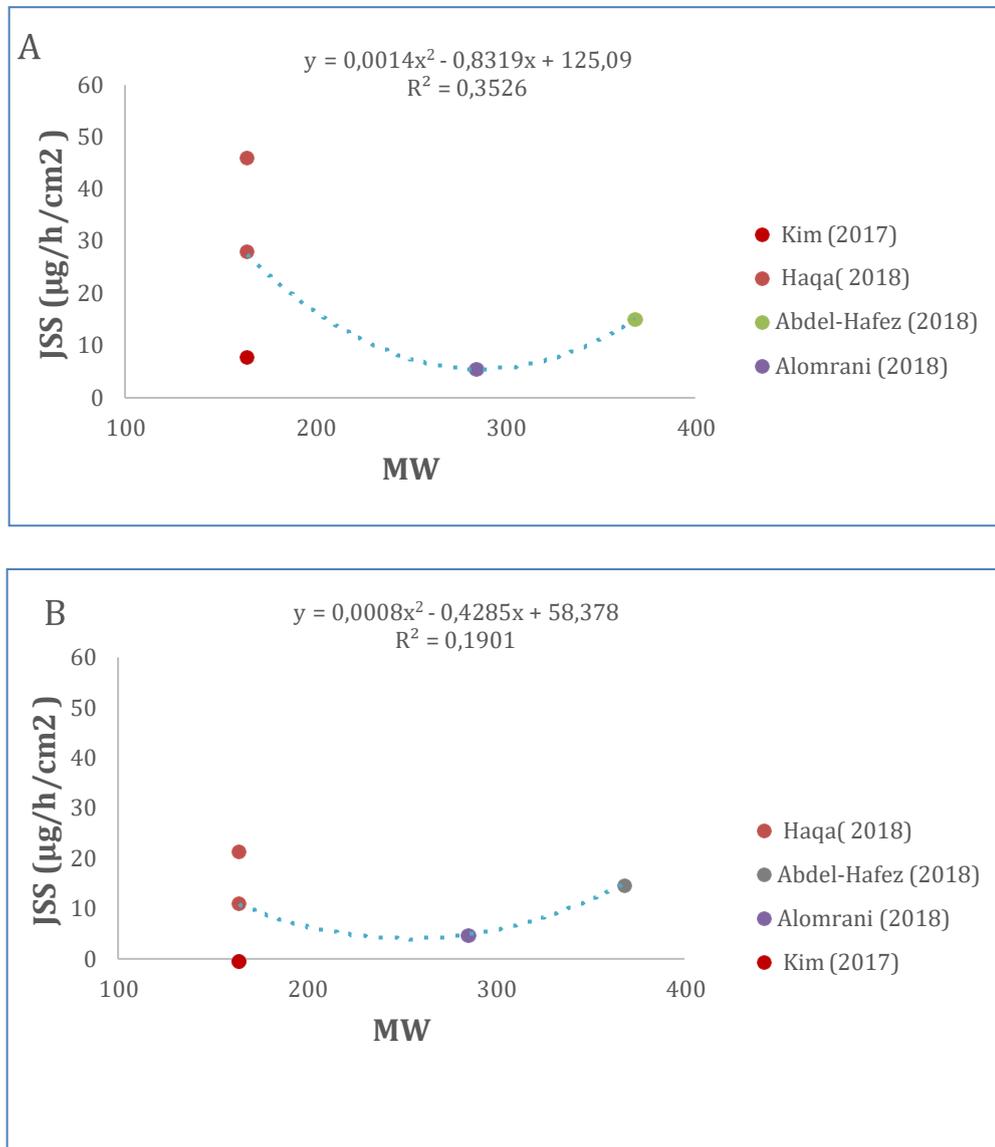
Notas: LogP -0,1 a 3,85 pKa 4,6 a 12,6 MW 130 a 388

### 4.5.3 Ácido Oleico

Os estudos com ácido oleico demonstram que é possível aumentar em até 4 vezes a fração permeada quando utilizado 5% deste permeador (Figura 23). Entretanto, o estudo de Kim <sup>48</sup> diz que utilizou uma mistura 50:50 de PG e água destilada, além dos 5% de ácido oleico e 2% de Vitamina U (S-Metil-L-Metionina) (MW 164,25 g/mol) apresentando Jss de  $7,98 \pm 4,43 \mu\text{g/h/cm}^2$  e indetectável no controle. Haq (2018)<sup>35</sup> usou como veículo PG, 5% do permeador e uma solução saturada de Timoquinona (MW 164,2 g/mol) apresentado Jss de na formulação (50:50 propileno glicol e água destilada, 5% de permeador e 2% de fármaco) e Jss de  $(46,3 \pm 4,5 \mu\text{g/h/cm}^2)$  e no controle, composto de (50:50 propileno glicol e água destilada, 2% de molécula bioativa) e Jss  $(11,02 \pm 1,2 \mu\text{g/h/cm}^2)$ . Contudo, não é possível afirmar se as características de aumento na permeação são exclusivamente do OA, ou da combinação entre PG e OA em fármacos com MW de 164g/mol.

Neste ponto é importante salientar que os estudos usaram tipos diferentes de membrana, Kim (2017) utilizou pele de rato sem pelo, enquanto Haq (2018) pele de cadáver humano dermatomizada com espessura de (500  $\mu\text{m}$ ). Essa diferença de metodologia pode ser o motivo pelo qual Haq (2018) obteve maiores valores de Jss, visto que as duas moléculas possuem aproximadamente o mesmo peso molecular e utilizaram-se da mesma concentração de agente permeador.

Figura 23- Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Peso Molecular (MW) do ácido oleico (A) Formulação (B) Controle.



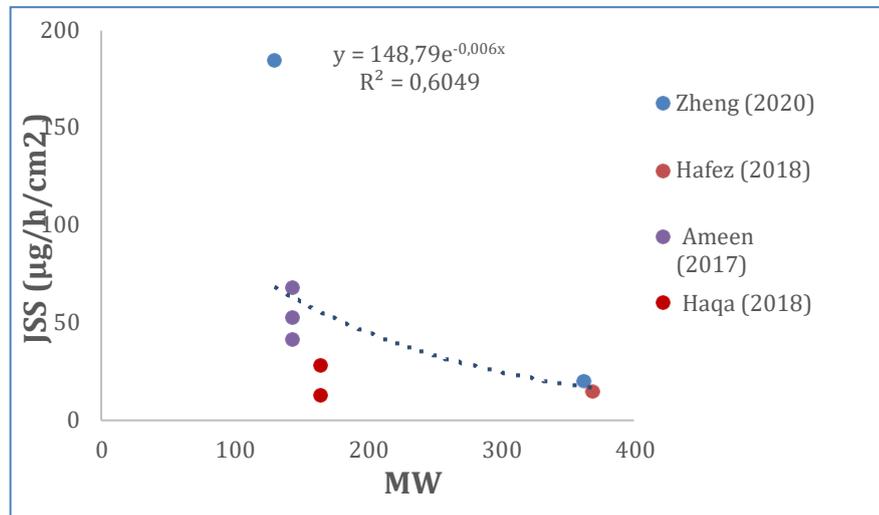
Fonte: Elaborado pela autora (2022)

Notas: Concentração 5% e LogP -3 a 3,5.

#### 4.5.4 Transcutol

Os estudos com transcutol sugerem uma relação inversamente proporcional entre massa molar e Jss (Figura 24). Entretanto, Haq<sup>35</sup> demonstrou o efeito da combinação desse permeador com EtOH ou PG. Para tanto, duas formulações com solução saturada de Timoquinona, 5% de permeador e o veículo variando entre EtOH e PG, e como membrana foi utilizada pele de cadáver humano dermatomizado.

Figura 24 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Peso Molecular (MW) do Transcutol.



Fonte: Desenvolvido pela autora (2022).

Notas: LogP -0,9 a 3,29; pKa 8 a 12,6; Concentração de 5 a 20%.

A formulação com EtOH obteve maior eficácia na permeação transdérmica ( $J_{ss} = 29,53 \pm 3 \mu\text{g/h/cm}^2$ ) que com PG ( $J_{ss} = 14,23 \pm 1,4 \mu\text{g/h/cm}^2$ ), esse achado pode estar relacionado ao fato de que uma mistura de glicóis e etanol agrupa dois mecanismos de permeação diferentes (sessão 1.3.4), se complementando, enquanto o PG e o Transcutol são da mesma classe (Glicóis). Assim, neste caso, não é possível atribuir somente ao Transcutol as propriedades de permeação, pois a formulação estudada apresentou outros permeadores em conjunto. O estudo de Zheng<sup>22</sup> utilizou apenas transcutol como promotor de permeação, apresentando ( $J_{ss} = 140,35 \pm 7,40 \mu\text{g/h/cm}^2$ ) utilizando a formulação com 5% de permeador, 5% de 5-fluoracil e veículo de solução salina, como membrana pele de rato sem pelo, a mesma metodologia foi usada para a formulação com hidrocortisona, entretanto esta obteve ( $J_{ss} = 20,33 \pm 1,33 \mu\text{g/h/cm}^2$ ), hidrocortisona apresenta MW aproximadamente 2,7 vezes maior do que o 5-fluoracil, demonstrando que transcutol apresenta melhores resultados em fármacos com baixo peso molecular, entretanto a membrana utilizada pode produzir resultados sobrestimados, não mantendo correlação *in vitro/in vivo*.

Ameen<sup>34</sup> elaborou 4 formulações variando as concentrações de permeador (5; 10 e 20%) e como veículo uma solução saturada de fumarato dimetilo em PG. A análise estatística das médias reportadas (análise de variância (ANOVA) seguida de pós-teste de Tukey) demonstram que há uma tendência de aumento nos valores de  $J_{ss}$  com o aumento da concentração de transcutol ( $42,1 \pm 4,81 \mu\text{g/h/cm}^2$ ;  $53,4 \pm 7,79$

$\mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ ;  $68,3 \pm 7,63 \mu\text{g}/\text{h}/\text{cm}^2$ ) com estudos feitos em pele de cadáver humano dermatomizada e congelada. Contudo, só foi encontrada diferença significativa ao comparar os valores de Jss com transcutol a 5 % e 20 % ( $p = 0,0082$ ).

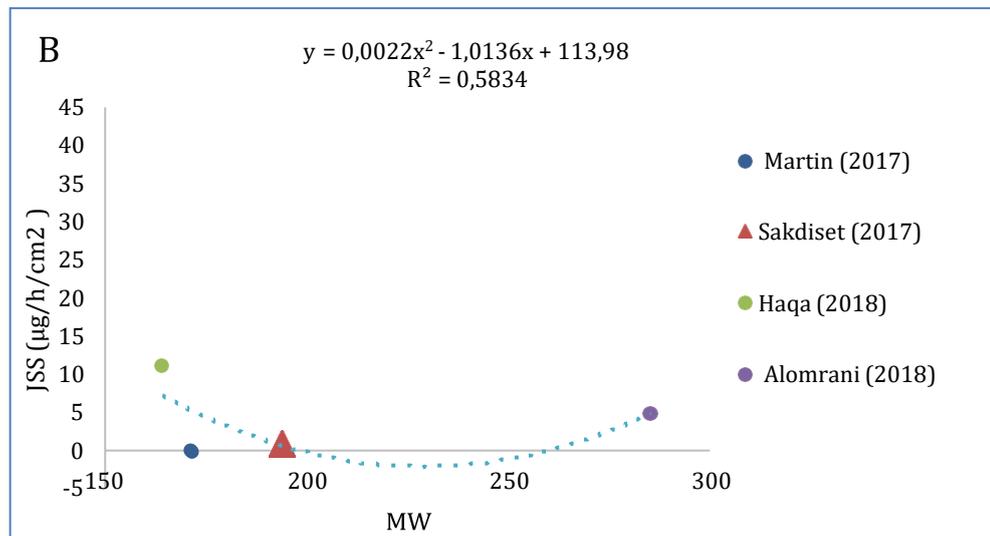
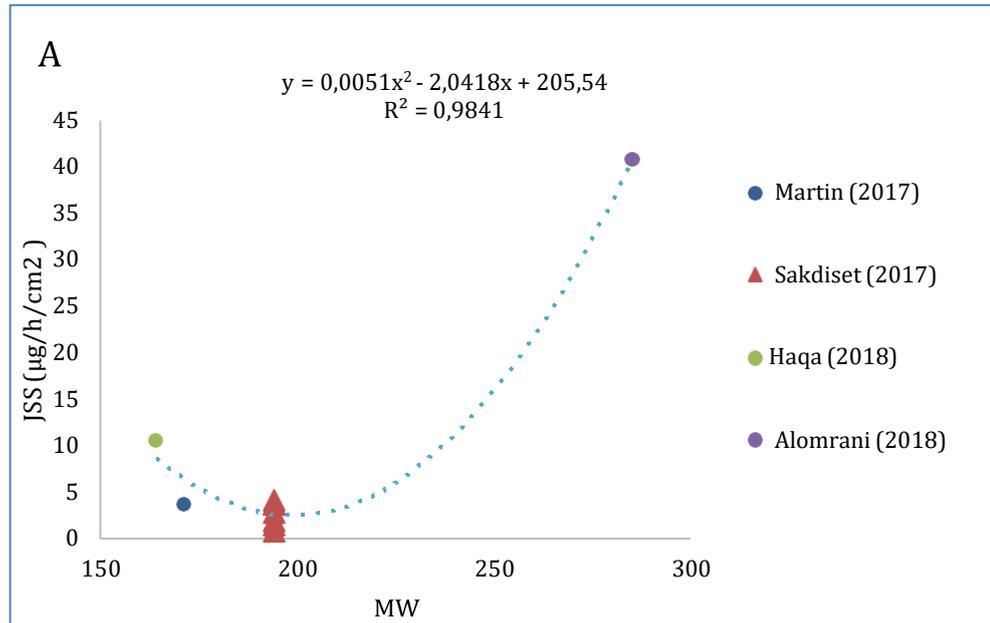
Apesar de os estudos de Zheng e Ameen, utilizarem moléculas bioativas de massa molar aproximada, Luyao demonstrou Jss aproximadamente 3,3 vezes maior, que pode estar ligado à diferença de membrana, visto que Luyao utilizou pele de rato sem pelo.

Salma M<sup>49</sup> utilizou 15% de transcutol em 100 mg de fosfatidilcolina, dissolvido em 10 mL de mistura 2:1 metanol e clorofórmio, e 5% de curcumina, obtendo Jss de  $15,678 \pm 0,680$ , ao comparar com Jss da formulação controle  $15,043 \pm 2,618$ , onde transcutol é substituído por 10mg de colato de sódio, percebe-se que não houve diferença significativa no valor de Jss ( $p = 0,71$ ) concluindo assim, que transcutol nessas proporções e associações não é eficaz na permeação transdérmica de curcumina.

#### **4.5.5 Etanol**

Ao comparar o padrão exibido pelo etanol com a formulação controle apresentado no estudo de Pajaree Sakdiset (Figura 25), podemos inferir que o etanol exerce um aumento do fluxo sobre a fração de cafeína permeada, onde a concentração de etanol variou entre 10; 20; 30; 40; 50; 75 e 100% em solução salina tamponada com fosfato (PBS) e a formulação controle foi composta apenas e PBS e cafeína<sup>42</sup>, desta forma os efeitos positivos na permeação podem ser atrelados ao etanol demonstrando uma relação quadrática entre os valores de Jss e a concentração de etanol (Figura 26).

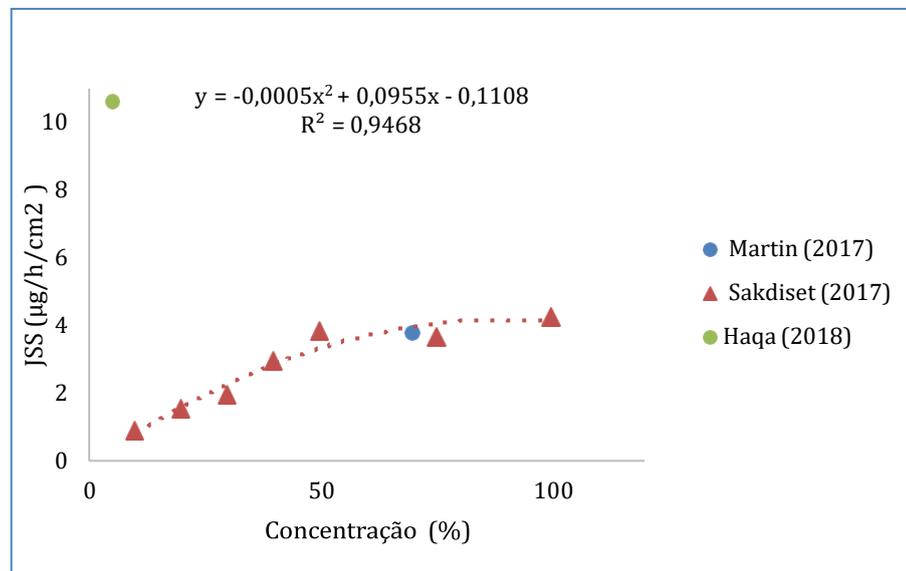
Figura 25 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Peso Molecular (MW) do Etanol (EtOH) (A) Formulação (B) Controle



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Notas: LogP -1,1 a 3,5 e Concentração 5 a 100%

Figura 26 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação a Concentração de Etanol.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

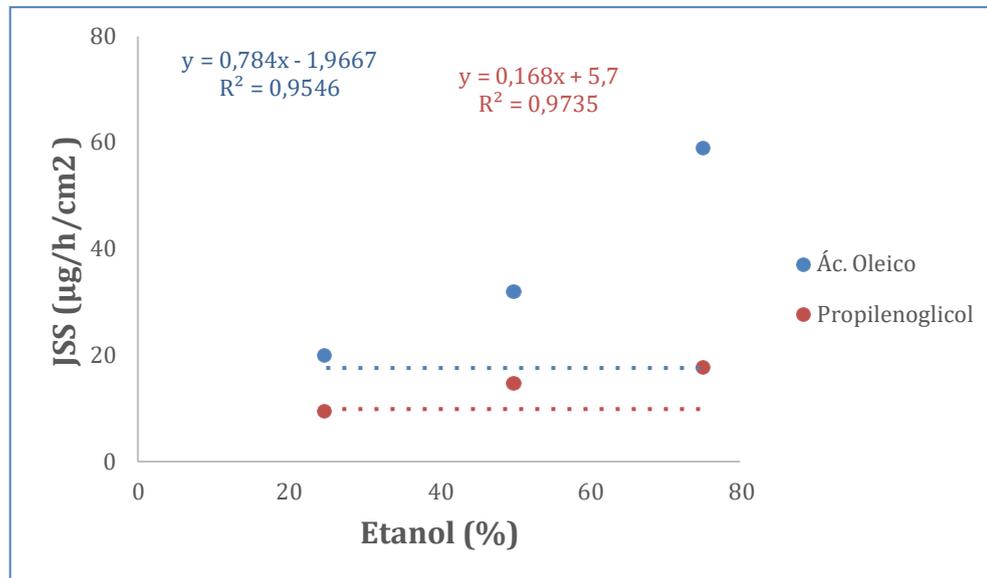
Notas: LogP -1,1 a 3,5 e MW 171 a 285

Nesta análise, um padrão quadrático inesperado foi observado ao correlacionar MW com os valores de Jss apresentados por formulações contendo distintas concentrações de etanol (Figura 25). Aparentemente, a eficácia deste permeador é maior nos extremos dos valores de MW avaliados, ou seja, 171 g/mol e 285 g/mol, o mecanismo para esse achado não foi elucidado na literatura.

Os estudos de Christopher J, Martin 2017 e Pajaree Sakdiset 2017<sup>36; 42</sup> demonstram uma correlação direta entre a concentração de EtOH e a fração permeada, sendo 50% a concentração onde se obteve o maior Jss, após esse valor foi possível observar um platô, indicando que os valores a seguir não intensificam o fluxo de permeação (Figura 26). É importante ressaltar que Pajaree Sakdiset<sup>42</sup> fez uso concomitante de lipossomas como carreadores, fato que pode ter interferido nos resultados de Jss obtidos.

Uma relação positiva entre Jss e a concentração de EtOH foi observada com os estudos de Abdullah Hasan (2018),<sup>53</sup> mesmo quando uma mistura com outros agentes permeadores foi utilizada (OA e PG em proporções que variaram entre 25:75, 50:50, 75:25). Contudo, é importante ressaltar que o efeito se mostra 14 vezes maior quando utilizado OA, sugerindo uma potencialização do efeito transdérmico da formulação, como demonstrado na (Figura 27).

Figura 27 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação a mistura de Propileno Glicol; Ácido Oleico e a concentração de Etanol.

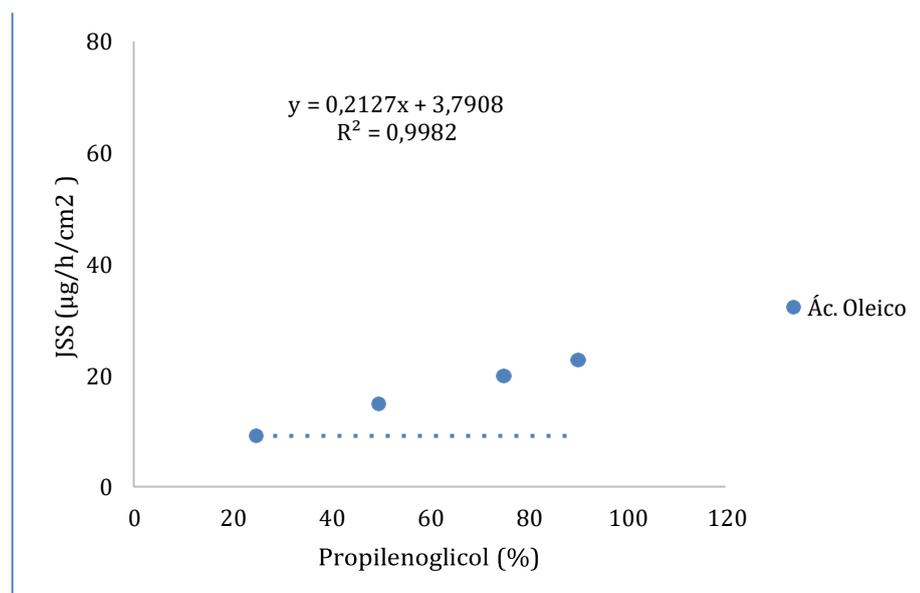


Fonte: Desenvolvido pela autora (2022)

Notas: MW: 285 g/mol e LogP: 3,5.

Pode-se identificar que o padrão de permeação transdérmica não se altera quando comparadas as misturas PG:OA e PG:EtOH, possibilitando sugerir que, caso o Jss desejado esteja no mesmo intervalo avaliado, é possível substituir o EtOH por PG (Figura 28), aumentando a biocompatibilidade com a pele, sem detrimento no desempenho da formulação.

Figura 28 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação a concentração da mistura entre Ácido Oleico e Propileno Glicol.

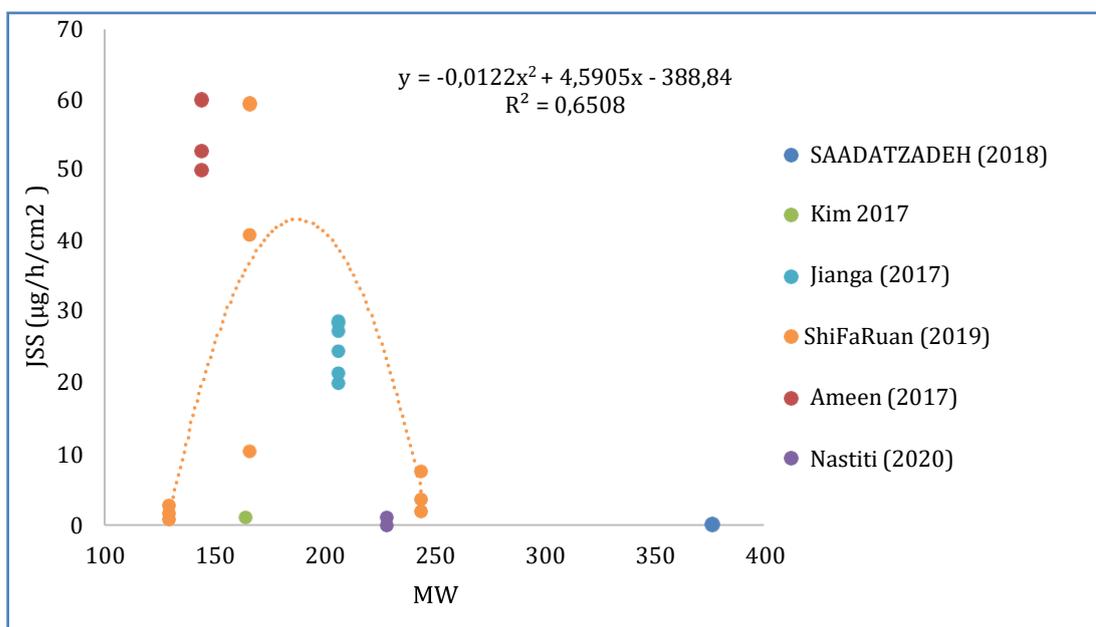


Fonte: Elaborado pela autora (2022).

#### 4.5.6 Terpenos e Óleos essenciais

Ao avaliar os valores de Jss obtidos por terpenos e óleos essenciais com MW, não foi encontrada uma correlação entre essas duas propriedades em moléculas bioativas com MW entre 130mg/mol e 368mg/mol (Figura 29). Contudo, algumas formulações utilizaram como excipientes agentes que podem interferir na permeação, como PG e transcitol (como a de Ruan ; Jiang <sup>14</sup>; Christofori <sup>13</sup>). Assim, não é possível afirmar que as propriedades de permeação apresentadas são exclusivamente dos terpenos e óleos essenciais estudados, mais sim de um provável efeito da mistura de desses com outro permeador da classe dos glicóis.

Figura 29 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Peso Molecular (MW) dos terpenos e óleos essenciais.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

Notas: MW:130 - 368,38 e LogP -0,9 a 3,85.

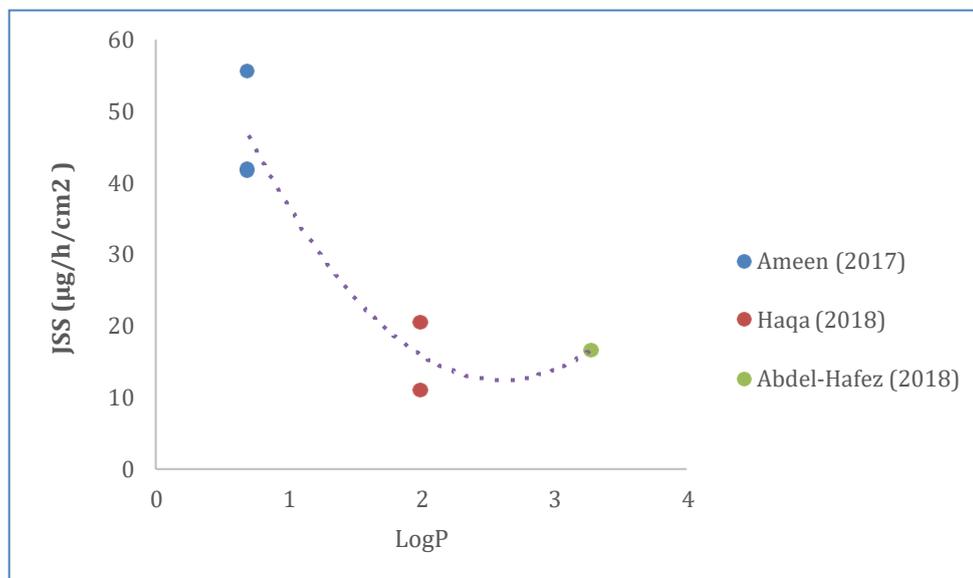
#### 4.6 Correlação entre Jss, Log de P e classes de permeadores

Um dos fatores que podem interferir na permeação de moléculas pelo estrato córneo é sua hidrofobicidade, visto que moléculas com maior lipofilicidade possuem maiores chances de conseguir atravessar a barreira da pele de forma passiva, pois o estrato córneo é formado majoritariamente de queratina e lipídeos. De modo geral, o coeficiente de partição é a medida da lipofilicidade de um composto<sup>55</sup>, essa

propriedade pode estar diretamente relacionada com a fração permeada, e consequentemente com o Jss.

Os estudos com Tween 80<sup>34; 35; 49</sup> demonstram uma correlação exponencial entre o Jss e logP dos fármacos em questão (Figura 30), esses achados sugerem que o fluxo transdérmico dos fármacos aumenta de acordo com sua hidrofiliicidade (logP < 1). Semelhantemente, o transcuto<sup>31; 34; 35; 49</sup> mostrou um padrão de permeação também direcionado a fármacos hidrofílicos (Figura 31). Por outro lado, o OA<sup>35; 48; 49; 53</sup> mostrou-se mais eficaz em moléculas de maior lipofiliicidade (logP= 2), conforme observado na (Figura 32), assim como os estudos com Etanol<sup>36; 42; 53</sup> (Figura 33), que mostra uma relação exponencial entre o aumento da permeação e o aumento do LogP, quando LogP=3,5, Jss possui aumento de aproximadamente 4 vezes em relação a LogP =2, conforme (Figura 35).

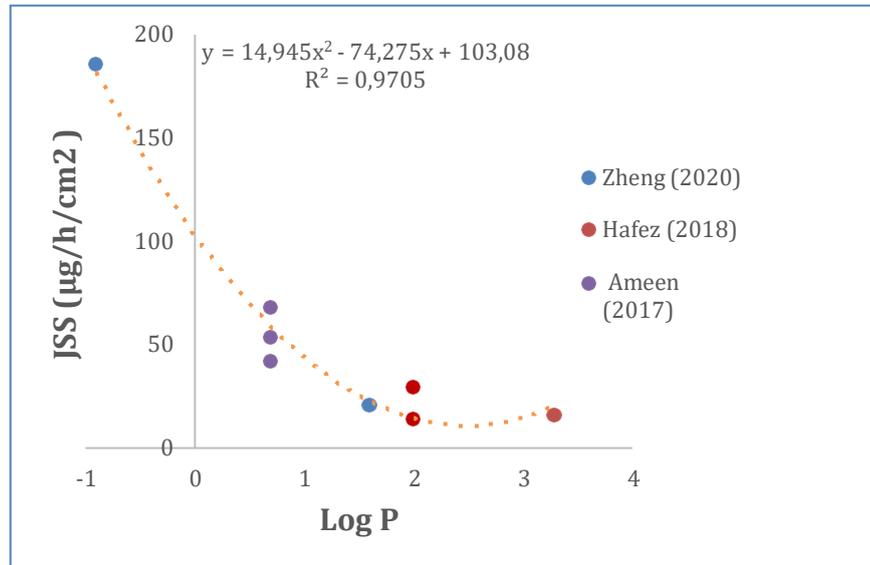
Figura 30 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Coeficiente de partição (LogP) do Tween 80.



Fonte: Elaborada pela autora (2022)

Notas: MW 144 a 368 e Concentração de 1 a 15%

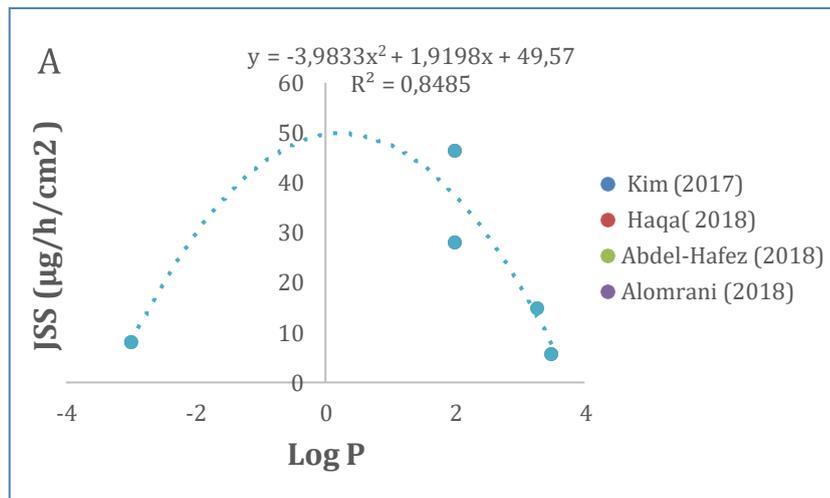
Figura 31 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Coeficiente de partição (LogP) do Transcutol.

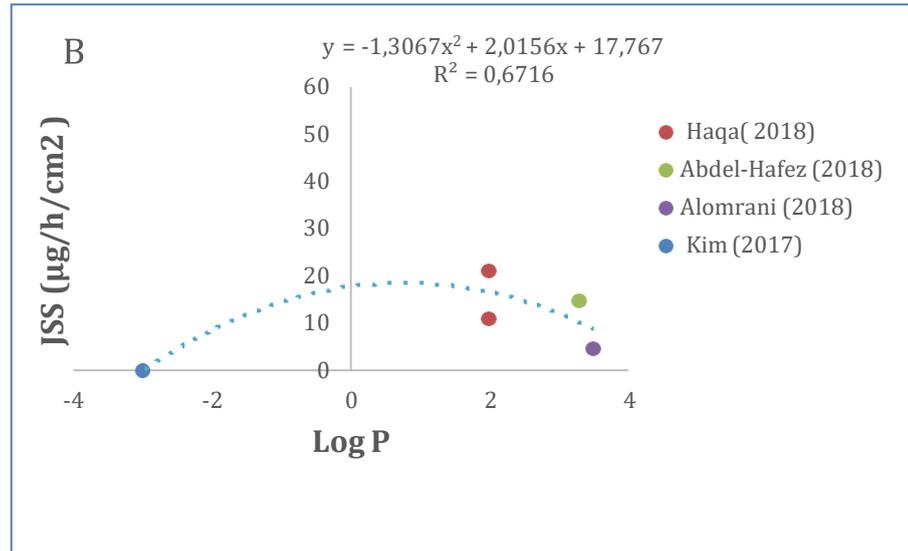


Fonte: Desenvolvido pela autora (2022).

Notas: MW 130 a 368 pKa 8 a 12,6 e concentração de 5 a 20%.

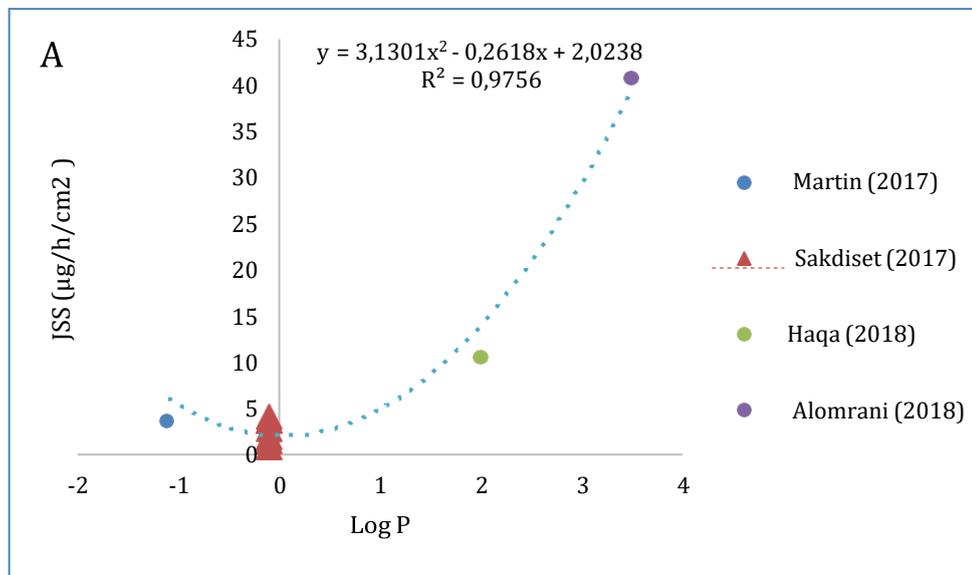
Figura 32 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Coeficiente de partição (LogP) do Ácido Oleico (A) Formulação (B) Controle.

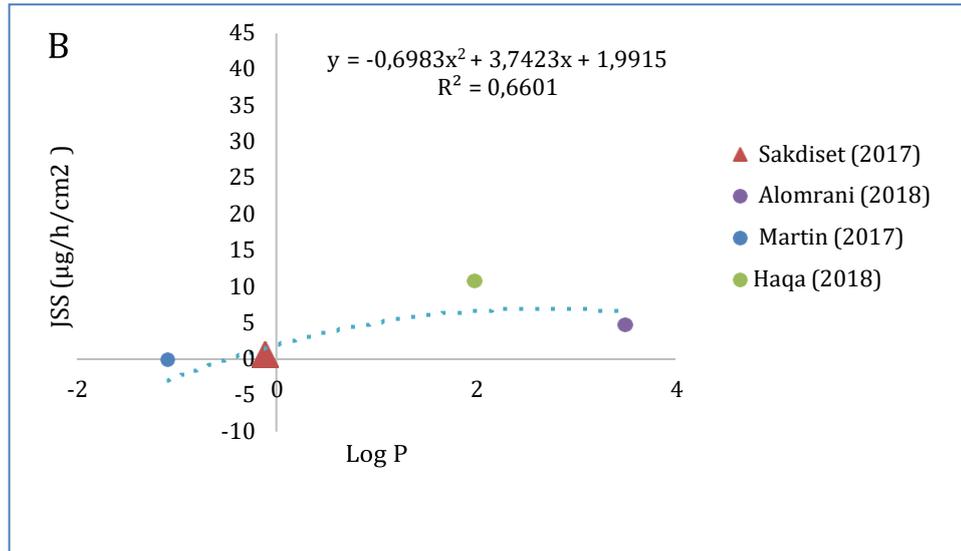




Fonte: Elaborado pela autora (2022).  
 Notas: MW 164 a 368; Concentração 5%

Figura 33 - Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Coeficiente de partição (LogP) Etanol (A) Formulação (B) Controle.

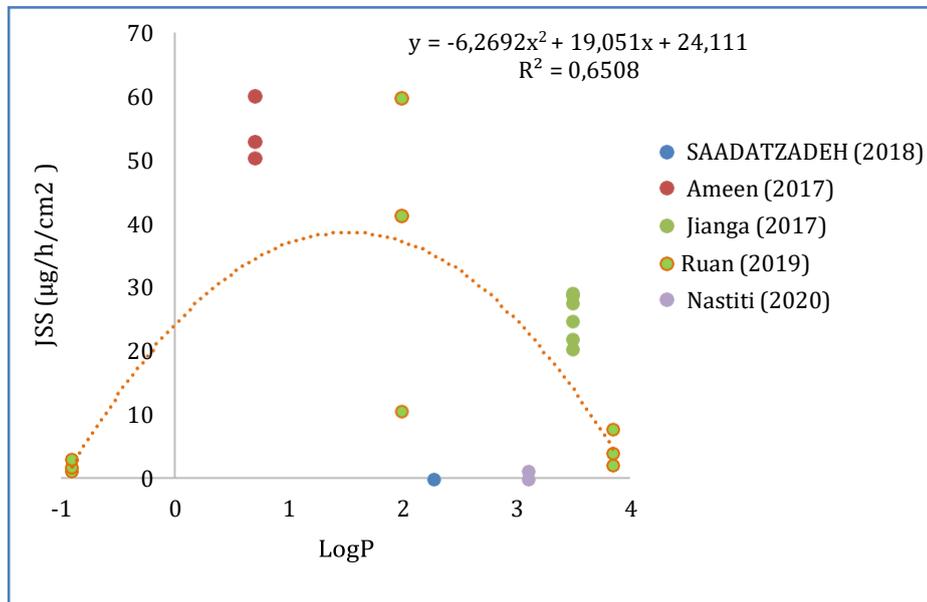




Fonte: Desenvolvido pela autora (2022).  
 Notas: MW 164 a 285; Concentração de 5 a 100%

Terpenos e óleos essenciais<sup>12; 13; 15; 34; 43; 49</sup> mostraram uma relação diretamente proporcional entre Jss e LogP, com maior eficácia em fármacos com maior lipofilicidade, tendo como valor de maior permeação fármacos com LogP = 2, e de menor fluxo de permeação moléculas com LogP menor que 1 (Figura 24).

Figura 34- Comparação entre Fluxo de permeação (Jss) em relação ao Coeficiente de partição (LogP) dos terpenos.



Fonte: Elaborado pela autora (2022).  
 Figura 24: Log P: -0,9 a 3,85 MW: 130 - 368,38.

## 5 CONCLUSÃO

Esse trabalho visou contribuir com a comunidade acadêmica, relatando os principais tipos de promotores de permeação disponíveis, seus resultados de acordo com as propriedades físico-químicas das moléculas bioativas, contribuir com a literatura na língua portuguesa sobre esse tema, e auxiliar na pesquisa e desenvolvimento de novas formulações transdérmicas, através de inferências sobre a correlação entre as propriedades das moléculas bioativas e os promotores de permeação.

É importante salientar que a presente revisão observou alguns fatores de confusão nos artigos citados, como por exemplo o uso em sua maioria (38%) de membranas biológicas de pele de rato, que podem não proporcionar adequada correlações *in vitro* -*in vivo*, devido à elevada permeabilidade dessa membrana. Além disso, alguns artigos utilizaram como veículo agentes promotores de permeabilidade ou nanocarreadores que podem gerar confusão de resultados no fluxo de permeação.

Os resultados obtidos, através da revisão sistemática, evidenciaram que os trabalhos publicados estão majoritariamente na língua inglesa (96,6%), demonstrando que há uma lacuna de trabalhos sobre esse tema publicados na nossa literatura (português-BR).

Conclui-se através dessa revisão sistemática que a escolha da membrana pode afetar os parâmetros de permeação, sendo pele humana o padrão ouro para estes estudos, e pele suína o modelo de pele animal que mais se aproxima do modelo humano. Apesar disso, a membrana mais utilizada foi a pele de rato (38%), esse fato interfere na correlação *in vitro/in vivo* dos resultados apresentados. Os fármacos mais utilizados são os que atuam no controle da dor como os AINES, anestésicos locais, agonistas do receptor opioide, os corticoides apesar de atuar no controle da dor aparecem em apenas 1 estudo representado pela hidrocortisona, além desses, os antioxidantes que atualmente têm sido estudados em larga escala devido seu potencial de ação contra senescência.

A concentração de EtOH demonstrou estar diretamente relacionada ao aumento da permeação. Todavia, foi observada a formação de um platô após 50%, sugerindo que concentrações acima desse valor não influenciam significativamente no Jss. Além

disso, os resultados obtidos sugerem que, a depender dos valores de Jss desejados, uma mistura entre ácido oleico e propilenoglicol é capaz de substituir o EtOH sem alterar o padrão de permeação, aumentando a biocompatibilidade da formulação sem afetar seu desempenho.

O uso de Ácido oleico como promotor de permeação se mostrou eficaz aumentando em até 4 vezes o fluxo de permeação de moléculas com peso molecular próximo a 160 g/mol. Terpenos, Azona e Tween 80 demonstraram baixa correlação entre massa molar e fluxo de permeação de fármaco. Entretanto, há indícios de que azona 3% é a concentração ótima para se obter o melhor fluxo de permeação. Com base nos resultados encontrados nas análises de LogP é possível sugerir que para fármacos hidrossolúveis, com massa molar entre 144 a 368 g/mol, a mistura tween 80-transcutol pode ser uma alternativa atraente e para fármacos lipofílicos a mistura de ácido oleico:etanol e ácido oleico:propileno glicol ou terpenos e óleos essenciais em uma mistura com glicóis demonstra ser uma alternativa viável.

## REFERENCIAS

- 1 CHEN, Y. et al. Novel chemical permeation enhancers for transdermal drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 2, p. 51-64, 2014. ISSN 18180876.
- 2 SOARES, M. C. V. J. S. A. P. Permeação cutânea: desafios e oportunidades. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 1, p. 337-348, 2015.
- 3 MARTINS, M. R. F. M. V., FRANCISCO. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas: Coimbra**, v. 38, n. 1, 2002.
- 4 SVENSON, S. Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 71, n. 3, p. 445-62, Mar 2009. ISSN 1873-3441 (Electronic) 0939-6411 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18976707> >.
- 5 CARVAJAL-VIDAL, P. et al. Effect of Different Skin Penetration Promoters in Halobetasol Propionate Permeation and Retention in Human Skin. **Int J Mol**

- Sci**, v. 18, n. 11, Nov 21 2017. ISSN 1422-0067 (Electronic) 1422-0067 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29160818> >.
- 6 ALVES, N. C. Penetração de ativos na pele: revisão bibliográfica. **Amazônia: science & health**, v. 3, n. 4, 2015.
- 7 TSAKOVSKA, I. et al. Quantitative structure-skin permeability relationships. **Toxicology**, v. 387, p. 27-42, Jul 15 2017. ISSN 1879-3185 (Electronic) 0300-483X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28645577> >.
- 8 LANE, M. E. Skin penetration enhancers. **Int J Pharm**, v. 447, n. 1-2, p. 12-21, Apr 15 2013. ISSN 1873-3476 (Electronic) 0378-5173 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462366> >.
- 9 SAWAMURA, A. M. F., SELMA LUCY. Sistemas Terapeuticos Transdérmicos. **Arquivos do Mudi**, v. 8, p. 40-47, 2004.
- 10 SOUSA, J. D. P. D. S. et al. Óleos vegetais como promotores de permeação cutânea em formulações tópicas e transdérmicas de anti-inflamatórios: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. e541101220308, 2021. ISSN 2525-3409.
- 11 RAFEIRO, D. F. B. Novas estratégias de promoção da permeação transdérmica. **escola de Ciências e Tecnologias da Saúde UNIVERSIDADE LUSÓFONA**, 2013.
- 12 NAGAI, N. et al. Combination with l-Menthol Enhances Transdermal Penetration of Indomethacin Solid Nanoparticles. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 15, Jul 25 2019. ISSN 1422-0067 (Electronic) 1422-0067 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31349657> >.
- 13 NASTITI, C. et al. Novel Nanocarriers for Targeted Topical Skin Delivery of the Antioxidant Resveratrol. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 2, Jan 29 2020. ISSN 1999-4923 (Print) 1999-4923 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32013204> >.
- 14 JIANG, Q. et al. Development of essential oils as skin permeation enhancers: penetration enhancement effect and mechanism of action. **Pharm Biol**, v. 55, n. 1, p. 1592-1600, Dec 2017. ISSN 1744-5116 (Electronic) 1388-0209 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28399694> >.

- 15 RUAN, S. et al. Mechanisms of white mustard seed (*Sinapis alba* L.) volatile oils as transdermal penetration enhancers. **Fitoterapia**, v. 138, p. 104195, Oct 2019. ISSN 1873-6971 (Electronic) 0367-326X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31175953> >.
- 16 STRYER, J. M. B. J. L. T. L. **Bioquímica** 2014. 1162
- 17 ELMASRY, S. R. et al. In Vitro transdermal delivery of sesamol using oleic acid chemically-modified gelatin nanoparticles as a potential breast cancer medication. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 48, p. 30-39, 2018. ISSN 17732247.
- 18 MACHADO, A., CLEBER W. LIRIA, PATRÍCIA B. PROTI, CÉSAR REMUZGO E M. TERÊSA M. MIRANDA. SÍNTESES QUÍMICA E ENZIMÁTICA DE PEPTÍDEOS: PRINCÍPIOS BÁSICOS E APLICAÇÕES. **Quim. Nova**, v. 27, n. 5, p. 781-789, 2004.
- 19 HOLMES, A. M. et al. Dendrimer pre-treatment enhances the skin permeation of chlorhexidine digluconate: Characterisation by in vitro percutaneous absorption studies and Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry. **Eur J Pharm Sci**, v. 104, p. 90-101, Jun 15 2017. ISSN 1879-0720 (Electronic) 0928-0987 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28363491> >.
- 20 TEIXEIRA, R. S. et al. Novel serine-based gemini surfactants as chemical permeation enhancers of local anesthetics: A comprehensive study on structure-activity relationships, molecular dynamics and dermal delivery. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 93, p. 205-13, Jun 2015. ISSN 1873-3441 (Electronic) 0939-6411 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25748796> >.
- 21 SHABBIR, M. et al. Influence of different formulation variables on the performance of transdermal drug delivery system containing tizanidine hydrochloride: in vitro and ex vivo evaluations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 4, 2018. ISSN 2175-9790.
- 22 ZHENG, L. et al. Novel skin permeation enhancers based on amino acid ester ionic liquid: Design and permeation mechanism. **Int J Pharm**, v. 576, p. 119031, Feb 25 2020. ISSN 1873-3476 (Electronic) 0378-5173 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31953082> >.
- 23 LI, N. et al. Mechanistic insights of the enhancement effect of sorbitan monooleate on olanzapine transdermal patch both in release and percutaneous absorption processes. **Eur J Pharm Sci**, v. 107, p. 138-147, Sep 30 2017. ISSN

- 1879-0720 (Electronic) 0928-0987 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28693956> >.
- 24 LI, X. et al. Applications of choline-based ionic liquids in drug delivery. **Int J Pharm**, v. 612, p. 121366, Jan 25 2022. ISSN 1873-3476 (Electronic) 0378-5173 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34896216> >.
- 25 ZHANG, Y. et al. Ionic liquids in transdermal drug delivery system: Current applications and future perspectives. **Chinese Chemical Letters**, 2022. ISSN 10018417.
- 26 WILLIAMS, A. C.; BARRY, B. W. Penetration enhancers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 128-137, 2012. ISSN 0169409X.
- 27 SILVA, J. A. A., A.C.; SOUZA, M.S.R, DAMASCENO, B.P.G.L, MEDEIROS A.C.D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada**, v. 31, n. 3, 2010.
- 28 LIU, C. H.; CHANG, F. Y.; HUNG, D. K. Terpene microemulsions for transdermal curcumin delivery: effects of terpenes and cosurfactants. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 82, n. 1, p. 63-70, Jan 1 2011. ISSN 1873-4367 (Electronic) 0927-7765 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20828994> >.
- 29 SUPHASOMBOON, T.; VASSANADUMRONGDEE, S. Toward sustainable consumption of green cosmetics and personal care products: The role of perceived value and ethical concern. **Sustainable Production and Consumption**, v. 33, p. 230-243, 2022. ISSN 23525509.
- 30 WANG, C. et al. Ionic liquid - microemulsions assisting in the transdermal delivery of Dencichine: Preparation, in-vitro and in-vivo evaluations, and investigation of the permeation mechanism. **Int J Pharm**, v. 535, n. 1-2, p. 120-131, Jan 15 2018. ISSN 1873-3476 (Electronic) 0378-5173 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29104058> >.
- 31 WANG, J. et al. Investigation of muscone as transdermal penetration enhancer: Enhancing activity and molecular mechanisms. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 64, p. 102495, 2021. ISSN 17732247.
- 32 GEORGAKOPOULOU, E. A. et al. The bright and dark side of skin senescence. Could skin rejuvenation anti-senescence interventions become a "bright" new strategy for the prevention of age-related skin pathologies? **Mech Ageing Dev**,

- v. 193, p. 111409, Jan 2021. ISSN 1872-6216 (Electronic) 0047-6374 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33249190> >.
- 33 LONGUI, C. A. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. **J Pediatr (Rio J)**, v. 83, n. 5 Suppl, p. S163-77, Nov 2007. ISSN 0021-7557 (Print) 0021-7557 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000630> >.
- 34 AMEEN, D.; MICHNIAK-KOHN, B. Transdermal delivery of dimethyl fumarate for Alzheimer's disease: Effect of penetration enhancers. **Int J Pharm**, v. 529, n. 1-2, p. 465-473, Aug 30 2017. ISSN 1873-3476 (Electronic)0378-5173 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28709939> >.
- 35 HAQ, A.; MICHNIAK-KOHN, B. Effects of solvents and penetration enhancers on transdermal delivery of thymoquinone: permeability and skin deposition study. **Drug Deliv**, v. 25, n. 1, p. 1943-1949, Nov 2018. ISSN 1521-0464 (Electronic) 1071-7544 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30463442> >.
- 36 MARTIN, C. J. et al. Development and Evaluation of Topical Gabapentin Formulations. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 3, Aug 30 2017. ISSN 1999-4923 (Print) 1999-4923 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28867811> >.
- 37 PRAÇA, F. S. G. Liberação e permeação in vitro de produtos transdérmicos: um estudo metodológico de aparatos e de condições experimentais. **Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo**, 2010.
- 38 SINGHA, L. R.; DAS, M. K. Effect of Mesua ferrea Linn. seed kernel oil on percutaneous absorption of Diltiazem hydrochloride through pig ear epidermis: A mechanistic study. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 64, p. 102628, 2021. ISSN 17732247.
- 39 POKORNA, A. et al. Investigation of Permeation of Theophylline through Skin Using Selected Piperazine-2,5-Diones. **Molecules**, v. 24, n. 3, Feb 4 2019. ISSN 1420-3049 (Electronic) 1420-3049 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30720734> >.
- 40 OTTERBACH, A.; LAMPRECHT, A. Enhanced Skin Permeation of Estradiol by Dimethyl Sulfoxide Containing Transdermal Patches. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 3, Mar 1 2021. ISSN 1999-4923 (Print) 1999-4923 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33804395> >.

- 41 FRITZ P. SCHMOOK, J. G. M., ANDREAS BILLICH. Comparison of human skin or epidermis models with human and animal skin in in-vitro percutaneous absorption. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 215, p. 51-56, 2001.
- 42 SAKDISET, P. et al. High-Throughput Screening of Potential Skin Penetration-Enhancers Using Stratum Corneum Lipid Liposomes: Preliminary Evaluation for Different Concentrations of Ethanol. **J Pharm (Cairo)**, v. 2017, p. 7409420, 2017. ISSN 2090-9918 (Print) 2090-9918 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28321359> >.
- 43 SAADATZADEH, A.; SALIMI, A.; ZAROONI, M. Influence of Permeation Enhancers on the in Vitro Skin Permeation of Ketorolac Tromethamine through Excised Rat Skin: A Mechanistic Study. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 11, n. 7, p. 242, 2018. ISSN 2455-3891 0974-2441.
- 44 SRILATHA, M.; VENKATESHWAR RAO, J.; KOTTAIMUTHU, A. Formulation of flurbiprofen transdermal patche: In vitro and Ex vivo report. **International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 4, p. 2661-2669, 2019. ISSN 0975-7538.
- 45 VAMSI KRISHNA, M. et al. Development of a RP-HPLC method for evaluation of in vitro permeability of voriconazole in the presence of enhancers through rat skin. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 21, n. 1, p. 1-10, 2017. ISSN 13196103.
- 46 OMAR, M. M.; HASAN, O. A.; EL SISI, A. M. Preparation and optimization of lidocaine transferosomal gel containing permeation enhancers: a promising approach for enhancement of skin permeation. **Int J Nanomedicine**, v. 14, p. 1551-1562, 2019. ISSN 1178-2013 (Electronic) 1176-9114 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30880964> >.
- 47 SHU, J.; ZHAO, J.; GUO, F. Systematically optimized topical delivery system for Loperamide hydrochloride: Formulation design, in vitro and in vivo biopharmaceutical evaluation. **Asian J Pharm Sci**, v. 13, n. 3, p. 255-264, May 2018. ISSN 2221-285X (Electronic) 1818-0876 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32104399> >.
- 48 KIM, K. T. et al. Effect of Enhancers on in vitro and in vivo Skin Permeation and Deposition of S-Methyl-L-Methionine. **Biomol Ther (Seoul)**, v. 25, n. 4, p. 434-440, Jul 1 2017. ISSN 1976-9148 (Print) 1976-9148 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28274096> >.
- 49 ABDEL-HAFEZ, S. M.; HATHOUT, R. M.; SAMMOUR, O. A. Curcumin-loaded ultradeformable nanovesicles as a potential delivery system for breast cancer

- therapy. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 167, p. 63-72, Jul 1 2018. ISSN 1873-4367 (Electronic) 0927-7765 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29626721> >.
- 50 FURUISHI, T. et al. Formulation design and evaluation of a transdermal drug delivery system containing a novel eptazocine salt with the Eudragit® E adhesive. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, p. 101289, 2019. ISSN 17732247.
- 51 GAO, J. et al. New zwitterionic HP- $\beta$ -CD-PEI-MPC polymer used as a transdermal penetration enhancer. **Reactive and Functional Polymers**, v. 154, p. 104677, 2020. ISSN 13815148.
- 52 MARQUET, F. et al. Capacity of an in vitro rat skin model to predict human dermal absorption: Influences of aging and anatomical site. **Toxicol In Vitro**, v. 61, p. 104623, Dec 2019. ISSN 1879-3177 (Electronic) 0887-2333 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31401245> >.
- 53 ALOMRANI, A. H. et al. Effect of neat and binary vehicle systems on the solubility and cutaneous delivery of piperine. **Saudi Pharm J**, v. 26, n. 2, p. 162-168, Feb 2018. ISSN 1319-0164 (Print) 1319-0164 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30166912> >.
- 54 ISHII, S. et al. Correlation study in skin and eye irritation between rabbits and humans based on published literatures. **Food Chem Toxicol**, v. 55, p. 596-601, May 2013. ISSN 1873-6351 (Electronic) 0278-6915 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23416141> >.
- 55 SILVA, L. R. D. F., MÁRCIA. . ESTUDO DO COEFICIENTE DE PARTIÇÃO OCTANOL-ÁGUA DE BIFENILAS POLICLORADAS (PCBs) UTILIZAND O PARÂMETROS TOPOLÓGICOS. **Química Nova**, v. 26, p. 312-318, 2003.
- 56 Miranda-Vilela, Dra Ana Luisa. “Sistema Tegumentar.” [afh.bio.br/sistemas/tegumentar/1](http://afh.bio.br/sistemas/tegumentar/1). Acesso em 1 de agosto de 2022. Disponível em: < <https://afh.bio.br/sistemas/tegumentar/1> >.

## ANEXO A – LISTA DE MOLÉCULAS BIOATIVAS E SUAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Anexo 1 – Moléculas bioativas e suas propriedades.

Nome	Classe	MW/g/mol	Log P	pKa
Fumarato de dimetilo	Antioxidante, Neuroprotetor, Neuromodulador	144,12	0,7	-
Cloridrato de Loperamida:	Antidiarréicos	477	5	9,41
Vitamina B21	Vitaminas	1356,4	-	1.84
OLANZAPINA	Antipsicótico atípico.	312,4	2,9	10,57
5-Fluorouracil	Antimetabólitos, antineoplásicos	130,08	-0,9	8.02
Osthole	bloqueadores dos canais de cálcio	244,34	3,85	-
Paeonol	AINE	166,17	2	10,5

Geniposide	Glicosídeo	388,37	-1,01	-
Puerarin	Antioxidantes	432,38	-0,35	6,03
Ácido ferúlico	Antioxidantes	194,18	1,26	4,58
Tetrametipirazina	Composto natural	136,2	2,34	-
Voriconazol	antifúngico	349,31	1,5	1,79
Clorexidina	Antimicrobiano	505,4	0,08	10,8
Hidrocortisona	Corticóide	362,5	1,6	12,59
Curcumina	AINE/ Agente antineoplásico	368,38	3,29	8,3
Sesamol 98%	antioxidantes	138,12	1,29	9,79
Dencichine	Agonista do receptor ionotrópico de glutamato	176,13	-4,1	2,16
Flubiprofeno	AINE	244,26	4,16	4,03
Bromidrato de Eptazocina	Agonista do receptor opióide seletivo	285,431	4,64	8,8
Cloridrato de Diltiazem	bloqueador de canal de cálcio	451	3,09	8,18
Indometacina	AINE	357.788	4,27	4,5
Cloridrato de Tizanidina	Relaxante muscular esquelético de ação central, agonista $\alpha$ 2-adrenérgico,	290,17	-	7,47
Teofilina	broncodilatador	180,16	0	8,81
Cafeína	Alcaloide	194,19	-0,1	14
Estradiol	Hormônios Esteroides Gonadais	288,4	2,5	10,54
Lidocaína	anestésicos locais	234,34	2,3	7,95

Resveratrol	polifenóis/ antioxidantes	228,24	3,1	8,99
Gabapentina	análogo do GABBA	171,24	-1,1	3,7
Vitamina U (e S-Metil-L- Metionina)	Enzima	164,25	-3	-
Timoquinona	Fitoquímico	164,2	2	-
Ibuprofeno	AINE	206,28	3,5	5,3
Piperina	Inibidores da Enzima do Citocromo P-460	285,34	3,5	-0,13