

Óleos vegetais como promotores de permeação cutânea em formulações tópicas e transdérmicas de anti-inflamatórios: uma revisão integrativa

Vegetable oils as skin penetration enhancer in topical and transdermal anti-inflammatory formulations: an integrative review

Aceites vegetales como promotores de la permeación cutánea en formulaciones anti-inflamatorias tópicas y transdérmicas: una revisión integrativa

Recebido: 06/09/2021 | Revisado: 14/09/2021 | Aceito: 28/09/2021 | Publicado: 30/09/2021

Jordanna di Paula dos Santos Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9320-5907>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: jordanna_dipaula@hotmail.com

Rafael Sousa Feitosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1347-1402>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: rafa-feitosa17@hotmail.com

Beatriz Santiago de Matos Monteiro Lira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-8525>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: beatrizsantiago3@hotmail.com

Maria das Graças Freire de Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6161-7085>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: mgfmedeiros@ufpi.edu.br

André Luis Menezes Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4438-6203>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: aluismenezes@ufpi.edu.br

Resumo

Esta revisão integrativa da literatura objetiva identificar quais óleos vegetais são utilizados como promotores de permeação cutânea em formulações tópicas e transdérmicas de anti-inflamatórios. Foram utilizadas as bases de dados Medline, Science Direct e BVS, constituindo dezenove estudos. Os óleos vegetais citados nos estudos foram do tipo óleos fixos (OF) e essenciais (OE) dentre eles o ácido oleico, óleo de palmiste, óleo de palma, óleo de eucalipto, óleo de cravo, óleo de chuanxiong, óleo D-limoneno, óleo de oliva, óleo de soja, óleo de canela, óleo de pinho, óleo de rícino, óleo de angélica, óleo de camélia, óleo de cyperu, óleo essencial de *Zanthoxylum bungeanum*, óleo essencial de manjeriço, óleo essencial de alecrim. Com os resultados obtidos, evidenciou-se uma faixa de concentração entre 0,1% a 10% para os testes de permeação cutânea de promotores químicos e ainda uma gama de fatores que interferiram no percentual de permeação. OE podem modificar as propriedades do solvente e conseqüentemente sua ação no estrato córneo, alterando significativamente a partição e difusão de molécula do tecido cutâneo. Formulações convencionais em gel e formulações transdérmicas de microemulsão e nanoemulsão foram as que apresentaram alta taxa de permeação cutânea atingindo até 99,85% em relação a alguns produtos já presentes no mercado, como géis de diclofenaco, nimesulida e piroxicam. Nessa perspectiva a partir das pesquisas e informações sobre os constituintes e comportamento que os óleos vegetais possuem, os dados dos artigos fornecem informações importantes que mostram o impacto promissor na permeabilidade dos ativos e conseqüente aumento do efeito terapêutico.

Palavras-chave: Formulações tópicas; Anti-inflamatórios; Pele; Óleos vegetais; Permeação cutânea.

Abstract

This integrative literature review aims to identify which vegetable oils are used as skin permeation promoters in topical and transdermal anti-inflammatory formulations. Medline, Science Direct and BVS databases were used, constituting nineteen studies. The vegetable oils mentioned in the studies were fixed (OF) and essential (EO) oils, including oleic acid, palm kernel oil, palm oil, eucalyptus oil, clove oil, chuanxiong oil, D-limonene oil, olive oil, soybean oil, cinnamon oil, pine oil, castor oil, angelica oil, camellia oil, cyperu oil, *Zanthoxylum bungeanum* essential oil, basil essential oil, rosemary essential oil. With the results obtained, a concentration range between 0.1% and 10% was evidenced for the skin permeation tests of chemical promoters and also a range of factors that interfered in the percentage of permeation. OE can modify the solvent properties and, consequently, its action on the stratum corneum,

significantly altering the partition and diffusion of molecules in the skin tissue. Conventional gel formulations and transdermal microemulsion and nanoemulsion formulations showed a high skin permeation rate reaching up to 99.85% compared to some products already on the market, such as diclofenac, nimesulide and piroxicam gels. From this perspective, based on research and information about the constituents and behavior that vegetable oils have, the data from the articles provide important information that show the promising impact on the permeability of the actives and the consequent increase in the therapeutic effect.

Keywords: Topical formulations; Anti-inflammatories; Skin; Vegetable oils; Skin permeation.

Resumen

Esta revisión integradora de la literatura tiene como objetivo identificar qué aceites vegetales se utilizan como promotores de la permeación cutánea en formulaciones anti-inflamatorias tópicas y transdérmicas. Se utilizaron las bases de datos de Medline, Science Direct y BVS, que constituyen diecinueve estudios. Los aceites vegetales mencionados en los estudios fueron aceites fijos (OF) y esenciales (EO), incluyendo ácido oleico, aceite de palmiste, aceite de palma, aceite de eucalipto, aceite de clavo, aceite de chuanxiong, aceite de D-limoneno, aceite de oliva, aceite de soja, aceite de canela, aceite de pino, aceite de ricino, aceite de angélica, aceite de camelia, aceite de ciperú, aceite esencial de *Zanthoxylum bungeanum*, aceite esencial de albahaca, aceite esencial de romero. Con los resultados obtenidos, se evidenció un rango de concentración entre 0.1% y 10% para las pruebas de permeación cutánea de promotores químicos y también un rango de factores que interfirieron en el porcentaje de permeación. La OE puede modificar las propiedades del disolvente y, en consecuencia, su acción sobre el estrato córneo, alterando significativamente la partición y difusión de moléculas en el tejido cutáneo. Las formulaciones de gel convencionales y las formulaciones de microemulsión y nanoemulsión transdérmica mostraron una alta tasa de permeación cutánea que alcanzó hasta el 99,85% en comparación con algunos productos que ya están en el mercado, como los geles de diclofenaco, nimesulida y piroxicam. Desde esta perspectiva, a partir de la investigación y la información sobre los constituyentes y el comportamiento que tienen los aceites vegetales, los datos de los artículos aportan información importante que muestra el impacto prometedor en la permeabilidad de los activos y el consecuente aumento del efecto terapéutico.

Palabras clave: Formulaciones tópicas; Anti-inflamatorios; Piel; Aceites vegetales; Permeabilidad de la piel.

1. Introdução

De acordo com a *International Association for the Study of Pain (IASP)*, dor é uma sensação ou experiência emocional desagradável, associada com dano tecidual real ou potencial, podendo ser aguda (duração inferior a 12 semanas) ou crônica (duração superior a 12 semanas), e apresenta mecanismos fisiopatológicos diversos. Suas consequências são multidimensionais, alterando variáveis fisiológicas, psicológicas, funcionais e sociais do indivíduo (Felix, Almeida, Cremaschi, Coelho, & Santos, 2017).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre os fármacos mais amplamente usados no mundo (Batlouni, 2010). Eles possuem propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antitérmicas, tais fármacos representam um grupo de compostos quimicamente heterogêneos, que frequentemente não têm relação química entre si, mas compartilham certas ações terapêuticas e determinados efeitos adversos que estão relacionados principalmente com o uso indiscriminado ou períodos prolongados. Todos esses fármacos são inibidores da enzima ciclooxigenase (COX) e podem produzir reações adversas como gastrite, úlceras gástricas, perfuração gastrointestinal, disfunção plaquetária, hemorragia e comprometimento renal (Batlouni, 2010; Laine *et al.* 2012; Ridderikhof *et al.* 2013).

A inflamação é uma resposta generalizada, não específica, mas benéfica aos danos teciduais. Compreende uma lista complexa de respostas adaptativas locais e sistêmicas. A resposta local resulta em recrutamento de células fagocitárias e na remoção de material endógeno e exógeno. A resposta sistêmica pode alterar o metabolismo para permitir que esses processos ocorram de forma mais eficiente (Denko, 1992; Henson & Murphy, 1989).

Os AINEs têm sido usados topicamente por décadas para aliviar a dor em tecidos musculoesqueléticos (Heyneman, 2000). Esta via de administração possivelmente reduz as reações adversas por maximizar o efeito local e minimizar a toxicidade sistêmica, o principal problema tem sido a questão da penetração no tecido-alvo e, portanto, a eficácia clínica (Pereira, Ribeiro, & Ciconelli, 2006).

A função barreira da pele está relacionada diretamente à sua estrutura e composição, em particular a composição e arranjo das moléculas de lipídeos da sua camada mais extensa, o estrato córneo. Desta forma o conhecimento da estrutura e das propriedades do estrato córneo a nível molecular é de fundamental importância para o estudo de penetração de fármaco através do tecido e para o desenvolvimento racional de novos sistemas de liberação tópica (Kessner, Ruettinger, Kiselev, Wartewig, & Neubert, 2008; Madison, 2003).

Os apêndices da pele apenas constituem 0,1% da superfície desta, pelo que se estima ser a via trans-epidérmica a principal via de permeação de fármacos (Marjukka Suhonen, Bouwstra, & Urtti, 1999). Assim, a absorção percutânea via trans-epidérmica envolve a difusão através do estrato córneo, das células viáveis da epiderme e, finalmente, das camadas superiores da derme até à microcirculação. O passo determinante da absorção cutânea é a permeação através do estrato córneo.

O aumento na penetração de fármaco pode ser alcançado variando a composição do veículo farmacêutico ou alterando a permeabilidade da pele. Assim, várias estratégias podem ser utilizadas, como modificações químicas na estrutura do fármaco, modificações na forma farmacêutica, técnicas físicas como a iontoforese e o ultrassom e o uso de promotores de absorção (Carollo, 2007)

Os lipídios intracelulares apresentam um importante papel na manutenção da função de barreira do estrato córneo (EC), formando uma camada hidrofóbica entre as células, a qual inibe a difusão de água e substâncias hidrofílicas através do EC. As estruturas dos componentes lipídicos revelam que os ácidos graxos são partes dominantes dos lipídeos do EC, logo possuem um papel importante na qualidade geral da barreira da pele. A quantidade de ácidos graxos nos lipídeos da pele pode fazer com que haja uma perturbação na função da barreira da pele, resultando desta forma num possível aumento da permeabilidade para muitas substâncias (Pierre, 2004).

O promotor de penetração ideal é aquele que é inerte farmacologicamente, não tóxico, não irritante, de ação imediata, de ação reversível, não alérgico, compatível quimicamente e fisicamente com o fármaco e excipientes empregados na formulação, aceitável cosmeticamente, inodoro, insípido e incolor, apresentar boas propriedades solventes e deve ser de fácil acesso (Martins & Veiga, 2002).

Dentre as várias substâncias químicas que vem sendo utilizadas como promotores de permeação, os óleos vegetais têm sido usualmente utilizados em emulsões cosméticas devido as suas propriedades de baixo peso molecular são menos oclusivos que os óleos minerais. Os óleos vegetais tornam-se bons candidatos a promotores de permeações e serem utilizados em preparações cosméticas, que além de favorecer a penetração cutânea e compatibilidade com a pele são fontes de ácidos graxos essenciais e vitaminas (Corte, 2006; Storpirtis, 2009).

Diante do exposto, este trabalho se propõe investigar através de uma busca nas bases de dados, as evidências de quais tipos de óleos vegetais são utilizados como promotores de permeação cutânea em formulações anti-inflamatórias e transdérmicas de uso tópico.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão integrativa. A revisão integrativa para Benefield (2003) é constituída da análise de pesquisas relevantes que possam dar suporte para a tomada de decisão assim possibilitando a melhoria da prática clínica. Os autores Polit e Beck (2006) afirmam que a revisão integrativa possibilita realizar a síntese das evidências publicadas na literatura, buscando apontar lacunas do conhecimento que possibilitem a realização de novos estudos.

A busca de dados foi realizada nos meses de julho a outubro de 2020. Para tal, a busca por estudos primários foi realizada nas bases de dados MEDLINE/PubMed®, BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e Science Direct (Elsevier) via portal CAPES, além da busca manual das referências citadas nos estudos primários selecionados.

A questão norteadora da pesquisa conforme mostra os Quadros 1 e 2 foi: “Quais os óleos vegetais são utilizados como promotores de permeação cutânea em formulações tópicas e transdérmicas de anti-inflamatórios? A questão foi estruturada na estratégia PICo (P- população/problema; I- intervenção/área de interesse; Co- contexto).

Quadro 1. Com estrutura da pergunta de pesquisa. PI, 2020.

Acrônimo	
P(população/problema)	Formulações tópicas e transdérmicas anti-inflamatórias
I (área de interesse)	Óleos vegetais e promotores permeação cutânea
Co (contexto)	Dor.

Fonte: Elaborada pelos autores. Teresina (2020).

O Quadro 3 mostra como foi realizado o cruzamento na base de dados, onde foram utilizados os seguintes descritores controlados, palavras-chave, sinônimo e operadores booleanos (OR e AND): *oil, plantoil, anti-inflammatory, permeability, skinabsorption, pharmacokinetics, pain, chemistrypharmaceutical, cutaneousdrugadministration, skindrugadministration, transcutaneousadministration, transdermaldrug delivery, cutaneousdrugadministration, dermaldrugadministration, dermalpercutaneousadministration*

Quadro 2. Pergunta de pesquisa segundo a estratégia População/Problema, Interesse e Contexto – PICo, Teresina, PI 2020.

Descrição	PICo	Componentes	Descritores	Tipo
População/ Problema	P	Formulações tópicas e transdérmicas anti-inflamatórias	Transcutaneous Administration anti-inflammatory transdermal drug delivery Cutaneous Drug Administration Dermal Drug Administration Dermal Percutaneous Administration Skin Drug Administration skin absorption	DecsMesh
Interesse	I	Óleos vegetais e promotores permeação cutânea	Permeation enhancers oil Plant Oils permeability pharmacokinetics	DecsMesh
Contexto	Co	Dor	Pain	Decs

Fonte: Elaborada pelos autores. Teresina (2020).

Os critérios de inclusão da pesquisa foram artigos disponível em texto completo e gratuito, com fármaco anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), em formulação tópica e transdérmicas. Foram selecionados os artigos escritos em inglês, português e espanhol, sem recorte temporal até a conclusão da busca em outubro de 2020. Foram excluídos os artigos de revisões, artigos repetidos, e artigos sem relação com a temática proposta na leitura.

Após utilização dos critérios de inclusão e exclusão a compilação das informações foram feitas de forma a catalogar os possíveis óleos vegetais que são utilizados como promotor de permeação cutânea em formulações tópicas/transdérmicas de anti-inflamatórios.

Quadro 3. Estratégias de buscas segundo as bases de dados bibliográficas, Brasil, 2020.

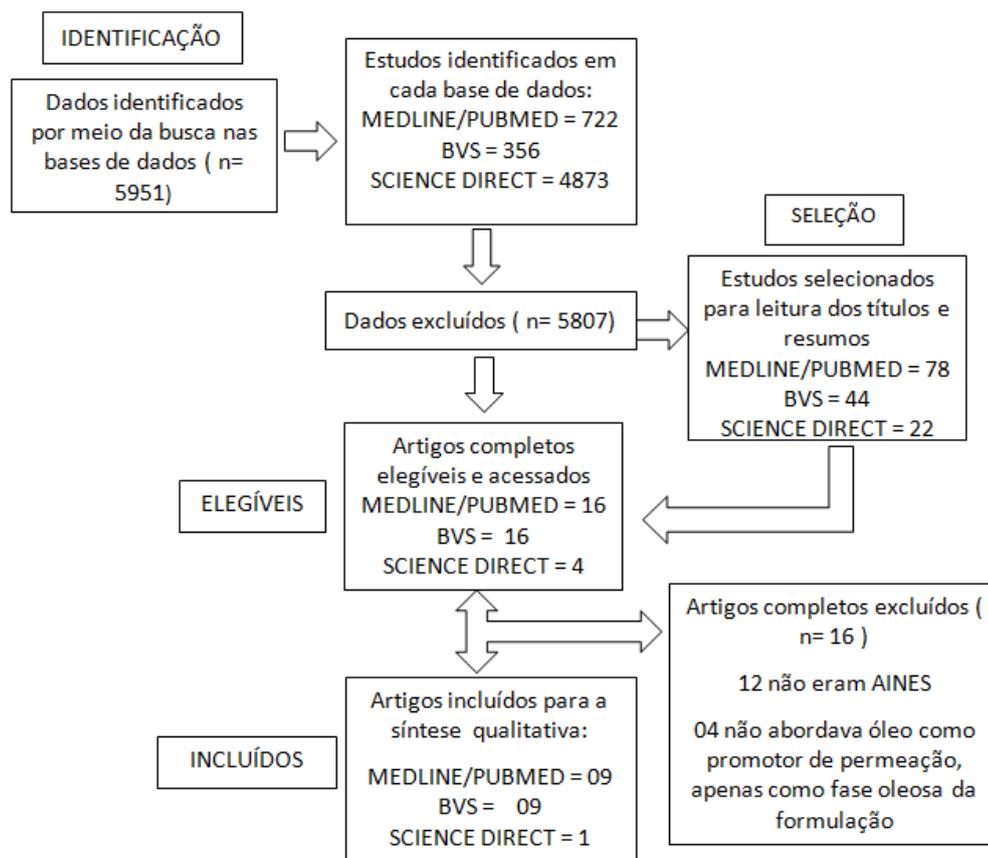
Medline/ Pubmed	((transcutaneousAdministration) AND (oil) AND (anti-inflammatory)) AND (pain)
	((transdermaldrug delivery) AND (oil) AND (anti-inflammatory))
	(((((cutaneousdrugadministration)) OR (dermaldrugadministration)) OR (Drugadministration)) OR (dermalpercutaneousadministration)) OR (skindrugadministration)) OR (transcutaneousadministration)) AND ((plantsoil)) AND (anti-inflammatory)
	(((((CutaneousDrugAdministrat) AND (skindrugadministration)) OR (transcutaneousadministration)) OR (plantoil)) undefined (pain))
	((oil) AND (permeationenhancer)) AND (transdermaldrug delivery)) AND (anti-inflammatory)
	((oil) OR (oils)) AND (anti-inflammatory)) AND (permeability)) AND (skinabsorption)
	((oil) AND (permeability)) AND (skinabsorption)) AND (anti-inflammatory)) AND (therapeutic use)
	((plantoil) AND (anti-inflammatory)) AND (permeability)) AND (skinabsorption)) AND (pharmacokinetics)
BVS	((plantsoil) AND (permeability)) AND (skinabsorption)) AND (anti-inflammatory)
	(transdermaldrug delivery) AND (oil) AND (anti-inflammatory)
	(plantsoil) AND (permeability) AND (skinabsorption)
	(plantsoil) AND (skinabsorption) AND (pain)
	(therapeutic use) AND (skinabsorption) AND (oil) AND (pain)
	(oil) AND (chemistrypharmaceutical) AND (skinabsorption) AND (anti-inflammatory)
	TranscutaneousAdministration AND oil AND anti-inflammatory AND pain
SkinDrugAdministration OR TranscutaneousAdministration AND plantoil AND anti-inflammatory	
Sciense direct	transdermaldrug delivery AND oil AND anti-inflammatory
	plantsoils AND permeability AND skinabsorption AND anti-inflammatory AND pain
	plantsoils AND anti-inflammatory AND pain AND administrationcutaneous
	TranscutaneousAdministration AND oil AND anti-inflammatory AND pain
	CutaneousDrugAdministrat AND SkinDrugAdministration OR TranscutaneousAdministration AND plantoil AND anti-inflammatory

Fonte: Elaborada pelos autores. Teresina (2020).

3. Resultados

Conforme mostra a Figura 1, dos 144 artigos foram selecionados para a leitura de títulos e resumos, 36 se mostraram elegíveis para fornecer informações acerca do uso de promotores de permeação cutânea. Abordar formulações tópicas/transdérmicas de anti-inflamatórios com a classe de AINEs era um critério de inclusão, portanto dos 36 elegíveis, apenas 19 fizeram estudos com essa classe de fármaco.

Figura 1 Fluxograma do processo da busca de seleções dos artigos por base de dados:



Fonte: Elaborada pelos autores. Teresina (2020).

O Quadro 4 apresenta a distribuição das publicações incluídas na revisão integrativa segundo base de dados, título, ano de publicação/ periódico, autor, agente de permeação e fármaco utilizado em cada estudo.

No cruzamento dos descritores nas bases de dados, após aplicar todos os critérios de inclusão e exclusão, foi possível encontrar conforme tabela 4 um total de 19 artigos, dos quais utilizaram como promotores de permeação cutânea 19 diferentes óleos vegetais.

Na compilação dos dados (quadro 4), os óleos vegetais citados foram do tipo óleos fixos (OF) e essenciais (OE) são eles: o ácido oleico, óleo de palmiste, óleo de palma, óleo de eucalipto, óleo de cravo, óleo D-limoneno, óleo de oliva, óleo de soja, óleo de canela, óleo de pinho, óleo de rícino, óleo essencial de angélica, óleo de camélia, óleo de cyperu, óleo essencial de cravo, óleo essencial de chuanxiong, óleo essencial de *Zanthoxylum bungeanum*, óleo essencial de manjeriço e óleo essencial de alecrim. Ademais, os fármacos anti-inflamatórios (AINEs) mais utilizados foram os fármacos classificados como os inibidores não seletivo da ciclooxigenase (COX) e as publicações analisadas mostram que 80% dos estudos foram publicados nos últimos 10 anos.

Quadro 4 - Distribuição das publicações incluídas na revisão integrativa segundo base de dados, título, ano de publicação/periódico, autor, agente de permeação e fármaco utilizado:

Base de dados	Autores	Título	Ano/ Periódico	Agente Permeação	Fármaco(s)
MEDLINE/ Pubmed	Fang, J. Y., Leu, Y. L., Hwang, T. L., & Cheng, H. C.	Essential Oils from Sweet Basil (<i>Ocimum basilicum</i>) as Novel Enhancers to Accelerate Transdermal Drug Delivery	2004/ Biol. Pharm. Bull.	Óleos essenciais de manjeriço	Indometacina
MEDLINE/ Pubmed	Chen, J. <i>et al</i>	Potential of Essential Oils as Penetration Enhancers for Transdermal Administration of Ibuprofento Treat Dysmenorrhoea	2005/ Molecules	Óleos essencial de: Cravo Angélica, Chuanxiong, Cyperusde Canela	Ibuprofeno
MEDLINE/ Pubmed	Zhang, L. C. <i>et al</i>	<i>In Vivo</i> and <i>in Vitro</i> Evaluation of Essential Oils from <i>Ligusticum chuanxiong</i> HORT on the Transdermal Delivery of Flurbiprofen in Rabbits	2006/ Biol. Pharm. Bull.	óleo essencial de <i>Ligusticumchuanxiong</i>	Flurbiprofeno
MEDLINE/ Pubmed	Amrish, C. & Kumar, S. P.	Transdermal delivery of ketorolac	2009/ YAKUGAKU ZASSHI	d-limoneno, Óleo de eucalipto	Cetorolaco
MEDLINE/ Pubmed	Soliman, S. M., Abdel Malak, N. S., El-Gazayerly, O. N., & Abdel Rehim, A. A.	Formulation of microemulsion gel systems for transdermal delivery of celecoxib: <i>In vitro</i> permeation, anti-inflammatory activity and skin irritation tests	2010/ Drug Discoveries & Therapeutics.	Ácido oleico Óleo de oliva	Colecoxib
BVS	<u>Abdulkarim</u> , M. F. <i>et al</i>	Topical piroxicam <i>in vitro</i> release and <i>in vivo</i> anti-inflammatory and analgesic effects from palm oil esters-based nanocream	2010/ International Journal of Nanomedicine	Óleo de Palma	Piroxicam
MEDLINE/ Pubmed	Sakeena, M. H. <i>et al</i>	Effect of limonene on permeation enhancement of ketoprofen in palm oil esters nanoemulsion	2011/ Journal of Oleo Science	d-limoneno, Óleo de palma	Cetoprofeno
BVS	<u>Abdullah</u> , G. Z. <i>et al</i>	<i>In vitro</i> permeation and <i>in vivo</i> anti-inflammatory and analgesic properties of nanoemulsions containing ibuprofen for topical delivery	2011/ International Journal of Nano medicine	Oleo de Palma	Ibuprofeno
BVS	Brunner M. <i>et al</i>	A new topical formulation enhances relative diclofenac bioavailability in healthy male subjects	2011/ British Journal of Clinical Pharmacology	Óleo de Eucalipto	Diclofenaco Sódico
BVS	González-Mira, E. <i>et al</i>	Potential Use of Nanostructured Lipid Carriers for Topical Delivery of Flurbiprofen	2011/ Journal of Pharmaceutical sciences,	Óleo de Rícino	Flurbiprofeno
MEDLINE/ Pubmed	Salim, N., <i>et al</i>	Modification of palm kernel oil esters nanoemulsions with hydrocolloid gum for enhanced topical delivery of ibuprofen	2012/ International Journal of Nanomedicine	Óleo de palmiste	Ibuprofeno
BVS	Nikumbh, K. V., Sevankar, S. G., & Patil, M. P.	Formulation development, <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> evaluation of microemulsion-based gel loaded with ketoprofen	2013/ Drug Delivery	Óleo de Cravo	Cetoprofeno
MEDLINE/ Pubmed	Lan, Y. <i>et al</i>	Cytotoxicity and enhancement activity of essential oil from <i>Zanthoxylum bungeanum</i> Maxim. as a natural transdermal penetration enhancer	2014/ Journal of Zhejiang University-SCIENCE B (Biomedicine & Biotechnology)	óleo essencial de <i>Zanthoxylum bungeanum</i> Maxim	Indometacina

BVS	Bhavna, D. G. & Harikumar, A. S.	Enhanced transdermal permeability of piroxicam through novel nanoemulgel formulation	2014/ International Journal of Pharmaceutical Investigation	Ácido Oleico	Piroxicam
BVS	Akbari, J. et al	Transdermal absorption enhancing effect of the essential oil of <i>Rosmarinus officinalis</i> on percutaneous absorption of Na diclofenac from topical gel	2015/ Pharmaceutical Biology	Óleo Essencial de Alecrim	Diclofenaco Sódico
BVS	Goindi, S., Narula, M., & Kalra, A	Microemulsion-Based Topical Hydrogels of Tenoxicam for Treatment of Arthritis	2016/ AAPS PharmSciTech	Óleo oleico	Tenoxicam
BVS	Moghddam, S. M., Ahad, A., Aqil, M., Imam, S. S., & Sultana, Y.	Optimization of nanostructured lipid carriers for topical delivery of nimesulide using Box–Behnken design approach	2016/ Artificial Cells, Nanomedicine, and Bio an International Journal	Ácido Oleico	Nimesulida
MEDLINE/ Pubmed	Naeem, M. <i>et al</i>	Quality by design approach: fabrication, characterization and evaluation of optimized transdermal therapeutic system for antirheumatic lornoxicam	2017/ Acta Polonia e Pharmaceutica ñ Drug Research,	Óleo de pinho	Lornoxicam
Science direct	Salim, N. <i>et al</i>	Formation of Nanoemulsion Containing Ibuprofen by PIC Method for Topical Delivery	2018/ Materials Today: Proceedings	Óleo de Palmiste	Ibuprofeno

Fonte: Elaborada pelos autores. Teresina (2020).

4. Discussão

O número de medicamentos que pode ser administrado por via cutânea é limitado devido à baixa permeabilidade cutânea e, a penetração através do estrato córneo, é uma etapa limitante, uma vez que o mesmo é uma barreira ao transporte de drogas e (Foldvari, 2000; Hadgraft, 2004). Deste modo desenvolver formulações em que o fármaco tenha ação nas camadas mais profundas da pele, requer alternativas que proporcionem essa característica.

Para Caraciolo (2016), o veículo pode influenciar na liberação da substância ativa, e isso pode exercer mais efeitos quando o veículo for para ser aplicados na pele, pois dessa forma pode interagir com estrato córneo de diversas maneiras, seja desestabilizando a função barreira; seja provocando mudança na solubilidade e até mesmo na difusão da substância ativa através estrato córneo.

Nos artigos pesquisados, os veículos utilizados para a entrega tópica foram desde um gel convencional feito com o polímero carbopol 940®, microemulsão, microemulgel ou nanoemulgel modificadas, formuladas com ativos como goma gelana, carragenina e goma xantana dentre outros, todos com objetivo de melhorar a administração e aumentar ainda mais a liberação do fármaco com o uso dos óleos vegetais como promotores cutâneo.

As nanoemulsões oferecem várias vantagens significativas, incluindo uma menor irritação cutânea, alta capacidade de permeação e de incorporação de fármaco (MASON et al., 2006). Estudos têm mostrado que as formulações de nanoemulsão possuem propriedades de entrega transdérmica e dérmica melhoradas (Salim *et al.*, 2018).

A necessidade de tornar as formulações mais eficazes tem impulsionado desenvolvimento de uma variedade de intensificadores de permeação química para ampliar as possibilidades de aplicação sistêmica e entrega transdérmica de fármacos. Os óleos vegetais têm se mostrado viáveis, como alternativa promissora devido as suas propriedades, entre elas, baixo peso molecular e viscosidade, são menos oclusivos que os óleos minerais (Corte, 2006). Em virtude destas propriedades,

os óleos vegetais tornam-se bons candidatos à utilização em preparações cosméticas e dermofarmacêutica, podendo agir como promotor de permeação (Storpiertis, 2009).

Considerando os dados dos resultados encontrados nas bases de dados indexadas, pode-se observar que o óleo oleico esteve presente em 26% dos artigos e periódicos encontrados, variando de uma concentração de 1% a 15%, e pode-se observar também que o ácido oleico (óleo oleico) foi usado nas formulações de géis, microemulsões e nanoemulgel como agente de permeação química. O ácido oleico, um ácido graxo insaturado, tem sido amplamente utilizado como um excipiente farmacêutico para preparação de microemulsões, sendo um triglicérido de cadeia longa, é frequentemente usado como uma fase oleosa e como um intensificador de permeação em formulações transdérmicas (Kogan & Garti, 2006). É considerado o éster de ácido graxo mais popular e biocompatível usado para formulação de microemulsões farmacêuticamente aceitáveis (Von Corswant & Söderman, 1998).

Verificou-se que na formulação de gel contendo flurbiprofeno o ácido oleico possui alta capacidade de aumento transdérmico para flurbiprofeno *em vitro e in vivo* e que o efeito de aumento da penetração na pele do óleo a 3% e do grupo de ácido oleico a 5% foram semelhantes.

Considerando os estudos de microemulsões contendo celecoxib, pode-se analisar que quando o teor de óleo oleico se aproximou de 13,07% verificou-se que a taxa de permeabilidade do mesmo foi de 50,02% sendo menor do que quando estava submetida a concentrações inferiores, podendo demonstrar desta forma que a solubilidade do fármaco no óleo pode alterar a liberação do fármaco, pois mesmo o celecoxib sendo mais solúvel no ácido oleico, pode-se verificar que houve uma diminuição da sua permeação. Isso pode ser atribuído à diminuição da atividade termodinâmica da droga em microemulsões preparadas com ácido oleico devido à sua alta afinidade pelo óleo, retardando, portanto, a liberação da droga do veículo (Lippacher, Müller, & Mäder, 2004), como também acontece no estudo da permeação de flurbiprofeno pelo óleo de *chuanxiong* que demonstrou o declínio da permeação, pois em concentrações mais altas ocorreu à diminuição gradual da atividade termodinâmica do medicamento em gel. Neste estudo, a solubilidade de flurbiprofeno em óleo de *chuanxiong* mostrou que o valor da solubilidade em óleo *chuanxiong* foi de 20,5mg/ml, significativamente maior do que na água, com a concentração de 3,81 mg/ml.

Em uma concentração constante de fármaco, a atividade termodinâmica da droga foi reduzida com o aumento de sua solubilidade em gel. Por esse motivo, a atividade do flurbiprofeno foi reduzida com o aumento da concentração de óleo formulado em gel, resultando em menor eficiência de partição do medicamento do gel para o estrato córneo.

O óleo de palma e o óleo de palmiste foram outros tipos de permeadores químicos, presente em aproximadamente 15% e 10% dos estudos, respectivamente. Tanto o óleo de palmiste, como o de palma vêm sendo bastante estudados como permeadores para emulsões, nanoemulsões e nanocream demonstrando efeitos satisfatórios em relação ao impacto na permeação da droga na pele.

O componente de óleo selecionado para a formulação de nanoemulsão no estudo “Study on response surface methodology (RSM) of lipase-catalyzed synthesis of palm-based wax ester” foi o éster de óleo de palmiste (PKOE) que apresenta propriedades interessantes para aplicações farmacêuticas (Gunawan, Basri, Rahman, Salleh, & Rahman, 2005). O óleo de palma consiste em triglicéridos, uma combinação de glicerol e diferentes ácidos graxos. O fruto da palmeira *Elaeis guineensis* é a fonte de dois tipos de óleo de composições diferentes. A polpa externa contém o óleo de palma e a noz da fruta contém grãos que também são fonte do óleo de palma, e o óleo de palmiste que é obtido pelo processo enzimático de transesterificação, rico em laurato de oleila e principalmente ésteres de cadeia relativamente mais curtos. Portanto, tais óleos são adequados para sua incorporação como fase oleosa na formulação de nanoemulsões para aplicações tópicas (Keng *et al.*, 2009).

A presença dos ésteres de cadeia curta do óleo de palmiste pode-se relacionar aos resultados encontrados, em que as nanoemulsões com ésteres de palmiste, na concentração de 5% para entrega tópica do ativo ibuprofeno, foi observado um aumento no processo de permeação do ativo, em até 4,40 vezes na pele, sendo considerado uma entrega satisfatório do ibuprofeno para medicações tópicas.

O óleo de palma foi utilizado principalmente nas faixas de concentrações de 1% a 10% em estudo de permeações. No caso da nanoemulsões de cetoprofeno contendo ésteres de palma observou-se que para melhorar a taxa de permeação cutânea de cetoprofeno das formulações, foram usados diferentes percentuais do óleo em concentrações de 1, 2 e 3% de palma (limoneno) que foram adicionados às nanoemulsões. A propriedade de fluxo da nanoemulsão não foi alterada com a adição de limoneno em até 3%.

Observa-se que o aumento da permeação do fármaco foi diretamente proporcional ao aumento das concentrações de limoneno. O perfil de permeação da pele da nanoemulsão de óleo de palma (limoneno) a 3% foi, comparativamente, semelhante aos perfis de permeação do produto comercializado no mercado, assim, não há diferença significativa na quantidade de permeação de cetoprofeno entre a formulação comercializada e a formulação com 3% óleo de palma.

Estudo realizado para liberação de gel de cetoprofeno em microemulsão contendo o óleo de cravo como promotor químico a 10% mostrou resultados de permeação da droga considerados aceitáveis e promissores abrangendo até 99,42 % quando exposta a uma duração de 8h, outro fato importante analisado no estudo foi que o ativo mostrou-se com uma boa solubilidade ao óleo de cravo, solubilidade aprimorada à molécula de fármaco, portanto, aumenta a liberação de cetoprofeno (Chen *et al.*, 2004; Sahle, Metz, Wohlrab, & Neubert, 2012).

Um dos parâmetros importantes para análise da permeação é viscosidade da formulação e esse parâmetro não foi avaliado em todos artigos encontrados. A viscosidade de uma formulação é um dos principais fatores que influenciam na penetração cutânea de fármacos (Lira, 2003; Wang, Hong, Chil, & Fang, 2001).

Outro parâmetro importante de avaliação, contemplado nos estudos, foi o teste de irritação da pele realizados nas amostras das formulações. Todos os resultados obtidos apresentados nos artigos mostraram que os OF e os OE apresentaram baixa irritação na pele. Os testes foram feitos *in vitro* e *in vivo*. Foram utilizando técnicas como o SKINTEX TM que consiste num sistema que imita fenômenos bioquímicos, onde um substrato de membrana que foi modificado pela reticulação covalente de uma mistura de queratina, colágeno e um composto indicador (corante) e uma solução reagente que consiste em uma matriz macromolecular de globulina / proteína altamente organizada ao ser aplicado um produto irritante a substância química no disco de membrana interrompe a estrutura ordenada da queratina e do colágeno e resulta na liberação do corante indicador ligado (Zafarizal Aldrin, Rosnah, & Salmiah, 2005).

A pesquisa de permeação cutânea encontrada nos artigos relata o uso de estudos realizados em modelo *in vivo*, *ex vivo* e na maioria *in vitro*. A técnica *in vitro* mais utilizada baseia-se em célula de difusão de dois compartimentos de membrana artificial, ou célula de Franz, e para o uso dessa técnica foram usadas pele de coelho, camundongos, ratos, pele humana (abdmonial). Segundo Caraciolo (2016) a membrana age apenas como uma simples barreira utilizada para separar o meio doador do recepto desta forma é uma ferramenta utilizada apenas no controle de qualidade de formas farmacêuticas de aplicação local. Outra célula de difusão citada foi em um dos artigos foi Keshary-Chien.

A escolha do tipo de pele para ensaios de permeação cutânea é de extrema importância, as diferenças estruturais no arranjo e na densidade dos folículos pilosos podem alterar de forma significativa os resultados dos testes de permeabilidade (Lira, 2003).

A pele de camundongos foi a mais utilizada nos testes de permeação, embora segundo Bond e Barry (1988) não seja a mais indicada devido ao excesso de hidratação, que causa alteração do estrato córneo e dessa forma pode fornecer dados irreais aos experimentos.

Os resultados de todos os artigos analisados mostraram que o uso de óleos vegetais, tanto os óleos fixos quanto os essenciais possuem uma taxa de permeação importante quando comparada a formulação controle e/ou de referência.

O mecanismo de ação para a justificativa do aumento de permeação dos óleos utilizados tanto os fixos como os essenciais é a natureza de sua composição, em que seus componentes químicos podem aumentar a penetração do fármaco afetando os lipídios intercelulares do estrato córneo por meio de extração ou fluidização alterando as confirmações dentro do componente da proteína queratinizada (Yamane, Williams, & Barry, 1995).

Óleos essenciais (OE) são extraídos de plantas através da técnica de arraste a vapor, na grande maioria das vezes, e também pela prensagem do pericarpo de frutos cítricos. São compostos principalmente de mono e sesquiterpenos e de fenilpropanoides, metabólitos que conferem suas características organolépticas (Silva-Santos, Antunes, Bizzo, & d'Avila, 2006).

Os óleos essenciais provavelmente modificam a natureza do solvente do estrato córneo, melhorando a partição do medicamento no tecido. Os terpenos são bons solventes e desta forma permeiam bem a pele. Os terpenos também podem modificar a dispersividade do fármaco através da membrana e provocar uma redução do tempo de latência para a permeação, indicando aumento na difusividade do fármaco através da membrana após o tratamento com o terpeno (Cornwell, Barry, Bouwstra, & Gooris, 1996).

Óleos essenciais como óleo de eucalipto são relatados como potenciadores de penetração, em estudo realizado com este óleo obteve-se como resultado um aumento considerado expressivo da permeabilidade do fármaco cetorolaco de trometamol quando usado óleo na faixa de concentração entre 7,5% a 10% obtiveram boas taxas de permeabilidade na pele.

Manjerição doce (*Ocimum basilicum*, OB) é rico em óleos essenciais que foram objeto de numerosos estudos químicos, tem sido cultivada pela população local como planta medicinal, erva culinária e agente antimicrobiano (Grayer, Kite, Goldstone, Bryan, Paton, & Putievsky, 1996). Estudo feito com óleo essencial de manjerição mostrou-se eficaz para a permeação da indometacina transdérmica em concentração de 1% a 5%, tendo respostas mais significativas com aumento da permeabilidade de 3% a 5% respectivamente.

O Chuanxiong é rico em óleos essenciais, considerados como o componente com importante atividade biológica do chuanxiong. O extrato de chuanxiong é usado na balneoterapia há muito tempo no Japão e pode facilitar a penetração de alguns medicamentos na pele humana (Namba, Sekiya, Kadota, Hattori, Katayama, & Koizumi, 1992).

Os óleos essenciais de Chuanxiong em concentração de 3% a 5% exerceu aumento significativo na permeação de flurbiprofeno através de pele de coelhos nos testes, curiosamente em concentrações mais altas (10, 15%), o óleo de chuanxiong diminuiu ligeiramente o fluxo de flurbiprofeno através da pele de coelho excisada em comparação.

O óleo essencial de alecrim, um dos OE estudado nos artigos tem uma característica importante que é a redução significativa sobre as pressões sanguíneas sistólica e diastólica (Fernandez, Palomino, & Frutos, 2014). Sendo esses, um dos possíveis mecanismo de ação que o óleo que pode exercer ao ser usado em formulas tópicas, que é causar o aumento da absorção percutânea devido ao efeito vasodilatador.

Todos os anti-inflamatórios usados nas formulações dos artigos, foram AINEs, e uma característica dos terpenos hidrofílicos (álcool, cetona e óxido terpenos) é que eles são bons candidatos para aumentar a permeação de anti-inflamatórios não esteroides. Em um estudo com molécula lipofílica, a absorção do fármaco foi acentuada pela adição de monoterpênicos cíclicos hidrofóbicos, enquanto os hidrofílicos mostraram efeitos menores (Okabe, Takayama, Ogura, & Nagai, 1989).

Ressalta-se que para a referida pesquisa, algumas limitações merecem ser citadas, como por exemplo o acesso a muitos artigos que possam abordar de forma clara o assunto, mas que não estão disponíveis de forma gratuita e acessível para pesquisa. No entanto, os resultados identificados, permitem mostrar que uma grande variedade de óleos vegetais pode ser usada como promotor de permeação cutânea e dessa forma as lacunas do conhecimento sobre o assunto precisam ser melhor

pesquisada no intuito de contribuir com o desenvolvimento de novos produtos visando o melhoramento para a terapêutica dos pacientes.

5. Conclusão

A partir dos resultados encontrados e discutidos, conclui-se que existe uma grande quantidade de óleos vegetais e essenciais tais como o ácido oleico, óleo de palmiste, óleo de chuanxiong, óleo D limoneno, óleo de rícino, óleo essencial de *Zanthoxylum bungeanum*, óleo essencial de alecrim que tem demonstrado bastante eficácia quando incorporados em formulações tópicas/transdérmicas como agentes de permeação química, quem facilitam e ampliam a penetração de fármacos anti-inflamatórios na pele.

Tais resultados demonstraram de forma positiva os impactos nas taxas de penetração desses fármacos na pele melhorando também o espectro de ação dos efeito anti-inflamatórios quando os óleos vegetais são incorporados nas formulações estudadas, aumentando de forma significativa as perspectivas para novos estudos. Assim, os resultados dessa pesquisa vão subsidiar novas investigações que envolvam o desenvolvimento de fármacos para uso tópico e transdérmico de anti-inflamatórios, em especial para aumentar a liberação e permeação em veículos convencionais e nanoestruturados.

Referências

- Abdullah, G. Z., Abdulkarim, M. F., Salman, I. M., Ameer, O. Z., Yam, M. F., Mutee, A. F., Chitneni, M., Mahdi, E. S., Basri, M., Sattar, M. A., & Noor, A. M. (2011). In vitro permeation and in vivo anti-inflammatory and analgesic properties of nanoscaled emulsions containing ibuprofen for topical delivery. *Int J Nanomedicine*, 6, 387-396. Doi: 10.2147/IJN.S14667
- Abdulkarim, M. F.; Abdullah, G. Z., Chitneni, M., Salman, I. M., Ameer, O. Z., Yam, M. F., Mahdi, E. S., Sattar, M. A., Basri, M., & Noor, A. M. (2010). Topical piroxicam in vitro release and in vivo anti-inflammatory and analgesic effects from palmoilesters-based nanocream. *Int J Nanomedicine*, 5, 915 – 924. Doi: 10.2147/IJN.S13305
- Akbari, J., Saeedi, M., Farzin, D., Morteza-Semnani, K., & Esmaili, Z. (2015). Transdermal absorption enhancing effect of the essential oil of *Rosmarinus officinalis* on percutaneous absorption of Na diclofenac from topical gel. *Pharm Biol*. 53,10, 1442-7. doi: 10.3109/13880209.2014.984855.
- Amrishi, C. & Kumar, S. P. (2009). Transdermal delivery of ketorolac. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* vol. 129,3; 373-9. Doi: <https://doi.org/10.1248/yakushi.129.373>.
- Anvisa- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2004). Séries Temáticas: Cosméticos_ Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos, v. I.
- Baby, A.R.; Maciel, C.P.M.; Kaneko, T.M.; & Velasco, M.V.R. (2006). UV spectrophotometric determination of bioflavonoids from a semisolid pharmaceutical dosage form containing *Trichilia catigua* Adr. Juss (and) *Ptychopetalum olacoides* Benth standardized extract: analytical method validation and statistical procedures. *J. AOAC Int.*, Gaithersburg, v.89, n.6, p.1532-1537. PMID: 17225598.
- Baby, A.R.; Migliato, K.F.; Maciel, C.P.M.; Zague, V.; Pinto, C.A.S.O.; Salgado, H.R.N.; Kaneko, T.M.; & Velasco, M.V.R. (2007). Accelerated chemical stability data of O/W fluid emulsions containing the extract of *Trichilia catigua* Adr. Juss (and) *Ptychopetalum olacoides* Benth. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v.43, n.3, p.405-412. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322007000300009>.
- Barry, B.W. (1983). Structure, functions, diseases and tropical treatment of human skin. In: *Dermatological formulations*. New York: Marcel Dekker, v.18, p.1-213.
- Batlouni, M. (2010). Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. *Arq Bras Cardiol*, 94:556-63. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000400019>.
- Benefiel, L. E. (2003). Implementing evidence-based practice in home care. *home healthc nurse*, 21(12):804-11. Dec. Doi: 10.1097/00004045-200312000-00005.
- Bhavna, D. G. & Harikumar, A. S. (2014). Enhanced transdermal permeability of piroxicam through novel nanoemulgel formulation. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. Vol 4. Doi: <https://doi.org/10.4103/2230-973X.133053>
- Bond, J. R.; & Barry, B. W. (1988). Limitations of hairless mouse skin as a model for in vitro permeation studies through human skin: hydration damage. *J Invest Dermatol*. 90(4):486-9. doi: 10.1111/1523-1747.ep12460958. PMID: 3351333.
- Borghetti, G. S; & Knorst, M.T. (2006). Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. *Revista Brasileira de ciências farmacêuticas*. v.42, n.4, p.531-537. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000400008>.
- Carollo, Aline Regina Hellmann. (2007). *Influência do ácido oleico como promotor de absorção cutânea para o ácido 5-aminolevulinico na terapia fotodinâmica do câncer de pele: estudo in vitro e in vivo em modelo animal*. Dissertação mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

- Brunner M, Davies D, Martin W, Leuratti C, Lackner E, & Müller M. (2011). A new topical formulation enhances relative diclofenac bioavailability in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 71(6):852-9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03914.x. PMID: 21241352; PMCID: PMC3099372.
- Caraciolo, Anelyse Ferreira. (2016). *Óleo de catolé: determinação do EHL, ação promotora de absorção de fármaco e efeito hidratante na pele humana*. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
- Carvalho, André Luís Menezes. (2012). *Avaliação biofarmacotécnica de microemulsões de zidovudina para uso transdérmico*. Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
- Chen, H., Chang, X., Weng, T., Zhao, X., Gao, Z., Yang, Y., Xu, H., & Yang, X. (2004). A study of microemulsion systems for transdermal delivery of triptolide. *J Control Release*. 98(3), 427-36. Doi: 10.1016/j.jconrel.2004.06.001. PMID: 15312998.
- Chen, J., Jiang, Q. D., Wu, Y. M., Liu, P., Yao, J. H., Lu, Q., Zhang, H., & Duan, J. A. (2015). Potential of Essential Oils as Penetration Enhancers for Transdermal Administration of Ibuprofen to Treat Dysmenorrhoea. *Molecules*. 20(10), 18219-36. Doi: 10.3390/molecules201018219. PMID: 26457698; PMCID: PMC6332003.
- Cornwell, P. A., Barry, B. W., Bouwstra, J. A., & Gooris, G. S. (1996). Modos de ação dos intensificadores de penetração de terpeno na pele humana: Calorimetria de varredura diferencial, difração de raios X de baixo ângulo e estudos de captação de realçador. *Int. J. Pharm.* 127, 9-26.
- Corte, T. W. F. *Desenvolvimento e avaliação da eficácia de emulsões cosméticas para xerose senil*. (2006). Tese de Doutorado. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.
- Dantas, Isabelle Moura Fittipaldi de Souza. *Óleo da borra do café: Determinação do EHL, ação promotora de absorção de fármacos e efeito hidratante na pele humana*. (2016). Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
- Denko, C. W. (1992). A role of neuropeptides in inflammation. In: Whicher, J. T., Evans, S. W eds. *Biochemistry of Inflammation*. Kluwer Pub. London. 18, 177-181. Doi: 10.1007/978-94-011-2996-1_9.
- Falcão, H. S., Lima, I. O., Santos, V. L., Dantas, H. F., Diniz, M. F. F. M., Barbosa-Filho, J. M., & Batista, L. M. (2005). Review of the plants with anti-inflammatory activity studied in Brazil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 15, 381- 391. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2005000400020>.
- Fang, J. Y., Leu, Y. L., Hwang, T. L., & Cheng, H. C. (2004). Essential oils from sweet basil (*Ocimum basilicum*) as novel enhancersto accelerate transdermal drug delivery. *Biol Pharm Bull*. 27(11), 1819-25. Doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.27.1819>.
- Felix, R. H; Almeida, C. B; Cremaschi, R. C; Coelho, F. M; & Santos, F. C. (2017). Pain-induced depression is related too vere stimulation of sleep quality in a veryelderly population with pain. *Arq Neuropsiquiatr*. 75(1), 25-9. Doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20160186>.
- Fernandez, L. F., Palomino, O. M., & Frutos, g. (2014). Eficácia de *Rosmarinus officinalis* óleo essencial como agente anti-hipotensor em pacientes hipotensos primários e sua influência na qualidade de vida relacionada à saúde. *J Ethnopharmacol*. 151, 509–16. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.006>.
- Foldvari, M. (2000). Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(12), 417-425. Doi: [https://doi.org/10.1016/s1461-5347\(00\)00317-5](https://doi.org/10.1016/s1461-5347(00)00317-5).
- Goindi, S., Narula, M., & Kalra, A. (2016). Microemulsion-Based Topical Hydrogels of Tenoxicam for Treatmentof Arthritis. *AAPS PharmSciTech*. 17, 597–606. Doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0383-0>.
- González-Mira, E., Nikolić, S., García, M. L., Egea, M. A., Souto, E. B., & Calpena, A. C. (2011). Potential use of nanostructured lipid carriers for topical delivery of flurbiprofen. *J Pharm Sci*. 100(1), 242-51. Doi: 10.1002/jps.22271. Epub 2010 Jun 23. PMID: 20575052.
- Grayer, R. J., Kite, G. C., Goldstone, F. J., Bryan, S. E., Paton, A., & Putievsky, E. (1996). Intraspecific taxonomy and essential oil chemotypes in sweet basil. *Ocimum basilicum*. *Phytochemistry*. 43(5), 1033-1039. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(96\)00429-3](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(96)00429-3).
- Gunawan, E. R., Basri, M., Rahman, M. B. A., Salleh, A. B., & Rahman, R. N. Z. A. (2005). Study on response surface methodology (RSM) of lipase-catalyzed synthesis of palm-based waxester. *EnzMicrob Tech*. 37, 739–744. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2005.04.010>.
- Hadgraft, J. (2004). Skin deep. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), 291-299. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.03.002>.
- Haigh, J. M., Beyssac, E., Chanet, L., & Aiache, J. -M. (1998). In vitro permeation of progesterone from a gel through the shed snake skin of three different species. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, 170(2), 151-156. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(98\)00064-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00064-7).
- Heyneman, C. A., Liday, C. L., & Wall, G. C. (2000). Oral versus Topical NSAIDS in Rheumatic Diseases. *Drugs*. 60, 555-74. Doi: <https://doi.org/10.2165/00003495-200060030-00004>.
- Henson, P. M., & Murphy, R. C., Mediators of the inflammatory process. *Handbook of Inflammation*. Elsevier, Amsterdam 6, 404, 1989.
- Keng, P. S., Basri, M., Zakaria, M. R. S., AbdulRahman, M. B., Ariff, A. B., AbdulRahman, R. N. Z., & Salleh, A. B. (2009). Newly synthesized palm esters for cosmetics industry. *Ind Crops Prod*. 29:37–44. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2008.04.002>.
- Kessner, D., Ruettinger, A., Kiselev, M. A., Wartewig, S., & Neubert, R. H. (2008). Properties of ceramides and their impact on the stratum corneum structure. Part 2: stratum corneum lipid model systems. *Skin Pharmacol Physiol*. 21(2), 58-74. Doi: 10.1159/000112956. Epub 2008 Jan 11. PMID: 18187965.
- Kogan, A., & Garti, N. (2006). Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. *Adv Colloid Interface Sci*. 123-126:369-85. Doi: 10.1016/j.cis.
- Laine, L., Kivitz, A. J., Bello, A. E., Grahn, A. Y., Schiff, M. H; & Taha, A. S. (2012). Double-blindrandomizedtrialsof single-tablet ibuprofen/high-dose famotidine vs. Ibuprofenalone for reduction of gastric and duodenal ulcers. *Am J Gastroenterol*; 107(3), 79-86. Doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.443>.

- Lafont, J. J., Páez, M. S., & Portacio, A. A. (2011). Extracción y caracterización físico química del aceite de lasemilla (Almendra) delmarañón (Anacardium occidentale L). *Información Tecnológica*. 22(1), 51-58. Doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642011000100007>.
- Lan, Y., Wu, Q., Mao, Y. Q., Wang, Q., An, J., Chen, Y. Y., Wang, W. P., Zhao, B. C., Liu, N., & Zhang, Y. W. (2014). Cytotoxicity and enhancement activity of essential oil from *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. as a natural transdermal penetration enhancer. *J Zhejiang Univ Sci B*. 15(2), 153-64. Doi: 10.1631/jzus.B1300230.
- Li, B., & Birt, D. F. (1996). *In vitro* and *in vivo* percutaneous absorption of cancer preventive flavonoid apigenin in different vehicles in mouse skin. *Pharm. Res.* 13(11), 1710-1715. Doi: <https://doi.org/10.1023/a:1016453009818>.
- Lima, G. C., Vilela, A. F. G., Da Silva, A. A., Painnovski, A. R., Silva, K. K., Carvalho, V. F. M., De Musis, C. R., Machado, S. R., & Ferrari, M. (2008). Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões O/A contendo óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*). *Rev. Bras. Farm.* 89(3), 239-245.
- Lima, J. R., & Gonçalves, L. A. G. (1998). Caracterização da Fração lipídica de amêndoas de castanha de caju fritas e salgadas. *B. Ceppa*. 16(2), 131-138.
- Lippacher, A., Müller, R. H., & Mäder, K. (2004). Liquid and semisolid SLN dispersions for topical application: rheological characterization. *Eur J Pharm Biopharm.* 58(3), 561-7. Doi: 10.1016/j.ejpb.2004.04.009. PMID: 15451530.
- Lira, A. A. M. (2003). *Estudo de permeação in vitro e avaliação térmica de emulgel tópico a base de lapachol*. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
- Luis, Menezes Carvalho, & André; Pereira de Santana, Davi. (2007) *Cinética de difusão in vitro e atividade in vivo de preparações magistrais de cetoprofeno*. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
- Madison, K. C. (2003). Barrier function of the skin: "la raison d'être" of epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*, 121(2), 231-241. Doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x>.
- Marjukka Suhonen, T., Bouwstra, J. A., & Urtti, A. (1999). Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. *J Control Release*. 59(2), 149-61. Doi: 10.1016/s0168-3659(98)00187-4. PMID: 10332050.
- Martins, M. R., & Veiga, F. (2002). Permeation enhancers in transdermal drug delivery systems: a new application of cyclodextrins. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(1), 33-54. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322002000100004>.
- Mason, T. G., Wilking, J. N., Meleson, K., Chang, C. B., & Graves, S. M. (2006). Nanoemulsões: formação, estrutura e propriedades físicas. *J Phys Condens Matter*, 18 (41), 635–666. Doi: <https://doi.org/10.1088/0953-8984/18/41/R01>.
- Megrab, N. A., Williams, A. C., Barry, B. W. (1995). Oestradiol permeation across human skin, silastic and snake skin membranes: the effects of ethanol/water cosolvent systems. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, 116(1), 101-112. Doi: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)00321-U](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00321-U).
- Montagner, D., Corrêia, G. M. (2004). Avaliação da estabilidade de cremes com uréia em diferentes pHs. *Rev. Bras. Farm.* 85 (3), 69-72.
- Moghddam, S. M., Ahad, A., Aqil, M., Imam, S. S., & Sultana, Y. (2017). Optimization of nanostructured lipid carriers for topical delivery of nimesulide using Box-Behnken design approach. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 45(3), 617-624. Doi: 10.3109/21691401.2016.1167699. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27050533.
- Naeem, M., Pervaiz, F., Nawaz, Z., Yousup, M., Ali, A., Khalid, N., & Khan, J. A. (2017). A quality by design approach: fabrication, characterization and evaluation of optimized transdermal therapeutic system for antirheumatic lornoxicam. *Acta Pol Pharm.*;74(1):249-266. PMID: 29474780.
- Namba, T., Sekiya, K., Kadota, S., Hattori, M., Katayama, K., & Koizumi, T. (1992). [Studies on the baths with crude drug: the effects of Senkyu extract as skin penetration enhancer]. *Yakugaku Zasshi*. 112(9), 638-44. Japanese. Doi: 10.1248/yakushi1947.112.9_638. PMID: 1469611.
- Nikumbh, K. V., Sevankar, S. G., & Patil, M. P. (2015). Formulation development, in vitro and in vivo evaluation of microemulsion-based gel loaded with ketoprofen. *Drug Deliv.* 22(4), 509-15. Doi: 10.3109/10717544.2013.859186. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24266589.
- Okabe, H., Takayama, K., Ogura, A., & Nagai, T. (1989). Effect of limonene and related compounds on the percutaneous absorption of indomethacin. *Drug Des Deliv.* 4(4), 313-21. PMID: 2775451.
- Pierre, M. B. R. (2004). *Otimização da liberação cutânea do ácido 5-aminolevulinico na terapia fotodinâmica do câncer de pele: estudo in vitro e in vivo da influencia de promotores de absorção cutânea*. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. .
- Pereira, H. L. A., Ribeiro, S. L. E., & Ciconelli, R. M. (2006). Tratamento com Anti-inflamatórios Tópicos na Osteoartrite de Joelho. *Ver Bras Reumatol.* 46(3), 188-193. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042006000300005>
- Pongjanyakul, T., Prakongpan, S., Panomsuk, S., Puttipipatkachorn, S., & Priprem, A. (2002). Shed king cobra and cobra skins as model membranes for in-vitro nicotine permeation studies. *J Pharm Pharmacol.* 54(10), 1345-50. Doi: 10.1211/002235702760345419. PMID: 12396295.
- Reichling, J., Landvatter, U., Wagner, H., Kostka, K. H., & Schaefer, U. F. (2006). In vitro studies on release and human skin permeation of Australian tea tree oil (TTO) from topical formulations. *Eur J Pharm Biopharm.* 64(2), 222-8. Doi: 10.1016/j.ejpb.2006.05.006. Epub 2006 May 23. PMID: 16846726.
- Ridderikhof, M. L., Lirk, P., Schep, N. W., Hoerberichts, A., Goddijn, W. T., Luitse, J. S., Kemper, E. M., Dijkgraaf, M. G., Hollmann, M. W., & Goslings, J. C. (2013). The PanAM study: a multi-center, double-blinded, randomized, non-inferiority study of paracetamol versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in treating acute musculoskeletal trauma. *BMC Emerg Med.* 13, 19. Doi: 10.1186/1471-227X-13-19. PMID: 24256450; PMCID: PMC4225513.
- Sahle, F. F., Metz, H., Wohrlab, J., & Neubert, R. H. (2012). Polyglycerol fatty acid ester surfactant-based microemulsions for targeted delivery of ceramide AP into the stratum corneum: formulation, characterisation, in vitro release and penetration investigation. *Eur J Pharm Biopharm.* 82(1), 139-50. Doi: 10.1016/j.ejpb.2012.05.017. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22691416.

- Saija, A., Tomaino, A., Trombette, D., Giacchi, M., De Pasquale, A., Bonina, F. (2000). OECD. Organization for Economic Co-operation and Development. Environment Health and Safety Publications. Draft Guidance Document for the Conduct of Skin Absorption Studies. Paris: OECD. (Series on Testing and Assessment N. 28). *Int. J. Pharm., Amsterdam*. 175, 85-94, 1998.
- Salim, N., García-Selma, M. J., Escribano, E., Nolla, J., Llinàs, M., Basri, M., Solans, C., Esquena, J., & Tadros, T. F. (2018). Formation of Nanoemulsion Containing Ibuprofen by PIC Method for Topical Delivery. *Materials Today: Proceedings*. 5(2), S172–S179. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2018.08.062>
- Salim, N., Basri, M., Rahman, M. B., Abdullah, D. K., & Basri, H. (2012). Modification of palm kernel oil esters nanoemulsions with hydrocolloid gum for enhanced topical delivery of ibuprofen. *Int J Nanomedicine*. 7, 4739-47. Doi: 10.2147/IJN.S34700. Epub 2012 Sep 7. PMID: 22973096; PMCID: PMC3439863.
- Takeena, M. H., Elrashid, S. M., Muthanna, F. A., Ghassan, Z. A., Kanakal, M. M., Laila, L., Munavvar, A. S., & Azmin, M. N. (2010). Effect of limonene on permeation enhancement of ketoprofen in palm oil esters nanoemulsion. *J Oleo Sci*. 59(7), 395-400. Doi: 10.5650/jos.59.395. PMID: 20513974.
- Silva-Santos, A., Antunes, A. M. S., Bizzo, H. R., & d'Avila, L. A. *Rev. Bras. Pl. Med.*, 8, 8; Análise Técnica, Econômica e de Tendências da Indústria Brasileira de Óleos Essenciais, *Papel Virtual*: Rio de Janeiro, 2006.
- Soliman, S. M., Abdel Malak, N. S., El-Gazayerly, O. N., & Abdel Rehim, A. A. (2010). Formulation of microemulsion gel systems for transdermal delivery of celecoxib: In vitro permeation, anti-inflammatory activity and skin irritation tests. *Drug Discov Ther*. 4(6), 459-71. PMID: 22491312.
- Storpiritis, S., Gonçalves, J. E., Chiann, C., & Gai, M. N. (2009). *Ciências Farmacêuticas: Biofarmacotécnica* (1a ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Turunen, T. M., Büyüktimkin, S., Büyüktimkin, N., Urtti, A., Paronen, P., & Rytting, J. H. (1993). Enhanced delivery of 5-fluorouracil through skin by two new transdermal penetration enhancers. *Int. J. Pharm*. 92(1-3), 89-95. Doi: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(93\)90267-J](https://doi.org/10.1016/0378-5173(93)90267-J).
- Velasco, M.V. R., Maciel, C. P. M., Sarruf, F. D., Pinto, C. A. S. O., Consiglieri, V. O., Kaneko, T. M., & Baby, A. R. (2008). Desenvolvimento e teste preliminar da estabilidade de formulações cosméticas acrescidas do extrato comercial de *Trichilia catinguá* Adr. Juss (e) *Ptychopetalum olacoides* Benth. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl*. 29(2), 181-196. ISSN 1808-4532
- Von Corswant C., & Söderman O. (1998). Effect of Adding Isopropyl Myristate to Microemulsions Based on Soybean Phosphatidylcholine and Triglycerides. *Langmuir*. 14, 3506-3511. Doi: <https://doi.org/10.1021/la971248d>.
- Walters, K. A., Walker, M., & Olejnik, O. (1988). Non-ionic surfactant effects on hairless mouse skin permeability characteristics. *J. Pharm. Pharmacol*. London. 40, 525-529. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1988.tb05295.x>.
- Wheater, P. R. (2001). *Histologia Funcional* (4.ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Wang, Y. Y., Hong, C. T., Chil, W. T., & Fang, J. T. (2001). In vitro and in vivo evaluations of tropically applied capsaicin and nonivamide from hydrogels. *International Journal of Pharmaceutics*. 224, 84-104. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(01\)00755-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00755-4).
- Williams, A. C., & Barry, B. W. (2004). Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev*. 56(5), 603-18. Doi: 10.1016/j.addr.2003.10.025. PMID: 15019749.
- Yamane, M. A., Williams, A C, & Barry, B. W. (1995). Effects of terpenes and oleic acid as skin penetration enhancers towards 5-fluorouracil as assessed with time; permeation, partitioning and differential scanning calorimetry. *Int. J. Pharm*. 116(2), 237-251. Doi: [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(94\)00312-S](https://doi.org/10.1016/0378-5173(94)00312-S)
- Zafarizal Aldrin, A. H., Rosnah, I., & Salmiah, A. (2005). Safety evaluation for dermal and ocular irritation of palm dihydroxystearic acid as a cosmetics ingredient. *J Oil Palm Res*. 17, 160–167.
- Zhang, L. C., Hu, J. H., Li, L., Gao, L. H., Zhu, Q. G., Li, Z., Wang, Z. Z., & Su, D. F. (2006). In vivo and in vitro evaluation of essential oils from *Ligusticum chuanxiong* Hort on the transdermal delivery of flurbiprofen in rabbits. *Biol Pharm Bull*. 29(6), 1217-22. Doi: 10.1248/bpb.29.1217. PMID: 16755020.