

MICROEMULSÕES COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS PARA A VIA TRANSDÉRMICA: UMA PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA

MICROEMULSIONS FOR TRANSDERMAL DRUGS DELIVERY SYSTEMS: AN EXPLORATION TECHNOLOGY

Kayo Alves Figueiredo¹; Rosana Mírian Barros Mendes²; André Luis Menezes Carvalho³; Rivelilson Mendes de Freitas⁴

¹Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
kayo.figueiredo@hotmail.com

²Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
rosanamyryan@hotmail.com

³Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
aluismenezes@yahoo.com.br

⁴Universidade Federal do Piauí – UFPI – Teresina/PI – Brasil
rivmendes@hotmail.com

Resumo

Nos últimos anos, inúmeras estratégias vem sendo utilizadas para promover a penetração cutânea de fármacos e estas vem sendo protegidas por patentes. Sistemas de liberação de fármacos (SLF), como as microemulsões, possuem inúmeras vantagens, como aumento da solubilização e do transporte extravascular transdérmico de princípios ativos. Esta prospecção tecnológica objetivou realizar um levantamento nas principais bases de patentes de SLF que continham microemulsões para uso transdérmico. Os principais documentos de patentes encontrados foram oriundos de pesquisas nos Estados Unidos e na China. Não foi encontrada nenhuma patente de origem brasileira. Fármacos de diversas classes terapêuticas foram encontrados na busca nas bases de dados, com predomínio dos AINES. Os novos SLF, como as microemulsões, são um campo de pesquisa em potencial para as Universidades e Centros de Pesquisa do país, tendo em vista que o Brasil vem incentivando e financiando a busca de novas tecnologias, principalmente na área de nanotecnologia farmacêutica.

Palavras-chave: nanotecnologia; patentes; microemulsão; transdérmico.

Abstract

In recent years, numerous strategies have been used to promote skin penetration of drugs, and this has been protected by patents. Drug delivery systems (DDS), as microemulsions, have many advantages such

as increased solubility and extravascular transport and transdermal of drugs. This prospection technology aims to conduct a survey in major patent databases DDS containing microemulsions for transdermal use. The main patent documents were found arising from research in the United States and China. We found no patent Brazilian origin. Several therapeutic classes of drugs were found in the search in databases, with a prevalence of NSAIDs. New DDS as microemulsions is a potential field of research for Universities and Research Centers in our country, considering that Brazil is encouraging and funding this search for new technologies, especially in the area of pharmaceutical nanotechnology.

Key-words: nanotechnology; patents; microemulsion; transdermal.

1. Introdução

Inovações na área de sistemas de liberação de fármacos (SLF) estão surgindo a um ritmo muito mais rápido em relação as duas últimas décadas. A melhoria da adesão terapêutica e da eficácia do tratamento são benefícios importantes com a busca por formulações inovadoras no campo da terapia farmacológica (SVIRSKIS et al., 2013; TIRNAKSIZ et al., 2012; TIWARY; SAPRA; JAIN, 2007). A via de administração transdérmica tem sido reconhecida como uma via altamente potencial para a administração de fármacos (ELSHAFEEY et al. 2012). Os SLF para administração transdérmica oferecem vantagens em relação a outras vias de administração, como a via oral: ausência de metabolismo de primeira passagem, ser não invasiva, mais cômodo ao paciente e possibilidade de liberação controlada do fármaco (SUBEDI et al. 2010; GALLO, 1989).

A principal limitação da via transdérmica é a penetração cutânea, tendo em vista que as camadas da pele fornecem uma grande resistência às moléculas penetrantes, com a principal barreira exercida pelo estrato córneo. Para atingir e manter a concentração sérica do fármaco em níveis terapêuticos, esta barreira necessita ser superada, demonstrando ser um grande desafio para o desenvolvimento de formulações transdérmicas (SAPRA; JAIN; TIWARY, 2008).

Nos últimos anos, inúmeras estratégias vem sendo utilizadas para promover a penetração através da pele e mucosas de fármacos e estas vem sendo protegidas por patentes: através de métodos físicos, como a iontoforese (ROY, 2012), sonoforese (RIZWAN et al. 2009) e microagulhas (BADRAN; KUNTSCHKE; FAHR, 2009); e métodos químicos, como o uso de filmes adesivos (YELLANKI; JAGTAP; MASAREDDY, 2011), promotores de permeação (BURNETT; KURTZ, 2012), géis (SITRUK-WARE; CARRARA; GRENIER, 2011), emulsões (CHOW; YING; GAO, 2010) e microemulsões (DELGADO; FERNANDEZ; VILADOT, 2012; MEHTA; KAUR, 2010).

As microemulsões são conhecidas por serem sistemas termodinamicamente estáveis, isotrópicos e transparentes, composta por mistura de água e óleo e estabilizados por um filme de

compostos tensoativos, localizados na interface óleo/água (ZHU et al. 2008; LAWRENCE, 1994). SLF coloidais, como as microemulsões, possuem inúmeras vantagens, como: aumento da solubilização e das taxas de dissolução de fármacos; protegem moléculas instáveis da degradação; promovem liberação controlada e sustentada; possuem elevada superfície de contato, facilitando, assim, o transporte extravascular e transdérmico de princípios ativos (DAMASCENO et al., 2011; WESTESEN et al., 2001).

O estudo de SLF como as microemulsões tem sido muito relevante na área farmacêutica, já que podem proporcionar alternativas terapêuticas modernas, farmacologicamente mais eficientes e com redução de efeitos adversos, a partir de fármacos já existentes, muitas vezes pouco utilizados em razão de sua potencial toxicidade (OLIVEIRA et al., 2004).

Considerando que os sistemas microemulsionados vem sendo objeto de várias patentes em todo o mundo (MEHTA; KAUR, 2010; RIZWAN et al. 2009; BALI et al. 2008), esta prospecção tecnológica objetiva realizar um levantamento nas principais bases de patentes de SLF que contenham microemulsões para uso transdérmico.

2. Metodologia

A prospecção tecnológica foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados nas seguintes bases: European Patent Office (EPO); World Intellectual Property Organization (WIPO); United States Patent and Trademark Office (USPTO); Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) do Brasil. A pesquisa foi realizada em 24 de junho de 2013. Foram utilizados os seguintes descritores no campo busca de patentes: *Microemulsão/Microemulsion AND Transdérmico/Transdermal*. Foi realizada a leitura exploratória dos títulos e dos resumos e foram selecionados os pedidos de patentes até o presente momento que contemplassem resultados de desenvolvimento tecnológico de microemulsões contendo fármacos para uso transdérmico.

3. Resultados e Discussão

Na busca realizada nas bases de patentes, na base do INPI foi depositada apenas 1 patente, enquanto no EPO foram depositadas 15 patentes. Na WIPO e USPTO, foram encontradas um número de 3 (Figura 1).

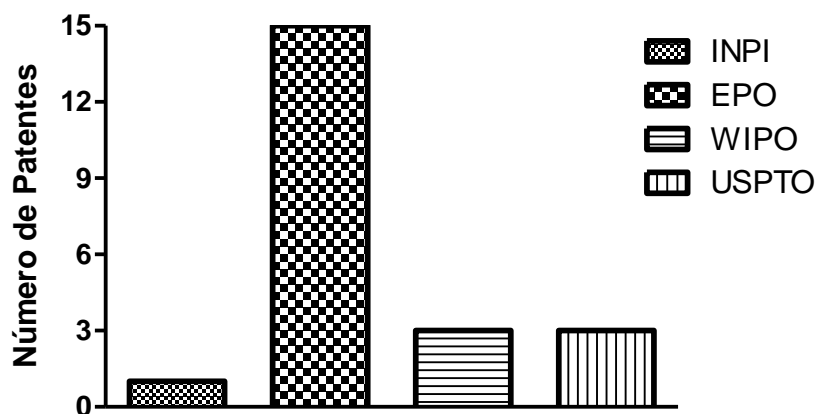


Figura 1 - Número de patentes depositadas por base de dados.

Fonte: Autoria própria (2013).

Na distribuição das patentes encontradas por país de origem, os Estados Unidos e China são os maiores detentores de patentes envolvendo microemulsões para uso transdérmico, com 3 e 10 patentes, respectivamente (Figura 2). Os outros países, envolvendo 3 europeus e 2 asiáticos, somaram um total de 6 patentes. China, Japão e República da Coreia possuem quase 70% das patentes depositadas. Esses resultados demonstram os grandes investimentos de países asiáticos, como a China, em inovação tecnológica na área de ciências farmacêuticas (GORGULHO, 2013).

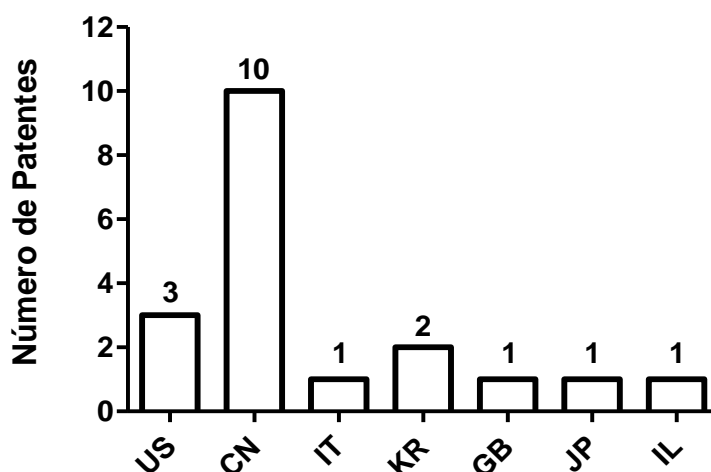


Figura 2 - Distribuição das patentes depositadas por país de origem. US (Estados Unidos); CN (China); IT (Itália); KR (República da Coreia); GB (Grã-Bretanha); JP (Japão); IL (Israel).

Fonte: Autoria própria (2013).

Na Figura 3, foi observada a evolução do número de depósitos de invenções envolvendo microemulsões para aplicação transdérmica nos últimos anos, com um decréscimo no ano de 2012.

Todas as patentes encontradas estão inseridas na subclasse A61K, que engloba preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas.

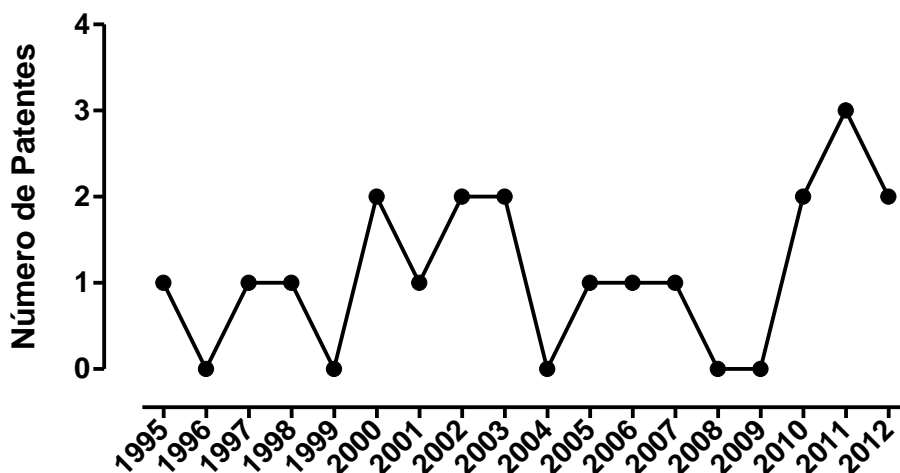


Figura 3 - Evolução anual de depósitos de pedido de patente.

Fonte: Autoria própria (2013).

As microemulsões vem se destacando como SLF potenciais para proporcionar a penetração cutânea de diversos fármacos: anti-inflamatórios não estereoidais (AINES), como meloxicam (YUAN et al. 2006), diclofenaco (SILVA et al., 2009) e naproxeno (ÜSTÜNDAĞ OKUR et al., 2011); antineoplásicos, como paclitaxel (HE; WANG; ZANG, 2003); e outras classes, como buspirona (TSAI et al., 2011), lidocaína (YUAN et al. 2010) e teofilina (ZHAO et al. 2006). Alguns pedidos de patentes de fármacos em microemulsões são descritos na literatura: US6159933, contendo ciclosporina (SHERMAN, 2000); retinóides em US7781489 (BELLATO et al. 2010); EP2097073 contendo propofol para uso parenteral (PACHECO; MOREIRA; RIZZI, 2009).

Fármacos de diversas classes terapêuticas foram encontrados na busca nas bases de dados, com predomínio dos AINES (Figura 4). A utilização de uma via de administração alternativa, como a transdérmica, proporciona a redução de efeitos adversos gastrintestinais decorrentes da administração oral dos AINES e uma melhora da sua tolerabilidade (YUAN et al., 2006). Dessa forma, a utilização de uma via de administração alternativa pode permitir o seu uso no tratamento de condições crônicas, como as doenças reumatológicas, em pacientes com úlcera gástrica (DAVIES; SKJODT, 1999). Além disso, as microemulsões administradas de forma transdérmica podem possibilitar uma liberação controlada desses fármacos (ÜSTÜNDAĞ OKUR et al., 2011).

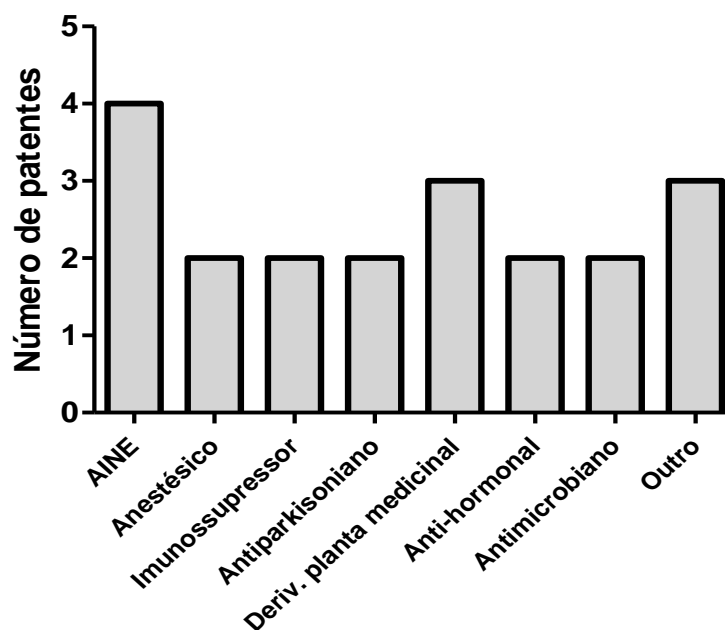


Figura 4 - Classes terapêuticas dos fármacos incorporados em microemulsões para aplicação transdérmica.

Fonte: Autoria própria (2013).

Na tabela 1, observa-se o resultado de patentes de microemulsões com evidências de permeação transdérmica para algumas classes de fármacos, como AINES, antigotosos, hipoglicemiantes e até mesmo extratos de plantas medicinais. Os documentos de patentes descrevem as microemulsões como sistemas termodinamicamente estáveis, transparentes, não irritantes para a pele e que diminuem a toxicidade dos fármacos em certos órgãos e promovem a sua permeação transdérmica. Essas características especiais tornam mais vantajoso o uso desses SLF em relação a formulações convencionais.

Os sistemas microemulsionados contendo fármacos para administração transdérmica podem compor SLF em adesivos transdérmicos (*patches*) através de sistemas reservatórios ou incorporados em matrizes poliméricas (ZHAO et al., 2011). A utilização de tais formas farmacêuticas proporciona comodidade na sua administração e possibilidade de liberação controlada, além da interrupção da dose quando necessário.

Os tensoativos têm importante papel na formação das microemulsões, pois diminuem a tensão interfacial para valores mais baixos do que nas emulsões convencionais (HO; HO; SHEU, 1996). Os principais tensoativos encontrados na busca de patentes são não iônicos, anfóteros e apresentam uma propriedade interessante para a administração transdérmica: a baixa irritabilidade cutânea (HEUSCHKEL; GOEBEL; NEUBERT, 2008). Foram encontrados os polissorbatos e os derivados do ácido capríco/caprílico labrasol[®] (caprilcaproil macrogol-8 glicérido),

labrafil[®] (oleoil macrogol-6 glicerídeo) e labrafac[®] (propilenoglicol dicaprilocaprato), tensoativos desenvolvidos por uma multinacional francesa (GATTEFOSSE, 2013).

Diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar a permeação transdérmica de fármacos a partir de microemulsões: aumento da atividade termodinâmica do fármaco; ação dos componentes da microemulsão como promotores de permeação; aumento da hidratação da pele (WILLIAMS; BARRY, 2004). O alto conteúdo de tensoativo pode promover a desestruturação do estrato córneo e facilitar a penetração cutânea de diversas moléculas (SILVA et al., 2010; ZHU et al., 2008). Além dos tensoativos, os constituintes da fase oleosa podem ter um papel importante como promotores da permeação transdérmica (NOKHODCHI et al. 2003), como os ésteres derivados de ácidos graxos miristato de isopropila e palmitato de isopropila e o ácido oléico, que foram encontrados em algumas patentes, conforme Tabela 1.

Não foi encontrada nenhuma patente de origem brasileira, demonstrando, assim, a carência no Brasil de pesquisas e proteção patentária dos SLF desenvolvidos, como as microemulsões. As dificuldades são grandes nas Universidades do país na área de tecnologia farmacêutica de sistemas microemulsionados: muitas delas não possuem os equipamentos necessários para realização de caracterização físico-química, assim como é alto o custo de aquisição dos tensoativos de origem francesa

Os países desenvolvidos vem investindo em formulações mais cômodas ao paciente que facilitem a adesão terapêutica e reduzam problemas com biodisponibilidade/reações adversas. O aumento de investimentos na área de nanotecnologia aplicada a novas formas farmacêuticas é essencial para o desenvolvimento do Brasil no campo da terapia farmacológica. No entanto, a expansão e estruturação das universidades brasileiras assim como a criação de programas de pós-graduação *stricto sensu* e o lançamento de editais de financiamento para a produção científica e tecnológica na área de fármacos e medicamentos vem abrindo portas para as pesquisas envolvendo novos SLF em várias regiões do país.

Tabela 1 - Algumas patentes de microemulsões para uso transdérmico.

Fármaco	Aplicação	Constituintes da microemulsão	Inferências	Nº patente
Colchicina	Antigotoso	Lecitina de ovo, álcool propílico, brometo de hexadeciltrimetilamônio, éster do ácido isopropílico.	Promove a permeação cutânea do fármaco, além da redução dos efeitos adversos no fígado e rim decorrentes da administração oral.	CN102366403
<i>Tripterygium wilfordii</i>	Tratamento de doenças autoimunes	Polissorbato, álcool propílico, ácido oléico, água.	Microemulsão com derivado de planta medicinal que apresenta reduzida irritabilidade cutânea, modo de preparo de fácil execução, boas características de permeação cutânea e de estabilidade.	CN102462723
Tamoxifeno	Antiestrogênico	Polissorbato 80, propilenoglicol, ácido oléico, água.	Sistema transparente, termodinamicamente estável e excelente efeito transdérmico.	CN1857242
Apomorfina	Tratamento da doença de Parkinson	Decanol, dodecanol, propilenoglicol, miristato de isopropila, água, álcool benzílico, Cremophor EL, polissorbato 20, entre outros.	O fármaco foi facilmente solubilizado no sistema e apresentou boa permeação <i>in vitro</i> . Formulação útil no tratamento de doenças crônicas como o Parkinson.	EP1270007
Lidocaína	Anestésico local para o tratamento da ejaculação precoce	Polissorbato, óleo de castor, cremophor, etanol, álcool benzílico e isopropílico, miristato de isopropila, Labrafac CC, Labrafil M1944CS, Labrafil WL2609BS, carbopol, água, entre outros.	Microemulsão hidrogel que, além de retardar a ejaculação, apresenta vantagens como: é suave, agradável ao tato, fácil de lavar e não apresenta irritação quando aplicado à pele.	KR0013248
Insulina	Hipoglicemiante	Palmitato de isopropila, oleato de glicerila, carbonato de propileno, labrasol.	Microemulsão contendo carbonato de propileno foi capaz de melhorar a biodisponibilidade da insulina após administração intranasal.	EP2120863
Cetoprofeno	AINE	Polissorbato 80, polivinil pirrolidona/acetato de vinila, PEG 4000, poliacrilato, água, entre outros.	Adesivo transdérmico contendo fármaco antiinflamatório incorporado em microemulsão e que apresenta excelente absorção transdérmica e boa aderência à pele, não apresentando irritação dérmica.	US6455067

AINE: antiinflamatório não esteroide. PEG: polietilenoglicol.

Fonte: A autoria própria (2013).

4. Conclusão

Os principais documentos de patentes encontrados foram oriundos de pesquisas nos Estados Unidos e em países asiáticos, como a China. Fármacos de diversas classes terapêuticas foram encontrados na busca nas bases de dados, com predomínio dos AINES. As microemulsões encontradas apresentam características importantes para a administração transdérmica, como a baixa irritabilidade dérmica. Os novos SLF, como as microemulsões, são um campo de pesquisa em potencial para as Universidades e Centros de Pesquisa do país, tendo em vista que o Brasil vem incentivando e financiando a busca de novas tecnologias, principalmente na área de nanotecnologia farmacêutica.

5. Referências

BADRAN, M. M.; KUNTSCHKE, J.; FAHR, A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller®) in vitro: Dependency on needle size and applied formulation. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 4, p. 511-523, 2009.

BALI, V.; BHAVNA; ALI, M.; BABOOTA, S.; ALI, J. Potential of microemulsions in drug delivery and therapeutics: a patent review. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v. 2, n. 2, p. 136 - 144, 2008.

BELLATO, P.; CORTESI, R.; ESPOSITO, E.; GENNARI, G.; MENEGATTI, E. Microemulsions of retinoids, and pharmaceutical compositions containing them. US7781489, 24 ago. 2010.

BURNETT, K. M.; KURTZ, E. S. Anhydrous topical skin preparations. US0321574, 20 dez. 2012.

CHOW, E. P. Y.; YING, J. Y.; GAO, S. J. Emulsions for transdermal delivery. WO123564, 28 out. 2010.

DAMASCENO, B.P.G.L.; SILVA, J.A.; OLIVEIRA, E.E.; SILVEIRA, W.L.L.; ARAÚJO, I. B.; OLIVEIRA, A.G.; EGITO, E.S.T. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 1, p. 9-18, 2011.

DAVIES, N. M.; SKJODT, N. M. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 36, n. 2, p.115–126, 1999.

DELGADO, G. R.; FERNANDEZ, B. A.; VILADOT, P. J. L. Nanocapsules containing microemulsions. WO2012038061, 29 mar. 2012.

ELSHAFEEY, A. H.; HAMZA, Y. E.; AMIN, S. Y.; ZIA, H. *In vitro* transdermal permeation of fenoterol hydrobromide. **Journal of Advanced Research**, v. 3, n. 2, p. 125-132, 2012.

GALLO, R. L. Transdermal Drug Delivery: Development Issues and Research Initiatives. **Archives of Dermatology**, v. 125, n. 10, p. 1449, 1989.

GATTEFOSSE. Solubilizers / skin penetration enhancers. Disponível em: <<http://www.gattefosse.com/en/applications/?administration-route,topical,solubilizers-skin-penetration-enhancers>> . Acesso: 06 jul 2013.

GORGULHO, G. P&D na indústria farmacêutica: Crise no desenvolvimento de novas moléculas e potencial demercado colocará China na liderança do setor farmacêutico. **Inovação Unicamp**, 2010. Disponível em: <<http://www.inovacao.unicamp.br/report/noticias/index.php?cod=835>>. Acesso: 01 jul 2013.

- HE, L.; WANG, G-L.; ZHANG, Q. An alternative paclitaxel microemulsion formulation: hypersensitivity evaluation and pharmacokinetic profile. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 250, n. 2, p. 45 - 50, 2003.
- HEUSCHKEL, S.; GOEBEL, A.; NEUBERT, R. H. Microemulsions—modern colloidal carrier for dermal and transdermal drug delivery. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 2, p. 603-631, 2008.
- HO, H.; HO, C. C SHEU, M. T. Preparation of microemulsions using polyglycerol fatty acid esters as surfactant for the delivery of protein drugs. **Journal of Pharmaceutics Sciences**, v. 85, n. 2, p. 138-43, 1996.
- LAWRENCE, M. J. Surfactant systems: microemulsions and vesicles as vehicles for drug delivery. **European Journal of Drug Metabolism Pharmacokinetics**, v. 19, n. 3, p. 257 - 269, 1994.
- MEHTA, S. K.; KAUR, G. Microemulsions as carriers for therapeutic molecules. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v. 4, n. 1, p. 35-48, 2010.
- NOKHODCHI, A.; SHOKRI, J.; DASHBOLAGHI, A.; HASSAN-ZADEH, D.; GHAFOURIAN, T.; BARZEGAR-JALALI, M. The enhancement effect of surfactants on the penetration of lorazepam through rat skin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 250, n. 2, p. 359-369, 2003.
- OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V.; CORREA, M. A.; CERA, L. F. R.; FORMARIZ, T. P. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. **Química Nova**, v. 27, n. 1, p. 131-138, 2004.
- PACHECO, O.; MOREIRA, R.; RIZZI, M. Stable and ready-to-use oil-in-water propofol microemulsion. EP2097073, 9 set. 2009.
- RIZWAN, M.; AQIL, M.; TALEGAONKAR, S.; AZEEM, A.; SULTANA, Y.; ALI, A. Enhanced transdermal drug delivery techniques: an extensive review of patents. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v. 3, n. 2, p. 105-124, 2009.
- ROY, P. Irritation-reducing ocular iontophoresis device. US8306613, 6 nov. 2012.
- SAPRA, B.; JAIN, S; TIWARY, A. K. Percutaneous permeation enhancement by terpenes: mechanistic view. **The AAPS Journal**, v. 10, n.1, p. 120-132, 2008.
- SHERMAN, B. C. Emulsion preconcentrate comprising a cyclosporin, propylene carbonate, and glycerides. US6159933, 12 dez. 2000.
- SILVA, J.A.; APOLINÁRIO, A.C.; SOUZA, M.S.R., DAMASCENO, B.P.G.L., MEDEIROS, A.C.D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p.125-131, 2010.
- SITRUK-WARE, R.; CARRARA, D. N. R.; GRENIER, A. Nestorone®/estradiol transdermal gel. WO084668, 14 jul., 2011.
- SUBEDI, R. K.; OH, S.; CHUN, M. K.; CHOI, H. K. Recent advances in transdermal drug delivery. **Archives of Pharmaceutical Research**, v. 33, n. 3, p. 339-351, 2010.
- SVIRSKIS, D.; SEYFODDIN, A.; CHALABI, S.; IN KIM, J. H.; LANGFORD, C.; PAINTER, S.; AL-KASSAS, R. Development of mucoadhesive floating hollow beads of acyclovir with gastroretentive properties. **Pharmaceutical Development and Technology**, 2013. doi: doi:10.3109/10837450.2013.813539.

- TIRNAKSIZ, F.; KAYIŞ, A.; ÇELEBI, N.; ADIŞEN, E.; EREL, A. Preparation and evaluation of topical microemulsion system containing metronidazole for remission in rosacea. **Chemical Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)**, v. 60, n. 5, p. 583 - 592, 2012.
- TIWARY, A. K.; SAPRA, B.; JAIN, S. Innovations in transdermal drug delivery: formulations and techniques. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation**, v. 1, n. 1, p.23-36, 2007.
- TSAI, Y. H.; CHANG, J. T.; CHANG, J. S.; HUANG, C. T.; HUANG, Y. B., WU, P. C. The effect of component of microemulsions on transdermal delivery of buspirone hydrochloride. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 100, n. 6, p. 2358-2365, 2011.
- ÜSTÜNDAĞ OKUR, N.; APAYDIN, S.; YAVAŞOĞLU, N. U. K.; YAVAŞOĞLU, A.; KARASULU, H. Y. Evaluation of skin permeation and anti-inflammatory and analgesic effects of new naproxen microemulsion formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 416, n. 1, p. 136-144, 2011.
- WESTESEN, K.; BUNJES, S.; HAMMER, G.; SIEKMANN, B. Novel colloidal drug delivery systems. **PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology**, v. 55, n. 4, p. 240-247, 2001.
- WILLIAMS, A. C.; BARRY, B. W. Penetration enhancers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 56, n. 5, 603–618, 2004.
- YELLANKI, S.; JAGTAP, S.; MASAREDDY, R. Dissofilm: a novel approach for delivery of phenobarbital; design and characterization. **Journal of Young Pharmacists: JYP**, v. 3, n. 3, p. 181 - 188, 2011.
- YUAN, J. S.; YIP, A.; NGUYEN. N.; CHU, J.; WEN, X. Y.; ACOSTA, E. J. Effect of surfactant concentration on transdermal lidocaine delivery with linker microemulsions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 392, n. 1, p. 274-284, 2010.
- YUAN, Y.; LI, S. M.; MO, F. K.; ZHONG, D. F. Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 321, n. 1, p. 117-123, 2006.
- ZHAO, J-H.; JI, L.; WANG, H.; CHEN, Z-Q; ZHANG, Y-Q; LIU, Y.; FENG, N-P. Microemulsion-based novel transdermal delivery system of tetramethylpyrazine: preparation and evaluation in vitro and in vivo. **International Journal of Nanomedicine**, v. 6, p. 1611, 2011.
- ZHAO, X.; LIU, J. P.; ZHANG, X.; LI, Y. Enhancement of transdermal delivery of theophylline using microemulsion vehicle. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 327, n. 1, p. 58-64, 2006.
- ZHU, W.; YU, A; WANG, W.; DONG, R.; WU, J.; ZHAI, G. Formulation design of microemulsion for dermal delivery of penciclovir. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 360, n. 1, p. 184-190, 2008.

Recebido: 03/08/2013 Aprovado: 13/10/2013