

Desenvolvimento tecnológico de preparações tópicas de isotretinoína

Technical development in isotretinoine topic preparations

Leila Bastos Leal¹, Andréa Duarte Tavares de Almeida², Elayne Karine Souto de Melo³, Danilo César Galindo Bedor⁴ & Davi Pereira de Santana⁵

RESUMO – Acne, uma das doenças dermatológicas mais comuns e que afeta, principalmente, adolescentes e adultos jovens e, na maioria dos casos, é predisposta geneticamente. Retinóides tais como a isotretinoína têm sido utilizados no tratamento da acne. Quando administrada por via oral, a isotretinoína apresenta diversos efeitos secundários incluindo a teratogenicidade. Diante disto, neste estudo, foram desenvolvidas preparações tópicas a base de isotretinoína e avaliada a sua estabilidade através de análises físico-químicas, além do estudo de liberação utilizando células de difusão de Franz e estudo de irritabilidade dérmica. Os resultados demonstraram a obtenção de preparações estáveis e com baixo poder de irritação. Essas preparações serão utilizadas para posterior estudo clínico visando à confirmação da sua eficácia no tratamento da acne.

PALAVRAS-CHAVE – Acne, Isotretinoína, Retinóides.

SUMMARY – Acne is one of the most common dermatological diseases, affecting mainly teenagers and young adults, in most cases, genetically predisposed. Retinoid such as isotretinoin has been used in the treatment of acne. When administered by oral route, isotretinoin shows effects including the teratogenicity. Therefore, it was developed topic preparations with isotretinoin, evaluated its stability formulations, and monitored by physical-chemical analysis. Franz's diffusion cell and irritability dermis studies were used. The obtained results demonstrated stable preparations and low irritation. These preparations will be used in the future clinical study aiming to assure its effectiveness in the acne treatment.

KEYWORDS – Acne, Isotretinoin, Retinoids.

INTRODUÇÃO

Acne é uma dermatose desfigurativa que causa significativa *stress* emocional. É caracterizada por comedões (botões de queratina na abertura do ducto sebáceo), pápulas inflamatórias, pústulas, nódulos, cistos e escaras (PAGE, 2004). Estima-se que cerca de 90% da população entre 12 e 25 anos sofrem de algum grau de acne (RAJEEV, 2008), e de acordo com o censo publicado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia realizado em 2006, trata-se de uma das doenças mais frequentes de atendimento (14%), com maior proporção de diagnóstico confirmado (94%) (SBD, 2006). Essa enfermidade pode ser causada pelo aumento da secreção sebácea, distúrbio da queratinização folicular (influência genética), proliferação microbiana (colonização anormal de bactérias *Propionibacterium acnes* no ducto folicular) e inflamação (PAGE, 2004; THIELITZ, 2006). Por questões práticas, a acne é classificada clinicamente em acne neonatal e infantil, vulgar, pós-adolescente, pio-derma facial, conglobata e fulminans (CARGNELLO, 1996; HARPER, 2003). Dentre elas, a forma mais severa é a conglobata, que ocorre particularmente em homens.

Os casos leves e moderados da acne podem ser trata-

dos apenas com uma terapia tópica, seja utilizando apenas um fármaco, como o ácido retinóico, ou associações contendo antibacterianos (McKEAGE, 2008, DEL ROSSO, 2006, KATSAMBAS, 2008). Para os casos mais severos e resistentes, uma associação com medicamentos orais se faz necessária.

Neste sentido, a farmacoterapia da acne inclui medicamentos comedolíticos, antibióticos, antiinflamatórios e antiandrogênicos (PAGE, 2004). Dentre os medicamentos utilizados para a acne, encontram-se os retinóides, fármacos que compõem uma classe de compostos que incluem o retinol (Vitamina A), o ácido retinóico e uma série de derivados naturais e sintéticos como o ácido 13-cisretinóico (isotretinoína), que fazem parte da 1ª geração (PAGE, 2004).

A isotretinoína (aprovada pelo US-FDA para uso no tratamento de acne nodulocística em 1982) tem sido, desde esta data, extensivamente utilizada (RAJEEV, 2008). Ela age normalizando a queratinização no folículo sebáceo, reduzindo o número de sebócitos com diminuição da síntese de sebo, bem como o número de *Propionibacterium acnes* (GOODMAN, 2006). Em doses adequadas, cura permanentemente 80% dos casos de acne. Contudo, o

Recebido em 19/6/2008

¹Farmacêutica, Doutora em Ciências Farmacêuticas, NUDFAC/ FECD/ UFPE;

²Farmacêutica, Mestre em Ciências Farmacêuticas, NUDFAC/UFPE; ³Farmacêutica, NUDFAC/UFPE;

⁴Farmacêutico, Mestre em Ciências Farmacêuticas, NUDFAC/UFPE;

⁵Farmacêutico, Professor do Departamento de Farmácia da UFPE, Doutor em Tecnologia de Medicamentos, Coordenador do NUDFAC/UFPE, Coordenador da FECD/UFPE

resultado terapêutico vai de encontro com a severidade de seus efeitos colaterais quando ingerido por via oral. Entre eles, a teratogenicidade é o mais grave dos efeitos tóxicos e é acentuada quando o fármaco é administrado em mulheres no primeiro trimestre de gestação (CHAN, 1996; PAGE, 2004). Por outro lado, problemas simples, como a irritação cutânea, também fazem parte dos efeitos colaterais do uso oral da isotretinoína. Encontra-se na literatura outros efeitos associados ao uso oral deste fármaco como a depressão nervosa, o aumento de ácidos graxos livres no sangue e complicações pulmonares (CHARAKIDA, 2004; GOODMAN, 2006). Neste sentido, quando a administração da isotretinoína é realizada por via tópica, seus efeitos colaterais são minimizados (SANTANA, 1992).

Em vista do exposto, o objetivo principal deste trabalho constitui-se no desenvolvimento de formulações tópicas da isotretinoína capazes de proteger o princípio ativo fotossensível e minimizar o efeito de irritação cutânea inerente ao fármaco, e com isto, permitir uma utilização tópica da isotretinoína de forma mais eficiente, em comparação com o gel industrializado da isotretinoína 100% etanólico (Isotrex®).

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenvolvimento de formulações tópicas

A isotretinoína é encontrada no mercado, para uso tópico, na forma de gel alcoólico (Isotrex®). Por ser um ativo muito sensível a ação da luz e do oxigênio, pode sofrer degradação durante sua utilização. Desta forma, foram formulados géis com diferentes fases oleosas e incorporação de filtros solares. Um outro artifício utilizado foi proteger o fármaco mediante sua encapsulação em lipossomas, com posterior incorporação em emulsão e gel-creme. A incorporação nestas formas farmacêuticas citadas buscou, ao mesmo tempo, diminuir o efeito irritante apresentado pela forma encontrada no mercado.

Desenvolvimento de gel-creme

Foi realizado um estudo de pré-formulação de gel-creme modificado (GOODRICH, 1997). Neste estudo os parâmetros qualitativos e quantitativos da formulação foram determinados, incluindo a natureza e concentração do filtro solar seja físico ou químico, e da fase oleosa a ser utilizada, levando em consideração a constante dielétrica, para solubilização da isotretinoína.

Desenvolvimento de emulsões

Partindo da referência PRISTA, 1992, foi realizado um estudo de pré-formulação, variando a natureza da cera auto emulsionante e do conservante. As emulsões foram preparadas seguindo o método clássico de inversão de fases (ANSEL, 2005).

Desenvolvimento de lipossomas

Os lipossomas foram formulados por redispersão dos fosfolipídios de pró-lipossomas (gel pró-lipo H) (SINGH, 1997). Foram avaliadas diferentes proporções entre o fosfolipídio e a água, seguindo de análises macro e microscópica. Numa etapa posterior, foi realizada a avaliação do limite de solubilidade do fármaco no gel de pró-lipo H, com o objetivo de verificar a taxa de encapsulação.

Incorporação dos lipossomas em emulsão e gel-creme

Partindo das formulações de gel-creme e emulsões mais estáveis, foi realizada a incorporação dos lipossomas nestas formulações nas proporções de 30/70, 40/60 e 50/50. A incorporação foi realizada através de agitação manual.

Estabilidade

O estudo de estabilidade das formulações foi realizado segundo a RE nº 1 de 29 de julho de 2005 (ANVISA) M.S.

Doseamento

A dosagem foi realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência 230nm (SANTANA, 1992).

Taxa de encapsulação dos lipossomas

Visando determinar a quantidade de isotretinoína encapsulada nos lipossomas, foi realizado um estudo prévio a fim selecionar um filtro com porosidade que permitisse a passagem dos lipossomas e retenção dos cristais não encapsulados. Para tanto, foram testados: Funil sinterizado (Sigma- 4100.25); Funil sinterizado + membrana hidrofílica Fluoropore com porosidade 0,45µm (Millipore); Funil sinterizado + papel de filtro quantitativo (Framex).

Estudo de liberação in vitro com membranas artificiais

Para análise da liberação *in vitro* do princípio ativo, utilizou-se células de difusão do tipo Franz (LIRA, 2007) com membranas artificiais hidrofóbicas (durante 30h) e hidrofílicas (durante 8h) Fluoropore® PTFE (Millipore, com diâmetro de 0,44µm). Todas as cinéticas foram realizadas em ambiente com luz inactínica e com iluminação fluorescente. O meio receptor utilizado neste experimento foi uma solução de tampão fosfato pH 7,4 (contendo ácido ascórbico e 0,5mg/ML de PEG-20 oleil éter) (LEHMAN, 1988). Foi empregado um tensoativo com a finalidade de minimizar as reações de óxido-redução durante o experimento.

Estudo de liberação ex vivo em pele animal

Após o estudo da cinética de liberação com membranas artificiais, foram selecionadas as formulações que apresentaram maior e menor perfil de liberação para o ensaio utilizando pele animal (LIRA, 2007)

Preparação das biópsias

Foram retiradas biópsias cutâneas da região abdominal de ratos albinos Wistar, com idade de 5 a 8 semanas. O meio receptor foi idêntico àquele empregado na cinética de liberação *in vitro*, acrescido de uma mistura de antibióticos estreptomicina/ penicilina a 1mg/mL para conservação. O experimento foi realizado sob a luz inactínica e fluorescente.

Estudo pré-clínico: irritabilidade cutânea

Foram utilizados coelhos albinos e empregada à metodologia de DRAIZE, 1944. Os resultados foram baseados na **Tabela I**.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desenvolvimento de gel creme

Na **Tabela II** encontram-se as formulações finais de gel creme que foram submetidas aos testes de estabilidade acelerada, estabilidade em longo prazo e difusão *in vitro*.

Desenvolvimento de emulsões

Após os testes de estabilidade acelerada, exame macroscópico e microscópico foi selecionado a formulação

TABELA I
Parâmetros de edema e eritema utilizados para avaliação da irritabilidade cutânea primária (DRAIZE, 1944)

ERITEMA	EDEMA
0- sem eritema	0- sem edema
1- eritema leve	1- edema apenas perceptível
2- eritema bem definido	2- edema leve com bordas elevadas
3- eritema moderado e grave	3- edema moderado com superfície saliente de 1 mm
4- eritema grave com lesões profundas	4- edema grave estendendo-se além da área da exposição

TABELA II
Formulações de géis creme de isotretinoína

CONSTITUINTES	FORMULAÇÕES					
	GC1	GC1-P	GC2	GC2-P	GC3	GC3-P
Isotretinoína	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Carbopol	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Óleo mineral	15	15	10	10	—	—
Labrafac	—	—	5	5	15	15
Dióxido de Titânio	—	0,5	—	0,5	—	0,5
Span	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Nipagin	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Nipazol	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
BHT	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Etanol absoluto	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Trietanolamina	Vllgts	Vllgts	Vllgts	Vllgts	Vllgts	Vllgts
Água q.s.p.	100	100	100	100	100	100

denominada B (cera Lanette 13%, cetiol 2,5%, propileno-glicol 2,0%, nipagin 0,2%, nipazol 0,04%, água deionizada q.s.p.100,0%) como melhor opção para incorporação dos lipossomas de isotretinoína.

Obtenção de lipossomas

A formulação denominada L2 (razão de pró-lipo H/água 1:2), apresentou maior taxa de encapsulação de isotretinoína. Neste caso, a presença de 33,3% de fosfolipídio proporcionou uma maior incorporação do fármaco no meio. O estudo de solubilidade da isotretinoína nos lipossomas mostrou que, até a concentração de 0,2% a isotretinoína foi solúvel no pró-lipo H.

Incorporação dos lipossomas em gel-creme e emulsão

Todas as formulações onde foi adicionado lipossomas mantiveram-se estáveis pelo período avaliado. No entanto, a proporção 50/50 em ambas as formulações foi selecionada pois possibilitou a encapsulação de uma maior quantidade do fármaco. Não ocorreram alterações significativas na viscosidade final destas preparações. Assim, foram selecionadas duas formulações: LB (lipossomas incorporado em emulsão), e LG (lipossomas incorporado em gel-creme).

Estabilidade das formulações

As Tabelas III e IV mostram os resultados dos testes de estabilidade para as formulações: (GC1, GC2, GC3, LB, LG, GC1-P, GC2-P, GC3-P).

Análise microscópica

Apesar dos indícios de desestabilização para algumas formulações do ponto de vista macroscópico, microscopicamente, ocorreu apenas aumento no diâmetro das partículas, como verificado na Figura 1, para as formulações GC3 e GC3-P.

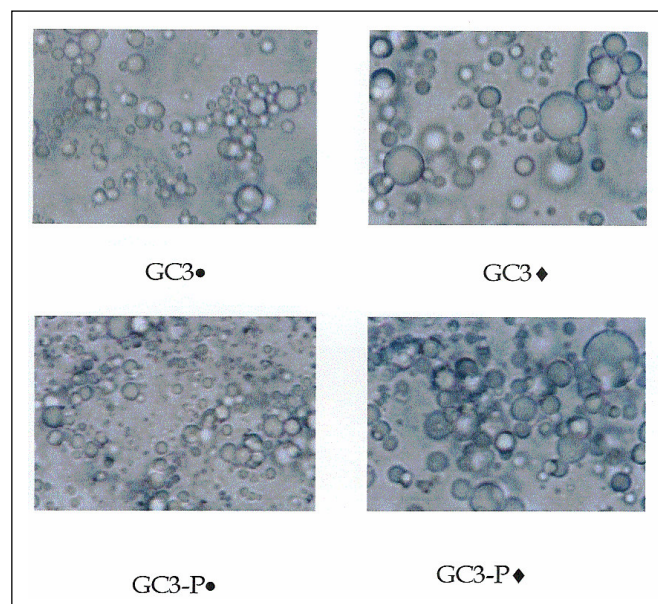


FIG. 1 - Fotomicrografia óptica dos géis creme de isotretinoína (GC3 e GC3-P), 48 e 480hs após a fabricação respectivamente. Imagem com aumento de 100 vezes.

Taxa de encapsulação

A taxa de encapsulação da isotretinoína determinada utilizando o funil sinterizado e papel de filtro quantitativo foi de 61% ± 6. Este percentual foi considerado elevado quando comparado com o resultado obtido por HARPER, 2003 (cerca de 8,5 vezes menor).

TABELA III
Estabilidade acelerada e influência da temperatura

TESTES	GC1	GC1-P	GC2	GC2-P	GC3	GC3-P	LIPOSSOMA	LB	LG
Estresse mecânico	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável	Sedimentação de cristais e cremagem	Estável	Estável
Centrifugação	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável	Estável	Sedimentação de cristais e cremagem	Estável	Estável
Ciclos de gelo edesgelo (dias)	7	7	> 10	> 10	> 10	> 10	3	> 10	> 10
Acondicionamento 4°C (dias)	240	240	90	60	150	120	—	150	> 60
Acondicionamento 50°C (dias)	15	5	10	10	15	15	—	30	20

TABELA IV
Estabilidade a longo prazo das formulações

Formulações	Características físico-químicas	TEMPO DE ESTABILIDADE (DIAS)				
		0	30	120	300	480
GC1	Aspecto M. A.	Emulsão amarelada, gelatinosa e brilhante	—	—	—	—
	Aspecto M. I.	Partículas esféricas e homogêneas	—	↑ σ das partículas	↑ σ das partículas	↑ σ das partículas
GC1-P	Aspecto M. A.	Emulsão amarelada, gelatinosa e opaca	—	—	—	—
	Aspecto M. I.	Partículas esféricas e homogêneas	—	↑ σ das partículas	↑ σ das partículas	↑ σ das partículas
GC2	Aspecto M. A.	Emulsão amarelada, gelatinosa e brilhante	—	—	—	—
	Aspecto M. I.	Partículas esféricas e homogêneas	—	—	—	↑ σ das partículas
GC2-P	Aspecto M. A.	Emulsão amarelada, gelatinosa e opaca	—	—	—	Aspecto pegajoso e elástico
	Aspecto M. I.	Partículas esféricas, homogêneas e bemdefinidas	—	↑ σ das partículas	↑ σ das partículas	↑ σ das partículas
GC3	Aspecto M. A.	Emulsão amarelada, gelatinosa e brilhante	—	—	—	Exudato oleoso redispersível
	Aspecto M. I.	Partículas esféricas e homogêneas	—	—	↑ σ das partículas	↑ σ das partículas
GC3-P	Aspecto M. A.	Emulsão amarelada, gelatinosa e opaca	—	—	—	Aspecto pegajoso e elástico
	Aspecto M. I.	Partículas esféricas e homogêneas	—	—	↑ σ das partículas	↑ σ das partículas
LB	Aspecto M. A.	Emulsão amarelada e opaca	—	—	—	Escurecimento na superfície
	Aspecto M. I.	Partículas esféricas e homogêneas	—	—	—	↑ σ das partículas
LG	Aspecto M. A.	Emulsão amarelada, opaca com aspecto gelatinoso	—	—	Perda da viscosidade	Perda da viscosidade com desgelificação
	Aspecto M. I.	Partículas esféricas, homogêneas e bemdefinidas	—	↑ σ das partículas	↑ σ das partículas	↑ σ das partículas

M. A. = Macroscópico, M. I. = Microscópico, ↑ σ = aumento do diâmetro das partículas, ↓ σ = diminuição do diâmetro das partículas, — = sem alteração aparente

Estudo de liberação in vitro com membranas artificiais

Após 30 horas de cinética, aproximadamente 27% do fármaco foi degradado na forma de seus metabólitos, sendo este percentual dependente do veículo utilizado. Comparando-se o perfil de liberação da isotretinoína entre os diferentes veículos, verificou-se que a cedência foi tanto maior quanto menor a solubilidade da isotretinoína no veículo, justificando a maior cedência para as preparações GC1 e GC1-P (que continham óleo mineral), em relação às formulações GC2 e CG3 e CG3-P que continham o labrafac®. As formulações GC2 e CG2-P apresentaram cedências intermediárias. Em relação à liberação a partir das preparações LG e LB, estas foram da ordem de 3,8 e 4,24% respectivamente, devido à natureza da forma farmacêutica utilizada (lipossomas incorporados em gel-creme e emulsão) (Figuras 2 e 3).

O gel referência apresentou o menor percentual de degradação, em virtude provavelmente da liberação de um grande percentual do ativo nas primeiras 5 horas da cinéti-

(42,5%) que pode ser observado com a utilização de ambas as membranas (hidrófila e lipófila) (Figuras 2 e 3).

Para todas as formulações avaliadas, excetuando-se a formulação referência, a isotretinoína apresentou melhor cedência frente à membrana lipófila. Este fato é explicado devido às propriedades lipofílicas do referido fármaco que estando dissolvido ou disperso na fase oleosa das formulações, tende a passar em maior quantidade quando a membrana a atravessar é hidrofóbica. A formulação referência, por ser 100% alcoólica, não apresenta modificação no perfil difusional com a mudança da membrana, fato este corroborado pelo aumento da atividade termodinâmica do fármaco, ocasionada pela evaporação contínua do solvente e conseqüentemente concentração do veículo (FALSON-RIEG & *et al.*, 1990).

Estudo de liberação ex vivo em pele animal

Os perfis difusionais obtidos para a cinética de liberação *ex vivo* foram mantidos, quando comparados com os perfis *in vitro*, apenas em menor concentração. A maior

ca (52% do total liberado), justificando a maior degradação ocorrida para as preparações CG1, CG2 e CG3, onde o tempo de latência foi maior, corroborando o relato da grande fotossensibilidade da isotretinoína (LEHMAN & *et al.*, 1988). Ao avaliar a influência da incorporação do dióxido de titânio nestas preparações, a proteção do fármaco aumenta de 9,2; 15,6, e 17% respectivamente, como se observa nas preparações CG1-P, CG2-P e CG3-P (Figura 2).

De um modo geral, a combinação da incorporação do dióxido de titânio e óleo mineral na formulação GC1-P promoveu uma intensificação na cedência do ativo avaliado (39,1%), de modo a apresentar um perfil de liberação mais próximo da isotretinoína produto referência

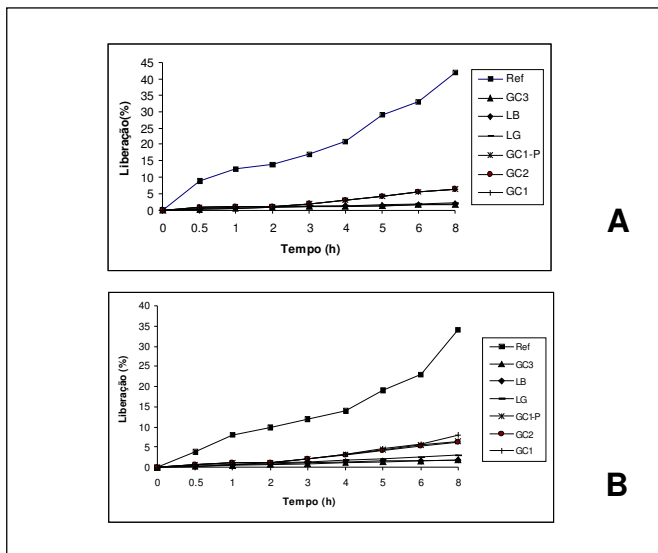


FIG. 2 - Cinética de liberação *in vitro* da isotretinoína em membrana lipófila. Percentual acumulado de liberação em função do tempo com iluminação fluorescente.

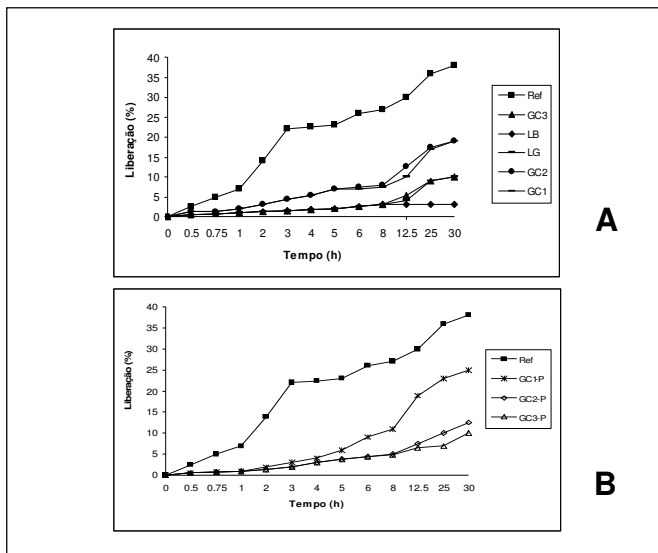


FIG. 3 - Cinética de liberação *in vitro* da isotretinoína em membrana hidrofílica. Percentual acumulado de liberação em função do tempo com iluminação fluorescente (A) e inactínica (B).

cedência entre as formulações testadas foi obtida a partir da formulação GC1-P, que apresentou 48% da cedência do produto referência utilizando mesmo suporte. Os dados da cinética obtidos a partir da formulação GC3 confirmaram o baixo coeficiente de partição da isotretinoína nas diferentes fases da preparação, não sendo, portanto, capaz de liberar o ativo em quantidade apreciável.

A velocidade de liberação da isotretinoína não apresentou variação considerável entre todas as formulações testadas, em meio de iluminação inactínica ou fluorescente (Figura 4). Por outro lado, foi observada a manutenção da diferença percentual *in vitro* e *ex vivo*, destas velocidades de liberação, quando comparadas à formulação de referência com a formulação GC1 e GC1-P

Teste de irritabilidade cutânea

O teste de irritação primária das formulações de isotretinoína demonstrou que as mesmas foram consideradas não irritantes após 24 e 72 horas da aplicação do produto. No entanto, foi possível observar que a mudança no veícu-

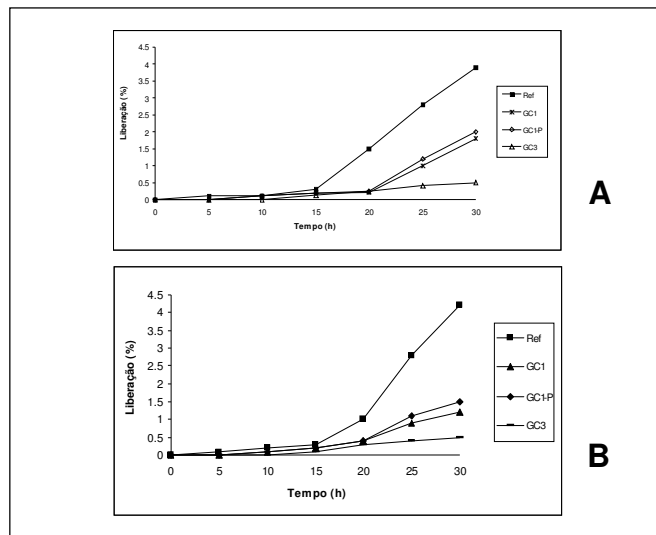


FIG. 4 - Cinética de liberação *ex vivo* da isotretinoína. Percentual acumulado de liberação em função do tempo com iluminação fluorescente (A) e inactínica (B).

lo da preparação influencia no caráter irritante intrínseco do referido ativo. O pico de irritação dérmica foi alcançado entre a 2^a e 5^a semana de tratamento. A formulação referência demonstrou o maior caráter irritante e as formulações com fase oleosa contendo o labrafac também apresentaram significativo poder de irritação como observado para GC3. O menor índice de irritação foi conseguido com formulações constituídas de óleo mineral e labrafac como a formulação GC1-P.

CONCLUSÃO

As formulações obtidas a partir da isotretinoína foram tecnologicamente viáveis, pois apresentaram grande resistência aos testes de estabilidade acelerado e estabilidade a longo prazo, permanecendo estáveis por mais de 2 anos para as formulações GC1, GC1-P e GC2, principalmente. A incorporação do dióxido de titânio no gel-creme mostrou aumento de aproximadamente 14% na estabilidade do princípio ativo, durante a cinética de liberação uma vez que, a exposição do fármaco na pele é fator determinante para degradação do ativo. A técnica de preparação de lipossomas foi satisfatória, obtendo uma taxa de encapsulação de 8,5 vezes maior que relatada na literatura. Finalmente, a cedência da isotretinoína no gel creme (CG1 e GC1-P) aliada ao menor potencial irritante das mesmas, quando comparadas ao gel referência, demonstra a obtenção de preparações estáveis e mais confortáveis para uso contínuo. No entanto, se faz necessária a confirmação da eficácia destas formulações através de testes clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLE JR, L.V; POPOVICH, N.G & ANSEL, H.C. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 8^a ed. São Paulo: Ed. Artmed, 2005. 345p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução RE nº 1, de 29 de abril de 2005. *Autoriza ad referendum a publicação do guia para realização de estudos de estabilidade*.
- CARGNELLO, J.A. Acne: what's new? *M.J.A.*, v. 165, p. 153-158, 1996.
- CENSO DERMATOLÓGICO DA SBD. 2006. Acessado em 15/04/2008. www.sbd.org.br
- CHAN, A; HANNA, M & KEANE, R.J. Oral retinoids and pregnancy. *Clinical Practice*, v. 165, n. 5, p. 164-167, 1996.

6. CHARAKIDA, A; MOUSER, PE & CHU, A.C. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. *Expert Opin. Drug Saf.*, v. 3, p. 119-129, 2004.
7. DEL ROSSO, J.Q. Newer topical therapies for the treatment of acne vulgaris. *Cutis*, v. 80, n. 5, p. 400-410, nov. 2007.
8. DRAIZE, J.H; WOODGARD, G & RALVERY, H. Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically in the skin and mucous membranes. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, v. 4, p. 377-389, 1994.
9. FALSON-RIEG, F; BLOUQUIN, P; HUERTAS, L; LECLERC, B & COUARRAZE, G. *Méthodes rationnelles de formulatio de gels cutanés par la recherche d'une proportion optimale d'un mélange binaire de solvants, 2 applications à un système non saturé.* In: Congrès International de Technologie Pharmaceutique, 4^{ème}, 1990, Paris. APGI, v. 3, P. 103-112, 1990.
10. GOODMAN, L.S & GILMAN, A.G. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica.* 11^a ed. Rio de Janeiro: Ed.McGraw-Hill, 2006. 1524-1525 p.
11. GOODRICH, B.F. Carbopol - High performance polymers for pharmaceuticals. *Bulletin*, v. 14, p. 24, 1997.
12. HARPER, J.C & THIBOUTOT, D.M. Pathogenesis of acne: Recent research advances. *Adv. Dermatol.*, v. 19, p. 1-10, 2003.
13. KATSAMBAS, A & DESSINIOTI, C. New and emerging treatments in dermatology: acne. *Dermatologic Therapy*, v. 21, n. 2, p. 86-95, mar-apr. 2008.
14. LEHMAN, PA; SLATTERY, J.T & FRANZ, M.D. Percutaneous absorption of retinoids: influence of vehicle, light exposure, and dose. *Journal of Investigative Dermatology*. v. 91, nº 1, 1988.
15. LIRA, A.A.M. *Desenvolvimento, caracterização e avaliação de sistemas microestruturados para veiculação do ácido retinóico.* 2007. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas), Ribeirão Preto.
16. McKEAGE, K & KEATING, G.M. Clindamycin/Benzoyl Peroxide Gel [BenzaClin(R)]: A review of its use in the management of acne. *Am. J. Clin. Dermatol.*, v. 9, n. 3, p. 193-204, 2008.
17. PAGE, C. *Farmacologia Integrada.* 2^a ed. Barueri: Ed. Manole Ltda, 2004. 508-512 p.
18. PRISTA, L.N; BAHIA, M.F.G & VILAR, E. *Dermofarmácia e Cosmética.* Porto: Associação Nacional das Farmácias, 1992. v.1, 158-235 p.
19. RAJEEV, D.H.I.R; NEETU, P & GEHI, R.E.E.T.U. Oral isotretinoin is as effective as a combination of oral isotretinoin and topical anti-acne agents in nodulocystic acne. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, v. 74, p. 187, 2008.
20. SANTANA, D.P. *Evaluation biopharmacéutique de differents formulations galénics de L'isotretinoine en gel.* 1992. Tese (Doutorado em Tecnologia Farmacêutica) - Université Joseph Fourier, UFR de Pharmacie, Grenoble.
21. SINGH, A.K. *Obtenção e determinação da atividade antifúngica in vitro de anfotericina B encapsulada em lipossomas incorporados em emulsão.* 1997. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife.
22. THIELTIZ, A; KRAUTHEIM, A & GOLLNICK, H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatologic Therapy*, v. 19, p. 272-279, 2006.

Endereço para correspondência

Leila Bastos Leal
 E-mail: leilaleal2@yahoo.com.br
 Tel. (0xx81)3302-6590/1/3
 Rua Prof. Augusto Lins e Silva, 621 - Setúbal, Boa Viagem
 Recife - PE - 51030-030