RESUMO

CAROLLO, A.R.H. **Influência do ácido oléico como promotor de absorção cutânea para o ácido 5-aminolevulínico na terapia fotodinâmica do câncer de pele: estudos *in vitro* e *in vivo* em modelo animal.** 2007. 117 f. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

A administração tópica do ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) tem se destacado na Terapia Fotodinâmica (TFD) do câncer de pele pela eficiência no tratamento de tumores e pelos reduzidos efeitos colaterais fototóxicos. Entretanto, esta eficácia é limitada devido à baixa penetração do 5-ALA na pele. Uma proposta para aumentar a penetração do 5-ALA na pele é a utilização de promotores de absorção cutânea, que visam alterar a barreira cutânea para várias moléculas bioativas. O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento farmacotécnico de formulações contendo ácido oléico (AO) como promotor de absorção cutânea, visando o aumento da penetração cutânea do 5-ALA para a TFD do câncer de pele. O fluxo *in vitro* de 5-ALA das formulações contendo AO (10%) foi significativamente aumentado após 12 horas de experimento, em relação às formulações sem AO, principalmente para os grupos contendo 5% e 10% de 5-ALA. A retenção no estrato córneo (EC) e na [epiderme + derme] sem EC também aumentou significativamente, mostrando um efeito promotor do AO. Foram também realizados experimentos *in vivo* em camundongos, com o intuito de analisar o efeito da formulação sobre a produção e o acúmulo *in vivo* de protoporfirina IX (PpIX) na pele. Observou-se que a presença do promotor de absorção aumentou significativamente a quantidade de PpIX extraída da pele comparado às formulações sem este aditivo. Para visualizar a presença de PpIX no tecido, realizou-se microscopia confocal das peles de animais tratados com as formulações. As imagens foram condizentes com os experimentos *in vivo*, observando-se um aumento da intensidade de fluorescência nas amostras de pele que foram tratadas com as formulações contendo AO. Os resultados *in vitro* e *in vivo* mostraram a potencialidade das formulações contendo AO como promotor de absorção cutânea na liberação do 5-ALA na TFD do câncer de pele.

Palavras chave: Ácido 5-aminolevulínico. Terapia fotodinâmica. Ácido oléico. Câncer de pele.

ABSTRACT

CAROLLO, A.R.H. **Oleic acid influence as a cutaneous penetration enhancer for 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy of skin cancer: *in vitro* and *in vivo* studies in animal model**. 2007. 117 f. Dissertation (Maester) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

The topical administration of 5-ALA has been distinguished on skin cancer photodynamic therapy (PDT) because of its efficiency in the treatment of tumors and the reduced phototoxic collateral effects. However, this effectiveness is limited by its low penetration in the skin. A proposal to optimize the 5-ALA penetration in the skin is the use of cutaneous penetration enhancers, which seek to alter the cutaneous barrier for many bioactive molecules. The aim of this work was the pharmaceutical development of formulations containing oleic acid (OA) as a cutaneous penetration enhancer, seeking the increase of the cutaneous penetration of 5-ALA for skin cancer PDT. The *in vitro* flux of 5-ALA from formulations containing OA (10% w/w) was significantly increased after 12 hours of experiment, in comparison with formulations without OA, mainly for the groups containing 5% and 10% of 5-ALA. The stratum corneum (SC) and [epidermis + dermis] without SC retention were also significantly increased, showing an enhancer effect of the fatty acid. In addition, *in vivo* experiments were accomplished in mice, with the purpose of analyzing the formulation effect on the PpIX production and accumulation in the skin. It was observed that the penetration enhancer's presence significantly increased the amount of PpIX extracted from the skin, in contrast with formulations without this addition. To visualize the PpIX presence in the tissue, confocal microscopy of the treated animal skins was made. The images were suitable with the *in vivo* experiments, with increased intensity of fluorescence in the tissue samples that were treated with formulations containing OA. Both *in vitro* and *in vivo* results showed the potentiality of the formulations containing OA as a cutaneous penetration enhancer for 5-ALA delivery on the skin cancer PDT.

Key words: 5-aminolevulinic acid. Photodynamic therapy. Oleic acid. Skin cancer.