

ANA SOFIA REIS HENRIQUES

**SISTEMAS TERAPÊUTICOS IMPLANTÁVEIS DE
LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE FÁRMACOS**

Orientador: Prof.^a Doutora Joana Portugal Mota

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2014

ANA SOFIA REIS HENRIQUES

SISTEMAS TERAPÊUTICOS IMPLANTÁVEIS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA DE FÁRMACOS

Monografia apresentada para a obtenção de grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas do Mestrado
Integrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade
Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientador: Prof.^a Doutora Joana Portugal Mota

Monografia escrita conforme o novo Acordo Ortográfico.

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2014

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar expresso a minha gratidão para com a Professora Doutora Joana Portugal Mota pelo profissionalismo, simpatia, disponibilidade e rapidez com que me ajudou desde o primeiro momento na realização desta dissertação.

Agradeço aos meus pais e irmão o apoio incondicional que me deram não só no decorrer do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, como também, desde o meu início de vida estando sempre presentes em todo o meu percurso. A eles devo tudo o que fui, sou e serei.

Não podia deixar de agradecer aos meus poucos e bons amigos pela força que me deram sempre e pelos bons momentos que passamos.

A todos o meu Muito Obrigada!

“Lute com determinação, Abrace a vida com paixão, Perca com classe e Vença com ousadia. Porque o mundo pertence a quem se atreve e a vida é muito para ser insignificante.”

Charles Chaplin

RESUMO

Um implante é um sistema de veiculação que permite a liberação prolongada e/ou controlada de fármacos.

Estes sistemas apresentam inúmeras vantagens, no entanto também são apontadas algumas desvantagens. O facto de se poder desenvolver sistemas implantáveis para veicular fármacos com fraca absorção gastrointestinal e com curto tempo de meia-vida, torna estes sistemas muito interessantes do ponto de vista da investigação e indústria.

Em Portugal, os sistemas terapêuticos implantáveis de liberação prolongada de fármacos são administrados com várias finalidades, tais como, contraceção feminina, neoplasia, doenças oculares e reconstituição óssea.

Palavras-Chave:

Sistemas terapêuticos Implantáveis; Implantes; Liberação Prolongada; Implantes Poliméricos; Implantes Lipídicos.

ABSTRACT

An implant is a drug delivery system that allows the controlled and/or prolonged drug release.

These systems present several advantages, although some disadvantages can be pointed out. From a research and industry point of view, these systems are very interesting because they can carry and deliver drugs with low gastrointestinal absorption and short half-life.

In Portugal, therapeutically application of implantable sustained-release drug delivery systems is used for different purposes, such as female contraception, cancer therapy, eye diseases and bone renewal.

Key-words:

Implantable therapeutic systems, Drug implants, Prolonged release drug implants, Polymeric implants and Lipid implants.

ABREVIATURAS E SIGLAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
BMP-7	Proteína Morfogenética Óssea 7;
DCI	Denominação Comum Internacional;
EVA	Poli (acetato de etileno-co-vinilo);
GnRH	Hormona Libertadora de gonadotrofina;
LH	Hormona Luteínizante;
LHRH	Análogos da Hormona Libertadora de Gonadotropina;
µg	Micrograma;
mg	Miligrama;
PCL	Poli-caprolactona;
PCTX	Paclitaxel;
PEG	Polietilenoglicol;
PGA	Ácido poli-glicólico;
pI	Ponto Isoelétrico;
PLA	Ácido poli-láctico;
PLGA	Ácido poli-láctico-glicólico;
PM	Peso Molecular;
RCM	Resumo das Características do Medicamento;
Tg	Temperatura de transição vítrea;
Tf	Temperatura de fusão.

ÍNDICE

RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
ABREVIATURAS E SIGLAS	iv
1.INTRODUÇÃO	1
2.TIPOS DE SISTEMAS IMPLANTÁVEIS	2
3.VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS SISTEMAS TERAPÊUTICOS IMPLANTÁVEIS	3
3.1. Vantagens dos Sistemas Terapêuticos Implantáveis	3
3.2. Desvantagens dos Sistemas Terapêuticos Implantáveis.....	4
3.3. Questões de Biocompatibilidade	5
4.MECANISMOS DE LIBERTAÇÃO	7
4.1. Controlo da Liberação de Fármacos por Difusão	7
4.1.1. Reservatório	7
4.1.2. Matricial	10
4.1.3. Liberação Controlada por Difusão através de Poros	10
5.IMPLANTES POLIMÉRICOS	12
5.1. Polímeros Não Biodegradáveis.....	12
5.2. Polímeros Biodegradáveis	13
5.3. Polímeros Naturais	15
5.3.1. Poli (orto-ésteres)	15
5.3.2. Colagénio.....	15
5.3.3. Gelatina	16

5.3.4. Quitosano	16
5.3.5. Albumina.....	17
5.4. Polímeros Sintéticos	17
5.4.1. Poli (α -estéres)	18
5.4.2. Ácido Poli-láctico e Ácido Poli-láctico-glicólico	18
5.4.3. Poli-caprolactona	20
6.IMPLANTES LIPIDICOS	22
7.SISTEMAS NO MERCADO PORTUGUÊS.....	24
7.1. Iluvien®.....	25
7.2. Suprefact Depot 3 meses®	25
7.3. Gliadel®	26
7.4. Ozurdex®	27
7.5. InductOs®	28
7.6. Implanon NXT®	29
7.7. Croconol®	30
7.8. Zoladex®	30
7.9. Zoladex LA®	31
7.10. Vantas®.....	31
7.11. Jadelle®.....	32
7.12. Osigraft®	33

8.INVESTIGAÇÃO	34
8.1. Artigo 1: <i>The influence of additives in modulating drug delivery and degradation of PLGA thin films</i>	34
8.2. Artigo 2: <i>Cast Lipid Implants for Controlled Drug Delivery: Importance of the Tempering Conditions</i>	34
8.3. Artigo 3: <i>Drug release from lipid-based implants: Elucidation of the underlying mass transport mechanisms</i>	35
8.4. Artigo 4: <i>Lysozyme release from lipid-based implants</i>	36
9.CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Implante polimérico do tipo reservatório.....	7
Figura 2: Liberação controlada de fármaco a partir de um reservatório.....	7
Figura 3: O perfil de concentração do estado estacionário de um fármaco num reservatório polimérico de implante padrão	9
Figura 4: Implante polimérico do tipo matricial	10
Figura 5: Cinética de ordem zero ($M \propto T$)	11
Figura 6: Um implante do tipo matricial onde o fármaco é dissolvido	12
Figura 7: A liberação do fármaco por difusão através de uma matriz polimérica não degradável.....	13
Figura 8: Erosão total e parcial de polímeros biodegradáveis	14
Figura 9: Gráfico ilustrativo da liberação de fármaco de um polímero de PLGA/PGA do implante Zoladex®	19
Figura 10: PLGA	19
Figura 11: Síntese de PLGA	20
Figura 12: PCL.....	20
Figura 13: Estrutura Química dos Triglicéridos	22
Figura 14: Iluvien®	25
Figura 15: Estrutura de Suprefact Depot 3 Meses®	26
Figura 16: Implantação de Gliadel®	27
Figura 17: Ozurdex ®.....	28
Figura 18: Implanon NXT®	29
Figura 19: Zoladex®	30
Figura 20: Zoladex® LA.....	31

Figura 21: Vantas®	31
Figura 22: Jadelle®	33
Figura 23: Osigraft®	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Exemplos de testes iniciais para avaliar a biocompatibilidade do implante ... 6

Tabela 2: Implantes comercializados em Portugal 24

1.INTRODUÇÃO

Um implante é um sistema de veiculação de fármacos formulado de modo a permitir uma liberação controlada e/ou localizada do fármaco. (Allen, L., Popovich, N., Ansel, H.,2005)

Os implantes podem ser biodegradáveis ou não-biodegradáveis possuindo várias formas (de haste, de cilindro, de anel, películas, entre outras), tamanhos e mecanismos de liberação do fármaco. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

Os implantes são administrados por profissionais de saúde por via subcutânea em zonas de tecidos intersticiais, como na superfície exterior do braço, na superfície anterior da coxa ou na parte inferior do abdómen. Também existem implantes que são colocados na cavidade vítrea do olho (implante intravítreo) ou por via intraperitoneal sendo necessário que sejam colocados através de um processo cirúrgico. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

Quanto ao encadeamento histórico, o uso de sistemas terapêuticos implantáveis remete para o final de 1930, data em que um comprimido contendo partículas de estradiol foi implantado por via subcutânea em animais. Quando se compararam os animais com e sem implante concluiu-se que os animais com o estradiol implantado aumentaram de peso rapidamente. A partir desse momento, vários cientistas produziram implantes (*pellet*) contendo outras hormonas esteroides, tais como, testosterona, progesterona, desoxicorticosterona e propionato de dromostanolona. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J.,2001)

Em 1986, o conceito de sistemas terapêuticos implantáveis começa a ganhar significado com o desenvolvimento de adesivo subcutâneo. Esta técnica tinha surgido em 1936, por *Deasnesly* e *Parkes*, quando administraram hormonas cristalinas em forma de esteroides sólidos em implantes. Estes tinham como objetivo limitar a secreção constante e contínua de hormonas a partir de uma glândula ativa numa terapia hormonal de substituição. A primeira geração de sistemas terapêuticos implantáveis foi produzida através da compressão de cristais de fármaco em forma de cilindro implantados no tecido subcutâneo por meio de um injetor de sedimento *Kearns* ou fazendo uma incisão pequena na pele. (Robinson, J., Lee, V.,1987)

2.TIPOS DE SISTEMAS IMPLANTÁVEIS

Os sistemas terapêuticos implantáveis de liberação prolongada de fármacos podem ser classificados em três categorias principais: (Dash, AK., Cudworth, GC., 1998)

- Implantes Biodegradáveis e não Biodegradáveis: sistemas matriciais ou de reservatório onde as cinéticas de liberação de fármaco dependem da solubilidade, do coeficiente de difusão de fármaco no polímero e da dosagem de fármaco. No caso dos implantes biodegradáveis, a liberação de fármaco depende, também, da degradação do polímero.
- Sistemas de Bombas Implantáveis: a liberação é controlada por microtecnologia e pela taxa de fluxo controlada por uma diferença de pressão.
- Sistemas utilizados no tratamento de doenças oculares, neoplásicas e de reconstituição óssea.

Nos próximos capítulos encontram-se descritos os mecanismos de liberação de fármacos nos sistemas implantáveis.

3.VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS SISTEMAS TERAPÊUTICOS IMPLANTÁVEIS

Os implantes como sistemas de liberação prolongada de fármacos apresentam várias vantagens e desvantagens. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

3.1. Vantagens dos Sistemas Terapêuticos Implantáveis

- *Compliance*: Uma vez inserido cirurgicamente, o paciente não tem qualquer ação na terapêutica e, por outro lado, aceita preferencialmente este tipo de tratamento do que infusões periódicas. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)
- Liberação controlada: os implantes controlam a liberação dos fármacos, podendo atingir-se uma cinética de ordem zero que oferece vantagens, pois evita elevados níveis plasmáticos (risco de toxicidade) e/ou doses subterapêuticas (risco de ineficácia) que ocorrem na terapia convencional. Também reduzem a frequência da administração e aumentam a adesão do paciente à terapêutica. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)
- Potencial para a liberação intermitente: bombas programáveis que podem facilitar a liberação intermitente. A liberação intermitente pode facilitar a liberação do fármaco em resposta a fatores como: os ritmos circadianos, dados metabólicos ou através da liberação pulsátil de muitos péptidos e proteínas. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)
- Potencial para a liberação bio sensível: perceber este funcionamento é uma área que ainda está em desenvolvimento. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)
- Ultrapassar obstáculos de sistemas de veiculação convencionais: a utilização de um sistema implantável de liberação de fármacos localmente com o mínimo de interferência de barreiras biológicas ou metabólicas. Isto é particularmente importante para (bio) fármacos que são mal absorvidos ou facilmente inativados no trato gastrointestinal e/ou no fígado. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)
- Flexibilidade: através destes sistemas é possível conseguir flexibilidade considerável recorrendo a características, tais como, a escolha de materiais e de

métodos de fabrico, dosagem do fármaco, velocidade de libertação do fármaco, etc. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

➤ **Vantagem Comercial**

Do ponto de vista regulamentar, após a investigação de uma nova molécula para ser incorporada num implante, esta será considerada como um novo medicamento podendo ser protegida durante mais cinco anos ou, no caso de se implantar uma molécula de fármaco já existente, esta será protegida durante três anos. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

3.2. Desvantagens dos Sistemas Terapêuticos Implantáveis

- Remoção de implantes: Os implantes não biodegradáveis e bombas osmóticas são removidos cirurgicamente após o término do tratamento. Apesar de um implante de polímero biodegradável não exigir remoção através de um processo cirúrgico, muitas vezes é necessário recorrer à cirurgia para proceder à sua remoção, dado que, o processo de degradação contínua torna difícil o término da terapêutica. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

- Limitado para fármacos potentes: o tamanho de um implante é geralmente pequeno, a fim de minimizar o desconforto para os pacientes. Deste modo, a maioria dos sistemas possuem uma capacidade de dosagem limitada, de modo que muitas vezes, apenas fármacos bastante potentes, tais como, hormonas possam ser implantados. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

- Possibilidade de reações adversas: elevada concentração do fármaco no local circundante ao implante pode desencadear reações adversas. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

➤ **Desvantagens Comerciais**

O desenvolvimento de um sistema terapêutico implantável de libertação controlada de fármacos requer um enorme investimento em termos de custo, esforço e

tempo. Se é proposto o fabrico de um novo implante a sua segurança e biocompatibilidade deve ser cuidadosamente avaliada de modo a garantir a aprovação das autoridades reguladoras. Estas questões podem provocar um atraso significativo no desenvolvimento, comercialização e custo acrescido do produto final. (Siepmann, J.; Siegel, R.; Rathbone, M.; 2012)

3.3. Questões De Biocompatibilidade

As questões de biocompatibilidade prendem-se com:

- Produtos tóxicos de degradação: este efeito é aplicável a polímeros biodegradáveis como, por exemplo, a degradação de poli (alquilcianoacrilato) que conduz à formação de formaldeído, que é considerado tóxico em seres humanos. No caso de um polímero biodegradável (poli vinilpirrolidona), a acumulação do polímero dissolvido no fígado levanta um problema de toxicidade a longo prazo. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)
- Polímero/propriedades superficiais de tecido: a interface do implante é um local único, onde diferentes produtos químicos coexistem e interagem. Se a superfície de um implante tem uma afinidade para os produtos químicos específicos irá desenvolver uma camada limite anormal. O rearranjo ou reações com outras espécies intra-camada vão desencadear reações teciduais. As reações de defesa do tecido hospedeiro levam à encapsulação de um implante por camadas de tecidos fibrosos. O encapsulamento impede a libertação do fármaco *in vitro* o que pode não permitir a previsão dos padrões de libertação do fármaco *in vivo*. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)
- Elevada concentração de fármaco no local do Implante: as concentrações de fármaco no local do implante durante elevados períodos de tempo pode causar graves reações adversas teciduais ou irritação. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)
- A *performance* e a resposta do hospedeiro para um material implantado é indicada em termos de biocompatibilidade. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

Os elementos-chave que precisam ser estabelecidos são os seguintes: (Chien, Y.,1992)

1. Reprodutibilidade da cinética de liberação de fármacos;
2. Perfil de biodisponibilidade definido;
3. Demonstração de boa absorção em relação a um padrão adequado;
4. Um perfil farmacocinético bem definido que apoia a rotulagem de medicamentos.

O desempenho e a resposta do hospedeiro em relação ao material implantado é indicada em termos de biocompatibilidade. Os principais testes de avaliação inicial utilizados na avaliação da biocompatibilidade do implante estão indicados na tabela 1.

Também são realizadas avaliações de intensidade e duração da resposta inflamatória, assim como, avaliação histopatológica do tecido adjacente ao implante. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

Tabela 1: Exemplos de testes iniciais para avaliar a biocompatibilidade do implante. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J.,2001)

Biological Effect	Prolonged Contact ^a		Permanent Contact ^b	
	Tissue/Bone ^c	Blood	Tissue/Bone	Blood
Cytotoxicity	x	x	x	x
Sensitization	x	x	x	x
Irritation or intracutaneous reactivity	Δ	x	Δ	x
Systemic toxicity (acute toxicity)	Δ	x	Δ	x
Subchronic toxicity (subacute toxicity)	Δ	x	Δ	x
Chronic toxicity			x	x
Genotoxicity	x	x	Δ	x
Implantation	x	x	x	x
Haemocompatibility		x	x	x
Carcinogenicity			x	x

Source: FDA General Program Memorandum #G95-1 ^aContact duration ranges from 24 hours to 30 days.

^bContact duration is longer than 30 days. Tissue includes tissue fluids and subcutaneous spaces, X: ISO (International Standards Organizations) evaluation tests for consideration. Δ: Additional tests which may be applicable

4.MECANISMOS DE LIBERTAÇÃO

4.1.Controlo da Libertação de Fármacos por Difusão

4.1.1.Reservatório

Nos sistemas do tipo reservatório, o fármaco é encapsulado por uma membrana polimérica (Figura 1). (Robinson, J., Lee, V., 1987)

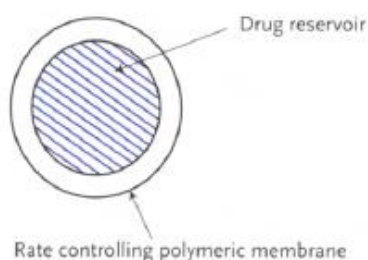


Figura 1: Implante polimérico do tipo reservatório. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

O reservatório de fármaco consiste em partículas sólidas de fármacos ou numa dispersão (ou solução) de partículas sólidas de fármaco num meio de dispersão do tipo líquido ou sólido. A membrana polimérica é normalmente constituída por material polimérico não poroso, homogéneo ou heterogéneo ou uma membrana microporosa (semipermeável). A encapsulação do reservatório de fármaco dentro da membrana polimérica pode ser realizada por moldagem, encapsulamento, microencapsulamento ou outras técnicas. Diferentes formas e tamanhos de dispositivos de libertação de fármacos podem ser fabricados. (Robinson, J., Lee, V.,1987)

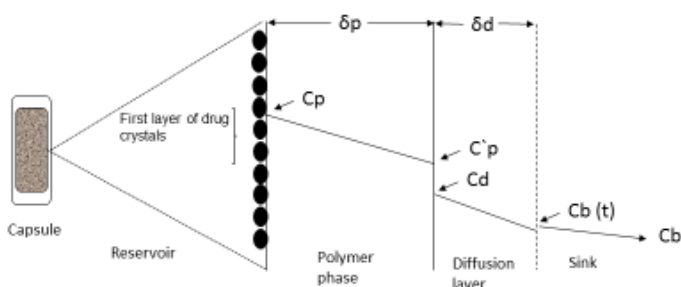


Figura 2: Libertação controlada de fármaco a partir de um reservatório. (Robinson, J., Lee, V., 1987)

C_p = Concentração de fármaco no polímero;

C^*_p = Concentração de fármaco na interface polímero/solução;

C_d = Concentração do fármaco na interface solução/polímero;

C_b = Concentração de fármaco no local de solução eluição;

δ_p = Espessura da membrana polimérica;

δ_d = Espaço de difusão hidrodinâmico.

A taxa de liberação de fármaco (dQ/dt) neste tipo de sistema é definida por:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{CR}{\frac{1}{P_m} + \frac{1}{P_d}}$$

Onde CR é a concentração do fármaco no compartimento reservatório; P_m e P_d são, respetivamente, o coeficiente de permeabilidade de membrana e a camada de difusão hidrodinâmica na membrana existente e podem ser definidas por:

$$P_m = \frac{K_m/r D_m}{\delta_m} \qquad P_d = \frac{K_a/m D_a}{\delta_d}$$

Onde K_m/r e K_a/m são, respetivamente, o coeficiente de partição da membrana interfacial das moléculas de fármaco do reservatório de membrana e a partir da membrana para a camada de difusão; D_m é o coeficiente de difusão na membrana e D_a é o coeficiente de difusão aquoso; δ_m e δ_d são as espessuras da membrana polimérica e a camada de difusão aquosa, respetivamente. (Robinson, J.; Lee, V.; 1987)

O poli (acetato de etileno-co-vinilo), isto é, copolímero EVA é usado como polímero não degradável tendo as seguintes vantagens: (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

- Facilidade de fabrico: os copolímeros são termoplásticos da natureza. É um dispositivo implantável facilmente fabricado por extrusão ou moldagem por injeção;
- Versatilidade: os copolímeros estão disponíveis numa larga gama de pesos moleculares e de proporções de etileno/acetato de vinilo. Como o etileno é cristalino, o aumento do seu conteúdo afeta a cristalinidade e o parâmetro de solubilidade do copolímero. A velocidade de liberação de um fármaco a partir do dispositivo pode ser adaptado conforme necessário.

A penetração do solvente, geralmente água, num implante polimérico inicia a liberação do fármaco através de um processo de difusão. A difusão das moléculas de fármaco através das membranas de polímeros não porosos depende do tamanho das

moléculas de fármaco e dos espaços disponíveis entre as cadeias poliméricas. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

Mesmo que o espaço entre as moléculas das cadeias de polímero seja mais pequeno que o tamanho das moléculas de fármaco, o mesmo pode ainda difundir através das cadeias poliméricas, devido ao contínuo movimento browniano das mesmas. No transporte através da membrana existem três barreiras a serem contornadas (Figura 3): (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

- A interface entre a membrana e o reservatório;
- A taxa de controlo da membrana;
- O local de implantação da membrana.

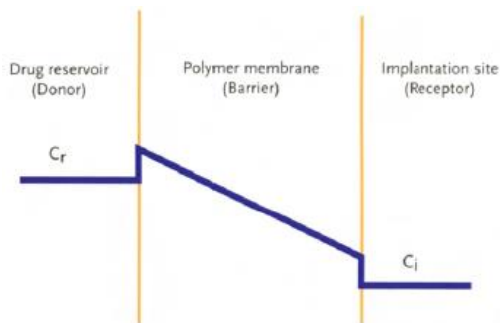


Figura 3: O perfil de concentração do estado estacionário de um fármaco num reservatório polimérico de implante padrão. Onde C_r é a concentração de fármaco no reservatório e C_i é a concentração de fármaco no local do implante. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

Inicialmente, as moléculas de fármaco difundem-se na membrana através de difusão. A taxa de difusão do fármaco segue a lei de Fick: (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

$$dm/dt = (Dk/h).A.\Delta C$$

Onde:

dm/dt = Taxa de difusão do fármaco;

D = Coeficiente de difusão do fármaco na membrana;

K = Coeficiente de partição do fármaco na membrana;

h = Espessura da membrana;

A = Área

ΔC = Gradiente de concentração, isto é, $C_r - C_i$ onde C_r e C_i correspondem às concentrações de fármaco no reservatório e no local, respetivamente.

4.1.2. Matricial

Neste caso, o fármaco encontra-se dissolvido ou disperso numa matriz polimérica lipofílica (figura 4).

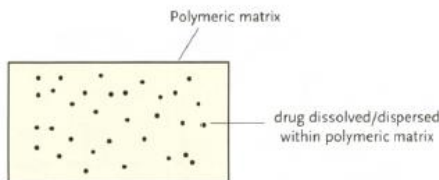


Figura 4: Implante polimérico do tipo matricial. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

O fármaco pode estar: (Robinson, J., Lee, V., 1987)

- Dissolvido: o fármaco é solúvel na matriz. Normalmente acontece em baixas dosagens de fármaco (solução monolítica);
- Disperso: o fármaco está presente acima da sua solubilidade na matriz. Parte do fármaco está dissolvido e outra parte está disperso (dispersão monolítica).

No sistema matricial, inicialmente a velocidade de libertação diminui proporcionalmente com a raiz quadrada do tempo:

$$\frac{dm}{dt} = k_d/t^{1/2}$$

Onde k_d é a constante de proporcionalidade dependente das propriedades do implante sendo que a cinética de velocidade $M \propto t^{1/2}$ é observada quando ocorre a libertação de, aproximadamente, 50-60 % de fármaco. Depois desta libertação ocorre uma diminuição exponencial da velocidade de libertação.

4.1.3. Liberação Controlada por Difusão através de Poros

Em alguns casos, a membrana polimérica utilizada no controlo da libertação de fármaco são microporosas. Estas podem ser preparadas através de polímeros hidrofóbicos na presença de materiais solúveis em água como, por exemplo, poli(etilenoglicol). Ésteres de celulose, hidrogéis de ligações cruzadas e outros polímeros dão origem a membranas porosas. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

Nos sistemas de reservatório microporosos, as moléculas de fármaco são libertadas por difusão através dos microporos que são normalmente preenchidos por água ou óleo (por exemplo, óleo de rícino e azeite). O dispositivo da membrana porosa é simplesmente alcançado por imersão do dispositivo com o solvente. Quando esta técnica apresenta dificuldades, o dispositivo implantável é colocado dentro de um recipiente aplicando pressão para facilitar o enchimento dos poros com o solvente. O transporte de moléculas de fármaco através dos poros é denominada poro-difusão. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

A seleção do solvente irá afetar a permeabilidade do fármaco e a sua solubilidade. A porosidade da membrana (ϵ) e a tortuosidade da via (τ) devem ser considerados tal como está descrito na seguinte equação: (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

$$dm/dt = D_s \cdot A \cdot C_s \cdot \epsilon / r h$$

Onde:

C_s = Solubilidade do fármaco no solvente;

K = Produto;

D_s = Coeficiente de difusão do fármaco no solvente.

Num sistema de reservatório de membrana microporosa tem de se ter em atenção se a área da superfície da membrana e a concentração do fármaco no reservatório permanecem inalterados e se libertação controlada de ordem zero é atingida. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

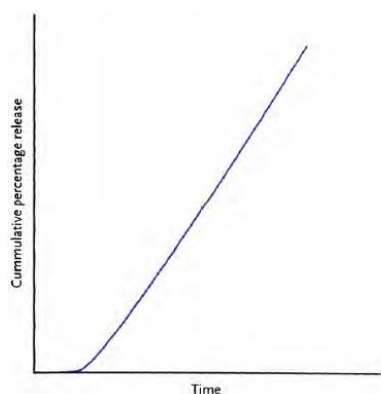


Figura 5: Cinética de ordem zero ($M_{\infty}T$). Perfil de libertação controlada de um implante polimérico não degradável do tipo de reservatório (membrana porosa ou compacta). (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

5. IMPLANTES POLIMÉRICOS

5.1. Polímeros não Biodegradáveis

Os implantes formulados com polímeros não biodegradáveis terão que ser removidos cirurgicamente no final do tratamento, uma vez que não ocorre degradação. Podem ser divididos em: (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

- Dispositivos de Reservatório, em que o medicamento está rodeado por uma membrana polimérica de controlo da velocidade;
- Dispositivos de Matriz, no qual o fármaco é distribuído por toda a matriz de polímero.

A velocidade de libertação diminui ao longo tempo. Inicialmente, as moléculas de fármaco mais próximas da superfície são libertadas a partir do implante (Figura 6). (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

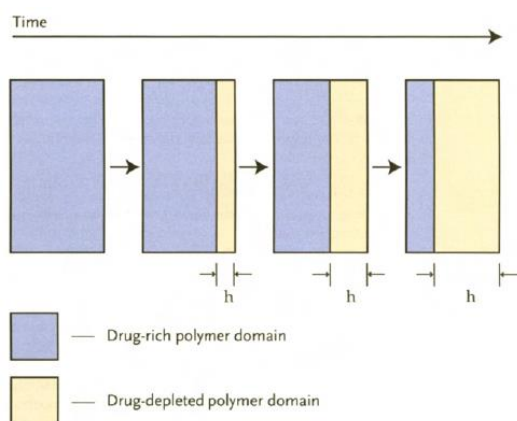


Figura 6: Um implante do tipo matricial onde o fármaco é dissolvido. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

Como a libertação é contínua, as moléculas devem percorrer uma distância maior para atingir o exterior do implante e, assim, aumentar o tempo necessário para a libertação. Este aumento do tempo de difusão resulta num decréscimo da velocidade de libertação a partir de dispositivo com o tempo (Figura 7). (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

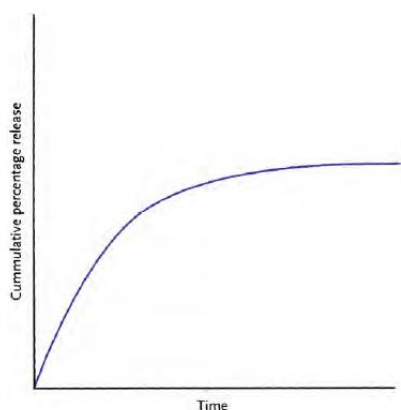


Figura 7: A liberação do fármaco por difusão através de uma matriz polimérica não degradável. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

De modo a ultrapassar a desvantagem dos polímeros não biodegradáveis, surgiram os polímeros biodegradáveis. Por exemplo, fármacos e macromoléculas solúveis em água ou altamente ionizadas, tais como, péptidos e proteínas têm difusividades insignificantes através de membranas hidrofóbicas densas. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

5.2. Polímeros Biodegradáveis

Nos implantes poliméricos biodegradáveis, a sua degradação pode ser realizada através de duas vias: (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

- Bioerosão onde ocorre a dissolução gradual de uma matriz de polímero;
- Biodegradação onde ocorre a degradação da estrutura do polímero provocada por processos químicos ou enzimáticos.

A degradação do polímero é classificada em dois padrões (Figura 8): (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

- Erosão em massa: toda a área da matriz é sujeita a reações químicas ou enzimáticas e a erosão ocorre homogeneamente ao longo de toda a matriz;
- Erosão da superfície: degradação do polímero é limitada à superfície do implante. A erosão inicia-se na superfície exposta, degradando camada por camada. Devido à diferença nas velocidades de degradação entre a superfície e o centro da matriz, o processo é, alternativamente, denominado erosão heterogénea.

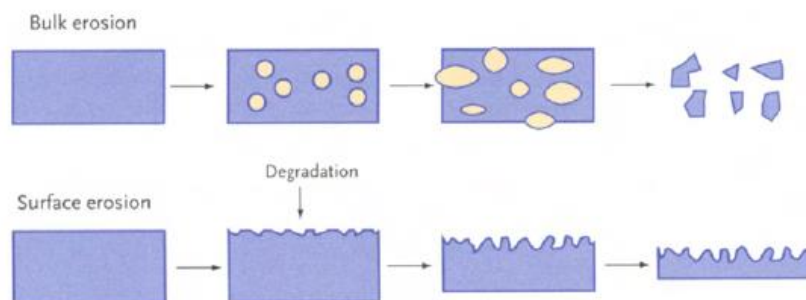


Figura 8: Erosão total e parcial de polímeros biodegradáveis. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

O tipo de monômero, o grau de ligação cruzada, entre outros determinam se o tipo de erosão é total ou superficial. Se a água for capaz de penetrar no polímero, o domínio da matriz de polímero pode ser facilmente hidratado e o polímero é submetido a erosão da parte volumosa. Pelo contrário, se penetração de água no seu centro estiver limitado, a frente de erosão é restrita à superfície da matriz polimérica e o implante sofre erosão de superfície. Na prática, a degradação dos polímeros ocorre por meio de uma combinação entre os dois processos. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

A liberação do fármaco para implantes poliméricos biodegradáveis não é realizada por difusão através da membrana, mas sim, por degradação da membrana polimérica ou matriz. Se a velocidade de degradação do polímero é lenta em comparação com a velocidade de difusão do fármaco, então os mecanismos e a cinética de liberação são semelhantes aos implantes não biodegradáveis. No entanto, quase sempre a liberação do fármaco ocorre paralelamente com a degradação do polímero. Como tal, o mecanismo de liberação é complexo, uma vez que a liberação de fármaco ocorre por difusão do mesmo, degradação e/ou dissolução do polímero. A permeabilidade do fármaco através do polímero aumenta com o tempo dado que a matriz é quebrada por clivagem enzimática/química. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

5.3. Polímeros Naturais

5.3.1. Poli (orto ésteres)

Poli (orto ésteres) oferecem a vantagem de controlar a velocidade de hidrólise de ligações instáveis de ácido por meio de excipientes ácidos ou básicos fisicamente incorporados na matriz. Isto resulta em degradação de polímeros por erosão da superfície, com liberação do fármaco de ordem zero. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

5.3.2. Colagénio

O colagénio é um polímero de origem natural, sendo um componente estrutural dos tecidos de origem animal. Após a sua implantação, o colagénio provoca uma resposta inflamatória mínima no hospedeiro ou uma reação tecidual e a sua baixa antigenicidade inicial é praticamente abolida pelas enzimas digestivas do hospedeiro. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

É uma proteína fibrosa encontrada no tecido conjuntivo sendo composto por três cadeias de polipéptidos interligados para formar uma tripla hélice orientada para a direita, uma estrutura terciária. Cada uma das cadeias de polipéptidos individuais forma uma hélice orientada para a esquerda (estrutura secundária). Atualmente, existem mais de 22 tipos diferentes de colagénio identificados no corpo humano. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

O colagénio do tipo I é a proteína mais abundante nos mamíferos. As três subunidades polipeptídicas deste tipo de colagénio têm composições de aminoácidos semelhantes. Cada polipéptido é composto por cerca de 1050 aminoácidos contendo, aproximadamente, 33% de glicina, 25% de prolina e 25% de hidroxiprolina com uma abundância relativa de lisina. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

Como o colagénio nativo é insolúvel em água, este será modificado no sentido de melhorar a sua solubilidade em água. O colagénio sofre degradação enzimática no corpo através de enzimas, tais como, collagenases e de metaloproteinases. A liberação do fármaco a partir de matrizes de colagénio é controlada através da variação do grau de reticulação e outras propriedades físicas, tais como, a porosidade, a densidade e o grau de degradação por enzimas *in vivo*. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

O colagénio é um componente importante da matriz extracelular e o colagénio natural é, por conseguinte, um material de matriz ideal para a engenharia de tecidos e aplicações curativas. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

5.3.3. Gelatina

A Gelatina (colagénio desnaturado) é, também, um polímero natural modificado formado por hidrólise de colagénio fibroso insolúvel. A gelatina é tipicamente isolada a partir de pele ou osso de origem animal (bovino ou porcino) por hidrólise parcial de ácido (tipo A) ou através de hidrólise alcalina parcial (Tipo B). Este processamento quebra o colagénio tripolipeptido originando cadeias polipeptídicas individuais. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

O ponto isoelétrico (pI) das moléculas de gelatina é definido como o valor de pH em que a carga média líquida, devido à ionização de grupos ácidos e básicos, é zero. A preparação de gelatina contém diferenças de lote para lote devido às diferentes propriedades de gelificação, aos diferentes tamanhos e aos pontos isoelétricos. Consequentemente, as propriedades físico-química variam dependendo do método de extração, temperatura de desnaturação e conteúdo resultante do material eletrólito. Para ultrapassar a natureza variável das preparações de gelatina foram produzidas gelatinas recombinantes. A tecnologia recombinante elimina muitas das variáveis e inconvenientes associados ao material derivado de tecido. Isto permite a produção de gelatinas com pesos moleculares e pontos isoelétricos definidos. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

5.3.4. Quitosano

O quitosano é um polissacarídeo policatiónico de poli (N-glucosamina) e é sintetizado através de desacetilação alcalina da quitina natural. (Sinha e Kumria, 2001) Quanto à sua formulação, esta pode ocorrer por métodos de secagem, pulverização ou por emulsão. (He *et al.* 1999.; Kofuji *et al.* 2005)

De modo a obter-se uma velocidade de libertação controlada é utilizada uma combinação de quitosano e alginato. Também se opta pela formação de gel de

quitosano através de um processo de reticulação utilizando como agentes de reticulação glutaraldeído e aniões divalentes. (He *et al.* 1999)

5.3.5.Albumina

A proteína albumina não é apenas solúvel em água pois, também, pode ser degradada rapidamente por enzimas específicas podendo ser utilizada a bioerosão ou a biodegradação neste tipo de implantes. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

5.4.Polímeros Sintéticos

Na primeira metade do século XX, o desenvolvimento de materiais sintetizados a partir de ácido glicólico e outros α -hidroxiácidos foi abandonada porque os polímeros resultantes eram instáveis para usos industriais a longo prazo. Contudo, esta instabilidade que levou à biodegradação, tem provado ser extremamente importante em aplicações na área da medicina ao longo das últimas três décadas. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

Os polímeros sintéticos têm velocidades de degradação e, consequentemente, apresentam perfis de liberação controlada previsíveis e reproduzíveis que superam algumas das desvantagens dos polímeros naturais. Os polímeros sintéticos que contenham apenas um único tipo de unidade de repetição são conhecidos como homopolímeros, enquanto que os polímeros que contêm uma mistura de unidades de repetição são conhecidos como copolímeros. As propriedades físicas dos polímeros dependem da estrutura do polímero, incluindo o tipo de monómero, o comprimento da cadeia e o arranjo de monómeros dentro do polímero. Por exemplo, o *design* personalizado da ramificação das cadeias de polímeros pode alterar as forças intermoleculares e, consequentemente, afetar as propriedades físicas do polímero em massa. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

Em geral, os ramos de cadeia longa podem aumentar a resistência do polímero e a temperatura de transição vítrea (T_g) devido a um aumento no número de ligações por cadeia. Da mesma forma, alterando o arranjo de monómero num copolímero pode-se controlar as propriedades físico-químicas e mecânicas, tais como, a cristalinidade, a força de tração e perfil de degradação. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

Uma desvantagem dos polímeros sintéticos é que eles geralmente não se podem ligar com ligandos do recetor em células. Para superar esse obstáculo, tem-se realizado investigação sobre a conjugação de polímeros com ligandos de ligação de recetores e polímeros naturais revestidos de polímeros sintéticos, de modo, a conseguir atingir um local de libertação de fármaco específico. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

5.4.1. Poli (α -ésteres)

Os poliésteres e os seus copolímeros são os polímeros vulgarmente usados em sistemas de libertação parentérica de fármacos. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

As principais desvantagens deste tipo de polímeros deve-se ao facto de ocorrer degradação ácida e de haver dificuldades de processamento dos produtos obtidos na mesma. A degradação de poliésteres é devida, principalmente, à hidrólise de ligações éster, na presença de água, de modo, a libertar os produtos de degradação ácida. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

De um modo geral, a incorporação de um tampão nas formulações ajuda a equilibrar o pH melhorando a estabilidade do fármaco. O número limitado de propriedades mecânicas podem ser tratadas através da incorporação de outros polímeros. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

5.4.2. Ácido Poli-Láctico e Ácido Poli-láctico-glicólico

O ácido poli-láctico (PLA) e ácido poli-glicólico (PGA) são homopolímeros. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012) Os poliésteres, tais como, PLA e ácido poli-láctico-glicólico (PLGA) são exemplos de biomateriais que são degradados pela erosão em massa. Os polímeros são preparados a partir de estéres cíclicos de ácido láctico e glicólico. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

As proporções de ácido glicólico, bem como, o peso molecular afeta o grau de cristalinidade, hidrofobicidade/hidrofiliidade e absorção de água. Copolímeros ricos de ácido láctico são mais estáveis contra a hidrólise do que copolímeros de ácido glicólico. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

A degradação de polímeros ocorre geralmente em quatro grandes etapas:
(Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

1. Hidratação do polímero;
2. Perda da resistência mecânica causada pela rutura de ligações éster;
3. Perda de integridade de massa com libertação de fragmentos poliméricos;
4. Fagocitose dos fragmentos menores e/ou dissolução completa do ácido.

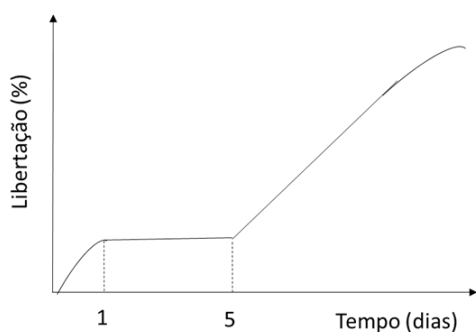


Figura 9: Gráfico ilustrativo da libertação de fármaco de um polímero de PLGA/PGA do implante Zoladex®.

O homopolímero PLA apresenta uma estrutura altamente cristalina, enquanto que, o homopolímero PGA apresenta baixa cristalinidade. Dependendo da proporção de láctico para glicólico usado para a polimerização, as diferentes formas de poli (D, L-co-láctico-glicólico) (PLGA) podem ser obtidas (Figuras 10 e 11). (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

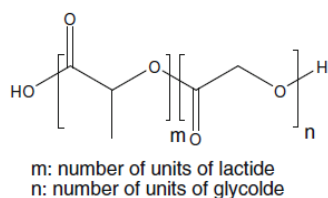


Figura 10: PLGA. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

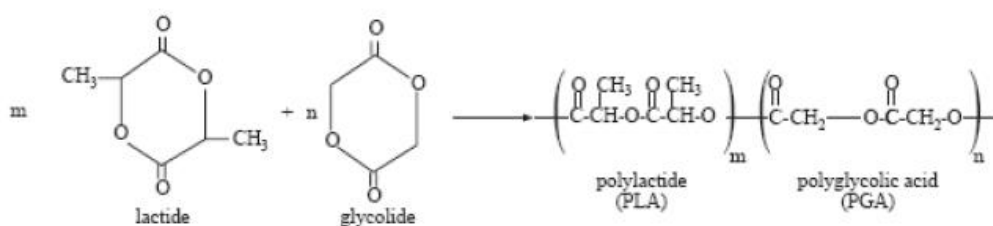


Figura 11: Síntese de PLGA: abertura do anel de copolimerização de láctico e glicólico.
(Deniz, 1999)

O período de degradação de PLGA pode levar dias ou anos e é uma função do peso molecular do polímero e do rácio entre o ácido láctico e resíduo glicólico. Quanto maior for o teor de unidades de láctico, maior o seu peso molecular e teor de cristalino, mais lenta será a sua degradação. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

O meio ácido que resulta da degradação pode ser superado utilizando na formulação um tampão para equilibrar o pH e melhorar a estabilidade do medicamento (por exemplo, para fármacos de proteína ou péptidos). Uma vez que os dois monómeros são subprodutos das vias metabólicas do corpo, há toxicidade sistémica mínima associada ao uso de PLGA na libertação de fármacos ou em aplicações de biomateriais. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

O interesse pelo uso destes polímeros para aplicações farmacêuticas e dispositivos médicos aumentou devido à sua biodegradabilidade, biocompatibilidade e segurança. Polímeros preparados a partir de ácido glicólico e ácido láctico são amplamente utilizados em aplicações biomédicas, tais como suturas, enxertos e implantes (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

5.4.3. Poli-caprolactona

A poli-caprolactona (PCL) é sintetizada por polimerização aniónica, catiónica ou de coordenação de ϵ -caprolactona (Figura 12). (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

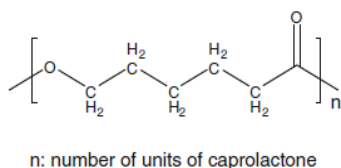


Figura 12: PCL (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

A degradação de poli α -hidroxiácido depende hidrólise química de ligações hidroliticamente lábeis de ésteres alifáticos. PCL é um α -hidroxiácido poli alifático e um polímero semi-cristalino. Devido à sua degradação lenta, alta permeabilidade a muitos fármacos e não toxicidade, o PCL foi inicialmente investigado como um veículo de liberação de fármaco a longo prazo. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

Como os polímeros de láctico, PCL e seus copolímeros degradam tanto *in vitro* como *in vivo* por hidrólise em massa, com a velocidade de degradação afetada pelo tamanho e pela forma do dispositivo e aditivos. (Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., 2001)

6. IMPLANTES LIPÍDICOS

Os lípidos são definidos como ésteres de glicerol contendo ácidos gordos como ácido esteárico, ácido oleico e ácido mirístico. (Schwab, M.; Sax, G.; Schulze, S. *et al.*, 2009) Os triglicéridos são constituídos por óleos naturais e gordos e têm sido muito utilizados como matrizes/reservatórios de fármacos na forma de micropartículas e de implantes, podendo ser sintetizados por esterificação de ácidos gordos e de glicerol em elevadas temperaturas e pressão. (Langone, M.A., Sant' Anna, G.L., 2002)

Quanto à sua estrutura, os triglicéridos possuem longas cadeias alquila (R_1 , R_2 e R_3) no estado sólido, tais como, trilaurina, trimiristina, tripalmitina e tristearina (Figura 13).

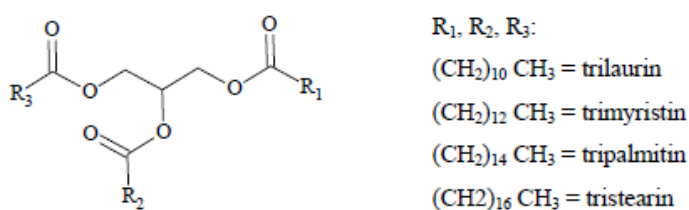


Figura 13: Estrutura Química dos Triglicéridos. (Heurtault B., Saulnier, P., Pech, B. *et al.* 2003)

Nos implantes lipídicos, o método de fabrico mais utilizado é a compressão. Este método caracteriza-se por ser simples e económico podendo ser realizado sem a adição de solventes orgânicos e a baixas temperaturas. Esta técnica, também, é descrita para incorporar proteínas ou péptidos em matrizes lipídicas. (Schwab, M., Sax, G., Schulze, S. *et al.* 2009)

Muitos foram os estudos publicados ao longo dos anos utilizando a compressão como método de fabrico. No final dos anos 70, os lípidos, nomeadamente, os ácidos gordos, triglicéridos, colesterol e lectina foram utilizados como excipientes na preparação de sistemas de libertação de fármacos. Em 1984, *Kent et al.* incorporaram em colesterol, matrizes de hormona de crescimento bovino e insulina com um ligante e um agente de lubrificação. Este estudo tinha por base mostrar a libertação controlada através da porosidade do implante. No final dos anos 80, *Wang et al.* prepararam implantes para a libertação controlada de insulina utilizando ácidos gordos e colesterol. No entanto, os implantes contendo ácidos gordos demonstraram erosão *in vivo* sendo relatadas situações de inflamação e formação de bolhas no tecido animal. (Reithmeier, H., Herrmann, J., Gopferich, A., 2001 e Schwab, M., Sax, G., Schulze, S. *et al.* 2009)

Em 2003, *Vogelhuber et al.* produziram matrizes cilíndricas contendo triglicéridos ou misturas de triglicéridos e colesterol permitindo a liberação piranina durante 120 dias. Neste caso, não constou nenhum processo de erosão. Nos últimos 30 anos tem havido muitos avanços no campo de sistemas de liberação de fármaco baseados em lípidos. (Schwab, M., Sax, G., Schulze, S. *et al.* 2009)

Em 2006, *Guse et al.* publicaram sobre a biocompatibilidade e erosão de implantes contendo triglicéridos misturados com o colesterol e os fosfolípidos. Este estudo mostra que a matriz de glicerol tripalmitato e colesterol demonstra biocompatibilidade após a implantação subcutânea em ratos. No entanto, está descrita reações inflamatórias crescentes no local de administração. (Guse, C., Koennings, S., Maschke, A. *et al.* 2006)

A liberação controlada à base de triglicéridos tem algumas vantagens em relação sistemas de liberação poliméricos. Contudo, o problema de transição polimórfica precisa ser controlado. (Koennings, S., Garcion, E., Faisant, N. *et al.* 2006)

A preparação à base de triglicéridos envolve temperatura, pressão e esforço mecânico elevado sendo que a forma α aparece após o processo de produção causando instabilidade. Outro problema, deve-se à instabilidade dos triglicéridos durante o armazenamento levando a alterações das propriedades físicas. (Bunjes, H.; Westesen, K.; Koch, M., 1996) De modo a evitar esta instabilidade do estado sólido dos lípidos recorre-se à realização de um pós-tratamento térmico. (Kreye, F., Siepmann, F., Zimmer, A., *et al.* 2011)

Atualmente, a compressão de pós continua a ser um método de fabrico muito utilizado. Contudo, em grande escala existem problemas que precisam de ser ultrapassados, nomeadamente, a fraca capacidade de escoamento da mistura de pós e de lípido e a mistura inadequada dos mesmos, o que pode levar, no final, a má uniformidade. De modo a ultrapassar estes problemas recorreu-se às técnicas de fusão e extrusão. No entanto, o uso de temperaturas elevadas pode afetar a atividade biológica do composto. No que toca ao mecanismo de liberação de fármaco nos implantes lipídicos, este é pouco compreendido não havendo um modelo matemático mecanicista que permita quantificar o transporte de fármaco. Estudos atuais em desenvolvimento têm como objetivo criar um modelo matemático para explicar a liberação de fármaco nestes sistemas implantáveis mas até à data tal não foi possível. (Kreye, F., Siepmann, F., Zimmer, A., *et al.* 2011)

7. SISTEMAS NO MERCADO PORTUGUÊS

Tabela 2: Implantes comercializados em Portugal.

DCI	Dose (mg)	Polímero	Tempo de Libertação	Indicação Farmacêutica	Nome do Medicamento
Acetonido de Fluocinolona	0,190	Álcool polivinílico	12 Meses	Edema macular diabético crónico	Iluvien®
Buserrelina	9,9	PLGA	3 Meses	Carcinoma da próstata hormono-dependente avançado	Suprefact Depot®
Carmustina	7,7	Poli [bis (p carboxifenoxi) propano ácido sebácico] 20:80	2-3 Semanas	Glioma maligno de grau elevado	Gliadel®
Dexametasona	0,7	PLGA	3 Meses	Doenças da retina	Ozurdex®
Diboterminalfa	12	Colagénio tipo I bovino	4 a 8 Dias	Fixação de fraturas;	InductOs®
Etonogestrel	68	Copolímero de etileno e acetato de vinilo;	Até 36 Semanas	Contracetivo Feminino Implantável	Implanon NXT®
Gentamicina	130 32,5	Colagénio equino	7 Dias	Tratamento adjuvante de infeções ósseas residuais (osteomielite e osteíte);	Cronocol®
Goserrelina	3,6	PLGA	1 Mês	Neoplasia da próstata hormono dependente; Neoplasia da mama hormono dependente	Zoladex®
Goserrelina	10,8	PLGA (elevado e baixo PM)	3 Meses	Neoplasia da próstata hormono-dependente	Zoladex LA®
Histrelina	50	Copolímero acrílico	12 meses	Tratamento paliativo do cancro da próstata	Vantas®
Levonorgestrel	75	Elastómeros de silicone;	Até 60 meses	Contracetivo Feminino Implantável	Jadelle®
Proteína osteogénica-1:BMP-7	3,3	Colagénio	4 a 6 semanas	Fraturas da tíbia	Osigraft®

De seguida, serão descritos individualmente todos os implantes comercializados no mercado português.

7.1. Iluvien®

Iluvien® (Figura 14) é um implante intravítreo com aplicador que contém 190 µg de acetato de fluocinolona. É constituído por álcool polivinílico, um tubo em poliimida e adesivo de silicone. Este implante está indicado para o tratamento de problemas de visão associados ao edema macular diabético crónico em indivíduos que não respondam às terapêuticas disponíveis. É um anti-inflamatório, nomeadamente, um corticosteroide que atua inibindo a resposta inflamatória diminuindo o edema, o depósito de fibrina, a dilatação capilar, a migração dos leucócitos, a proliferação capilar, a proliferação dos fibroblastos, o depósito de colagénio e formação de cicatrizes associadas à inflamação. (RCM Iluvien. 2012)

Posterior point of release

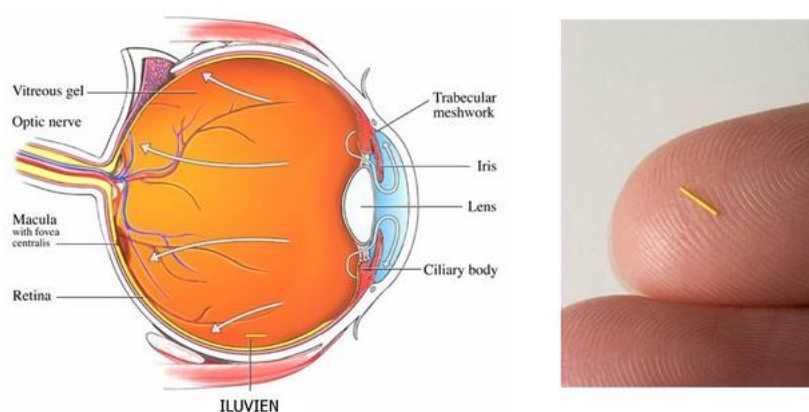


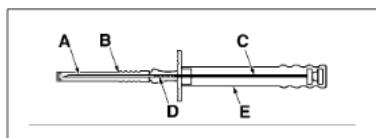
Figura 14: *Iluvien*®: Local de implantação. (Figura de Alimera Sciences, <http://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1267602/000119312512305561/d382118dex992.htm>.)

7.2. Suprefact Depot 3 Meses®

A buserrelina é um análogo altamente ativo da hormona libertadora da gonadotropina natural. O seu efeito farmacológico inicial é a estimular a libertação de gonadotropina e a secreção de testosterona provocando uma diminuição progressiva da testosterona até ao nível de castração. (RCM Suprefact Depot 3 meses 2012)

A buserrelina é o princípio ativo de *Suprefact Depot 3 Meses*® é indicada para o tratamento do carcinoma da próstata hormono-dependente avançado pertencendo ao grupo farmacoterapêutico dos análogos da hormona libertadora de gonadotropina. Quanto ao perfil farmacocinético, a libertação da buserrelina pelo implante é controlada pela degradação da matriz do polímero. Este sistema é injetado por via subcutânea na

parede abdominal através de uma seringa contendo três bastonetes para implante, equivalentes a 9,45 mg de buserrelina. O processo é repetido de três em três meses. Como excipiente, apresenta PLGA sendo constituído por uma seringa pré-carregada contendo um implante que consiste em três bastonetes num aplicador descartável constituído por propionato de celulose e aço inoxidável fechado numa bolsa feita de tereftalato de polietileno, alumínio e folha composta de polietileno de baixa densidade (Figura 15). (RCM Suprefact Depot 3 meses. 2012)



- A: Agulha de injeção
 B: Tampa protetora da agulha
 C: Êmbolo
 D: Implante
 E: Tampa protetora do êmbolo

Figura 15: Estrutura de Suprefact Depot 3 Meses®. (RCM Suprefact Depot 3 meses. 2012)

É aconselhada a administração de uma terapêutica suplementar com um antiandrogéneo devendo esta ser iniciada cerca de 5 dias antes de iniciar o *Suprefact Depot*® e continuada até 3 a 4 semanas depois da administração. Após este período de tempo, os níveis de testosterona diminuem sendo a resposta avaliada através dos níveis séricos do antigénio específico da próstata (PSA) e dos níveis de testosterona. Inicialmente, os níveis de testosterona aumentam, diminuindo em seguida durante num período de duas semanas. Após 2 a 4 semanas do início do tratamento, os níveis de testosterona apresentam níveis tão reduzidos similares ao nível de castração. (RCM Suprefact Depot 3 meses. 2012)

7.3. Gliadel®

Gliadel® (Figura 16) é um implante que contém 7,7 mg de carmustina sendo indicado em doentes com glioma maligno de grau elevado em terapêutica adjuvante cirúrgica. Se o tamanho e forma da cavidade de ressecção o permitirem, é recomendada a colocação de oito implantes. A colocação dos implantes deve ser efetuada a partir da embalagem esterilizada interior para dentro da cavidade de ressecção podendo ser colocada oxícelulose regenerada de modo a facilitar a fixação do implante à superfície da cavidade. Este tipo de terapêutica anti-neoplásica liberta carmustina na cavidade

após a ressecção tumoral. Nesta cavidade aquosa, as ligações anidrido do copolímero são hidrolisadas libertando carmustina, carboxifenóxipropano e ácido sebácico difundindo-se no tecido cerebral produzindo o efeito antineoplásico por alquilação do ADN e do ARN. (RCM Gliadel, 2009)

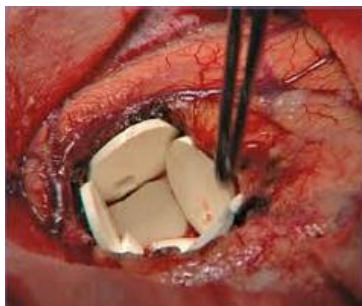


Figura 16: Implantação de Gliadel®. (http://the-medical-dictionary.com/gliadel_wafer.htm)

A velocidade de biodegradação varia de doente para doente. Contudo, mais de 70% do copolímero é biodegradado devido ao facto da carmustina se metabolizar e degradar espontaneamente. Para fixar os implantes à superfície da cavidade, pode ser colocada uma oxícelulose regenerada. O processo de biodegradação pode ser observado em imagens do cérebro obtidas por meio de técnicas imagiológicas ou através da realização de uma nova intervenção cirúrgica. (RCM Gliadel, 2009)

Em contraste com os polímeros de PLA/PLGA, o polianidrido sofre erosão de superfície mantendo a área de superfície do implante praticamente constante ao longo do tempo de degradação do polímero, o que facilita uma libertação constante de carmustina em função do tempo. (Hillery, A.; Lloyd, A.; Swarbrick, J.; 2001)

7.4. Ozurdex®

Ozurdex® (Figura 17) é um implante intravítreo com função anti-inflamatória utilizando como princípio ativo dexametasona. Contém PLGA que se dissolve ao longo dos meses libertando, gradualmente, a dexametasona. Está indicado no tratamento de doenças da retina sendo colocados, para isso, na parte de trás do olho tratando o edema causado por problemas relacionados com veias da retina. O edema macular é responsável pela redução da visão afetando a leitura e a condução. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M., 2012)

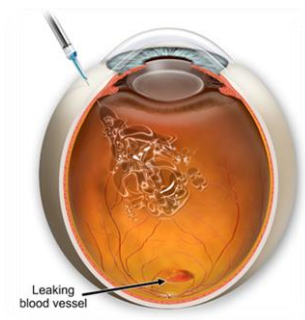


Figura 17: Ozurdex®. (<http://www.eyeproblems.uk.com/>, em 12/05/14)

Cada implante contém um aplicador com 700 microgramas dexametasona podendo ser também indicado no tratamento da uveíte não infecciosa na parte de trás do olho, isto é, uma inflamação da úvea (camada média do olho). A dexametasona é um anti-inflamatório, um corticosteroide cujo mecanismo de ação é penetrar nas células e bloquear a produção do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e das prostaglandinas (substâncias que estão envolvidas na inflamação e edema). (RCM Ozurdex, 2010).

7.5. InductOs®

InductOs® é composto por um *kit* contendo a substância ativa em pó (dibotermína alfa), um solvente e uma matriz (esponja de colagénio). Este implante é utilizado para ajudar a desenvolver um novo osso sendo utilizado em situações cirúrgicas da coluna lombar devido a um disco danificado ou para reparar fraturas da tíbia. (RCM InductOs, 2002)

Inicialmente, o composto é adicionado a uma solução que irá ser aplicada à matriz e mantida durante pelo menos 15 minutos (mas não mais do que duas horas). A matriz é então cortada, se necessário, para o tamanho correto antes de ser utilizado. A substância ativa, dibotermína alfa é uma cópia de uma proteína morfogenética óssea 2 (BMP-2). Esta é produzida naturalmente pelo organismo e ajuda na formação de novo tecido ósseo pois estimula o tecido ósseo ao redor da matriz para fazer um novo osso. O osso recém-formado cresce na matriz, que depois se degrada naturalmente sem ser necessária a sua remoção. A dibotermína alfa é produzida por células que receberam um gene (ADN) que os torna capazes de produzir dibotermína alfa. (RCM InductOs, 2002)

7.6. Implanon NXT®

Implanon NXT® é um contraceptivo implantável não biodegradável, radiopaco que contém como substância ativa etonogestrel para ser administrado por via subcutânea, pré-carregado num aplicador estéril e descartável. O etonogestrel é o metabolito biologicamente ativo do desogestrel sendo um progestagénio muito utilizado nos contraceptivos orais. É derivado da 19-nortestosterona ligando-se com elevada afinidade aos recetores da progesterona nos órgãos-alvo. O efeito contraceptivo é alcançado primariamente pela inibição da ovulação. (RCM Implanon NXT, 2012)

O implante é constituído por um copolímero de etileno e acetato de vinilo (43 mg), sulfato de bário (15 mg), estearato de magnésio (0,1 mg). Cada implante após ser inserido subcutaneamente mantém-se no período máximo de três anos. Na sua constituição, cada implante radiopaco contém 68 mg de etonogestrel sendo a velocidade de libertação de 60-70 µg/dia nas semanas 5-6 diminuindo para, aproximadamente, 35-45 µg/dia no final do primeiro ano para, aproximadamente, 30-40 µg/dia no final do segundo ano e para, aproximadamente, 25-30 µg/dia no final do terceiro ano. Contudo, o implante pode ser removido em qualquer altura o que acontece principalmente com as mulheres com excesso de peso. Após a remoção do implante, a inserção imediata de um outro implante irá resultar numa proteção contraceptiva contínua. (RCM Implanon NXT, 2012)

O aplicador está desenhado para ser manuseado com uma mão e facilitar a correta inserção subcutânea do implante. O implante possui a forma de bastonete flexível, macio, branco a esbranquiçado, não biodegradável, radiopaco com 4 cm de comprimento e 2 mm de diâmetro sendo utilizado por mulheres com idades compreendidas entre os 18 anos e 40 anos de idade. Este deve ser inserido subcutaneamente mesmo por baixo da pele no lado interior da parte superior do braço de modo a evitar o contacto com os nervos (Figura 18) e os grandes vasos sanguíneos. (RCM Implanon NXT, 2012)

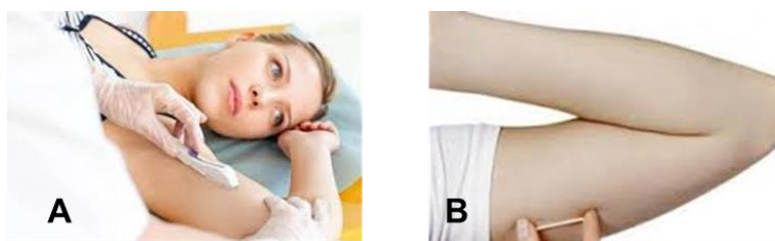


Figura 18: Implanon NXT®. Local de Inserção (A) e Implante (B).
(http://www.fertilab.net/ver_impression.aspx?id_articulo=721, em 12/04/14)

7.7. Cronocol®

O *Cronocol*® é um implante estéril que contém sulfato de gentamicina e colagénio de equino como substância de transporte. A gentamicina é um antibiótico bactericida que pertence ao grupo dos aminoglicosídeos e cujo mecanismo de ação é a inibição da síntese proteica normal em microrganismos sensíveis sendo ativa contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. (RCM Croconol, 2008)

Este implante tem como objetivo proporcionar concentrações elevadas de gentamicina, localmente, na área da implantação, com eliminação ou prevenção da infecção local. É usado em infecções causadas por microrganismos sensíveis à gentamicina, nomeadamente no tratamento adjuvante de infecções ósseas residuais (osteomielite e osteíte) e na prevenção de infecções locais após extirpação do reto e excisão do quisto pilonidal. (RCM Croconol, 2008)

7.8. Zoladex®

O *Zoladex*® (Figura 19) é um implante constituído por acetato de goserelina e pelo copolímero PLGA/PLA e ácido acético glacial. O ácido acético glacial é removido durante o processo de fabrico sendo as quantidades residuais controladas no produto final. O fármaco acetato de goserelina, numa dosagem equivalente a 3,6 mg de fármaco é libertado durante 28 dias sendo a administração realizada através de uma injeção subcutânea. (Allen, L., Popovich, N., Ansel, H., 2005)



Figura 19: Zoladex® 3,6 mg. (<http://medic.vn/2013/12/zoladex-depot/zoladex/>, em 20/04/14)

Quanto às suas indicações, o *Zoladex*® é indicado para o tratamento de neoplasia da próstata hormonodependente, neoplasia da mama hormonodependente em mulheres na pré e peri-menopausa, endometriose, fibromiomas uterinos, entre outros. Atua inibindo a secreção da hormona luteinizante (LH) da hipófise o que provoca uma diminuição das concentrações séricas de testosterona no homem e de estradiol nas mulheres. Dependendo da indicação a que se destina, assim será o tempo de administração. (RCM Zoladex, 2013)

7.9. Zoladex LA®

O Zoladex LA® (Figura 20) contém como substância ativa acetato de goserrelina o equivalente a 10,8 mg de goserrelina. É indicado para o tratamento de neoplasia da próstata hormonodependente sendo injetado por via subcutânea na parede abdominal anterior de homens adultos de 3 em 3 meses. (RCM Zoladex LA, 2013)



Figura 20: Zoladex® LA. (<http://maternare.wordpress.com/treinantes/treinante-1/>, em 20/04/14)

É um análogo sintético da hormona libertadora de gonadotropina (LHRH). Este ao ser administrado atua inibindo a secreção da LH da hipófise induzindo uma descida das concentrações séricas de testosterona no homem. Inicialmente provoca um aumento transitório das concentrações de testosterona sérica. Contudo, 21 dias depois do primeiro implante ocorre uma descida das concentrações séricas de testosterona para níveis comparáveis aos observados após castração. Valores que permanecem constantes com um tratamento contínuo administrado a cada 3 meses. (RCM Zoladex LA, 2013)

7.10. Vantas®

Vantas® é um implante subcutâneo contendo acetato histrelina que é libertado durante um período de 12 meses enquanto o fármaco é libertado através do reservatório de hidrogel (Figura 21). É usado para tratar os sintomas do cancro de próstata avançado. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M. 2012)



Figura 21: Vantas®. (<http://www.orionpharma.es/Nuestros-Productos/Vantas-/>, em 20/04/14)

O implante tem a forma de um pequeno tubo fino e flexível constituído por um núcleo com ácido esteárico e um involucro de copolímero acrílico (2-hidroxietilmetacrilato, 2-hidroxipropilmetacrilato e trimetilolpropano trimetacrilato). A histrelina encontra-se num reservatório de hidrogel cilíndrico não-biodegradável de dimensão de 34,5 mm x 3,15 mm. (Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M. 2012)

O acetato de histrelina é indicado no tratamento paliativo do cancro da próstata avançado. Após a implantação, a histrelina é difundida pelos tecidos inibindo a secreção da LH pela hipófise diminuindo as concentrações séricas de testosterona. No primeiro mês poderá ocorrer um aumento das concentrações de testosterona contudo, um mês após a implantação, as concentrações de testosterona diminuem para níveis de castração (<50 ng/dl) permanecendo nesse nível enquanto o implante estiver no organismo. Este efeito é reversível com a descontinuação da terapêutica. (RCM Vantas, 2013)

O reservatório de hidrogel determina a taxa de difusão no ambiente aquoso. O hidrogel em termos de composição é semelhante ao tecido vivo o que aumenta a sua biocompatibilidade, diminuindo a irritação mecânica das células e tecidos circundantes. Como apresenta uma reduzida tensão superficial *in vivo*, diminui a tendência das proteínas serem absorvidas e ficam retidas à superfície o que previne a formação de trombos e de outros processos biológicos de rejeição. (RCM Vantas, 2013)

7.11. Jadelle®

Jadelle® (Figura 22) é composto por dois implantes onde cada implante contém 75 mg de levonorgestrel. A velocidade de libertação de levonorgestrel é cerca de 100 µg/dia ao fim de um mês após a inserção, diminuindo para 40 µg/dia ao fim de um ano, passando para 30 µg/dia ao fim de 3 anos e para 25 µg/dia ao fim de cinco anos. São inseridos subdérmicamente e indicados para a contraceção de mulheres com idades compreendidas entre os 18 e os 40 anos. (RCM Jadelle. 2010)

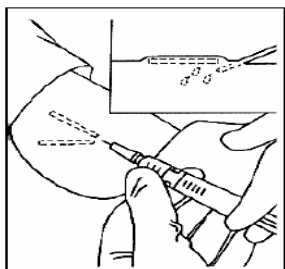


Figura 22: Jadelle®. (<http://www.rxlist.com/jadelle-drug/indications-dosage.htm>, em 20/04/14)

7.12. Osigraft®

Osigraft® (Figura 23) é um pó que necessita de ser reconstituído numa suspensão que irá ser inserida numa matriz de colagénio com dimensão de 75-425 μm para ser posteriormente implantado. (RCM Osigraft. 2001)

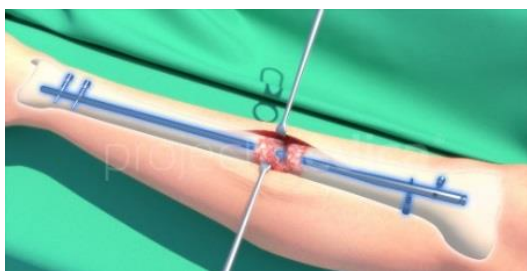


Figura 23: Osigraft®. (<http://projectmedica.com/index.php?p=3&s=6>, em 20/04/14)

A substância ativa é a eptotermína alfa e está indicada para reparar fraturas da tíbia que não foram curadas depois de pelo menos nove meses, em indivíduos que já tiveram um autoenxerto só podendo ser utilizado por adultos. (RCM Osigraft. 2001)

O pó é misturado com 2 a 3 ml de solução de cloreto de sódio de modo a obter-se uma suspensão que tem a consistência de areia húmida. Esta mistura será colocada pelo cirurgião no sítio da fratura entrando em contacto com as extremidades dos ossos quebrados. A eptotermína alfa é uma cópia da proteína osteogénica 1, uma proteína morfogenética óssea 7 (BMP-7), que é produzida naturalmente pelo organismo e que ajuda a formação de novo tecido ósseo. Quando implantado, eptotermína alfa atua estimulando a formação de um novo osso ajudando, assim, a reparar o osso quebrado. Eptotermína alfa é produzida por ADN recombinante onde as células que receberam um gene (ADN) tornam-se capaz de produzi-lo funcionando da mesma maneira que a BMP-7 (produzida naturalmente). (RCM Osigraft. 2001)

8. INVESTIGAÇÃO

8.1. **Artigo 1: *The influence of additives in modulating drug delivery and degradation of PLGA thin films***

Charlotte L Huang¹, Terry WJ Steele¹, Effendi Widjaja², Freddy YC Boey¹, Subbu S Venkatraman¹ and Joachim SC Loo¹

¹Division of Materials Technology, School of Materials Science and Engineering, Nanyang Technological University, Singapore, Singapore

²Department of Process Science and Modeling, Institute of Chemical and Engineering Sciences, Agency for Science, Technology and Research (A*STAR), Singapore, Singapore

O PLGA é um polímero muito utilizado na liberação controlada de fármacos e o polietilenoglicol (PEG) é um aditivo hidrofílico incorporado para aumentar a liberação de fármacos hidrofóbicos, tais como, o paclitaxel (PCTX). Este artigo teve como objetivo avaliar e compreender os fatores e os mecanismos implicados na liberação de fármacos de modo a perceber como modificar a liberação de fármacos.

A presença de aditivos apresentaram graus diferentes de separação de fase, o que alterou a degradação e os perfis de liberação dos filmes de PLGA. A incorporação de aditivos de cadeia longa resultou em aditivos separados por fases que deram origem a grandes poros e elevada perda de massa. A taxa de degradação das películas de PLGA foram reduzidas pela força de difusão de subprodutos ácidos através dos poros e canais cheios de água. Por outro lado, estes subprodutos ao se acumularem contribuíram para taxas de degradação mais elevadas devido à autocatálise de PLGA.

No final concluiu-se que a presença de aditivos provoca graus diferentes de separação de fases o que altera a degradação de PLGA e, consequentemente, aumenta a liberação de paclitaxel (princípio ativo utilizado no estudo).

8.2. **Artigo 2: *Cast Lipid Implants for Controlled Drug Delivery: Importance of the Tempering Conditions***

Kreye F¹, Siepmann F, Zimmer A, Willart JF, Descamps M, Siepmann J.

¹Univ. Lille Nord de France, College of Pharmacy, 59006 Lille, France.

Um dos problemas dos implantes lipídicos é a instabilidade que pode ocorrer durante o armazenamento sendo necessário um pós-tratamento térmico.

Este estudo teve como objetivo perceber a importância do efeito do tempo e da temperatura em diferentes tipos de implantes contendo cloridrato de propanolol. Como

substâncias formadoras de matriz utilizaram-se óleo de sementes de algodão e óleo de soja hidrogenado.

Após a caracterização *in vitro* da cinética de liberação, absorção de água, das propriedades térmicas e da morfologia conclui-se, a partir de um modelo matemático mecanicista, que tanto o tempo de administração como a temperatura afetam os padrões de liberação de fármaco. Também se pode concluir que, na maioria dos casos, estes efeitos devem-se a alterações que ocorrem na microestrutura dos implantes lipídicos pois ocorre o aumento do tamanho de poros por onde se difunde a água e o fármaco.

8.3. Artigo 3: *Drug release from lipid-based implants: Elucidation of the underlying mass transport mechanisms*

Guse C¹, Koennings S, Kreye F, Siepmann F, Goepferich A, Siepmann J.

¹College of Pharmacy, University of Regensburg, Universitaetsstr. 31, 93040 Regensburg, Germany.

Neste estudo, o objetivo foi compreender os mecanismos de transporte de massa envolvidos no controlo da liberação de fármaco. Para se efetuar este estudo utilizaram-se implantes à base de diferentes triglicéridos (trilaurina, trimiristina, tripalmitina e tristearina) produzidos por compressão, assim como, lisozima e piranina como substâncias.

Ao longo do estudo foram estudados os efeitos de vários parâmetros de formulação em tampão fosfato de pH 7,4 recorrendo-se à segunda lei de Fick. Conclui-se que, no caso na lisozima, a sua liberação é independente do triglicérido utilizado no implante enquanto que, no caso da piranina, o triglicérido utilizado afeta a liberação da mesma.

As alterações da dimensão de lípidos e fármacos, a carga de fármaco e a força de compressão afetam os mecanismos de liberação. Também, neste estudo, verificou-se que ao se revestir os implantes lipídicos por PLGA, o aparecimento de piranina é retardado por vinte dias sendo, neste caso, a liberação de piranina controlada por difusão independentemente do tipo de triglicérido utilizado.

8.4. Artigo 4: *Lysozyme release from lipid-based implants*

Joana Portugal Mota ¹, Alexandre Campos ², Duangratana Shuwisitkul ³, Nuno Saraiva ¹, Marisa Nicolai ¹

¹CBios - Research Center for Biosciences and Health Technologies, U Lusófona,

²ULHT - Universidade Lusófona's Research Center for Health Science and Technologies (UDE), Campo Grande 376, 1749-024, Lisboa, Portugal

³Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University, Nakornnayok, Thailand

Neste estudo foi investigada a libertação de uma proteína (lisozima) de implantes lipídicos. Parâmetros com a dosagem, forma do implante e hidrofobicidade do lípido foram estudados.

A proteína manteve a sua atividade biológica depois do processo de aquecimento e moldagem obtendo-se diferentes perfis de libertação.

O estudo demonstrou que os lípidos são eficientes excipientes para controlar a libertação e manter a atividade de proteínas.

9.CONCLUSÃO

Historicamente, a implantação subcutânea de fármacos é conhecida por ser a primeira abordagem médica com o objetivo de alcançar a administração contínua localizada e prolongada de fármacos. Um implante é, então, um sistema de administração controlada de fármacos elaborado de modo a fornecer uma concentração plasmática constante num dado período de tempo.

O processo de aplicação do implante é um método invasivo sendo necessário um profissional de saúde especializado. A administração de sistemas terapêuticos implantáveis é bastante vantajosa quando comparada com a via oral ou parentérica sendo considerada menos invasiva do que a administração parentérica. A principal vantagem é controlar a liberação de fármacos diminuindo o risco de toxicidade e a presença de doses subterapêuticas que ocorrem na terapêutica convencional.

Os sistemas implantáveis podem ser constituídos por polímeros biodegradáveis ou não biodegradáveis. No entanto, os sistemas biodegradáveis assumem um papel mais importante e apelativo dado que a liberação de fármaco depende da degradação do polímero não havendo necessidade de remoção.

Atualmente, os implantes lipídicos começam também a assumir um papel importante quando comparados com os implantes poliméricos. Contudo, ainda existem questões que têm de ser resolvidas no que diz respeito ao modo de produção, à problemática de transição polimórfica e à estabilidade de armazenamento.

Os sistemas terapêuticos implantáveis comercializados em Portugal assumem um papel importante no tratamento de patologias, tais como, carcinoma da próstata (Suprefact Depot 3 meses[®], Vantas[®] e Zoladex[®]), glioma maligno de grau elevado (Gliadel[®]), doenças da retina (Ozurdex[®]), edema macular diabético crónico (Iluvien[®]), tratamento adjuvante de infeções ósseas residuais (Croconol[®]) e, por último, estimulação de reconstituição óssea (Osigraft[®]). Também, se recorre ao uso de implantes com a finalidade de contraceção feminina (Implanon NXT[®] e Jadelle[®]) tendo como principal vantagem não haver risco de esquecimento de administração por parte da utente.

Quanto às perspetivas futuras, os cientistas têm como objetivo ultrapassar as limitações atuais de polímeros biodegradáveis desenvolvendo, para isso, novos polímeros sintéticos com grupos funcionais únicos que visam aumentar a diversidade

da estrutura do polímero ou adaptar polímeros disponíveis. O conhecimento das propriedades físicas dos polímeros e o impacto dos grupos funcionais no sistema de liberação de fármaco assume um papel importante nesta descoberta.

O futuro da administração de medicamentos através de sistemas implantáveis inclui dispositivos combinados que incorporem agentes terapêuticos nos locais de liberação de fármaco onde se coloca o implante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allen, L., Popovich, N., Ansel, H. (2005). Ansel's Pharmaceutical Dosage forms and Drug Delivery Systems. New York. Lippincott Williams & Wilkins, 8ª ed. 659-671

Bunjes, H., Westesen, K., Koch, M. (1996) Crystallization tendency and polymorphic transitions in triglyceride nanoparticles. *Int J Pharm* 129: 159-173

Cameron, N., J. M. G. Cowie, R. Ferguson, J. L. Gómez Ribelles and J. Más Estellés. (2002). Transition from miscibility to immiscibility in blends of poly (methyl methacrylate) and styrene-acrylonitrile copolymers with varying copolymer composition: a DSC study. *Eur Polym J* 38: 597-605.

Chien, Y. (1992). Novel Drug Delivery Systems. New York. Marcel Dekker INC, Vol 50, 2ªed.747-775

Dash, AK.; Cudworth, GC; (1998) Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. New York. *J Pharmacol Toxicol Methods*.40(1):1-12.

Deniz, G. (1999) Synthesis, characterization and in vitro degradation of poly (dlactide) / poly (D,L-lactide-co-glycolide) films. *Turkish Journal of Chemistry*, 23, p.153–161

Domb, A.; Kumar, N.; Ezra, A. (2011) Biodegradable Polymers in Clinical Use and Clinical Development. Canada. John Wiley & Sons, 1-91

Fahy, E.; Subramaniam, S.; Brown, H.A. et al. (2005) A comprehensive classification system for lipids, *Journal of Lipid Research*, 46, 839-862.

Guse, C.; Koennings, S., Maschke, A. et al. (2006). Biocompatibility and erosion behavior of implants made of triglycerides and blends with cholesterol and phospholipids, *International Journal of Pharmaceutics*, 314:153-160.

Guse, C.; Koennings, S.; Kreye, F., et al. (2006). Drug release from lipid-based implants: Elucidation of the underlying mass transport mechanisms, *Elsevier vol.* 314: 137-144

He, C., S. W. Kim and D. S. Lee. (2008). In situ gelling stimuli-sensitive block copolymer hydrogels for drug delivery. *J Control Release* 127: 189-207.

Heurtault B., Saulnier P., Pech B. et al. (2003) Physico-chemical stability of colloidal lipid particles. *Biomaterials* 24: 4283-4300.

Hillery, A., Lloyd, A., Swarbrick, J., (2001). *Drug Delivery and Targeting For Pharmacists and Pharmaceutical Scientists*, New York. Taylor & Francis.73-102

Huang, C., Steele, T., Widjaja, E. et al. (2013), The influence of additives in modulating drug delivery and degradation of PLGA thin films. Singapura. *Biomaterials*

Implantes biodegradáveis destinados à administração intra-ocular (2003). Implantes biodegradáveis destinados à administração intra-ocular. In Scielo Arquivos brasileiros de oftalmologia. Acedido: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492003000700029> (consultado a 04/02/2014)

Jacobsen, S.; Degée, P.; Fritz, H. et al. (1999). Polylactide (PLA)-A new way of production. *Polym Eng Sci* 39(7): 1311-1319.

Koenings, S.,Garcion,E., Faisant, N. et al. (2006). In vitro investigation of lipid implants as a controlled release system for interleukin-18.*Int J Pharm* 314: 145-152.

Kreye, F., Siepmann, F., Zimmer, A., et al. (2011). Cast Lipid Implants For Controlled Drug Delivery: Importance of the Tempering Conditions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100: 3471-3481.

Kofuji, K., C. J. Qian, Y. Murata and s. Kawashima. (2005). Preparation of chitosan microparticles by water-in-vegetable oil emulsion coalescence technique. *React Funct Polym* 62: 77-83.

Langone, M.A., Sant' Anna, G.L. (2002). Process development for production of medium chain triglycerides using immobilized lipase in a solvent-free system. *Appl Biochem Biotech* 98-100: 997-1008.

Lasic, D., Papahadjopoulos, D. (1998). *Medical Applications of Liposomes*. Amsterdam. Elsevier Science. 9-15

Lewis, D. H. (1990). Controlled release of bioactive agents from lactide/glycolide polymers in Biodegradable polymers as drug delivery systems. Chasia, M. and R. Langer, Eds. New York, Marcel dekker, Inc.: 1-41.

Reithmeier, H.; Herrmann, J., Gopferich, A. (2001). Lipid microparticles as a parenteral controlled release device for peptides. Journal of Controlled Release. 73(2-3): p. 339-350.

RCM Croconol® (2008). Resumo das Características do Medicamento (RCM) Croconol, Aprovado a 19/03/08 pelo INFARMED. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>.
Acedido de:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2257&tipo_doc=rcm
(consulta a 23/04/2014)

RCM Gliadel® (2009). Resumo das Características do Medicamento (RCM) Gliadel, Aprovado a 28/01/09 pelo INFARMED. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>.
Acedido de:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9845&tipo_doc=rcm
(consulta a 22/04/2014)

RCM Iluvien®. (2012). Resumo das Características do Medicamento (RCM) Iluvien, Aprovado a 31/05/12 pelo INFARMED. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>.
Acedido de:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=52065&tipo_doc=rcm
(consulta a 22/04/2014)

RCM Implanon NXT® (2012). Resumo das Características do Medicamento (RCM) Implanon NXT, Aprovado a 22/05/12 pelo INFARMED. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>.
Acedido de:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10036&tipo_doc=rcm
(consulta a 23/04/2014)

RCM InductOs® (2002). Resumo das Características do Medicamento (RCM) InductOs, Aprovado a 09/09/02 pela EMEA. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>.
Acedido de:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000408/human_med_000831.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulta a 23/04/2014)

RCM Jadelle®. (2010). Resumo das Características do Medicamento (RCM) Jadelle, Aprovado a 18/02/10 pelo INFARMED. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>.
Acedido de:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38223&tipo_doc=rcm
(consulta a 22/04/2014)

RCM Osigraft® (2001). Resumo das Características do Medicamento (RCM) Osigraft, Aprovado a 17/05/01 pela EMEA. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>.
Acedido de:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000293/human_med_000962.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulta a 21/04/2014)

RCM Ozurdex® (2010). Resumo das Características do Medicamento (RCM) Ozurdex, Aprovado a 27/07/10 pela EMEA. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>.
Acedido de:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001140/human_med_001367.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (consulta a 21/04/2014)

RCM Suprefact Depot 3 meses® (2012). Resumo das Características do Medicamento (RCM) Suprefact Depot 3 meses, Aprovado a 16/05/12 pelo INFARMED. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>.
Acedido de:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30653&tipo_doc=rcm
(consulta a 22/04/2014)

RCM Vantas® (2013). Resumo das Características do Medicamento (RCM) Vantas, Aprovado a 04/07/13 pelo INFARMED. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>.
Acedido de:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50526&tipo_doc=rcm
(consulta a 23/04/2014)

RCM Zoladex® (2013). Resumo das Características do Medicamento (RCM) Zoladex, Aprovado a 18/12/13 pelo INFARMED. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>.
Acedido de:

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9483&tipo_doc=rcm
(consulta a 23/04/2014)

RCM Zoladex LA® (2013). Resumo das Características do Medicamento (RCM) Zoladex LA, Aprovado a 18/12/13 pelo INFARMED. In Portal do INFARMED, <http://www.infarmed.pt>. Acedido de: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9717&tipo_doc=rcm
(consulta a 23/04/2014)

Robinson, J., Lee, V. (1987) Controlled Drug Delivery: Fundamentals and application. New York. Marcel Dekker INC, 2ªed. Vol.29. 482-523; 556-571

Sato, K., (2001) Crystallization behavior of fats and lipids -- a review. Chemical Engineering Science. 56(7): p. 2255-2265.

Schwab, M., Sax, G., Schulze, S. et al, (2009). Studies on the lipase induced degradation of lipid based drug delivery systems. Journal of Controlled Release 140 27–33.

Siepmann, J., Siegel, R., Rathbone, M.(2012). Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery. London. Springer. 107-126, 289-328

Sinha, V. R. and R. Kumria. (2001). Polysaccharides in colon-specific drug delivery. Int J Pharm 224: 19-38.

Sun, J. Shi, W., Chen, D. et al. (2002). The ring-opening polymerization of D,L-lactide catalyzed by new complexes of Cu, Zn, Co, and Ni schiff base derived from salicylidene and L-aspartic acid. J Appl Polym Sci 86: 3312-3315.

Van Santen, R.A.,(1984) The Ostwald step rule. The Journal of Physical Chemistry, 88(24): p. 5768-5769.

Van der Zee, M. (2005). Biodegradability of polymers-Mechanism and evaluation methods. In Handbook of biodegradable polymers. Bastioli, C., Eds. Shropshire, RapraTechnology Limited: 1-31.