



Universidade Lusófona
de Humanidades e Tecnologias

SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Universidade Lusófona
de Humanidades e
Tecnologias

Escola de Ciências e
Tecnologias da Saúde

Mestrado Integrado em
Ciências Farmacêuticas

Discente: Ana Raquel
Pires Dias

Orientadora: Joana
Portugal Mota

2013

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIAS

ESCOLA DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Dissertação de Mestrado:
SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Dissertação apresentada na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias
para a obtenção do grau de Mestre

ANA RAQUEL PIRES DIAS, nº 20081087

Orientadora: Joana Portugal Mota

LISBOA

2013

AGRADECIMENTOS

Neste longo percurso, não posso deixar de agradecer aos meus pais que, com sacrifício, tornaram possível a realização de uma das etapas mais importantes da minha vida. Dia após dia, valorizo tudo o que fizeram por mim; obrigada pela motivação, confiança e compreensão que tiveram para comigo. Foram sem dúvida o meu grande pilar.

À minha avó materna, ao meu irmão e cunhada um muito obrigado pelas palavras de incentivo e positivismo que me deram nos momentos em que mais precisei.

Ao meu namorado, pais e família, agradeço toda a compreensão e apoio, assim como a ajuda prestada na festa de fim de curso.

Um agradecimento especial às colegas de curso/amigas Cátia Sofia Mendes Fernandes, Lúcia Martins e Susana Barardo pelo companheirismo, conselhos e apoio, tanto a nível académico como pessoal.

Aos meus amigos, desculpem a minha ausência durante estes últimos 5 anos. Agradeço-vos toda a vossa compreensão e motivação.

A todos os docentes que fizeram parte do meu percurso universitário, o meu muito obrigado por todos os conhecimentos transmitidos e por me terem ajudado a gostar, ainda mais, desta nobre profissão. Em especial à minha orientadora de tese, professora Joana Mota, agradeço toda a disponibilidade e orientação que me deu no final do meu percurso académico.

Às Doutoradas Olga Freitas, Ana Valente, Elsa Correia e restantes equipas, um agradecimento especial por me terem orientado os meus estágios na farmácia hospitalar e comunitária, permitindo assim uma melhor adaptação ao mundo do trabalho.

RESUMO

O desenvolvimento de sistemas transdérmicos como via de administração de fármacos surgiu há várias décadas, por forma a resolver algumas limitações das vias de administração convencionais, sempre com o objectivo de aumentar a eficácia terapêutica e assim otimizar o tratamento de determinadas patologias.

No entanto, a função barreira que a pele exerce limita a sua utilização como via de administração a fármacos de baixo peso molecular, com lipofilia moderada e com alta potência terapêutica. Atendendo às propriedades físico-químicas dos fármacos e às propriedades das várias camadas cutâneas, surgiram os sistemas adesivos transdérmicos que permitem uma libertação controlada do fármaco ao longo do tempo, sendo uma alternativa principalmente para terapêuticas crónicas.

Com os avanços tecnológicos e com a premissa de aumentar o espectro da via transdérmica, têm vindo a ser estudados métodos físicos, químicos e biológicos que se baseiam, de um modo geral, na alteração das características do estrato córneo, possibilitando deste modo a permeação de fármacos com diversas propriedades físico-químicas.

ABREVIATURAS E SIGLAS

cm	centímetros
cm ²	centímetros quadrados
Da	daltons
DMSO	dimetilsulfóxido
DNA	ácido desoxirribonucleico
EVA	etileno vinil de acetato
kHz	quilohertz
log P	coeficiente de partição
mA	miliamperes
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro
m ²	metros quadrados
ng	nanograma
nm	nanómetro
PET	politereftalato de etileno
rpm	rotações por minuto
µm	micrómetro

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	7
2. A PELE COMO VIA DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS.....	8
3. SISTEMAS ADESIVOS TRANSDÉRMICOS	11
3.1. Vantagens e Desvantagens.....	12
3.2. Propriedades ideais de um sistema adesivo transdérmico	13
3.3. Propriedades ideais dos fármacos incorporados nos sistemas adesivos transdérmicos	13
3.4. Factores que afectam a biodisponibilidade dos fármacos.....	16
3.5. Organização dos sistemas adesivos transdérmicos	17
3.6. Tipos de sistemas adesivos transdérmicos	18
3.6.1. Sistemas de reservatório (controlados por membrana)	18
3.6.2. Sistemas matriciais (controlados por matriz).....	20
3.6.3. Adesivos Transdérmicos comercializados em Portugal.....	26
3.7. Ensaio de dissolução dos adesivos transdérmicos	29
4. NOVOS MÉTODOS USADOS NA ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS	32
4.1. Métodos Físicos	33
4.1.1. Iontoforese.....	33
4.1.2. Sonoforese.....	34
4.1.3. Electroporação.....	34
4.1.4. Microagulhas.....	35
4.2. Métodos Químicos.....	37
4.2.1. Promotores da Permeação.....	37
4.3. Métodos Biológicos	39
4.3.1. Pró-Fármacos.....	39
4.4. Sistemas Nanotecnológicos	40
4.4.1. Lipossomas.....	40
4.4.2. Nanopartículas.....	42
5. CONCLUSÃO	43
6. BIBLIOGRAFIA.....	44

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Estrutura histológica da pele.....	8
FIGURA 2: Fases da libertação transdérmica de fármacos.....	9
FIGURA 3: Fases de desenvolvimento dos sistemas adesivos transdérmicos.....	11
FIGURA 4: Sistema adesivo transdérmico controlado por membrana.....	18
FIGURA 5: Sistema adesivo transdérmico por matriz.....	20
FIGURA 6: Sistema adesivo transdérmico controlado por camada matricial adesiva.....	21
FIGURA 7: Estrutura do adesivo transdérmico de rivastigmina.....	23
FIGURAS 8 E 9: Concentrações plasmáticas de rivastigmina ao longo de 24h.....	23
FIGURA 10: Exposição à rivastigmina, após uma aplicação do patch 9,5mg/ 24h, em vários locais do corpo de 40 indivíduos saudáveis.....	24
FIGURA 11: Recipiente com pá e disco inserido.....	29
FIGURA 12: Disco com crivo de aço inoxidável.....	29
FIGURA 13: Célula de extracção.....	30
FIGURA 14: Aparelho com pá e célula de extracção incorporada.....	30
FIGURA 15: Cilindro rotativo.....	31
FIGURA 16: Novos métodos usados para administração transdérmica de fármacos.....	32
FIGURA 17: Eléctrodos reversíveis de prata/cloreto de prata.....	33
FIGURA 18: Mecanismo de acção das microagulhas.....	35
FIGURA 19: Microagulhas sólidas.....	36
FIGURA 20: Microagulhas ocas.....	36
FIGURA 21: Sinergismo entre métodos físicos e os promotores químicos da permeação.....	38
FIGURA 22: Mecanismo de acção dos pró-fármacos.....	39
FIGURA 23: Diferentes tipos de lipossomas.....	41
FIGURA 24: Mecanismo de acção dos transfersomas.....	41
FIGURA 25: Mecanismo de acção dos etossomas.....	42

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1: Dados obtidos num estudo de 51 doentes, de modo a comparar a via oral com a via transdérmica de rivastigmina.....	24
TABELA 2: Adesivos Transdérmicos actualmente comercializados em Portugal...	26

1. INTRODUÇÃO

Os sistemas transdérmicos possibilitam a passagem de fármacos através da pele até à circulação sistémica, tendo sido desenvolvidos por forma a contornar algumas limitações das vias de administração convencionais e aumentar a eficácia terapêutica. A via oral, apesar de ser a mais comumente utilizada, apresenta uma biodisponibilidade reduzida para determinados fármacos devido ao efeito de primeira passagem hepático, para além de ser inadequada em doentes com problemas no tracto gastrointestinal. A via intravenosa contorna estes problemas, no entanto é bastante invasiva e pode requerer hospitalização, diminuindo a adesão à terapêutica. Como tal, o potencial de usar a pele como via de administração tem vindo a ser estudado ao longo de várias décadas, constituindo uma opção para ultrapassar aspectos indesejáveis relacionados com a farmacocinética e farmacodinâmica de determinados fármacos. (1) (2)

Estes sistemas permitem manter o nível plasmático de fármaco por um maior período de tempo, proporcionando uma libertação controlada e prolongada dos princípios activos, no entanto não se justifica o uso da via transdérmica para todas as terapias farmacológicas e, sendo a pele uma barreira entre o meio externo e o organismo, nem todos os fármacos apresentam características favoráveis à penetração cutânea, o que tem dificultado os avanços no desenvolvimento de novos sistemas transdérmicos. (2)

Para além da pele, a permeação de fármacos também depende, essencialmente, das suas propriedades físico-químicas e do seu comportamento quando incorporados num sistema farmacêutico apropriado. Assim, cada combinação fármaco / sistema terapêutico deve ser considerada individualmente com exigente fundamento de avaliação na etapa de pré-formulação para, posteriormente, serem desenvolvidos os estudos de permeação cutânea e eficácia. (3)

2. A PELE COMO VIA DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

A via transdérmica, ao invés da administração tópica, permite que o fármaco penetre através da pele e atinja a circulação sistémica, exercendo desta forma o seu efeito terapêutico. Como tal, este órgão desempenha um papel fulcral no que respeita à penetração de fármacos. (2)

A pele, o maior órgão do corpo humano com uma área de, aproximadamente, 2 m², exerce diversas funções salientando-se a função barreira contra a entrada de agentes patogénicos e contra a saída de água para o seu exterior, tornando-se deste modo um obstáculo para administração transdérmica de fármacos. (4) (5)

Com uma espessura de 0,5 mm, a pele é composta por duas camadas principais, a epiderme e a derme, as quais assentam na hipoderme responsável por unir a pele aos ossos e músculos subjacentes e lhes fornecer vasos sanguíneos e nervos. (figura 1) (6)

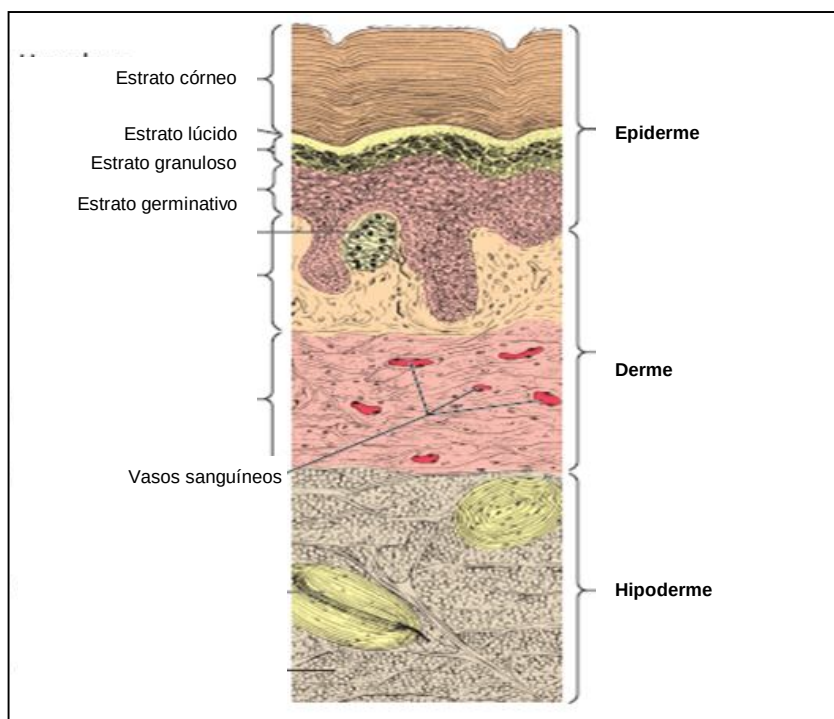


Figura 1: Estrutura histológica da pele.

[Fonte: Adaptado de www.pharmatutor.org/articles/transdermal-drug-delivery-system-a-total-view]

A camada mais externa, a epiderme, é composta por vários tipos de células, como melanócitos, células de Langerhans, células de Merkel, mas essencialmente queratinócitos que são responsáveis pela resistência estrutural e pelas características de permeabilidade da pele. Divide-se em 5 estratos, sendo o estrato córneo o mais

superficial pelo que é considerado a barreira primária da pele. É composto por células mortas queratinizadas rodeadas por lípidos, nomeadamente triglicéridos, ácidos gordos livres, colesterol e fosfolípidos, apresentando um menor teor de água comparativamente às outras camadas da pele. Após atravessarem o estrato córneo, os fármacos penetram através do estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato germinativo, sendo os dois últimos responsáveis pela constante renovação da epiderme. (6)

De suporte à epiderme encontra-se a derme, um tecido conjuntivo composto por terminações nervosas, glândulas e vasos sanguíneos que nutrem as células dérmicas e epidérmicas. Nesta camada, as células mais abundantes são os fibroblastos, que conferem resistência e elasticidade à pele, estando envolvidos por uma substância gelatinosa. (6)

Quando os fármacos atingem a camada dérmica vascularizada são então absorvidos para a circulação sistémica a fim de exercerem a sua acção farmacológica. (figura 2).

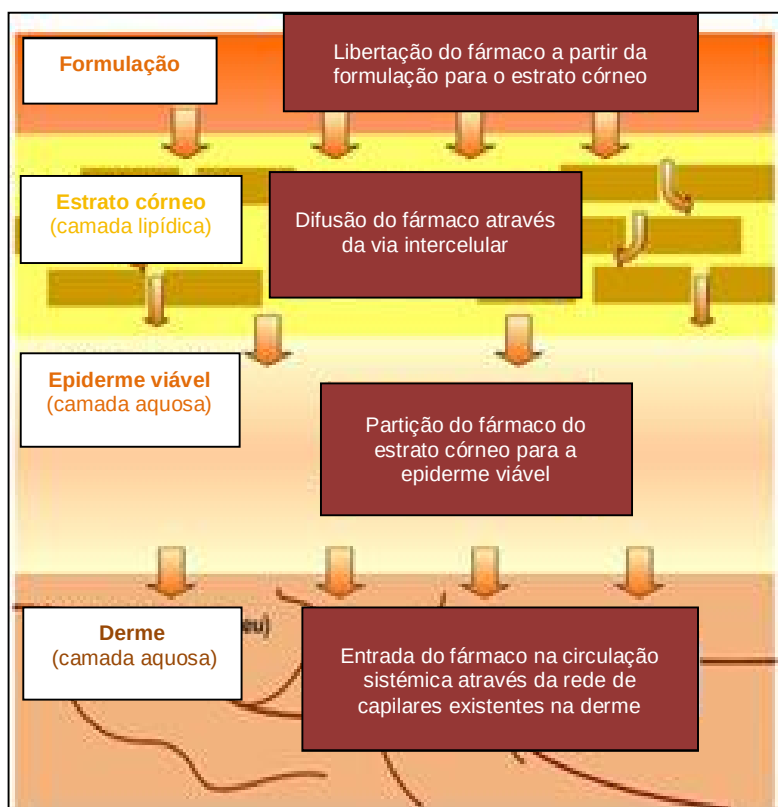


Figura 2: Fases da libertação transdérmica de fármacos.

[Fonte: www.chemeng.tsinghua.edu.cn/research/divisions/biochem/Lab_biochem]

Tal como referido, a penetração cutânea de fármacos envolve a sua passagem através das várias camadas cutâneas, sendo esta feita por difusão, existindo diversas vias pelas quais os fármacos atingem a circulação sistémica, nomeadamente as vias transcelular, intercelular e folicular. (2) (7)

Pela via transcelular, os fármacos atravessam as membranas fosfolipídicas e o citoplasma dos queratinócitos do estrato córneo, no entanto enfrentam uma significativa resistência à penetração, uma vez que precisam de atravessar a membrana fosfolipídica de cada célula, os componentes hidrofílicos dos queratinócitos e novamente a membrana fosfolipídica. Embora esta via seja a mais directa, a via mais utilizada é a via intercelular, onde os fármacos atravessam os espaços existentes entre as diferentes células da pele. A existência de folículos pilosos na pele faz com que estes também sirvam de via na penetração de fármacos, mas a sua pequena área faz com que a via folicular não apresente muita importância. (2)

A administração transdérmica de fármacos não está sujeita ao efeito de primeira passagem hepático, no entanto sofrem metabolismo cutâneo, embora a sua extensão seja muito menor que no fígado. Ao contrário do que se considerava inicialmente, estudos demonstraram que a pele desempenha funções metabólicas, as quais se devem às enzimas existentes principalmente na epiderme. Há evidências que as enzimas mais comuns da pele são: flavina monooxygenase, glutathione-S-transferases, N-acetiltransferases, sulfotransferases e enzimas do citocromo P450, as quais diminuem a biodisponibilidade dos fármacos, favorecendo por outro lado a penetração cutânea de pró-fármacos. (8) (9)

3. SISTEMAS ADESIVOS TRANSPÉRMICOS

Os sistemas transdérmicos, conhecidos como *patches*, têm como objectivo proporcionar uma libertação prolongada do fármaco no sentido de manter concentrações plasmáticas constantes ao longo do tempo.

Os *patches* transdérmicos são os sistemas mais amplamente utilizados, mas requerem alguns cuidados para que a terapêutica seja eficaz: devem ser aplicados sobre a pele saudável num dos locais recomendados, como a parte superior ou inferior das costas e na parte superior do braço ou peito, sendo que o adesivo anterior deve ser retirado antes da aplicação de um novo num outro local da pele, a fim de minimizar o risco de irritação cutânea. (10) (11)

O desenvolvimento destes sistemas é considerado uma actividade multidisciplinar que envolve a selecção de um fármaco, desenvolvimento do sistema terapêutico mais adequado atendendo às propriedades físico-químicas desse fármaco, estudos de permeação *in vitro* e *in vivo*, estabilidade e aspecto final do *patch*. (figura 3)

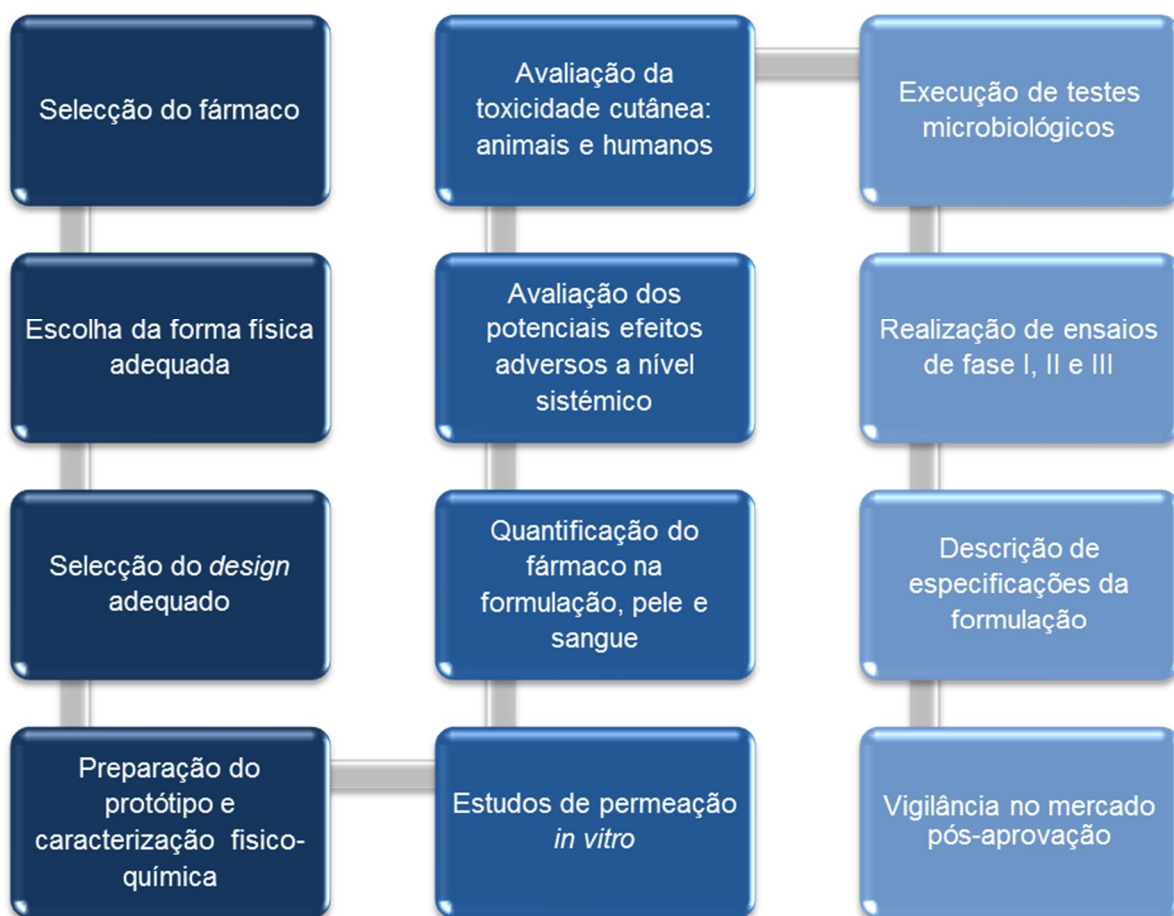


Figura 3: Fases de desenvolvimento dos sistemas adesivos transdérmicos.

[Fonte: Adaptado de **KELEB, E. et al** (2010); Transdermal Drug Delivery System- Design and Evaluation. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, pp. 205]

3.1. VANTAGENS E DESVANTAGENS

As vantagens dos sistemas transdérmicos incluem: (1) (2) (13) (14)

- ☒ Administração não-invasiva;
- ☒ Libertação contínua de fármaco, o que leva a que não existam picos plasmáticos e, consequentemente, a probabilidade de efeitos adversos é reduzida;
- ☒ Aumento da adesão ao tratamento devido à diminuição da frequência de tomas e de efeitos adversos;
- ☒ Evitam o efeito de primeira passagem hepático, aumentando a biodisponibilidade dos fármacos;
- ☒ Evitam factores que afectam a absorção dos fármacos no tracto gastrointestinal, como o pH, a actividade enzimática e as interacções com os alimentos;
- ☒ Permitem a administração de fármacos a doentes com comprometimento da via oral, com náuseas ou inconscientes;
- ☒ Baixa variabilidade inter- e intra-individual;
- ☒ Possibilitam o término do tratamento a qualquer momento, por remoção do *patch*.

As desvantagens compreendem: (1) (2) (13)

- ☒ Custos elevados de produção;
- ☒ Possível irritação no local de aplicação do *patch*, bem como eritema, prurido e edema local que podem dever-se ao fármaco, adesivo ou excipientes;
- ☒ Limitação do tipo de fármacos utilizados, devido à baixa permeabilidade cutânea;
- ☒ Dosagens limitadas.

3.2. PROPRIEDADES IDEAIS DE UM SISTEMA ADESIVO TRANSDÉRMICO

O desenvolvimento dos sistemas adesivos para administração transdérmica de fármacos exige requisitos próprios, seguindo-se os ideais: (2) (15)

- Perfis farmacocinético e farmacodinâmico que permitam uma libertação constante de fármaco e por um período de tempo prolongado;
- Prazo de validade até 2 anos;
- Tamanho do *patch* $< 40 \text{ cm}^2$;
- Frequência de administração: uma vez por dia até uma vez por semana;
- Bom aspecto visual, preferencialmente de cor branca, bege ou transparente;
- Fácil remoção;
- Não irritante.

3.3. PROPRIEDADES IDEAIS DOS FÁRMACOS INCORPORADOS NOS SISTEMAS ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

A via transdérmica é bastante restritiva no que respeita às propriedades físico-químicas dos fármacos. Assim, no desenvolvimento de sistemas transdérmicos, os fármacos candidatos devem apresentar: (2)

- Peso molecular $\leq$ a 400 Daltons;
- Coeficiente de partição ($\log P$) entre 1,0 e 4,0;
- Ponto de fusão inferior a 200°C ;
- Coeficiente de permeabilidade cutânea $> 5 \times 10^{-4} \text{ cm/hora}$;
- Baixa dosagem ($\leq 10 \text{ mg/dia}$);
- Tempo de semi-vida ≤ 10 horas.

O peso molecular é um bom indicador da dimensão do permeante, sendo esta uma propriedade que influencia a difusão do fármaco na pele. O tamanho molecular é inversamente proporcional à sua difusão cutânea, ou seja, moléculas mais pequenas difundem melhor na pele, pelo que o peso molecular não deve exceder os 400 Da. Moléculas de maior dimensão, como proteínas e outras macromoléculas, não são

boas candidatas para administração em sistemas adesivos transdérmicos, podendo ser administradas por via transdérmica com o auxílio de novos métodos, discutidos posteriormente. (16)

O coeficiente de partição é um dos parâmetros mais importantes no desenvolvimento deste tipo de formulações, uma vez que o fármaco tem que apresentar um equilíbrio entre a sua solubilidade em ambiente lipófilo e hidrófilo, de modo a permitir a partição entre o estrato córneo e as outras camadas cutâneas. Primeiramente, o fármaco tem que ser libertado do sistema transdérmico para o estrato córneo (mais lipófilo), difundindo-se depois através da epiderme e derme, sendo estas últimas camadas mais hidrofílicas. Assim, é de fácil percepção que os fármacos com hidrofília elevada têm dificuldade em penetrar o estrato córneo, ao invés dos fármacos que apresentam lipofilia elevada penetram facilmente no estrato córneo, mas ficam retidos nas camadas subjacentes, pelo que o coeficiente de partição deve situar-se entre 1,0 e 4,0 de modo a que penetre adequadamente nos diferentes estratos da pele. (1) (3).

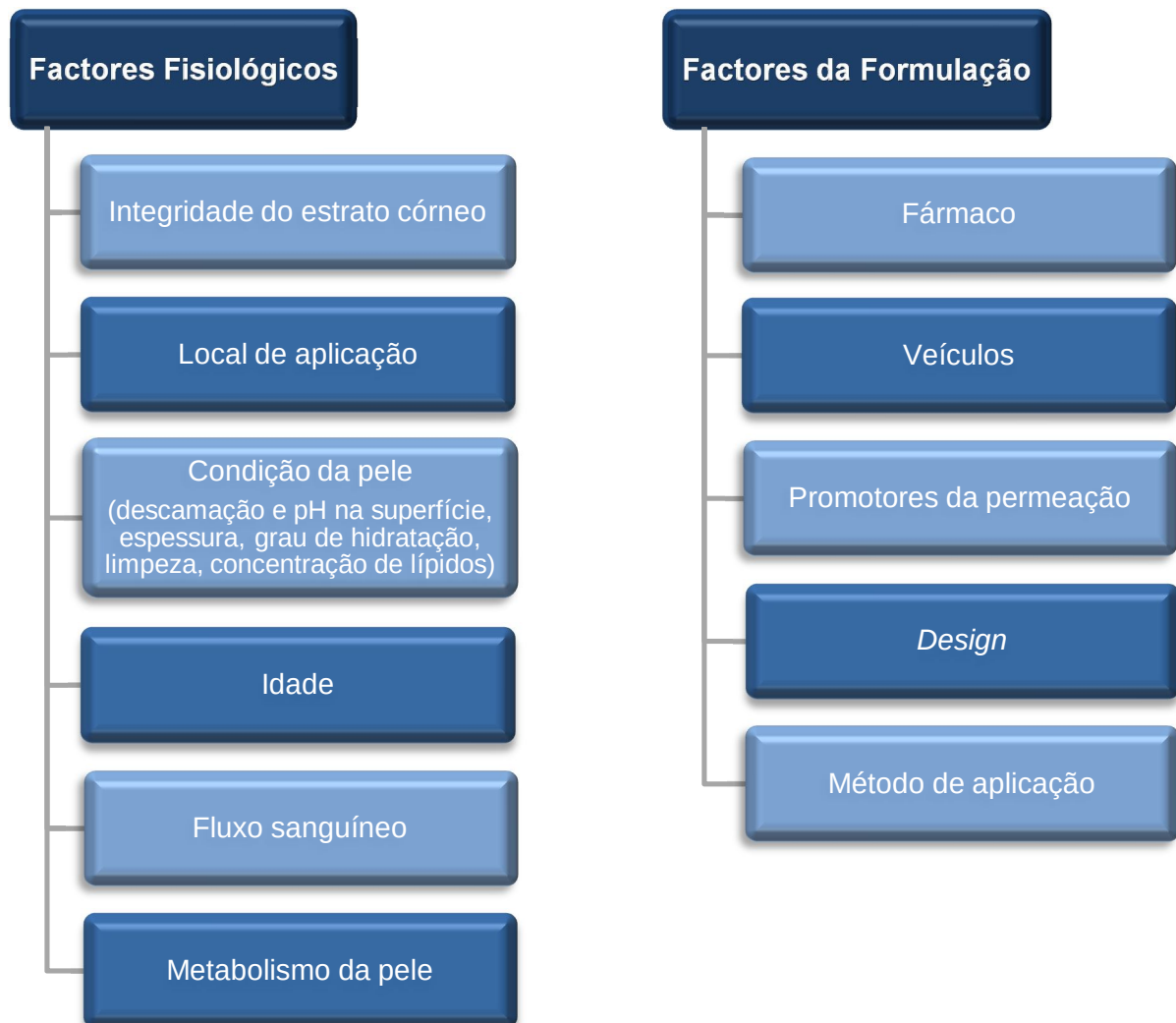
Os factores atrás referenciados, peso molecular e coeficiente de partição, são os parâmetros mais cruciais na determinação do coeficiente de permeabilidade do fármaco no estrato córneo, estando relacionados entre si: um aumento do peso molecular implica o acréscimo do coeficiente de partição, o que pode ser explicado pela usual adição de grupos funcionais (grupos metileno, alifáticos, anéis aromáticos, etc.), responsáveis pelo aumento do carácter lipofílico do fármaco. (13)

Outro factor importante é a solubilidade do fármaco no estrato córneo, a qual é determinada pelo ponto de fusão do composto. Estudos com enantiómeros de vários fármacos mostraram que um ponto de fusão mais baixo leva ao aumento do fluxo transdérmico de fármacos, pelo que devem apresentar um ponto de fusão abaixo de 200°C. A utilização de sistemas eutéticos na administração transdérmica tem-se demonstrado promissora para diminuir o ponto de fusão de fármacos, podendo estes sistemas ser combinados com outras técnicas para aumentar a permeação cutânea dos fármacos. (16) (17)

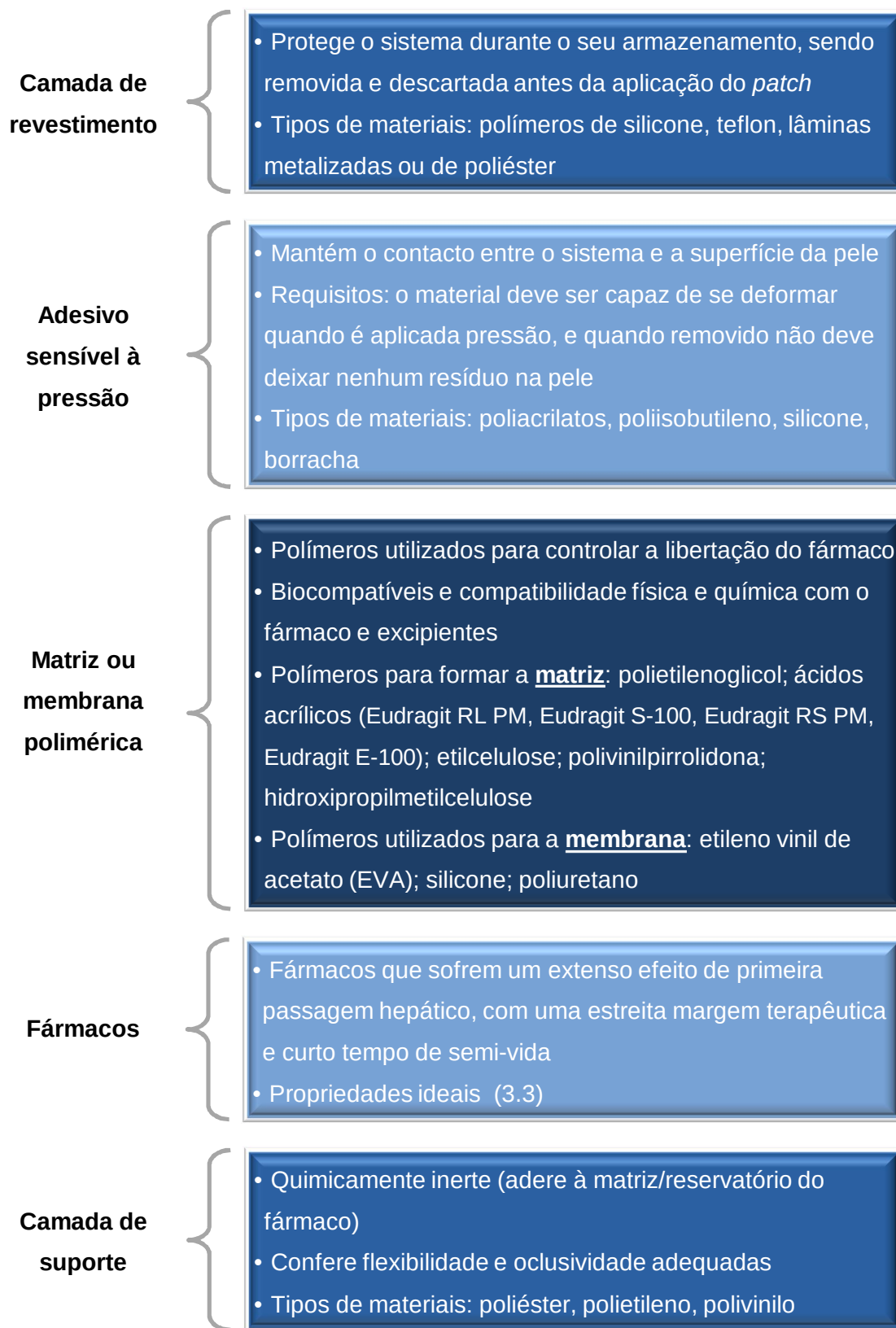
A velocidade de permeação é também um parâmetro calculado quando se desenvolvem sistemas transdérmicos. O coeficiente de permeação cutânea permite ter uma aproximação da velocidade com que o fármaco penetra na pele, dependendo da formulação e da área de superfície cutânea. (2)

Tal como mencionado anteriormente, a permeação de fármacos através da pele é restrita, pelo que a dose diária de fármaco não pode ser superior a 10 mg/dia, limitando a via transdérmica a fármacos com elevada potência. Também o tempo de semi-vida é um parâmetro a ter em conta quando se selecciona um fármaco, pois fornece informações sobre a sua distribuição no organismo. (2)

3.4. FACTORES QUE AFECTAM A BIODISPONIBILIDADE DOS FÁRMACOS (3) (18)



3.5. ORGANIZAÇÃO DOS SISTEMAS ADESIVOS TRANSDÉRMICOS (19) (20) (21)



3.6. TIPOS DE SISTEMAS ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

Com o objectivo de controlar a velocidade de libertação e a permeação transdérmica de fármacos, foram desenvolvidos sistemas com diferentes perfis de libertação:

3.6.1. SISTEMAS DE RESERVATÓRIO (CONTROLADOS POR MEMBRANA)

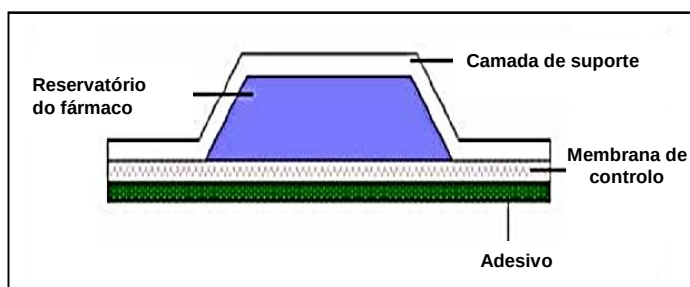


Figura 4: Sistema adesivo transdérmico controlado por membrana.

[Fonte: HANUMANAIK, M. et al. Design, Evaluation and Recent Trends in Transdermal Drug Delivery System: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012, Vol. 3, p. 2396]

No reservatório do sistema, o fármaco encontra-se disperso numa matriz polimérica inerte ou suspenso num meio líquido viscoso, bem como os excipientes em estado líquido. Um dos excipientes normalmente utilizado é um promotor da permeação, por forma a aumentar a permeabilidade da pele ao fármaco. (5) (22)

A envolver o reservatório existe uma membrana impermeável e uma membrana polimérica responsável pelo controlo da velocidade de libertação do fármaco. Esta pode ser de natureza microporosa ou não porosa, sendo escolhida de acordo com o fármaco em causa. (5)

A membrana polimérica, por sua vez, está em contacto com um polímero adesivo, uma fina camada compatível com o fármaco e hipoalergénica, uma vez que é esta camada que se encontra em contacto com a pele. (22)

Assim, no sistema reservatório, para que o fármaco atinja a pele e, por conseguinte, a corrente sanguínea, é necessário que o fármaco permeie a membrana e o adesivo, permitindo atingir uma cinética de ordem zero, alcançando níveis plasmáticos constantes. A velocidade de libertação pode ser alterada por variação da composição do polímero, do coeficiente de permeação e/ou espessura da membrana. (2) (5)

Neste tipo de sistema pode dar-se o chamado “efeito *burst*”, ou efeito de rebentamento, devido à ruptura da membrana polimérica responsável pelo controlo da libertação do fármaco, o que pode levar à libertação inicial de uma grande quantidade de fármaco, resultando num potencial aumento da toxicidade. (23) (24)

3.6.2. SISTEMAS MATRICIAIS (CONTROLADOS POR MATRIZ)

Neste sistema, o fármaco encontra-se dissolvido ou disperso homogeneamente numa matriz polimérica inerte de carácter hidrofílico ou lipofílico, consoante o tipo de fármaco utilizado. A matriz é então incorporada num disco com área e espessura definidas, sendo este colado sobre uma placa de suporte oclusiva. O adesivo é então espalhado ao longo do disco, formando uma camada independente subjacente ao reservatório do fármaco. (figura 5) (21)

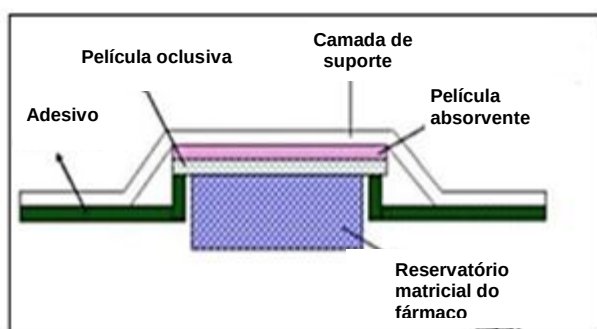


Figura 5: Sistema transdérmico controlado por matriz.

[Fonte: HANUMANAIK, M. et al. Design, Evaluation and Recent Trends in Transdermal Drug Delivery System: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012, Vol. 3, p. 2397]

Ao contrário do sistema anterior, a velocidade de libertação é assegurada pelos componentes da matriz. Devido à inexistência de membrana controladora, a velocidade de libertação diminui ao longo do tempo devido ao aumento progressivo da via de difusão, pois as moléculas de fármaco que se encontram perto da pele são mais rapidamente libertadas comparativamente às que se encontram mais profundamente no sistema. No entanto, na maioria dos sistemas este declínio é insignificante o que permite uma libertação aparentemente constante ao longo do tempo, não atingindo uma verdadeira cinética de ordem zero. (2) (12) (23)

Este tipo de sistema é o mais comercializado actualmente, devido ao baixo custo de produção, às menores dimensões e à fina espessura comparativamente ao sistema de reservatório, pelo que há uma maior aceitação por parte do utente. (25)

Por outro lado, o fármaco pode ser incorporado directamente numa camada única adesiva, onde está disperso também numa matriz polimérica adesiva. (figura 6) Assim, o polímero adesivo serve para aderir à pele e de matriz para o fármaco, sendo que este deve estar em excesso para que a absorção seja mais efectiva. O grau de

controlo neste tipo de *patches* é substancialmente pequena, pelo que o estrato córneo regula maioritariamente a velocidade de permeação cutânea. (12) (13)

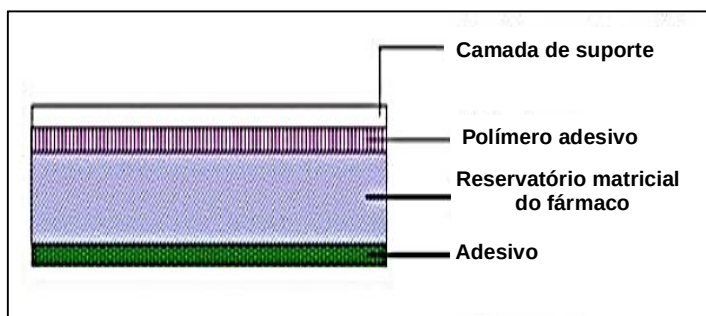


Figura 6: Sistema transdérmico controlado por camada matricial adesiva.

[Fonte: HANUMANAIK, M. et al. Design, Evaluation and Recent Trends in Transdermal Drug Delivery System: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2012, Vol. 3, p. 2397]

Um exemplo de sistema matricial é o sistema transdérmico para administração da rivastigmina no tratamento da demência de Alzheimer. Este fármaco é um inibidor pseudo-reversível das enzimas responsáveis pela hidrólise da acetilcolina (acetilcolinesterase e butirilcolinesterase). A sua acção inibitória sobre estas duas enzimas aumenta a quantidade de acetilcolina na fenda sináptica o que facilita a neurotransmissão colinérgica, beneficiando assim a recuperação do défice cognitivo associado ao Alzheimer. (26)

Efeitos adversos a nível gastrointestinal, como náuseas, vómitos e diarreia juntamente com flutuações observadas nas concentrações plasmáticas da rivastigmina quando administrada por via oral, suscitou o interesse para o desenvolvimento de outro tipo de formulações. Inicialmente, os *patches* estudados para administração da rivastigmina foram do tipo reservatório, no entanto a irritação e a falta de aderência cutânea levaram ao abandono do desenvolvimento deste tipo de sistema. Posteriormente, a tentativa passou por dissolver o fármaco num adesivo acrílico que permitiu diminuir a irritação cutânea, mas a baixa aderência à pele continuou a ser uma dificuldade. Por forma a contornar toda esta problemática, foi desenvolvido o *patch* de rivastigmina controlado por matriz, o qual demonstrou uma melhor tolerabilidade e aderência à pele, tendo sido aprovado pela *Food and Drug Administration* em 2007. (27) (28)

A rivastigmina é uma molécula com propriedades adequadas à administração transdérmica. Com um peso molecular de, aproximadamente, 250 Da e uma natureza anfifílica, a rivastigmina é um fármaco potente pelo que é passível de ser administrada

transdermicamente a fim de se atingir o objectivo terapêutico. Este facto permitiu um *design* de *patch* pequeno e fino, o que reforça a aceitabilidade do tratamento por parte do doente. A eficácia do tratamento por via transdérmica deve-se também à minimização das flutuações plasmáticas de fármaco. Consequentemente, há uma libertação contínua de fármaco dentro da janela terapêutica, o que permite alcançar uma concentração máxima de forma gradual, reduzindo assim a incidência de efeitos adversos. (28)

Quanto ao seu metabolismo, a rivastigmina sofre metabolização, originando o seu metabolito inactivo NAP 226-90. Após administração transdérmica, é formada menor quantidade do metabolito quando comparada com a via oral. Tal facto permite concluir que a metabolização da rivastigmina é mais extensa quando administrada oralmente, o que é atribuído ao efeito de primeira passagem hepático, aumentando a formação de metabolitos inactivos, ou seja, a biodisponibilidade oral do fármaco é reduzida (aproximadamente 35%). (27)

O sistema transdérmico de rivastigmina é constituído por quatro camadas, como ilustrado na figura 7: (28)

➤ Camada de suporte: com uma espessura de 23 μ m, esta camada é constituída por PET, um material atóxico, impermeável e oclusivo, o que possibilita manter o teor de humidade da pele, bem como hidratar a área subjacente ao *patch*;

➤ Camada matricial acrílica: formada pelo fármaco, vitamina E (anti-oxidante) e uma mistura de polímeros acrílicos, esta camada é responsável pelo controlo da libertação da rivastigmina do sistema para a pele;

➤ Camada de silicone: concebida para uma aderência eficaz à pele, esta camada permite que o *patch*, quando removido, não deixe quaisquer resíduos na pele;

➤ Camada de revestimento: removida antes da aplicação, esta película de fluoropolímero revestida por folha de PET permite proteger o sistema durante o seu armazenamento, evitando a alteração das características físico-químicas dos seus componentes.

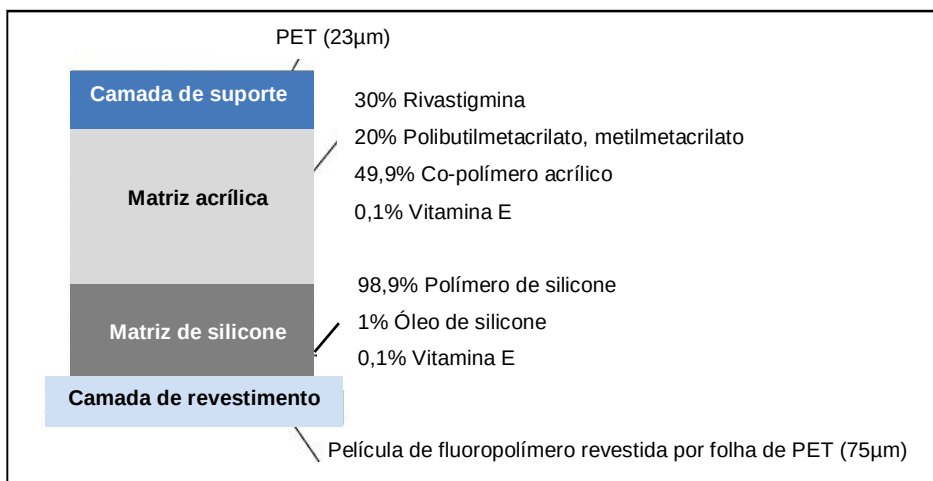
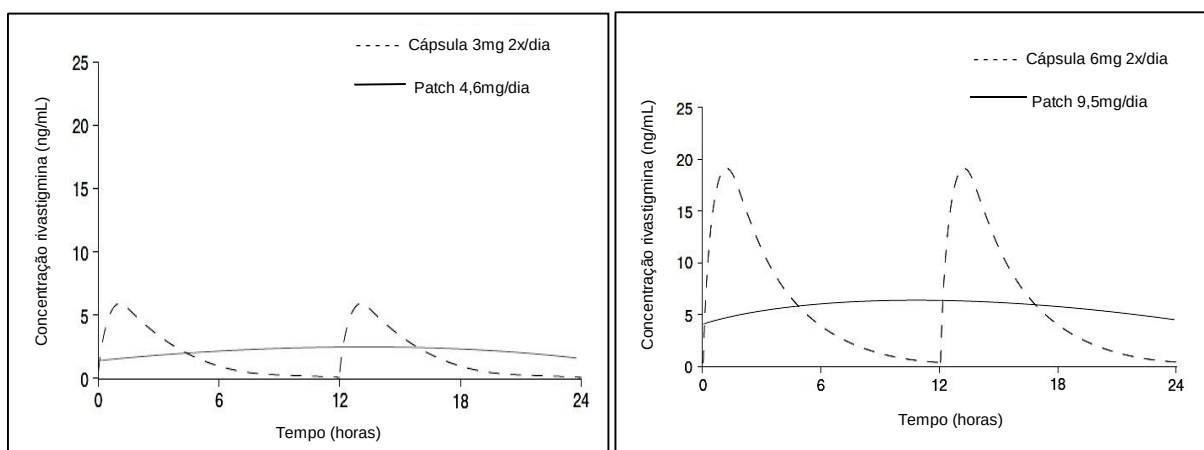


Figura 7: Estrutura do adesivo transdérmico de rivastigmina.

[Fonte: Adaptado de WINBLAD, B. e MACHADO, J. C. Use of rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2008, p. 1379]

Numa análise de 51 doentes com demência de Alzheimer, foram estudados 2 tipos de *patches* transdérmicos já comercializados: um liberta 4,6 mg de rivastigmina em 24 horas, enquanto o outro liberta 9,5 mg de fármaco num período igual de tempo. Concluiu-se que a quantidade de rivastigmina absorvida é, aproximadamente, 50% da quantidade total de fármaco inicialmente incorporada no sistema. Assim, o primeiro *patch* contém 9 mg de fármaco, mas só 4,6 mg é que são libertadas do sistema para a pele durante as 24 horas de aplicação. No sistema que liberta 9,5 mg/24 horas, a dosagem é 18 mg. (28)

Os dados farmacocinéticos da amostra de 51 doentes permitiram comparar a administração oral versus administração transdérmica de rivastigmina: (28) (29)



Figuras 8 e 9: Concentrações plasmáticas de rivastigmina ao longo de 24 horas.

À esquerda, administração oral de 6mg/dia vs. administração transdérmica de 4,6mg/ dia. No gráfico da direita é comparada a administração oral de 12mg/dia vs. administração transdérmica de 9,5mg/ dia.

[Fonte: WINBLAD, B. e MACHADO, J. C. Use of rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2008, p. 1381]

Para melhor compreensão, os dados serão sumariados na tabela seguinte:

Tabela 1: Dados obtidos num estudo de 51 doentes, de modo a comparar a via oral com a via transdérmica de rivastigmina.

	Patch 4,6 mg/dia	Cápsulas 6 mg/dia	Patch 9,5 mg/dia	Cápsulas 12 mg/dia
Concentração máxima (ng/mL)	3,3	6,8	8,7	21,6
Tempo máximo (horas)	8,2	1,2	8,1	1,4
	Diâmetro: 2,5 cm Área: 5 cm ²		Diâmetro: 3,5cm Área: 10 cm ²	

Com base neste estudo, pode concluir-se que a administração transdérmica permite uma concentração máxima de rivastigmina mais baixa e com menos flutuações plasmáticas durante 24 horas, comparativamente à via oral, o que diminui a incidência de efeitos adversos. A eficácia terapêutica demonstrou ser semelhante entre ambas as vias de administração. (28)

Também o local de aplicação afecta a biodisponibilidade do fármaco, pelo que este factor também foi estudado no desenvolvimento do *patch*. O local deve ser escolhido de modo a promover uma óptima penetração do fármaco através da pele, deve ser acessível ao doente e, ainda, precisa de contornar problemas de tolerância e aderência cutânea. Tendo em conta todos estes parâmetros, o adesivo transdérmico deve ser aplicado numa zona limpa e seca, preferencialmente na parte superior das costas, braço ou tórax. (figura 10) Por forma a diminuir a incidência de irritação cutânea, o sistema deve ser alternado de local diariamente. (27) (28)

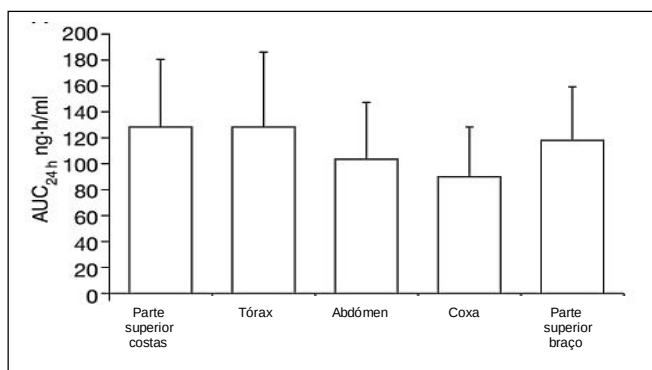


Figura 10: Exposição à rivastigmina, após uma aplicação do patch 9,5mg/ 24h, em vários locais do corpo de 40 indivíduos saudáveis.

[Fonte: KURZ, A. et al. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *International Journal of Clinical Practice*. 2009, p. 803]

Em suma, o desenvolvimento de adesivos transdérmicos para administração de rivastigmina veio aumentar a eficácia terapêutica do fármaco, melhorando a qualidade de vida dos doentes com Alzheimer. A redução da incidência de efeitos adversos a nível gastrointestinal, a colocação do *patch* a qualquer hora do dia e o menor risco de sobredosagem, têm sido algumas das razões pelos quais os médicos optam pela via transdérmica quando instituem a terapêutica. Também o facto do adesivo ter cor e se notar na superfície da pele, faz com que o esquecimento da toma por parte do doente seja menor, garantindo uma maior adesão ao tratamento e, por conseguinte, maior a eficácia terapêutica. No entanto, o elevado custo de produção dos sistemas transdérmicos continua a ser uma desvantagem neste tipo de terapêutica. (28)

3.6.3. ADESIVOS TRANSDÉRMICOS COMERCIALIZADOS EM PORTUGAL

Tabela 2: Adesivos Transdérmicos actualmente comercializados em Portugal.¹

[Fontes: Resumos das características dos medicamentos, disponíveis em <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>, a 7/9/2013]

Princípio activo	Nome comercial	Dosagem	Quantidade de fármaco libertada	Design	Indicação(ões) terapêutica(s)
Buprenorfina	Transtec®	20 mg	35 µg/24h	Matriz adesiva	Dor que não responde a analgésicos não opióides Dor neoplásica
		30 mg	52,5 µg/24h		
		40 mg	70 µg/24h		
Estradiol	Climara®	3,8 mg	50 µg/24h	Matriz	Terapêutica hormonal de substituição para os sintomas de deficiência de estrogénios em mulheres na pós-menopausa
	Dermestril®	2,0 mg	25 µg/24h	Matriz adesiva	
		4,0 mg	50 µg/24h		
		8,0 mg	100 µg/24h		
	Dermestril® Septem	2,5 mg	25 µg/24h	Matriz	
		5,0 mg	50 µg/24h		
		7,5 mg	75 µg/24h		
Estradot®	0,78 mg	50 µg/24h	Matriz adesiva		
FemSete®	1,5 mg	50 µg/24h	Matriz		
	2,25 mg	75 µg/24h			
Estradiol + Levonorgestrel	FemSete® Evo	1,5 mg + 0,525 mg	50 µg/24h + 7 µg/24h	Matriz	
Estradiol + Noretisterona	Estalis®	0,51 mg + 4,80 mg	50 µg/24h + 250 µg/24h	Matriz adesiva	

¹ Não são apresentados os sistemas transdérmicos genéricos.

Princípio activo	Nome comercial	Dosagem	Quantidade de fármaco libertada	Design	Indicação(ões) terapêutica(s)		
Fentanilo	Durogesic®	2,1 mg	12 µg/24h	Matriz	Dor crónica em doentes com neoplasias		
		4,2 mg	25 µg/24h				
		8,4 mg	50 µg/24h				
		12,6 mg	75 µg/24h				
		16,8 mg	100 µg/24h				
Nicotina	Nicopatch®	17,5 mg	7 mg/24h	Sistema híbrido (matriz e reservatório)	Alívio dos sintomas da privação da nicotina, como adjuvante da cessação tabágica		
		35,0 mg	14 mg/24h				
		52,5 mg	21 mg/24h				
	Nicorette®	83,0 mg	5 mg/16h	Matriz			
		Nicorette Invisipatch®	15,75 mg			10 mg/16h	Matriz
			23,6 mg			15 mg/16h	
	39,4 mg		25 mg/16h				
	Nicotinell®	17,5 mg	7 mg/24h	Matriz			
		35 mg	14 mg/24h				
		52,5 mg	21 mg/24h				
	Niquitin Clear®	36 mg	7 mg/24h	Reservatório			
		78 mg	14 mg/24h				
		114 mg	21 mg/24h				
	Nitroglicerina	Epinitril®	15,70 mg	5 mg/24h		Matriz adesiva	Profilaxia das crises de angina de peito
31,37 mg			10 mg/24h				
47,04 mg			15 mg/24h				
Nitradisc®		18 mg	5 mg/24h	Reservatório			
		36 mg	10 mg/24h				
Nitroderm TTS®		25 mg	5 mg/24h	Reservatório			
	50 mg	10 mg/24h					

Princípio activo	Nome comercial	Dosagem	Quantidade de fármaco libertada	Design	Indicação(ões) terapêutica(s)
Nitroglicerina	Nitro-Dur®	40 mg 80 mg	4,8 mg/24h 9,6 mg/24h	Matriz adesiva	Profilação das crises de angina de peito
	Plastranit®	18,7 mg 37,4 mg	5 mg/24h 10 mg/24h	Matriz	
Norelgestromina + Etinilestradiol	Evra®	203 µg/24h + 33,9 µg/ 24h	6 mg + 600 µg	Matriz	Contraceção feminina
Rivastigmina	Exelon®	9 mg 18 mg	4,6 mg/24h 9,5 mg/24h	Matriz	Demência de Alzheimer ligeira a moderadamente grave
	Prometax®	9 mg 18 mg	4,6 mg/24h 9,5 mg/24h	Matriz	
Tesosterona	Testopatch®	15 mg 22,5 mg 30 mg	1,2 mg/24h 1,8 mg/24h 2,4 mg/24h	Matriz	Terapêutica de substituição para o hipogonadismo masculino devido à deficiência de testosterona

3.7. ENSAIOS DE DISSOLUÇÃO DOS ADESIVOS TRANSDÉRMICOS

Os ensaios de dissolução fazem parte das fases de pré-formulação e controlo de qualidade da forma farmacêutica, nos quais se submetem os fármacos a condições pré-estabelecidas e se determina a velocidade à qual o fármaco se liberta do sistema terapêutico e dissolve em meio aquoso. Estes ensaios são uma ferramenta crucial no que se refere à verificação da biodisponibilidade e do comportamento dos fármacos *in vitro*, sendo indispensáveis no desenvolvimento, optimização e controlo de qualidade de todas as formas farmacêuticas, incluindo os sistemas adesivos transdérmicos.

Nestes sistemas, o ensaio de dissolução tem como objectivo determinar a velocidade de dissolução dos princípios activos existentes nos adesivos, apresentando-se de seguida diferentes métodos pelos quais são feitos este tipo de ensaio: (30)

➤ MÉTODO DO APARELHO COM DISCO: (30)

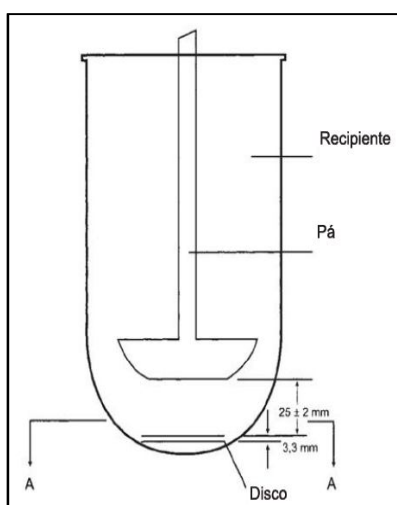
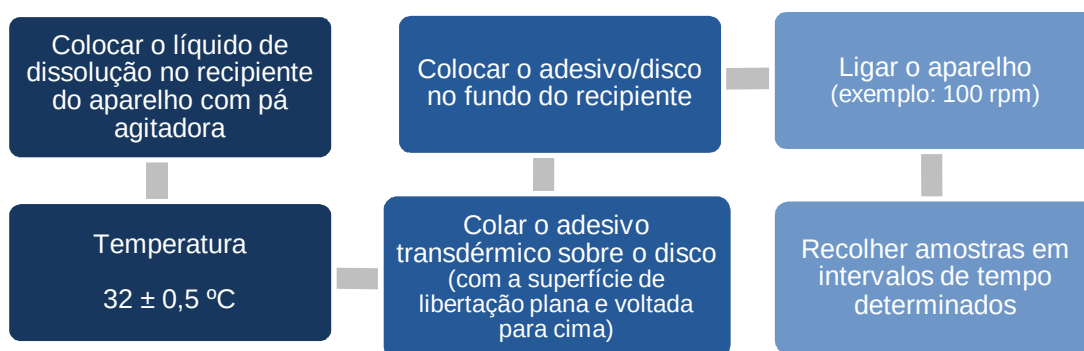


Figura 11: Recipiente com pá e disco inserido.

[Fonte: Farmacopeia Portuguesa VIII, p. 239]

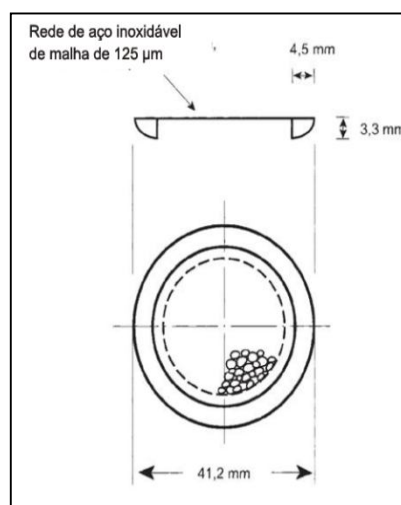


Figura 12: Disco com crivo de aço Inoxidável.

[Fonte: Farmacopeia Portuguesa VIII, p. 239]

➤ MÉTODO DA CÉLULA (30)

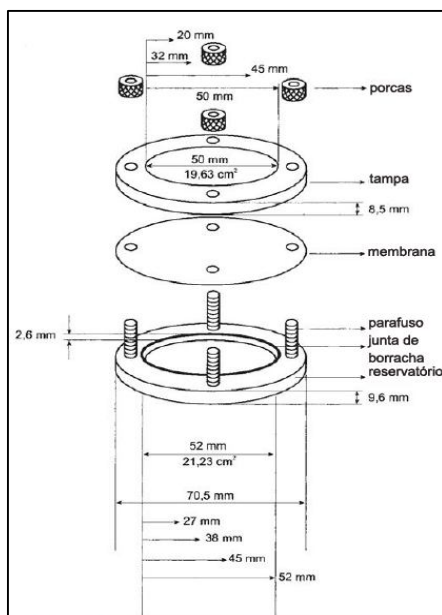
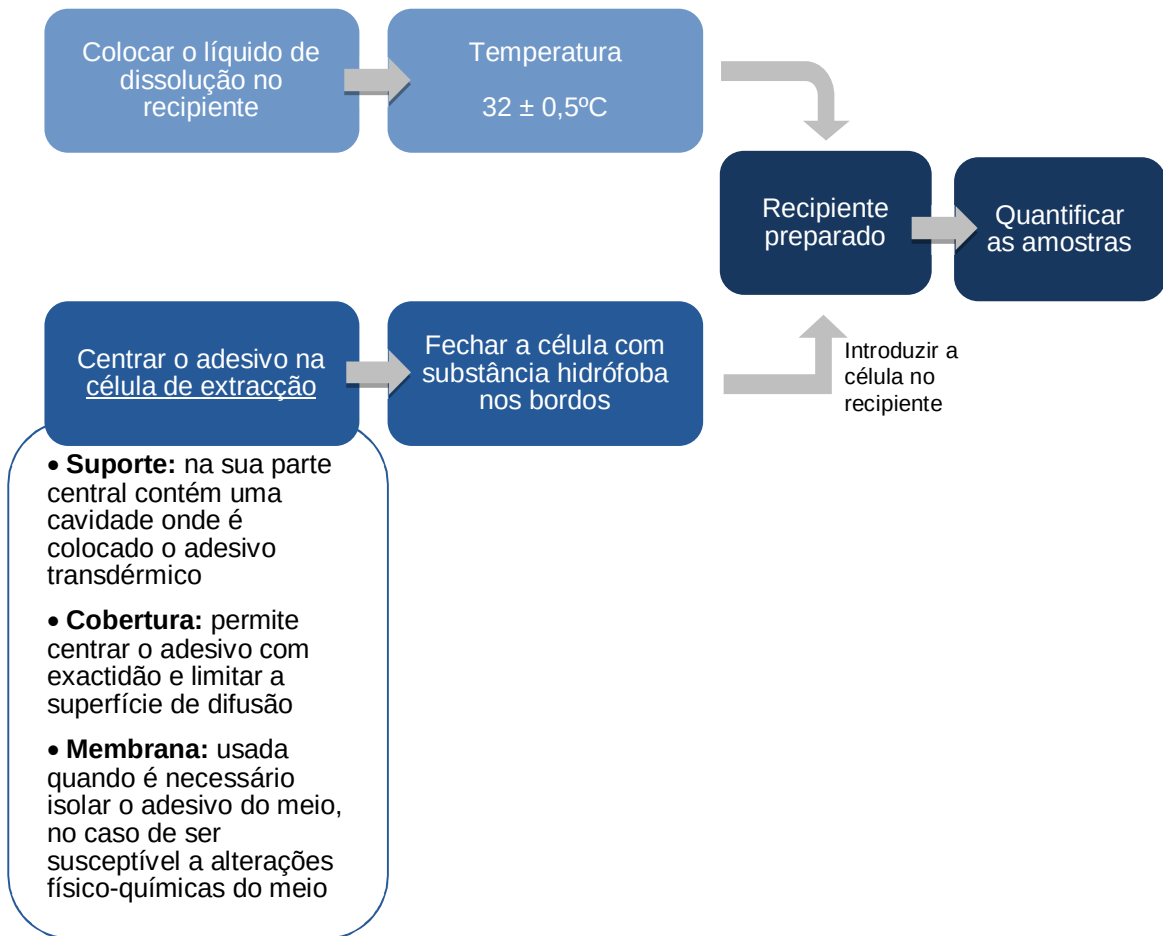


Figura 13: Célula de extracção.

[Fonte: Farmacopeia Portuguesa VIII, p. 240]

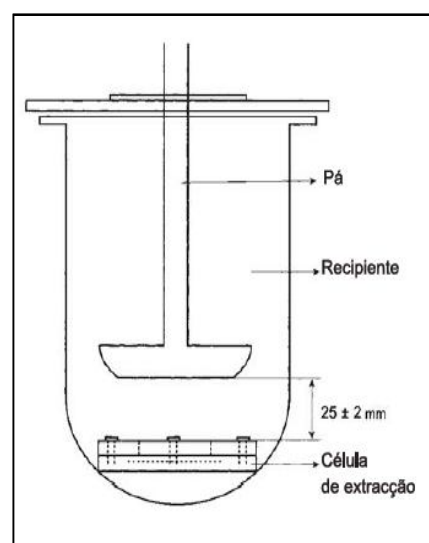


Figura 14: Aparelho com pá e célula de extracção incorporada.

[Fonte: Farmacopeia Portuguesa VIII, p. 240]

➤ MÉTODO DO CILINDRO ROTATIVO (30)

Neste método é utilizado o recipiente ilustrado na figura 11, sendo a pá e a haste substituídas por um agitador cilíndrico (figura 15).

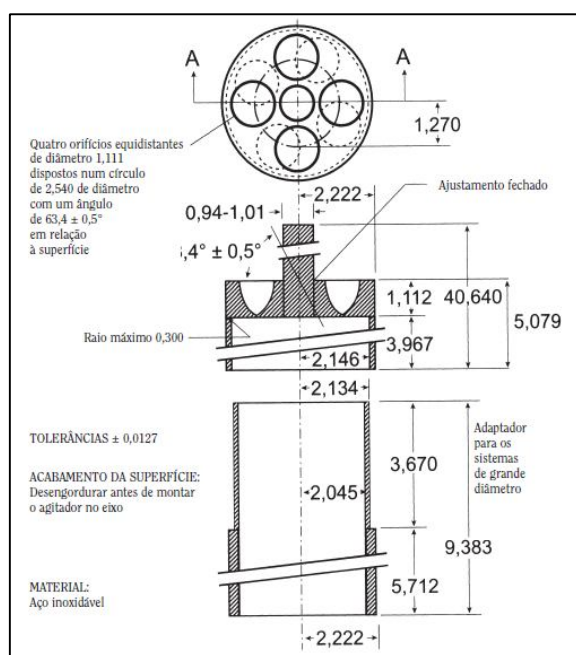
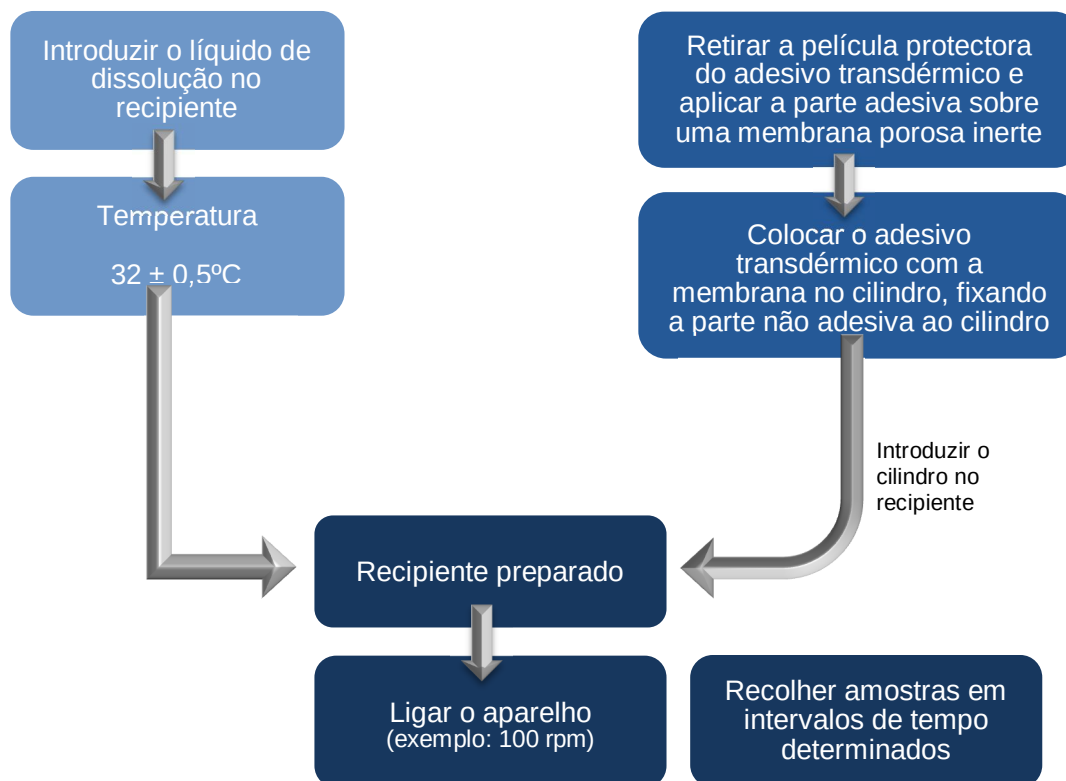


Figura 15: Cilindro rotativo.

[Fonte: Farmacopeia Portuguesa VIII, p. 241]

4. NOVOS MÉTODOS USADOS NA ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS

Os sistemas adesivos transdérmicos apresentam várias limitações referentes às propriedades físico-químicas dos fármacos.

Como tal, por forma a contornar estas limitações e com o objectivo de aumentar o espectro terapêutico da via transdérmica, têm sido desenvolvidos novos métodos que se baseiam em vários princípios, como a remoção reversível do estrato córneo, a alteração das propriedades físico-químicas de fármacos em pró-fármacos com melhores propriedades de permeação, a utilização de excipientes que diminuam a resistência da pele aos fármacos administrados, etc. (figura 16)

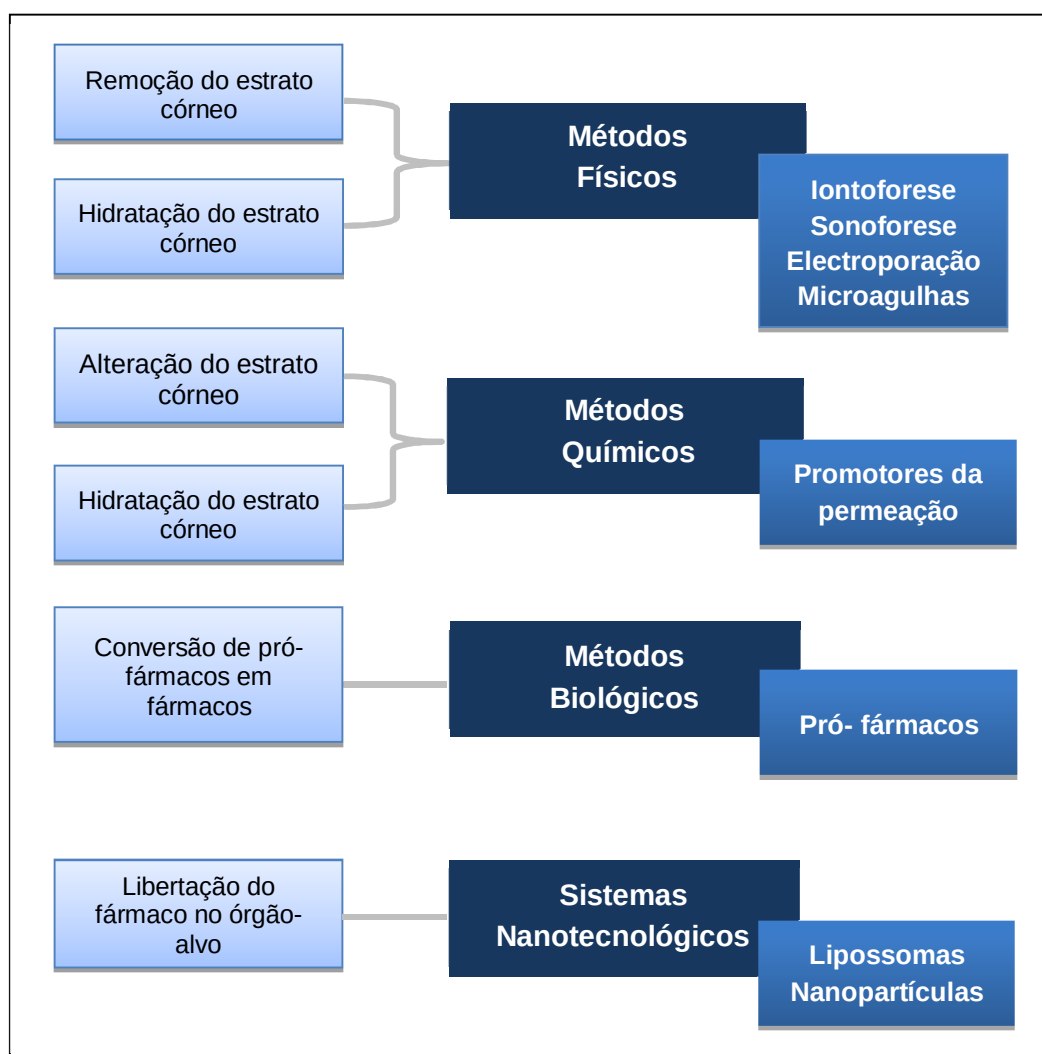


Figura 16: Novos métodos usados para administração transdérmica de fármacos.

[Fonte: Adaptado de **DHOTE, V. et al** (2012); Iontophoresis: A Potential Emergence of a Transdermal Drug Delivery System; *Scientia Pharmaceutica*, 80, p. 4]

4.1. MÉTODOS FÍSICOS

4.1.1. IONTOFORESE

A iontoforese é uma técnica não-invasiva de promoção da permeação de fármacos através da pele que tem vindo a ser empregue principalmente para a administração de iões carregados e macromoléculas, uma vez que o transporte de fármacos se dá essencialmente através dos anexos cutâneos, como os folículos pilosos e glândulas sudoríparas. (31)

Baseia-se na aplicação de uma corrente eléctrica constante ou pulsada, fisiologicamente aceitável ($\leq 0,5 \text{ mA/cm}^2$), a qual é disseminada, com o auxílio de dois eléctrodos colocados na superfície da pele (ânodo e cátodo), através de uma solução electrolítica que contém o fármaco. (32) (33)

Após a aplicação da corrente, os catiões presentes na solução movem-se para o cátodo, enquanto os aniões se dirigem no sentido oposto – electrorepulsão. Outro mecanismo no qual assenta a iontoforese é a electrosmose, a qual é definida como o fluxo de solvente e movimento de cargas quando aplicada uma corrente a uma membrana carregada. Este fenómeno deve-se ao facto da pele apresentar um ponto isoelectrico entre 4,0 e 4,5, ou seja, a pele encontra-se carregada negativamente quando está em contacto com uma solução com pH fisiológico. Assim, quando aplicada a corrente, há neutralização dos iões presentes na pele, o que favorece a permeação de catiões. (31) (32) (33)

O fluxo iontoforético pode ser aumentado por alteração da formulação e/ou por modificação de propriedades da corrente eléctrica, como o tipo de eléctrodos utilizados. Estes são escolhidos por forma a manter a electroneutralidade e os processos electroquímicos do sistema, sendo os eléctrodos reversíveis mais vulgarmente utilizados, ao contrário dos inertes. (figura 17) (33)

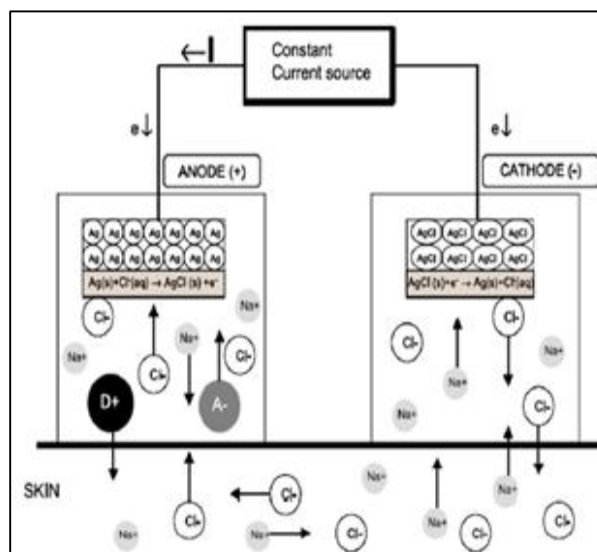


Figura 17: Eléctrodos reversíveis de prata/cloreto de prata.

[Fonte: HU, L. et al (2010); Iontophoretic Transdermal Drug Delivery. In *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems*, 1ª ed., p. 99, Elsevier]

4.1.2. SONOFORESE

A utilização de ultra-som de baixa frequência, entre 20 a 100 kHz, tem-se mostrado como uma técnica promissora no aumento da permeabilidade cutânea, facilitando assim a transferência de macromoléculas e fármacos hidrofílicos através da epiderme, derme e anexos cutâneos. (34) (35)

Nesta técnica, o fármaco é associado a um agente de acoplamento (gel, creme ou unguento), o qual serve para transferir a energia dos ultra-sons para a pele levando à ruptura do estrato córneo, favorecendo assim a absorção transdérmica de fármacos. É necessário ter em conta o ajuste de parâmetros como a frequência, intensidade e tempo de aplicação dos ultra-sons por forma a causarem uma ruptura reversível e segura da pele. (36)

4.1.3. ELECTROPORAÇÃO

Esta técnica não-invasiva consiste na aplicação de pulsos eléctricos curtos (micro a milissegundos) e de alta voltagem ($10\text{-}1000\text{ Volts/cm}^2$), que promovem a formação transitória de poros aquosos pequenos, inferiores a 10 nm, e espaçados (0,1% de área de superfície). A nível do estrato córneo, a electroporação perturba reversivelmente as bicamadas lipídicas, verificando-se uma diminuição da resistência da pele e um aumento da hidratação e do fluxo sanguíneo a nível cutâneo. Os canais criados servem para a permeação de moléculas farmacologicamente activas, como é o caso de macromoléculas, fármacos lipofílicos, hidrofílicos, com carga e neutros, pelo que a electroporação se tem mostrado como uma técnica promissora para a administração transdérmica e que permite ampliar o espectro de acção quando comparada com os sistemas transdérmicos convencionais. (35) (37)

A permeação de fármacos através deste método ocorre essencialmente pelo aumento da difusão, durante e após os pulsos, e através do transporte activado durante os pulsos que se deve aos movimentos electroforético e electrosmótico. (37)

Factores como os parâmetros eléctricos dos pulsos (voltagem, número e duração), as propriedades físico-químicas do fármaco (carga, peso molecular e lipofilia) e as características da formulação (número de iões, pH e viscosidade), podem afectar a administração transdérmica por electroporação de uma forma positiva ou negativa, pelo que devem ser optimizados de acordo com o fármaco em causa. (37)

4.1.4. MICROAGULHAS

A utilização de microagulhas tem vindo a ganhar interesse na administração transdérmica de fármacos, no entanto problemas relacionados com a administração correcta da dose de fármaco e preocupações quanto aos possíveis danos na pele, têm feito com que o uso desta técnica seja feito apenas quando os métodos químicos não surtem efeito. Utilizadas isoladamente e/ou em conjunto com outros métodos, as microagulhas tem-se mostrado como um método promissor para várias aplicações clínicas, como administração de insulina, péptidos e material genético, e ainda para imunização transcutânea. (35) (38)

O fundamento desta técnica minimamente invasiva baseia-se na utilização de agulhas de tamanho na ordem dos micrómetros que geram canais aquosos transitórios a fim de facilitar um transporte eficaz de fármacos. As microagulhas perfuram o estrato córneo, proporcionando um acesso directo dos fármacos para a epiderme viável, sem alcançar os vasos sanguíneos e as fibras nervosas da derme. (figura 18) (38)

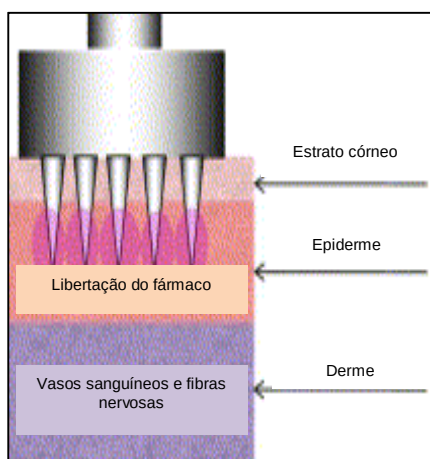


Figura 18: Mecanismo de acção das microagulhas.

[Fonte: **TUAN-MAHMOOD, T.M. et al.** Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013, pp. 623-637]

Para que este método seja eficaz, as microagulhas devem ser desenhadas com a geometria correcta, com materiais e propriedades físicas adequados para uma óptima inserção na pele. De um modo geral, as microagulhas dividem-se em sólidas e ocas. (figuras 19 e 20) As primeiras são feitas de metal ou silício, existindo vários mecanismos de acção associadas a estas. Por exemplo, existem microagulhas usadas para fazer orifícios na pele, sendo depois aplicado um adesivo transdérmico na superfície da pele. No entanto, as microagulhas sólidas podem ser revestidas com o

fármaco e depois introduzidas na pele. Com um processo de fabricação mais complexo, as microagulhas ocas possuem um orifício que facilita o fluxo do princípio activo para a pele, o que pode levar a velocidades de libertação mais rápidas. (39)

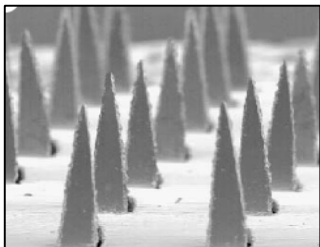


Figura 19: Microagulhas sólidas.

[Fonte: **PRAUSNITZ, M.R.** Microneedles for transdermal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004, Vol. 56, p. 584]

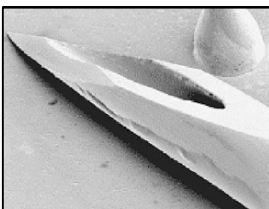


Figura 20: Microagulhas ocas.

[Fonte: **PRAUSNITZ, M.R.** Microneedles for transdermal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004, Vol. 56, p. 584]

4.2. MÉTODOS QUÍMICOS

4.2.1. PROMOTORES DA PERMEAÇÃO

Com a finalidade de diminuir a resistência do estrato córneo e, consequentemente, melhorar o transporte de fármacos através da pele, os promotores químicos da permeação são incorporados nas formulações transdérmicas, os quais podem exercer a sua acção através de um ou mais dos três mecanismos: (40)

- Perturbação da estrutura lipídica do estrato córneo;
- Interacção com as proteínas intercelulares;
- Melhoria na partição do fármaco e/ou excipientes para o estrato córneo.

Embora não estejam relatados promotores químicos da permeação completamente ideais, estes devem apresentar a maioria das seguintes propriedades: (4) (13)

- Farmacologicamente inertes, atóxicos, não-alérgicos e não-irritantes;
- Indolores e incolores;
- Compatibilidade com os excipientes e restantes componentes do sistema;
- Acção imediata e reversível;
- Devem permitir que os fármacos penetrem na pele, mas ao mesmo tempo evitar a perda de fluídos corporais, electrólitos e outras substâncias endógenas.

Ainda que sejam um dos métodos para melhorar a permeabilidade cutânea a vários fármacos, os promotores químicos da permeação são inadequados para aumentar a permeação de péptidos, proteínas de pequeno tamanho e oligonucleotídeos. (32)

A azona, considerada uma substância híbrida de dois promotores de permeação, pirrolidona e decilmetilsulfóxido, foi a primeira molécula concebida como promotor químico da permeação transdérmica. Incolor, inodora, altamente lipofílica e compatível com a maioria dos solventes orgânicos, a azona aumenta a permeação de vários fármacos, como esteróides, antibióticos e antivirais. Esta molécula demonstrou ser eficaz em concentrações baixas, entre 0,1 e 5%, exibindo baixa irritação e toxicidade e pouca actividade farmacológica. A azona exerce o seu efeito por interacção com os domínios lipídicos do estrato córneo, o que perturba o seu arranjo estrutural e aumenta a permeação do fármaco. (4) (40)

Por ser considerado um “solvente universal” na área farmacêutica, o DMSO é um dos promotores mais estudado para aumentar a permeação transdérmica de fármacos. O DMSO é capaz de destabilizar os lípidos, com formação de canais aquosos o que torna o estrato córneo mais permeável. O seu efeito como promotor depende da sua concentração, pelo que geralmente é necessário a adição de co-solventes numa quantidade superior a 60% de DMSO. Estudos demonstram que para concentrações maiores que 60%, esta substância interage com os lípidos e destabiliza a organização do estrato córneo, altera estruturalmente as proteínas e aumenta o coeficiente de partição do fármaco. No entanto, numa concentração tão elevada este promotor pode causar danos a nível do estrato córneo, como eritema e formação de pápulas, o que constitui uma grande desvantagem para o uso do DMSO. (40) (41)



Figura 21: Sinergismo entre métodos físicos e os promotores químicos da permeação.

[Fonte: Adaptado de BARRY, B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2001, p. 107]

4.3. MÉTODOS BIOLÓGICOS

4.3.1. PRÓ-FÁRMACOS

A presença de enzimas a nível cutâneo possibilitou o desenvolvimento de pró-fármacos que, depois de biotransformados enzimaticamente ou por hidrólise na epiderme, se convertem nas suas formas farmacologicamente activas exercendo posteriormente o efeito terapêutico desejado. (figura 22) (13)

A utilização de pró-fármacos na via transdérmica pode aumentar a penetração de fármacos com um coeficiente de partição e/ou solubilidade não adequadas, sendo necessário modificar as propriedades físico-químicas do fármaco a ser administrado de modo a que o fluxo do pró-fármaco seja maior que o do fármaco de interesse. (35)

Geralmente, fármacos hidrofílicos têm dificuldade em penetrar o estrato córneo, pelo que a modificação estrutural para se obterem derivados com maior lipofilia tem-se tornado uma mais-valia na permeação de fármacos através da pele. (35)

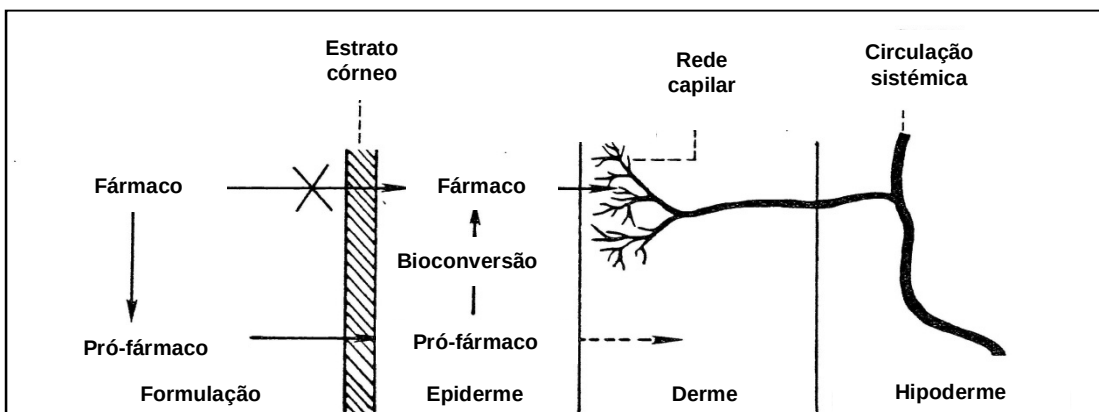


Figura 22: Mecanismo de acção dos pró-fármacos.

[Fonte: CHIEN, Y. W. (1992); Drugs and the Pharmaceutical Sciences – Novel Drug Delivery Systems. Vol. 50, 2ªed, p. 363, Marcel Dekker]

4.4. SISTEMAS NANOTECNOLÓGICOS

O aparecimento da nanotecnologia foi um passo importante para o desenvolvimento de nanosistemas com aplicação clínica, nomeadamente para veicular fármacos por via transdérmica. Estes sistemas podem ser classificados de acordo com as propriedades dos veículos, sendo estes lípidos, surfactantes ou polímeros. Neste trabalho serão apenas apresentados os nanosistemas lipídicos, como os lipossomas e as nanopartículas. (42)

Os nanosistemas são mais eficazes do que os sistemas adesivos transdérmicos no que respeita à libertação controlada do fármaco no órgão-alvo. O elevado custo de produção e a realização de testes e regulamentos para garantir uma adequada caracterização, avaliação analítica, toxicológica e farmacológica são limitações destes sistemas. Também o facto de terem um efeito pós-metabolização difícil de prever, faz com que esta seja outra desvantagem. (43)

4.4.1. LIPOSSOMAS

Os lipossomas são partículas coloidais que permitem encapsular fármacos, sendo compostas basicamente por bicamadas fosfolipídicas concêntricas que circundam um meio interno aquoso, com um tamanho entre 25 nm e 100 µm. Os lípidos geralmente usados para formar estas estruturas são fosfolípidos naturais ou sintéticos, como a lecitina, o fosfatidilglicerol, entre outros, sendo geralmente adicionado o colesterol por forma a melhorar a estabilidade das vesículas, conferir fluidez às bicamadas e ainda impedir que o núcleo aquoso perca o seu conteúdo. Em contacto com o meio aquoso, os grupos fosfato dos fosfolípidos orientam-se para o meio hidrofílico, originando-se assim as vesículas em bicamadas. (figura 23) (42)

É devido à sua natureza anfifílica que os lipossomas permitem incorporar na sua estrutura fármacos hidrofílicos, na parte aquosa, e fármacos de carácter lipofílico, na bicamada lipídica. Para além desta notória vantagem, os lipossomas são sistemas versáteis, podendo ser modificados quanto ao seu tamanho, superfície, composição lipídica, volume e composição aquosa consoante o efeito terapêutico desejado. A natureza atóxica e o facto de permanecerem na corrente sanguínea por um longo período de tempo são também vantagens que fazem dos lipossomas uma das melhores alternativas para a administração transdérmica de fármacos. (43) (44)

Por outro lado, o uso de lipossomas apresenta algumas limitações, como a sua difícil estabilização e uso de constituintes de elevado custo, que por vezes não justifica o seu benefício terapêutico quando comparado com outros métodos. (13)

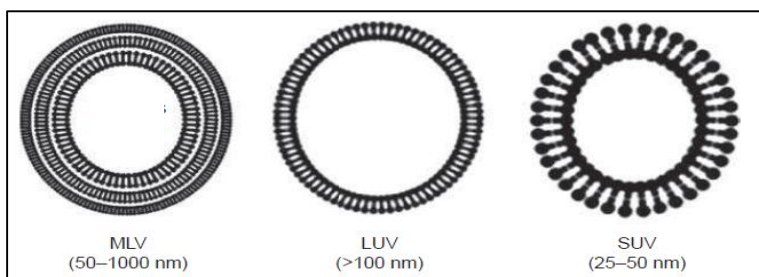


Figura 23: Diferentes tipos de lipossomas.

MLV – vesícula multilamelar; LUV- vesícula unilamelar grande; SUV- vesícula unilamelar pequena

[Fonte: VENUGANTI, V. V. e PERUMAL, O. P. Nanosystems for Dermal and Transdermal Drug Delivery. *Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization*. Informa healthcare, 2009, Vol. 191 - Drugs and The Pharmaceutical Sciences, 9, p. 130]

Por forma a contornar algumas das limitações associadas a estas partículas, foram desenvolvidas novas classes de lipossomas, os transfersomas e os etossomas. (42)

Os transfersomas são lipossomas altamente deformáveis e flexíveis, capacidades estas que se devem à presença de surfactantes na sua estrutura, como o Span 60, Span 80, Tween 20, Tween 80, etc. O tamanho destas partículas varia entre os 200 e os 300 nm, no entanto devido à sua elevada capacidade de deformação, são capazes de penetrar através dos poros da pele (20-30 nm) até às camadas cutâneas mais profundas e, posteriormente, atingir a circulação sistémica através dos capilares linfáticos. (figura 24) (42)

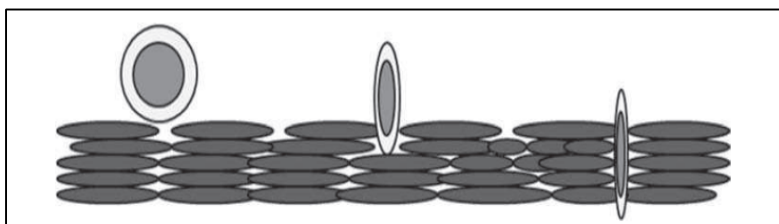


Figura 24: Mecanismo de permeação dos transfersomas.

[Fonte: VENUGANTI, V. V. e PERUMAL, O. P. Nanosystems for Dermal and Transdermal Drug Delivery. *Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization*. Informa healthcare, 2009, Vol. 191 - Drugs and The Pharmaceutical Sciences, 9, p. 132]

Por outro lado, os etossomas são vesículas fosfolipídicas constituídas por etanol, o qual é utilizado em concentrações entre os 20 e os 45%, de modo a conferir maior flexibilidade e maleabilidade das estruturas quando penetram na pele. Um aumento da concentração de etanol leva, geralmente, à diminuição do tamanho da

vesícula. Os etossomas actuam por vários mecanismos com o objectivo de aumentar a permeação cutânea dos fármacos. (figura 25) (42)

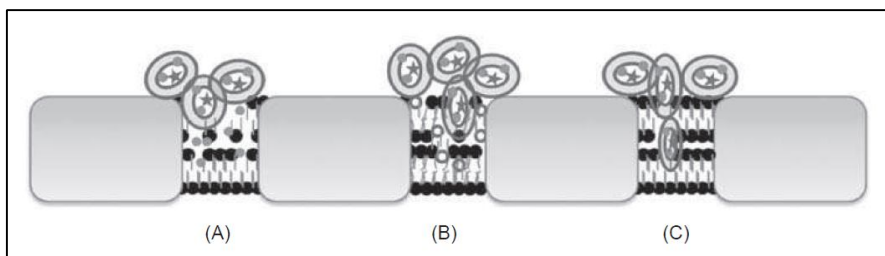


Figura 25: Mecanismos de acção dos etossomas.

- A) Libertação do etanol dos etossomas e fluidificação dos lípidos da pele;
- B) Libertação dos lípidos dos etossomas e/ou interacção directa dos etossomas com os lípidos da pele;
- C) Deformação dos etossomas, atravessando mais facilmente as bicamada lipídicas da pele.

[Fonte: VENUGANTI, V. V. e PERUMAL, O. P. Nanosystems for Dermal and Transdermal Drug Delivery. *Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization*. Informa healthcare, 2009, Vol. 191 - Drugs and The Pharmaceutical Sciences, 9, p. 130]

4.4.2. NANOPARTÍCULAS

As nanopartículas lipídicas são também uma opção para veicular fármacos, proteínas, péptidos e DNA, demonstrando-se um método eficaz para administração transdérmica. Com uma dimensão inferior a 1000 nm, as nanopartículas são constituídas por materiais que resistam a alterações de pH, temperatura, degradação enzimática entre outros problemas, podendo ser compostas por polímeros, lípidos, proteínas e polissacáridos. (43)

O facto de poderem ser fabricadas com diversos tamanhos, na ordem dos microns, e o possível revestimento dos seus grupos funcionais com outras moléculas fazem com que o sistema imunológico não reconheça as nanopartículas como anticorpos, podendo estas exercer o seu efeito especificamente no órgão-alvo. Além disso, melhoram a biodisponibilidade e conferem uma maior estabilidade aos fármacos, permitindo ainda a incorporação de fármacos hidrofílicos e lipofílicos. (43) (45)

As formulações de nanopartículas são muitas vezes utilizadas concomitantemente com promotores químicos da permeação, o que permite aumentar o grau de penetração das nanopartículas e consequentemente do fármaco. (43)

5. CONCLUSÃO

A administração transdérmica de fármacos é um método indolor, conveniente e com grandes potencialidades para atingir o efeito terapêutico desejado. A obtenção de um perfil de libertação constante, a possibilidade de evitar o efeito de primeira passagem hepático e a diminuição de efeitos secundários gastrointestinais, fazem com que a via transdérmica venha a ser investigada desde o fim dos anos 60.

Utilizados como dispositivos eficazes e de segurança, os adesivos transdérmicos foram o primeiro método para administrar fármacos através da pele, tendo sido o primeiro sistema comercializado em 1979, *Transderm-Scop*[®], para a prevenção de náuseas e vômitos durante as viagens. São os sistemas mais comumente usados para administração transdérmica e têm vindo a ganhar especial interesse para o tratamento de patologias crónicas, como a doença de Alzheimer. Estes sistemas dividem-se em 2 tipos de *design*: reservatório e matriz, sendo o tipo de sistema escolhido de acordo com as características do fármaco e dos restantes excipientes. Actualmente, o sistema matricial é o mais comercializado devido à sua maior simplicidade no fabrico.

Após a escolha do tipo de sistema, este é avaliado relativamente a várias características, entre elas a aderência, estabilidade e irritação, estando depois sujeitos à aprovação da *Food and Drug Administration* antes da entrada no mercado.

Embora com um grande potencial para permitir a permeação de fármacos, os adesivos transdérmicos apresentam uma grande limitação, uma vez que só permitem administrar fármacos lipofílicos de baixo peso molecular. Assim, a indústria farmacêutica tem vindo a estudar métodos para superar a impermeabilidade imposta pelo estrato córneo que passa, de uma forma geral, pela remoção reversível desta camada, como é o caso dos métodos físicos que incluem a iontoforese, sonoforese, electroporação e microagulhas. A utilização de promotores químicos da permeação e de sistemas nanotecnológicos, tem vindo também a ser estudada como forma de aumentar o espectro da via transdérmica.

Quanto às perspectivas futuras, muita investigação está a ser feita de modo a incorporar novos princípios activos nos sistemas transdérmicos, visto estar provado o seu notório potencial na libertação de fármacos.

6. BIBLIOGRAFIA

1. **NAIK, A. et al.** Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Elsevier Science Ltd.* 9, 2000, Vol. 3, pp. 318-324.
2. **KELEB, E. et al.** Transdermal Drug Delivery System- Design and Evaluation. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences.* 2010, pp. 201-210.
3. **SILVA, J.A et al.** Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada.* 2010, pp. 125-131.
4. **MURTHY, S., SHIVAKUMAR, H.** Topical and Transdermal Drug Delivery. *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems.* 1ª. Elsevier, 2010, 1, pp. 1-36.
5. **ROBINSON, J. e LEE, V.** *Controlled Drug Delivery - Fundamentals and Applications.* 2ª edição. Informa Healthcare, 2009. pp. 523-549. Vols. 20 - Drugs and The Pharmaceutical Sciences.
6. **SEELEY, R. R. et al.** *Anatomia e Fisiologia.* 6ª. Lusociência, 2003. pp. 150-155.
7. **BENSON, H. A. E.** Skin Structure, Function, and Permeation. [autor do livro] BENSON, H.A.E. e WATKINSON, A.C. *Transdermal and Topical Drug Delivery - Principles and Practice.* Wiley, 2012, 1, pp. 3-22.
8. **SVENSSON, C.** Biotransformation of Drugs in Human Skin. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2009.
9. **HIKIMA, T. et al.** Skin metabolism in transdermal therapeutic systems. *Skin Pharmacology and Physiology.* 2005, Vol. 18, pp. 153-159.
10. **SAWAMURA, A.M.S et al.** Sistemas Terapêuticos Transdérmicos. *Arquivo Apadec.* 2004, Vol. 8, pp. 40-47.
11. Novartis. [Online] [Citação: 24 de Junho de 2013.] <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/cf8d468047457a8d8742d73fbc4c6735/Comunicar%C3%A7%C3%A3o+ao+Profissional+de+Sa%C3%BAde+quanto+ao+uso+inadequado+e+erros+de+medica%C3%A7%C3%A3o.pdf?MOD=AJPERES&useDefaultText=0&useDefaultDesc=0>.
12. **RAMTEKE, K.H et al.** Transdermal Drug Delivery: A Review. *Journal of Advanced Scientific Research.* 3, 2012, pp. 22-35.

13. **DELGADO-CHARRO, M. B. e GUY, R. H.** Transdermal Drug Delivery. [ed.] A.M., LLOYD, A.W., SWARBRICK, J. HILLERY. *Drug Delivery and Targeting- for pharmacists and pharmaceutical scientists*. London : Taylor and Francis, 2001, 8, pp. 189-214.
14. **MORROW, D. et al.** Innovative Strategies for Enhancing Topical and Transdermal Drug Delivery. *The Open Drug Delivery Journal*. 2007, pp. 36-59.
15. **SHARMA, N. et al.** Blooming Pharma Industry with Transdermal Drug Delivery System. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2, 2012, Vol. 3, pp. 262-278.
16. **LANE, M.E. et al.** Passive Skin Permeation Enhancement. [autor do livro] BENSON, H.A.E. e WATKINSON, A.C. *Transdermal and Topical Drug Delivery*. Wiley, 2012, 2, pp. 23-42.
17. **SINGH, I. e SRI, P.** Percutaneous penetration enhancement in transdermal drug delivery. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2010, Vol. 4, pp. 92-101.
18. **PATEL, D. et al.** Transdermal Drug Delivery System: A Review. *The Pharma Innovation*. 2012, Vol. 1, pp. 66-75.
19. **ARUNACHALAM, A. et al.** Transdermal Drug Delivery System: A Review. *Current Pharma Research*. 1, 2010, Vol. 1, pp. 70-80.
20. **MILLER, K.J.** Transdermal Product Formulation Development. [autor do livro] BENSON, H.A.E. e WATKINSON, A.C. *Transdermal and Topical Drug Delivery: principles and practice*. Wiley, 2012, 15, pp. 287-306.
21. **KANDAVILLI, S. et al.** Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutical Technology*. 2002, pp. 62-80.
22. **VENKATRAMAN, S. et al.** An Overview of Controlled Release Systems. [ed.] Donald L. Wise. *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. 2000, pp. 445-452.
23. **MEHTA, R.** Topical and Transdermal Drug Delivery: What a Pharmacist Needs to Know. [Online] [Citação: 17 de Agosto de 2013.] <http://inetce.com/articles/pdf/221-146-04-054-H01.pdf>.
24. **BALL, A. M. e SMITH, K. M.** Optimizing transdermal drug therapy. [ed.] Primer. *American Journal Health*. 2008, Vol. 65, pp. 1337-1346.
25. Transdermal Drug Delivery. [Online] [Citação: 18 de Agosto de 2013.] http://legacy.uspharmacist.com/index.asp?show=article&page=8_1061.htm.

26. **INFARMED**. Infomed - Resumo das Características do Medicamento: Nervopan 1,5 mg. [Online] [Citação: 12 de Outubro de 2013.] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53730&tipo_doc=rcm.
27. **WENTRUP, A. et al.** Once-daily transdermal rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Design, Development and Therapy*. 2008, pp. 245-254.
28. **WINBLAD, B. e MACHADO, J. C.** Use of rivastigmine transdermal patch in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2008, pp. 1377-1386.
29. **KURZ, A. et al.** Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review. *International Journal of Clinical Practice*. 2009, pp. 799-805.
30. **INFARMED, Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento.** *Farmacopeia Portuguesa VIII*. Lisboa, 2005. p. 239.
31. **HU, L., et al., et al.** Iontophoretic Transdermal Drug Delivery. *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems*. 1ª. Elsevier, 2010, 4, pp. 95-103.
32. **DHOTE, V. et al.** Iontophoresis: A Potential Emergence of a Transdermal Drug Delivery System. *Scientia Pharmaceutica*. 2012, Vol. 80, pp. 1-28.
33. **GRATIERI, T. et al.** Scielo. *Princípios básicos e aplicação da iontoforese na penetração cutânea de fármacos*. 2008 [Online] [Citação: 23 de Setembro de 2013.] http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422008000600040.
34. **POLAT, B. E. et al.** Low-Frequency Sonophoresis: Application to the Transdermal Delivery of Macromolecules and Hydrophilic Drugs. *Expert Opinion Drug Delivery*. 7, 2010, pp. 1415–1432.
35. **SUBEDI, R. K. et al.** Recent Advances in Transdermal Drug Delivery. *Archives of Pharmacol Research*. 2010, Vol. 33, pp. 339-351.
36. **SHINGADE, G.M et al.** Review on: Recent Trend On Transdermal Drug Delivery System. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2012, pp. 66-75.
37. **DENET, A.- R. et al.** Skin electroporation for transdermal and topical delivery. [ed.] Elsevier. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004, Vol. 56, pp. 659-674.
38. **TUAN-MAHMOOD, T. M. et al.** Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013, Vol. 50, pp. 623-637.

39. **PRAUSNITZ, M.R.** Microneedles for transdermal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2004, Vol. 56, pp. 581-587.
40. **PATHAN, I. B. e SETTY, M.** Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2009, pp. 173-179.
41. **MARTINS, M. R. e VEIGA, F.** Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2002, Vol. 38, pp. 33-54.
42. **VENUGANTI, V. V. e PERUMAL, O. P.** Nanosystems for Dermal and Transdermal Drug Delivery. *Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization*. Informa healthcare, 2009, Vols. 191 - Drugs and The Pharmaceutical Sciences, 9, pp. 126-148.
43. **ESCOBAR-CHÁVEZ, J. J. et al.** Nanocarrier Systems for Transdermal Drug Delivery. *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems*. InTech, 2012, 8, pp. 201-240.
44. **MACHADO, L. C. et al.** Lipossomas aplicados em farmacologia: uma revisão da literatura. *Estudos de Biologia*. 2007, pp. 215-224.
45. **BENSON, H. A. E.** Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. *Current Drug Delivery*. 2005, pp. 23-33.