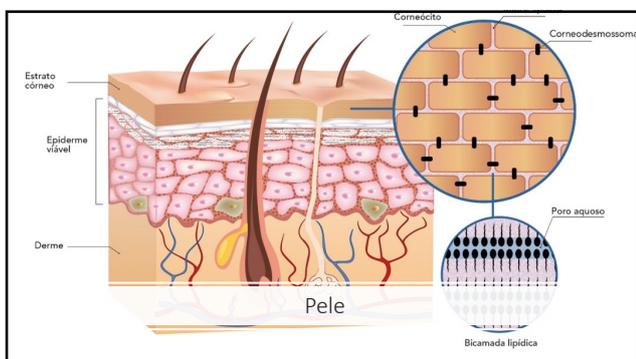


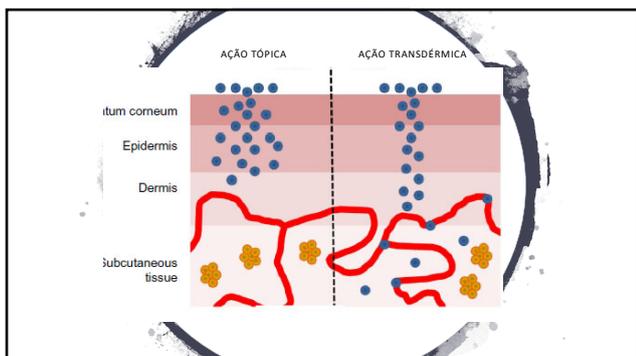
Renata F. V. Lopez
Sistemas de Liberação Transdérmica de Fármacos



1



2



3

PRODUTO TÓPICO

Tratamento Dermatológico

Ideal

- Alta Eficácia Na Pele
- Baixa Toxicidade Sistêmica

- 1 - 3 mg produto / cm²
(10 - 30 µm espessura) - "Dose Finita"
- Penetração Cutânea ou Absorção Cutânea = Ação Tópica / Dermatológica

4

PRODUTO TRANSDÉRMICO

A pele é uma via alternativa para a terapia sistêmica

Ideal

- Alta sistêmica
- Baixa atividade na pele

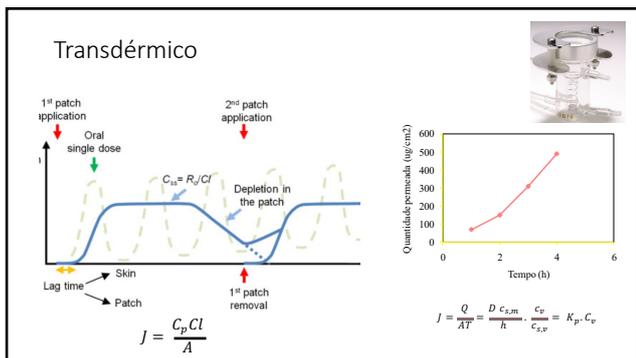
- Dispositivo = reservatório + filme adesivo - "Dose Infinita"
- Permeação cutânea ou absorção transcutânea = ação sistêmica

5

Vantagens

- Manutenção dos níveis sanguíneos do fármaco dentro da faixa terapêutica desejável
- Eliminação/redução dos efeitos colaterais
- Evita a metabolização hepática e a variação da absorção no TGI.
- Melhora a submissão do paciente
- Aumenta a eficácia terapêutica
- Administração simples
- Possibilidade de interromper a terapia

6



7

Desvantagens

- Poucos fármacos são candidatos para administração transdérmica,
- Provas clínicas que estes sistemas são mais eficazes que os sistemas tradicionais,
- Elevado custo.

8

Administração Transdérmica – Escolha Fármaco

- Ter alguma polaridade
- Não ser ou estar ionizado
- Ter baixa massa molecular e estabilidade
- Adequado coeficiente de partilha O/A
- Alta potência
- Meia-vida biológica pequena
- Não ser irritante para a pele
- Administração prolongada

9

Administração
Transdérmica
– Escolha
Fármaco

- Moléculas pequenas
 - PM = 162-337 daltons
- Moderadamente Hidrofóbicas
 - Log K = 0,83 a 3,31
- Altamente potentes
 - Conc. Plasmática Terapêutica
0,04 – 10 ng/mL

10

Dose diária e propriedades físico-químicas de fármacos aprovados pelo FDA na forma de adesivos transdérmicos

Fármaco	Dose/dia (mg)	Peso molecular (Da)	log P
Escopolamina (1979)	0,9	303	0,98
Nitroglicina (1981)	2,4-15	227	1,62
Clonidina (1984)	0,1-0,3	230	2,42 ± 0,52
Estradiol (1986)	0,025-0,100	272	4,01
Fentanil (1990)	0,288-2,400	337	4,05
Nicotina (1991)	7-21	162	1,17
Tartaroterona (1993)	0,3-5	288	3,32
Estradiol & noretisterona (1988)	0,025-0,050	272	4,01
Norelgestromina & Ethinilestradiol (2001)	0,125-0,250	340	3,99
Estradiol & Norelgestromina & Ethinilestradiol (2001)	0,20	327	3,90 ± 0,47
Estradiol & Ethinilestradiol (2001)	0,034	296	3,67
Levonogestrel (2003)	0,050	272	4,01
Oxibutina (2003)	0,007-0,015	312	3,72 ± 0,49
Selaginina (2006)	3-9	357	4,02 ± 0,52
Mefenidato (2006)	6-12	187	2,90
Mefenidato (2006)	26-80	233	2,15 ± 0,42
Ropivastina (2007)	1-3	315	4,58 ± 0,72
Rivastigmina (2007)	4,6-9,5	250	2,34 ± 0,16
Granisetron (2008)	3,1	312	2,55 ± 0,28
Buprenorfina (2010)	0,12-1,68	468	4,98

11

Promotor de
Absorção/
Promotor de
permeação
cutânea

- Alteram a difusividade do fármaco no EC: alteram a permeabilidade da membrana – Verdadeiros promotores de absorção cutânea.
- Aumentam a concentração efetiva do fármaco no veículo.
- Aumentar a partilha do fármaco nas camadas do estrato córneo.
- Diminuir a espessura da pele.

12

Dispositivos de Liberação Transdérmica (DLT)

- Ideal – Cinética de Ordem Zero
 - Limita o tipo de formulação
- Estratégias para atingir a cinética de ordem zero:
 - Concentração do fármaco próximo à saturação
 - Ajuste de doses em função do tamanho do Patch (DLT) (5 – 50 cm²) – biodisponibilidade é proporcional à área de exposição
- Diferenças no tempo de aplicação:
 - 1 dia – nitroglicerina e nicotina
 - 3 dias – escopolamina e estradiol
 - 7 dias – clonidina
- Oclusão – garantir o fluxo unidirecional



13

Dispositivos de Liberação Transdérmica (DLT)

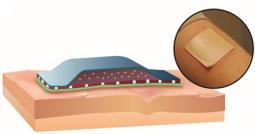
- Função do DLT:
 - Aplicação pelo período de até 1 semana liberando fármaco a uma velocidade constante
- Requerimento:
 - Resistência à tensão;
 - Tamanho adequado;
 - Propriedades adesivas;
 - Aceitação pelo paciente;
 - Segurança;
 - Custo razoável



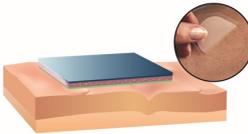
14

Tipos de Sistemas de Liberação Transdérmica

Sistema Reservatório



Sistema Matricial



15

Composição

- Reservatório/Matriz
- Elemento controlador da velocidade de liberação
- Camada externa de revestimento
- Camada adesiva
- Película protetora removível (*liner*)



16

Características Do Adesivo

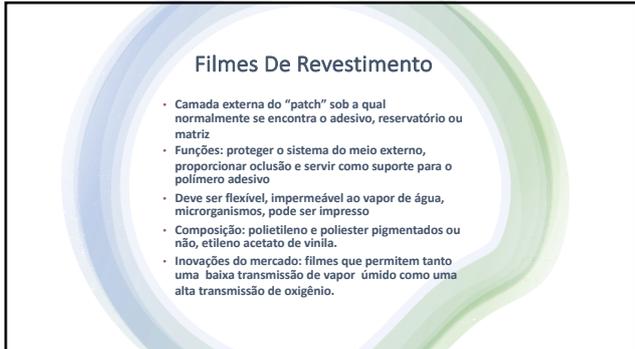
- Permitir a migração do fármaco
- Aderir o dispositivo nos contornos e pontos flexíveis da pele
- Conter fármaco - dose preliminar
- Conter promotores de penetração cutânea
- Manter o dispositivo na pele
- Composição: silicone, acrílate, poliisobutileno, borracha e fluoropolímero



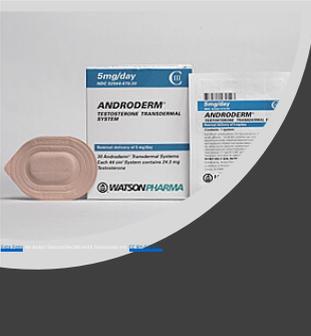
17

Filmes De Revestimento

- Camada externa do "patch" sob a qual normalmente se encontra o adesivo, reservatório ou matriz
- Funções: proteger o sistema do meio externo, proporcionar oclusão e servir como suporte para o polímero adesivo
- Deve ser flexível, impermeável ao vapor de água, microrganismos, pode ser impresso
- Composição: polietileno e poliéster pigmentados ou não, etileno acetato de vinila.
- Inovações do mercado: filmes que permitem tanto uma baixa transmissão de vapor úmido como uma alta transmissão de oxigênio.



18



Exemplo Patch Reservatório

- Camada externa de copolímero de etileno-acetato de vinila e poliéster laminado.
- Reservatório de testosterona dispersa em álcool, glicerina, monooleato de glicerila e etilaurato geleificado com copolímero de ácido acrílico.
- Membrana microporosa de polietileno para o controle da liberação.
- Adesivo acrílico.
- Camada protetora de poliéster laminado.

19



Exemplo de Patch Matricial

- Camada externa de polímero flexível, óleo de silicone e vitamina E.
- Matriz de copolímero acrílico, poli (butilmetaacrilato, metilmetacrilato) contendo rivastigmina.
- Camada adesiva de silicone.
- Película removível.

20

Produção



<https://www.youtube.com/watch?v=PE8ile3pr08>

21
