

Sistemas transdérmicos para veiculação de fármacos

RUTH MERI LUCINDA¹; RAUL CESAR EVANGELISTA²

1. Professora do Curso de Farmácia – Univali – Itajaí – SC, Mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Unesp.

2. Professor Assistente, Doutor do Departamento de Fármacos e Medicamentos, FCF – Unesp. Rod. Araraquara-Jaú, km 01 - 14802-902 – Araraquara – SP

INTRODUÇÃO

Os fármacos são geralmente administrados, via oral, ocular, nasal, retal ou parenteral. Os intervalos de administração podem ser inconvenientes e alguns fármacos, quando administrados, via oral, são parcialmente desativados ou neutralizados no estômago, intestino ou fígado, antes de alcançarem a corrente sangüínea, levando a uma conseqüente baixa biodisponibilidade, que conduz à administração de altas doses do fármaco para garantir a sua eficácia, aumentando os riscos de efeitos colaterais. A via parenteral, além de representar altos custos, apresenta, também, problemas relacionados com esterilização.

Todas essas limitações, somadas à melhoria da adesão do paciente ao tratamento, levaram ao desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, incluindo-se, aqui, os sistemas transdérmicos.

Os transdérmicos são sistemas que, aplicados sobre a pele, liberam o fármaco que, após atravessar as diversas camadas da pele, alcança a corrente sangüínea numa velocidade constante, durante um período de tempo mais ou menos longo.

O desenvolvimento destes sistemas busca a administração de fármacos, a uma taxa controlada, através da pele intacta para ação sistêmica. Tais sistemas devem possuir características físico-químicas que permitam a liberação do fármaco e facilitem sua permeação através da pele.

As pomadas e os cremes foram as primeiras formas farmacêuticas para administração transdérmica de fármacos, porém estas não permitem controle e reprodutibilidade da dose administrada. Os emplastos, conhecidos desde a era anterior à nossa e, hoje em dia, em franco desuso, representam, provavelmente, a origem dos modernos sistemas transdérmicos. Constituíam formas farmacêuticas de consistência firme, formando massas plásticas, flexíveis e, eventualmente, adesivas, sendo aplicados sobre a pele, com a finalidade de proteção ou veiculação de substâncias ativas.

Os sistemas transdérmicos foram desenvolvidos para controlar a taxa e a duração da liberação do fármaco na pele. Os primeiros medicamentos transdérmicos foram introduzidos no mercado, no início da década de 80, pelas firmas Alza Corporation e Ciba-Geigy. Continham escopolamina, que era liberada ao longo de três dias.

ABSORÇÃO CUTÂNEA

A pele humana não é uma simples membrana. Constitui-se de uma membrana dinâmica, composta de muitas estruturas e componentes e apresenta constantes mudanças. Sua princi-

pal função é impedir a perda transepidermal de água e de eletrólitos do organismo, tornando-se, portanto, uma barreira impermeável, principalmente para fármacos hidrofílicos.

A pele está dividida em três camadas: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é constituída por um filme de material emulsificado, uma camada de células epidérmicas mortas ou estrato córneo e uma camada de células epidérmicas vivas ou estrato germinativo. A derme é formada por uma matriz de tecido conectivo composto de proteínas fibrosas, como colágeno e elastina, embebida em uma substância amorfa.

A irrigação sangüínea da pele encontra-se na derme e tecidos subjacentes. Um plexo arterial reside no tecido subcutâneo. Deste plexo partem ramificações para vários apêndices e para derme. A partir deste plexo, pequenos capilares seguem para a interface derme/epiderme e permitem a troca de nutrientes entre estas camadas.

O transporte de fármacos, através da pele, é complexo, uma vez que vários fatores influenciam em sua permeação, principalmente a estrutura da pele e suas propriedades, a molécula penetrante e sua relação físico-química com a pele e com o sistema e a combinação da pele, penetrante e sistema como um todo.

Os possíveis mecanismos de permeação do fármaco na pele são a penetração transcelular; a penetração intercelular e a penetração transapendicular (adjacente a glândulas e folículos) (Figura 1). Acredita-se que a penetração intercelular seja o principal mecanismo de permeação de fármacos.

Os sistemas transdérmicos geralmente são aplicados em

área de maior fluxo sangüíneo e espessura da pele constante, como, por exemplo, atrás da orelha e na parte superior do braço ou tórax. Um pré-requisito exigido para a absorção transdérmica de fármacos é a penetração do agente ativo através da epiderme. A passagem pelo estrato córneo, que é a principal barreira, é um fenômeno mais físico-quí-

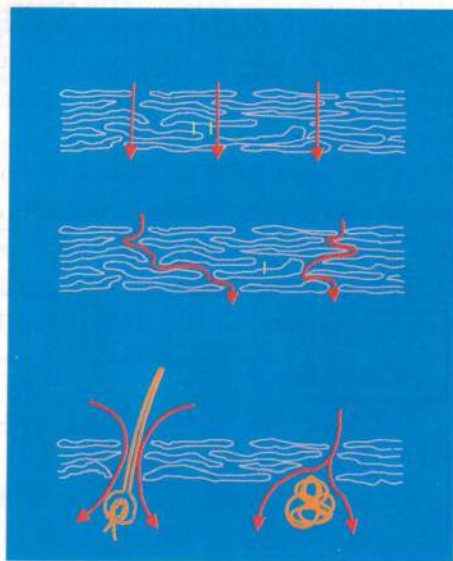


Figura 1 – Mecanismos de permeação do fármaco na pele.

co do que biológico. As glândulas sudoríparas e sebáceas e os folículos capilares podem ser essenciais para uma rápida ação, mas influem relativamente pouco ou quase nada sobre o estado de equilíbrio de permeação através da pele.

O estrato córneo é composto por aproximadamente 40% de proteínas (principalmente queratina) e 40% de água, com lípideos, principalmente triglicerídeos, ácidos graxos livres, colesterol e fosfolípideos. O conteúdo lipídico está concentrado na fase extracelular e forma um revestimento nas células. Uma vez que a principal rota de penetração é através dos canais intercelulares, o lípideo é considerado um fator limitante na primeira etapa do processo de absorção.

CONSTITUIÇÃO DOS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Os sistemas transdérmicos geralmente apresentam uma membrana externa, um reservatório de fármaco, uma membrana porosa, uma camada adesiva e uma película destacável (Figura 02).

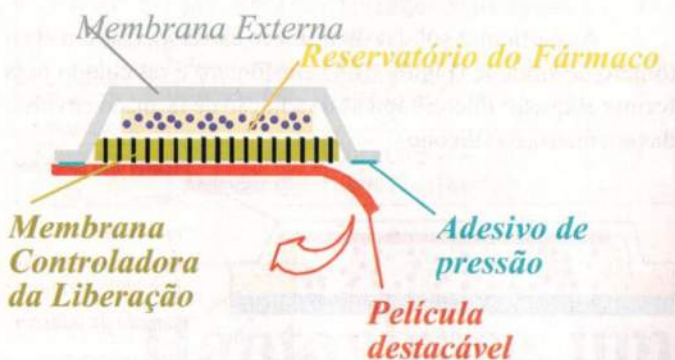


Figura 2 – Principais partes de um sistema transdérmico.

A membrana externa é uma camada impermeável, cuja função principal é proteger o sistema contra a perda do fármaco. Pode ser constituída por fibras celulósicas, poliéster, filmes de polietileno, papel e folha metálica ou uma combinação destes materiais. O reservatório do fármaco pode ser estruturado como um sistema reservatório contendo o fármaco suspenso ou como um sistema matricial. A camada adesiva, responsável pela fixação do sistema na pele, é geralmente constituída de silicone, borrachas naturais ou sintéticas e poliácridatos.

Os adesivos de silicone são os mais utilizados, por serem quimicamente estáveis, biologicamente inertes, transparentes e mantêm a propriedade adesiva na presença de umidade e possuem alta permeabilidade. Na camada adesiva é possível adicionar uma quantidade de fármaco para atuar como dose inicial. A película destacável protege o sistema durante a estocagem e também contra aplicações acidentais durante o manuseio. Pode ser constituída por silicone, fluorossilicones e filmes.

A taxa de difusão do fármaco depende da concentração deste no veículo, da sua solubilidade, do coeficiente de partição O/A entre estrato córneo e veículo e do peso molecular do fármaco. Substâncias que apresentem simultaneamente solubilidade aquosa e lipídica são bons candidatos à difusão através do estrato córneo, epiderme e derme. Um dos fatores limitantes para a veiculação do fármaco nestes sistemas é a sua potência, pois, uma vez que é difícil obter-se níveis plasmáticos altos, os

fármacos devem proporcionar efeito terapêutico significativo em concentrações plasmáticas menores. A Figura 3 apresenta um esquema da difusão do fármaco através do sistema, sua partição na pele e a permeação para que atinja a corrente sanguínea.

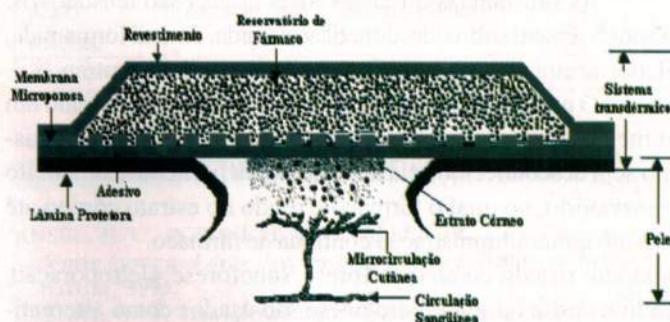


Figura 3 – Difusão do fármaco a partir de um sistema transdérmico e sua permeação através da pele (JEAL & BENFIELD, 1997).

VANTAGENS

- Fornecem absorção adequada e níveis plasmáticos controlados de fármacos potentes;
- Permitem a administração de fármacos com índice terapêutico estreito e o uso efetivo de fármacos com meia vida biológica curta
- Proporcionam menor frequência de administração, favorecendo o conforto do paciente;
- Evitam os riscos e inconvenientes da via parenteral e o ambiente hostil do TGI;
- Evitam as variações fisiológicas ou contra-indicações da via oral e o efeito da primeira passagem hepática;
- Podem ser facilmente removidos, caso seja necessário, suspendendo o tratamento.

DESVANTAGENS

- Inadequados para fármacos irritantes e sensibilizantes para a pele;
- Somente fármacos relativamente potentes podem ser veiculados;
- Dificuldade de aderência do sistema a qualquer tipo de pele;
- Podem ser desconfortáveis e quase sempre são onerosos.

MODIFICAÇÕES DA PERMEAÇÃO CUTÂNEA

As substâncias que facilitam a difusão do fármaco através do estrato córneo são chamadas de adjuvantes da pele. Poucos métodos para aumentar a permeabilidade têm sido documentados e o mecanismo de permeação ainda não está claro. O tratamento da epiderme com tensoativos é conhecido por aumentar a penetração de moléculas polares as quais um sistema anfótero de solvente polar e lipídeo é requerido para encontrar a mesma penetração de moléculas apolares.

Os prováveis mecanismos que favorecem o aumento da permeabilidade cutânea são: redução da resistência do estrato

córneo pela alteração de suas propriedades físico-químicas, alteração do estado de hidratação do estrato córneo, mudança da estrutura de lipídeos e lipoproteínas nos canais intercelulares através da ação de solventes ou da desnaturação e o mecanismo de carreadores no transporte de fármacos ionizáveis.

As substâncias químicas mais usadas são tensoativos, Azone®, dimetil sulfóxido, dimetil acetamida, dimetil formamida, álcool, acetona, propilenoglicol, polietilenoglicóis e uréia.

O pré-tratamento da pele com Azoneã tem mostrado um aumento em suas propriedades adjuvantes. Embora o mecanismo seja desconhecido, sua absorção pela pele causa um efeito reservatório, no qual o fármaco é retido no estrato córneo até mesmo numa administração contínua de fármaco.

Métodos físicos, como iontoforese, sonoforese, eletroporação, eletroosmose ou iontohidrocinese são usados como alternativas para aumentar a permeabilidade da pele, principalmente para substâncias de maior peso molecular, como peptídeos, aminoácidos, insulina, etc. Tais métodos agem alterando momentaneamente a permeabilidade da pele, seja pela passagem de uma corrente elétrica ou pela alteração da estrutura lipídica extracelular, formando verdadeiros poros para a passagem do fármaco.

CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSDÉRMICOS DE ACORDO, COM O MECANISMO DE LIBERAÇÃO

1. Sistemas reservatórios

A liberação do fármaco nestes sistemas é controlada por uma membrana microporosa ou semipermeável (Figura 4). O reservatório pode ser composto pelo fármaco puro e sólido ou uma suspensão em meio líquido. As paredes do reservatório são impermeáveis de um lado e não porosas ou microporosas de outro. O fármaco migra numa taxa controlada para o sítio de absorção. Tais sistemas liberam o fármaco numa taxa menor do que a capacidade de permeação da pele, sendo a liberação do fármaco, portanto, controlada pelo sistema e não pela pele.

Os sistemas reservatórios têm a desvantagem de apresentarem todo o fármaco depositado em um compartimento. Caso a membrana se rompa, o fármaco fica exposto e perde-se o controle de sua liberação. Neste modelo a pele é saturada após aplicação do sistema pelo fármaco presente na membrana adesiva. Podem conter modificadores de permeabilidade como álcoois, glicóis e uréia.

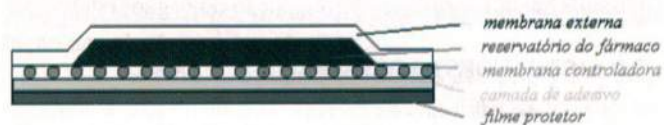


Figura 4 – Sistema transdérmico reservatório.

2. Sistemas matriciais

Nestes sistemas o fármaco é disperso em um gel que controla a difusão ou em uma matriz polimérica (Figura 5). Um lado da matriz permanece em contato com a pele, enquanto o outro lado é protegido por uma membrana laminada. O fármaco difunde através da estrutura até o sítio de absorção.

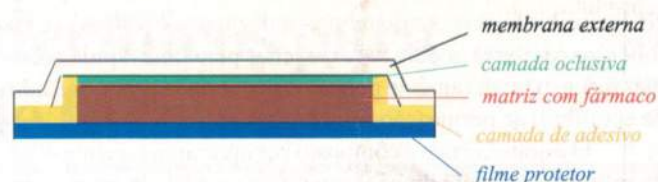


Figura 5 - Sistema transdérmico matricial.

Tanto o modelo matricial como o de microcompartimento devem utilizar um método diferente para fornecer a dose inicial, tal como a mistura de fármaco com a camada adesiva. O sistema de matriz é mais seguro que o de reservatório. O mecanismo de liberação não é a simples difusão, como no reservatório, mas depende se a molécula do fármaco possui uma solubilidade finita na matriz e se a concentração total por unidade de volume (incluindo o fármaco não dissolvido) é maior do que a solubilidade finita na matriz.

3. Sistemas de microcompartimentos ou de microreservatórios

As partículas sólidas do fármaco são dispersas em elastômero de silicone (Figura 6). O elastômero é reticulado para formar alíquotas microscópicas de solução de fármaco envolvidas em matriz de silicone.

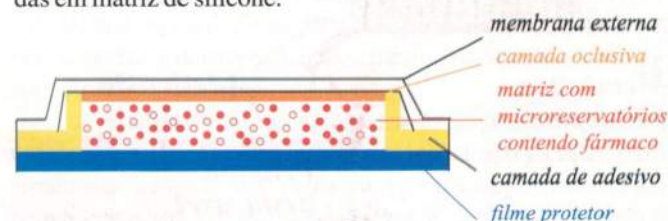


Figura 6 - Sistemas transdérmicos de microcompartimentos ou de microreservatórios.

4. Adesivos com múltiplas camadas

Estes sistemas apresentam um gradiente de concentração de fármaco, que cresce à medida que as camadas se afastam da pele (figura 7). Essa diferença de concentração nas diversas camadas força o fármaco a se difundir na direção das camadas menos densas, ou seja, da parte externa do dispositivo para a pele. Este sistema combina a vantagem da primeira dose dos sistemas reservatórios com a vantagem de dispersão do fármaco encontrada nos sistemas matriciais e microcompartimentais.



Figura 7 – Sistemas transdérmicos constituídos por várias camadas de adesivos contendo fármaco.

Exemplos de sistemas transdérmicos

A tecnologia envolvida no desenvolvimento e na fabricação de medicamentos na forma de sistemas transdérmicos é muito nova e bastante sofisticada, permitindo a obtenção de produtos de alta qualidade, com precisão de dosagem e perfeita

reprodutibilidade em escala industrial. O Quadro a seguir traz alguns exemplos de especialidades farmacêuticas atualmente disponíveis na forma de sistemas transdérmicos. A quantidade e diversidade de fármacos encapsulados ilustra a popularidade crescente que tais medicamentos vêm alcançando.

Fármaco	Especialidade	Fabricante	Duração (dias)
Escopolamina	Transderm-Scop®	Alza/Novartis	3
Nitroglicerina	Nitro-Disc®	Searle	1
	Minitran®	3M Pharm	1
	Nitrodur®	Key	1
	Deponid®	Schwarz Pharm	1
	Transderm-Nitro®	Summit	1
Clonidina	Catapress TTS®	Alza Corp./ Boehringer Ingelheim	7
Estradiol	Estraderm®	Alza Corp./Novartis	3
	Alora®	Alza/Procter & Gamble	3
	Fematrix®	Ethical Pharm./Solvay	3
	Nuvelli TSâ	Ethical/Schering Healthcare	3
	Fem7â	Merck	7
	Fem Patchâ	Cygnus	7
Estradiol e progesterona	Estracombi®	Alza Corp./Novartis	3
Testosterona	Testoderm®	Alza Corp	1
	Androderm®	SmithKline Beecham	

Fármaco	Especialidade	Fabricante	Duração (dias)
Fentanil	Duragesic®	Janssen Pharm	3
Flurbiprofeno	Targus Lat®	Knoll	
Nicotina	Nicoderm®	Marion Merrel Dow	1
	Nicotrol®	Parke-Davis	
Ácido salicílico	Trans-ver-sal®	Tsumura Medical	
Pilocarpina	Ocusert®	Alza Corp.	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANSEL, H. C., POPOVICH, N. G., ALLEN JR., L. V. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 6. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.
- CLEARY, G. W. Transdermal controlled release systems. In: LANGER, R. S., WISE, D. L., ed. *Medical applications of controlled release*. Boca Raton: CRC, 1984. v. 1, p. 243-251.
- GUY, R. H. Current status and future prospects of transdermal drug delivery. *Pharm. Res.*, v. 13, p.1765-1769, 1996.
- HEILMANN, K. *Therapeutic systems*. Stuttgart: GTV, 1978.
- HSIEH, D. S. T. Multiple lamination for transdermal patches. In: HSIEH, D.S.T., ed. *Controlled release systems: fabrication technology*. Boca Raton: CRC, 1988. v.1, p. 167-188.
- JEAL, W., BENFIELD, P. Transdermal fentanyl: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs*, v.53, p.109-138, 1997.
- RIVIERI, J. E., HEIT, M. C. Electrically-assisted transdermal drug delivery. *Pharm. Res.*, v. 14, p.687-697, 1997.