

Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos

General aspects in transdermal systems of drugs release

Marlus Chorilli^{1,2}, Adailton César Brizante¹, Cláudia Alkmin Rodrigues¹ & Hérica Regina Nunes Salgado²

RESUMO – O desenvolvimento de sistemas terapêuticos transdérmicos de liberação de fármacos tem se intensificado nos últimos anos com o objetivo de superar problemas associados com as propriedades de barreira da pele, reduzindo a taxa de irritação e melhorando a liberação de fármacos de alto peso molecular. Tais sistemas de liberação controlada são utilizados principalmente para fármacos de meia vida curta ou que precisam de administração oral freqüente. O estrato córneo tem sido considerado a maior barreira para permeação de substâncias aplicadas topicamente. Estudos têm mostrado que a maioria dos componentes tem baixa permeabilidade através da pele. Com o objetivo de aumentar a permeação cutânea, têm sido utilizados promotores químicos (como tensoativos) e físicos (como iontoforese e sonoforese). Este trabalho tem por objetivo abordar os aspectos gerais envolvidos em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. Existem basicamente dois tipos de sistemas transdérmicos: os que controlam a velocidade de liberação do princípio ativo para a pele e os que permitem que a pele controle a velocidade de absorção. De acordo com o mecanismo de liberação, eles podem ser classificados em sistemas transdérmicos reservatórios, sistemas transdérmicos matriciais, sistemas transdérmicos de microcompartimentos ou microreservatórios e sistemas transdérmicos com múltiplas camadas.

PALAVRAS-CHAVE – Permeação cutânea; sistemas transdérmicos; liberação de fármacos.

SUMMARY – The transdermal therapeutics development systems of drugs has been increased in the last years searching to surpass problems with skin properties, decreasing the irritation tax and improving the drugs release of high molecular weight. Such controlled release systems are used mainly for half short drugs life or who needed frequent oral administration. The corneum stratum has been considered the biggest barrier for permeation in applied substances topically. Studies demonstrates that the majority of the components have low permeability through the skin. To increase the cutaneous permeation it has been used chemical enhancers (as surfactants) and physicists (as iontophoresis and phonophoresis). The objective of this study is to approach the general aspects involved in transdermal systems of drugs release. There are two types of transdermal systems: those that control the release speed of drug for the skin and those that allow that the skin to control the absorption speed. In accordance with the release mechanism, they can be classified in reservoirs transdermal systems, matricial transdermal systems, microcompartments or microreservoirs transdermal systems and transdermal systems with multiple layers.

KEYWORDS – Cutaneous permeation; transdermal systems; drugs release.

INTRODUÇÃO

A pele é um órgão extenso que recobre o exterior do corpo, variando sua estrutura de um local para outro de acordo com suas funções específicas que incluem: proteção contra agentes externos; termorregulação; sensação (tato, calor, pressão, dor); secreção de lipídios protetores, dentre outras. Ela é composta de duas camadas principais, a epiderme e a derme, e uma terceira camada variável, a subcutânea (Reichling *et al.*, 2006; Wheater, 1994; Wheater, 2001).

A epiderme é a camada que protege a pele contra o ambiente externo. Ela apresenta em sua superfície epitelial externa uma camada de células mortas, queratinosas, que recebe o nome de estrato córneo, o qual funciona como uma barreira eficaz contra

microrganismos patogênicos, além de controlar a permeação de componentes pela pele (Rass, 1993). A invaginação desta camada produz as glândulas sudoríparas, os folículos pilosos e outros anexos epidérmicos. A derme é uma camada média de sustentação que contém os anexos cutâneos, os vasos sanguíneos, os nervos e os terminais nervosos. A subcutânea é a camada mais profunda, que varia em tamanho e em conteúdo sendo, em geral, composta principalmente de tecido adiposo (Stevens & Lowe, 2001).

Logo, em condições normais, a permeação de substâncias na pele é muito difícil, dependendo não apenas das propriedades físico-químicas do fármaco, mas também do seu comportamento quando colocado em um veículo farmacêutico e da afecção da pele. Logo, cada combinação de fármaco/veículo deve ser examinada

Recebido em 11/10/2006

¹Curso de Farmácia – Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade Metodista de Piracicaba

²Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP

individualmente quanto à permeação cutânea e eficácia (Shishu, 2006; Hadgraft & Lane, 2005; Hadgraft, 2004; Hadgraft, 2001).

Os possíveis mecanismos de permeação de um fármaco pela pele, de acordo com a **Figura 1**, são: transcelular (entre os lipídios do estrato córneo), intercelular (pelos lipídios do estrato córneo) e a transperpendicular (através de glândulas e folículos) (Hadgraft, 2001; Ansel *et al.*, 2000; Marjukka Suhonen *et al.*, 1999).

Alguns autores relatam que embora seja difícil estabelecer princípios gerais que afetam a penetração cutânea aplicáveis a todas as combinações possíveis de fármacos, veículos e condições da pele, alguns fatores acabam sendo consensos e são citados na maioria dos trabalhos relacionados à área (Paparella & Valley, 2005; Simonsen *et al.*, 2002; Ansel *et al.*, 2000; Haig *et al.*, 1998):

✓ **Concentração do fármaco:** de modo geral, a quantidade de fármaco que permeia a pele por unidade de superfície de área por intervalo de tempo aumenta à medida que a concentração do fármaco no veículo aumenta;

✓ **Área de aplicação:** uma quantidade maior do fármaco é absorvida pela via cutânea quando a substância é aplicada numa área maior;

✓ **Afinidade do fármaco com a pele:** o fármaco deve apresentar maior atração físico-química com a pele do que com o veículo no qual é apresentado para que migre do veículo em favor da pele. Entretanto, certo grau de solubilidade do fármaco tanto em lipídios quanto em água é considerada essencial para a permeação efetiva, que parece ser aumentada por veículos que se espalham facilmente sobre a superfície da pele e misturam-se rapidamente com o sebo colocando o medicamento em contato com as células;

✓ **Hidratação cutânea:** veículos que aumentam a hidratação da pele geralmente favorecem a permeação cutânea. Logo, veículos oleosos e/ou os curativos oclusivos agem como barreira à umidade pela qual o suor da pele não pode passar, resultando em aumento da hidratação cutânea;

✓ **Tempo e intensidade de massagem:** de modo geral, o tempo e a intensidade de fricção ou massagem na aplicação tópica influenciam a quantidade de fármaco absorvida; quanto maior o período e a intensidade de fricção, maior a absorção;

✓ **Local de aplicação:** a permeação cutânea parece

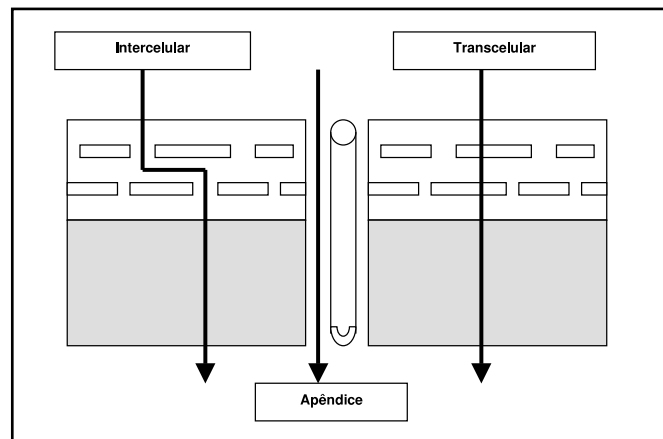


FIG. 1 - Caminhos de permeação do fármaco pela pele, adaptado de Marjukka Suhonen *et al.*, (1999)

ser maior quando o medicamento é aplicado à pele que possui uma camada córnea fina. Além da espessura, as propriedades do estrato córneo variam nas diversas partes do corpo, incluindo diferenças no número de camadas celulares, empilhamento e tamanho das células e quantidade de lipídios superficiais;

✓ **Permanência do medicamento sobre a pele:** geralmente, quanto maior o período de permanência do medicamento sobre a pele, maior será a permeação. Entretanto, as alterações de hidratação ou a saturação da pele com o fármaco podem interferir significativamente no aumento da permeação com o tempo.

Promotores de permeação

O estrato córneo é considerado a maior barreira para permeação de substâncias químicas aplicadas topicamente. Estudos têm mostrado que a maioria dos componentes tem baixa permeabilidade através da pele (Hadgraft & Lane, 2005; Hadgraft, 2004; Barry, 2001; Hadgraft, 2001; Bronaugh & Maibach, 1989).

Para aumentar o alcance de fármacos que podem ser liberados eficientemente pela pele têm sido utilizados promotores físicos ou químicos de permeação que interagem continuamente com a mesma para promover o fluxo do fármaco. Todavia, a inclusão ou utilização destes nas formulações ainda é limitada e os mecanismos básicos de ação dos mesmos não estão totalmente esclarecidos. Além dos promotores físicos ou químicos, sistemas vesiculares, como lipossomas, etossomas e microemulsões, também vêm sendo empregados com tal propósito (Elsayed *et al.*, 2006; Sintov & Botner, 2006; Chorilli *et al.*, 2004).

Os promotores de permeação são substâncias farmacologicamente inativas que interagem com os componentes do estrato córneo, reduzindo a resistência cutânea à difusão do fármaco. Para que apresentem maior efetividade, é indicado que os promotores de permeação atuem pela via intercelular (Marjukka Suhonen *et al.*, 1999).

Promotores físicos de permeação

Iontoforese

A iontoforese envolve a liberação de compostos químicos com carga através da membrana da pele, usando um campo elétrico. Neste processo, embora a densidade atual aparente por área de unidade seja baixa, a maior parte da corrente penetra pelo folículo piloso (Li *et al.*, 2006; Alvarez-Román *et al.*, 2004; Ansel *et al.*, 2000).

Um fármaco de polaridade positiva, por exemplo, deve ser colocado num eletrodo positivo e quando a corrente elétrica for acionada, as cargas iguais devem se repelir, fazendo com que a droga permeie através da pele em direção ao local desejado (Simon *et al.*, 2006; Zatz, 1993).

Dentre as vantagens apresentadas pela iontoforese destacam-se: aumento da capacidade de liberação de um grande número de agentes terapêuticos; melhora significativa da liberação de fármacos com alto peso molecular e melhor controle do perfil de liberação (Schuetz *et al.*, 2006; Zatz, 1993).

Dentre as desvantagens tem-se: complexidade do sistema de liberação; estabilidade química do agente terapêutico; estabilização do agente terapêutico no

veículo no qual está contido no caso de um adesivo transdérmico e relativo desconhecimento toxicológico da exposição prolongada à corrente elétrica (Zatz, 1993; Subramony *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2005).

Sonoforese

A sonoforese ou fonoforese, que consiste na utilização do ultra-som de alta frequência, também está sendo estudada com o objetivo de aumentar a liberação transdérmica de fármacos. Entre os fármacos já testados estão a hidrocortisona, lidocaína e ácido salicílico em forma de géis, cremes e loções. Acredita-se que o ultra-som de alta frequência possa influenciar a integridade do estrato córneo, afetando desta forma a permeabilidade (Alvarez-Román *et al.*, 2004; Chorilli *et al.*, 2003; Zague *et al.*, 2003; Ansel *et al.*, 2000; Bronaugh & Maibach, 1989).

Eletropermeabilização

Esta técnica cria um poro aquoso na bicamada lipídica cutânea por aplicação de pulsos elétricos curtos de aproximadamente 100-1000 V/cm, proporcionando um caminho para a permeação do fármaco que atravessa diretamente o estrato córneo (Bronaugh & Maibach, 1989).

A eletropermeabilização pode ser combinada com a iontoforese para promover a permeação de peptídeos como a vasopressina e a calcitonina e também com o ultra-som (Schuetz *et al.*, 2006; Bronaugh & Maibach, 1989).

Magnetoforese

É uma técnica ainda limitada que estuda a capacidade dos campos de magnetismo moverem magneticamente um material através da pele, num mecanismo baseado na tecnologia de microchip para a liberação de fármacos (Alvarez-Román *et al.*, 2004; Bronaugh & Maibach, 1989).

Promotores químicos de permeação

O promotor químico de permeação ideal deve promover uma redução reversível nas propriedades de barreira da pele sem danos à longo prazo para as células viáveis. Consideravelmente tem-se feito esforços para a identificação de substâncias químicas ou combinações de substâncias químicas capazes de agirem como promotores de permeação. Apesar dos extensivos estudos realizados, pouco compostos têm sido incorporados com sucesso em produtos comercializados. Isso se deve, em parte, à dificuldade em prognosticar *in vivo* o comportamento sobre as condições de uso *in vitro*. Isso proporciona uma difícil tarefa em equilibrar as características da formulação para assegurar que o fármaco mantenha sua tendência em se separar do veículo na presença de promotores de permeação (Thomas & Finnin, 2004).

Algumas das propriedades mais desejáveis para os promotores de permeação química, segundo Hadgraft & Lane (2005) e Williams & Barry (2004) são:

- ✓ Não devem ser tóxicos ou provocar irritações e alergias;
- ✓ Devem agir de modo rápido, com atividade e duração de efeito previsíveis e reproduzíveis;

✓ Não devem ter atividade plasmática dentro do corpo, ligando-se a receptores locais;

✓ Devem agir de modo a permitir que o agente terapêutico adentre a pele;

✓ Devem permitir que as propriedades de barreira da pele retornem rapidamente e completamente quando forem removidos da pele;

✓ Devem ser apropriados para a formulação e serem compatíveis com o excipiente e o fármaco;

✓ Devem ser cosmeticamente aceitáveis com as propriedades da pele.

Os mecanismos propostos para ação dos promotores químicos de permeação cutânea segundo Hadgraft & Lane (2005) e Ansel *et al.* (2000) são:

✓ Redução da resistência do estrato córneo devido à alteração de suas propriedades físico-químicas;

✓ Alteração da hidratação do estrato córneo;

✓ Alteração da estrutura lipídica e lipoprotéica dos canais intercelulares pela desnaturação ou ação de solventes e mecanismos de transporte dos princípios ativos ionizáveis.

O modo de ação dos promotores de permeação em geral é complexo. É clinicamente aceitável que a maioria dos promotores de permeação interage com os lipídios intercelulares do estrato córneo (Williams & Barry, 2004).

Água

Em geral, aumentar a hidratação do tecido parece aumentar a liberação transdérmica de promotores hidrofílicos e lipofílicos. A pele humana também contém uma mistura umectante e higroscópica de aminoácidos, os quais retêm água dentro do estrato córneo e ajuda a manter a flexibilidade da pele. Apesar de extensivas pesquisas nessa área, o mecanismo de ação pelo qual a água aumenta a liberação transdérmica de fármacos ainda não é bem esclarecido. Certamente, a água livre dentro do tecido pode alterar a solubilidade de um permeante no estrato córneo e modificar a partição do veículo permeante dentro da membrana (Williams & Barry, 2004; Marjukka Suhonen *et al.*, 1999).

Como a principal barreira para a liberação transdérmica de fármacos são os lipídios do estrato córneo, espera-se que uma grande quantidade de água possa causar um inchaço e deslocamento do grupo cabeça polar da bicamada lipídica, permitindo desta forma uma maior permeação do fármaco (Williams & Barry, 2004; Marjukka Suhonen *et al.*, 1999).

Sulfóxidos e similares químicos

O dimetilsulfóxido (DMSO) é um dos promotores de permeação mais amplamente estudados. É um poderoso solvente aprótico, incolor, inodoro e higroscópico. Ele tem sido aplicado topicamente para o tratamento de inflamações sistêmicas (Williams & Barry, 2004).

A literatura descreve a atividade promotora de permeação do DMSO e estudos têm mostrado sua ação em promover a permeação hidrofílica e lipofílica. Assim, tem sido demonstrada a promoção de permeação de agentes antivirais, esteróides e antibióticos. Embora o DMSO seja um excelente promotor de permeação, o mesmo pode causar danos em altas concentrações. O seu efeito promotor é dependente da concentração e

geralmente o co-solvente contém acima de 60% de DMSO necessário para otimizar a eficácia permeante. Essas altas concentrações de DMSO podem causar eritema no estrato córneo e desnaturação de proteínas. Quando se examina a riqueza de literaturas reportando a atividade promotora de permeação do DMSO, é essencial considerar a membrana empregada para os estudos, já que a membrana animal e especialmente as membranas de roedores tendem a ser consideravelmente mais frágeis que a membrana da pele humana (Hadgraft & Lane, 2005; Williams & Barry, 2004).

Similares químicos ao DMSO têm sido pesquisados nos últimos tempos. Dimetilacetamida (DMAC) e dimetilformamida (DMF) são poderosos solventes apróticos similares, com estruturas semelhantes a do DMSO, apresentando boa margem de atividade promotora de permeação e promovendo o fluxo da hidrocortisona, lidocaína e naloxona através da membrana da pele (Williams & Barry, 2004).

O mecanismo de ação do DMSO como promotor de permeação é complexo. Ele é amplamente usado para desnaturação de proteínas, além de interagir com os lipídios intercelulares do estrato córneo da pele humana (Hadgraft & Lane, 2005; Williams & Barry, 2004).

Azona

A azona foi a primeira molécula especialmente designada como promotora de permeação cutânea. Quimicamente pode ser considerada uma amida cíclica ou híbrida, com estrutura pirrolidona como um alquilsulfóxido. Trata-se de um líquido incolor e inodoro, com ponto de fusão de -7°C , altamente lipofílica, solúvel e compatível com a maioria dos solventes orgânicos, incluindo o álcool e propilenoglicol. Tem baixa taxa de irritação, baixíssima taxa de toxicidade e pouca atividade farmacológica (Williams & Barry, 2004; Bronaugh & Maibach, 1989).

A azona promove a permeação de uma grande variedade de fármacos na pele, tanto hidro quanto lipofílica, incluindo esteróides, antibióticos e agentes antivirais. Sua eficácia parece ser fortemente dependente da concentração e influenciada pela escolha correta do veículo. Surpreendentemente, a azona é mais efetiva em baixas concentrações, sendo empregada tipicamente entre 0,1% e 5%. Embora a azona tenha sido utilizada por aproximadamente 25 anos, continuam-se pesquisas para investigar o seu mecanismo de ação. Provavelmente, exerce seu efeito promotor de permeação através da interação com a porção lipídica (Bouwstra *et al.*, 2006; Williams & Barry, 2004; Hadgraft, 2001).

Pirrolidonas

Assim como a azona e muitos outros promotores de permeação, aparentemente as pirrolidonas apresentam grande efeito tanto para promotores hidrofílicos como lipofílicos. Elas têm sido utilizadas como promotoras de permeação de numerosas moléculas, incluindo moléculas hidrofílicas como manitol, 5-fluorouracil e sulfaguanidina e moléculas lipofílicas como hidrocortisona e progesterona. Tem alto poder de fluxo para moléculas hidrofílicas (Lee *et al.*, 2006; Williams & Barry, 2004).

Em termos de mecanismo de ação, as pirrolidonas partilham-se bem dentro do estrato córneo humano. Dentro do tecido podem agir alterando a natureza solvente da membrana (Lee *et al.*, 2006; Williams & Barry, 2004).

Ácidos graxos

A permeação cutânea de fármacos tem sido aumentada por uma variedade de ácidos graxos, sendo o mais popular deles o ácido oléico. De acordo com a literatura, os ácidos graxos têm sido utilizados para melhorar a liberação transdérmica de estradiol, progesterona, aciclovir, 5-fluorouracil e ácido salicílico (Fitzpatrick & Corish, 2006; Herai *et al.*, 2006; Chorilli *et al.*, 2004; Williams & Barry, 2004; Comwell *et al.*, 1994).

Alcoóis

O etanol é comumente utilizado em muitas formulações transdérmicas e é freqüentemente o solvente de escolha para ser usado em adesivos. Como a água, o etanol permeia rapidamente através da pele humana com fluxo de aproximadamente $1\text{mg}/\text{cm}^2/\text{h}$ (Williams & Barry, 2004; Marjukka Suhonen *et al.*, 1999; Bronaugh & Maibach, 1989).

Ele tem sido utilizado para promover o fluxo de levonorgestrel, estradiol, hidrocortisona e 5-fluorouracil através da pele de rato e do estradiol através da pele humana *in vivo*. Porém, quando usado como veículo co-solvente álcool-água, o efeito promotor do etanol parece ser dependente de concentração (Williams & Barry, 2004; Bronaugh & Maibach, 1989; Chorilli *et al.*, 2003).

O etanol pode exercer sua atividade promotora de permeação através de vários mecanismos. Primeiramente como um solvente, aumentando a solubilidade do fármaco no veículo, através da propriedade de fluxo. A permeação de etanol no estrato córneo pode alterar a propriedade de solubilidade do tecido, com conseqüente melhoria da partição do fármaco dentro da membrana (Williams & Barry, 2004; Marjukka Suhonen *et al.*, 1999; Chorilli *et al.*, 2003).

Uréia

A uréia é um agente hidratante utilizado no tratamento de psoríase, ictioses e outros. Aplicada na água em combinação ou não com lactato de amônio, produz significativa hidratação do estrato córneo. Também tem propriedade queratolítica, usualmente quando utilizada em combinação com ácido salicílico para queratólise em maiores concentrações (acima de 10%). A atividade promotora de permeação modesta da uréia resulta de uma combinação do aumento do conteúdo de água no estrato córneo associado à sua atividade queratolítica (Williams & Barry, 2004).

Tensoativos

Os tensoativos são encontrados em muitas preparações terapêuticas, cosméticas e produtos agroquímicos. Comumente os tensoativos são adicionados às formulações para solubilizar ingredientes lipofílicos ativos e deste modo conseguem solubilizar lipídios dentro do estrato córneo (Williams & Barry, 2004; Junginger & Verhoef, 1998).

Os tensoativos aniônicos e catiônicos geralmente têm potencial de danificar a pele humana; tensoativos não iônicos tendem a ser amplamente considerados seguros. Geralmente os tensoativos apresentam baixa toxicidade crônica (Williams & Barry, 2004).

DESENVOLVIMENTO

Características gerais dos transdérmicos

Os sistemas terapêuticos transdérmicos (STT) são sistemas adesivos que quando aplicados sobre a pele, liberam o fármaco que, após atravessar as diversas camadas da pele, alcançam a corrente sanguínea numa velocidade constante, durante um período de tempo mais ou menos longo (Paparella & Valley, 2005; Ansel *et al.*, 2000; Lucinda & Evangelista, 1999).

O desenvolvimento destes sistemas busca a administração de fármacos a uma taxa controlada através da pele intacta para ação sistêmica. Eles devem possuir características físico-químicas que permitam a liberação do fármaco e facilitem sua permeação através da pele (Paparella & Valley, 2005; Lucinda & Evangelista, 1999). Além de serem desenvolvidos para uso humano, trabalhos recentes têm mostrado sua aplicação em âmbito veterinário (Guest, 2006).

Os sistemas transdérmicos, de acordo com a **Figura 2**, geralmente apresentam uma membrana externa, um reservatório de fármaco, uma membrana porosa, uma camada adesiva e uma película destacável (Paparella & Valley, 2005; Lucinda & Evangelista, 1999).

Geralmente os STT são aplicados em área de maior fluxo sanguíneo e espessura da pele constante, como por exemplo, atrás da orelha e na parte superior do braço ou tórax (Paparella & Valley, 2005).

Venkatraman & Gale (1998) citam como principais vantagens dos STT:

- ✓ Evitam o efeito de primeira passagem hepática;
- ✓ Permitem a aplicação em diferentes locais do corpo;
- ✓ Aumentam a adesão do paciente ao tratamento, devido à facilidade de administração e diminuição da toxicidade sistêmica;
- ✓ Fornecem absorção adequada e níveis plasmáticos controlados de fármacos potentes;
- ✓ Proporcionam menor frequência de administração, favorecendo o conforto do paciente;
- ✓ Evitam os riscos e inconvenientes da via parenteral e o ambiente hostil do trato gastrointestinal;
- ✓ Evitam as variações fisiológicas e podem ser facilmente removidos, caso seja necessária a suspensão do tratamento.

Dentre as desvantagens, Dittgen (1998) e Venkatraman & Gale (1998) citam:

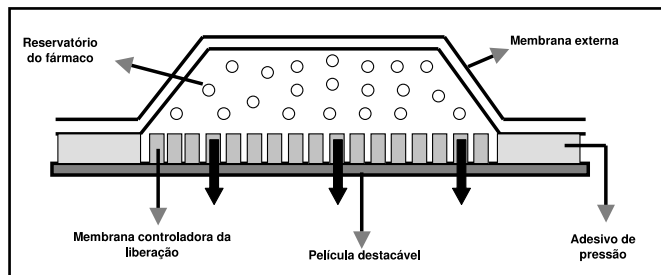


FIG. 2 - Principais partes de um sistema transdérmico, adaptado de Ansel *et al.* (2000)

- ✓ São inadequados para fármacos irritantes e sensibilizantes para a pele;
- ✓ Somente permitem a veiculação de fármacos relativamente potentes;
- ✓ Podem apresentar dificuldade de aderência à qualquer tipo de pele;
- ✓ Possibilidades de reações alérgicas cutâneas;
- ✓ Limitações nas dosagens de certos fármacos.

Tipos

Existem dois tipos básicos de sistemas de liberação transdérmica: os que controlam a velocidade de liberação do princípio ativo para a pele (ex: sistemas transdérmicos reservatórios) e os que permitem que a pele controle a velocidade de absorção (ex: sistemas transdérmicos matriciais) (Csóka *et al.*, 2006; Ansel *et al.*, 2000).

Sistemas reservatórios

A liberação do fármaco nestes sistemas é controlada por uma membrana microporosa ou semipermeável (**Figura 3**). O reservatório pode ser composto pelo fármaco 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 (Dittgen, 1998; Venkatraman & Gale, 1998).

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 (Zhan *et al.*, 2006; Dittgen, 1998; Venkatraman & Gale, 1998).

Sistemas matriciais

Nestes sistemas o fármaco pode ser disperso em um gel que controla a difusão (**Figura 4a**) ou pode ser disperso em uma matriz polimérica contendo uma

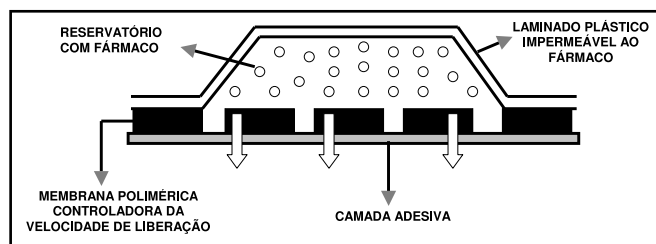


FIG. 3 - Sistema transdérmico reservatório, adaptado de Wokovich *et al.* (2006).

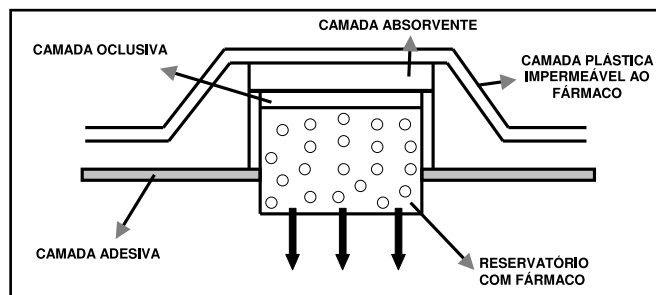


FIG 4a - Sistema transdérmico matricial sem membrana controladora da velocidade de liberação, adaptado de Wokovich *et al.* (2006).

camada adesiva que controla a liberação do fármaco (Figura 4b). 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 (Valenta & Auner, 2002).

Tanto o modelo matricial como o de microcompartimento deve 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 (Shin *et al.*, 2005; Valenta & Auner, 2002).

Sistema de microcompartimentos ou de microreservatórios

As partículas sólidas do fármaco são dispersas em elastômero de silicone (Figura 5), o qual é reticulado para formar alíquotas microscópicas de solução de fármaco envolvidas em matriz de silicone (Park *et al.*, 2005; Maeda *et al.*, 2003).

Adesivos com múltiplas camadas

Estes sistemas apresentam um gradiente de concentração de fármaco que aumenta à medida que as camadas se afastam da pele (Figura 6). Essa diferença de concentração nas diversas camadas facilita a di-

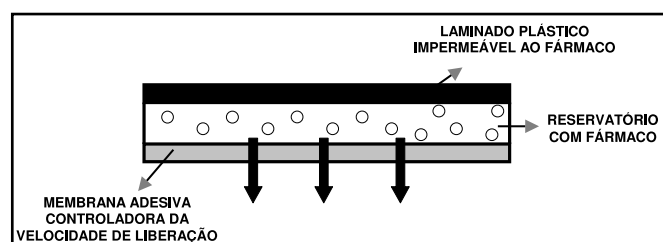


FIG 4b - Sistema transdérmico matricial com membrana controladora da velocidade de liberação, adaptado de Wokovich *et al.* (2006).

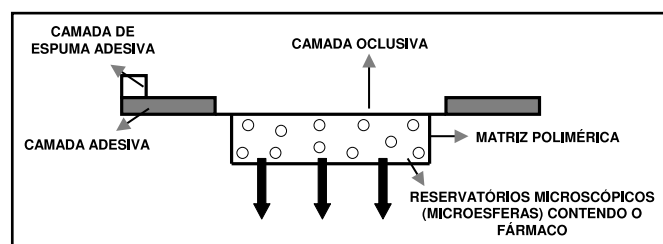


FIG 5 - Sistemas transdérmicos de microcompartimentos ou microreservatórios, adaptado de Wokovich *et al.* (2006).

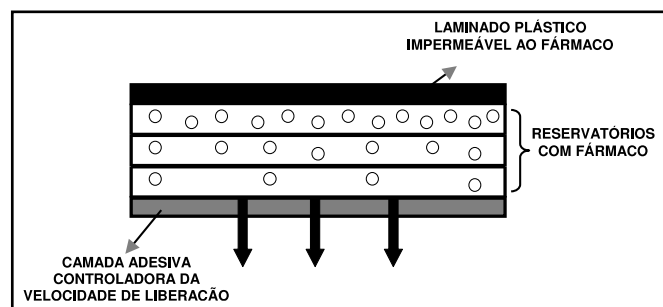


FIG 6 - Sistemas transdérmicos formados por camadas de adesivos contendo fármaco, adaptado de Lucinda & Evangelista (1999).

usão do fármaco em direção às 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 (Lucinda & Evangelista, 1999).

Sistemas transdérmicos presentes no mercado

A Tabela I apresenta exemplos de sistemas transdérmicos presentes no mercado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Geralmente, os fármacos são administrados via oral, ocular, nasal, retal ou parenteral. Os intervalos de administração podem ser inconvenientes e alguns fármacos, quando administrados via oral, podem ser parcialmente desativados ou neutralizados no estômago, intestino ou fígado, antes de alcançarem a corrente sanguínea, levando a uma conseqüente baixa da biodisponibilidade e necessidade de administração de altas doses do fármaco para garantir a sua eficácia, aumentando os riscos de efeitos colaterais (Ansel *et al.*, 2000).

A via transdérmica é uma cômoda e eficiente via de administração de medicamentos, sendo alternativa às vias tradicionais, como a via oral ou injetável, oferecendo vantagens como menor freqüência de administração, aumento da adesão do paciente ao tratamento, absorção adequada, fácil remoção, dentre outras (Paparella *et al.*, 2005; Williams & Barry, 2004).

Por mais interessante que o uso dos transdérmicos possa parecer e por mais vantagens que possa apresentar seu desenvolvimento não é tão simples, sendo necessário profundo estudo e conhecimento de fatores como barreira epidérmica, penetração cutânea, local de ação do fármaco, estabilidade, dosagem dos princípios ativos, dentre outros, pois o modo como esse

TABELA I

Exemplos de sistemas transdérmicos presentes no mercado

| 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 Tsã® | Ethical/Schering H. | 3 |
| | Fem7ã® | Merk | 7 |
| Fem Patchã® | Cygnus | 7 | |
| Estradiol / progesterona | Estraderm® | Alza Corp./Novartis | 3 |
| Testosterona | Testoderm® Androderr® | Alza Corp SmithKline Beecham | 1 |
| Fentanil | Duragesic® | Janssen Pharm | 3 |
| Flurbiprofeno | Targus Lat® | Knol | |
| Nicotina | Nicoderm® | Marion Merrel Dow | 1 |
| | Nicotrol® | Parke-Davis | |

Fonte: Wokovich *et al.* (2006); Paparella *et al.* (2005)

medicamento será aplicado interfere direta e proporcionalmente no sucesso da terapia (Thomas & Finnin, 2004; Williams & Barry, 2004).

REFERÊNCIAS

1. Alvarez-Roman, R.; Naik, A.; Kalia, Y.N.; Fessi, H.; Guy, R.H. Visualization of skin penetration using confocal laser scanning microscopy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2004 (58): 301-316.
2. Ansel, H.C.; Popovich, N.G.; Allen Jr., L.V. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000.
3. Barry, B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2001 (14): 603-618.
4. Bouwstra, J.; Salomons-de Vries, M.; Van Den Bergh, B.; Gooris, G. Changes in lipid organisation of the skin barrier by N-alkyl-azocycloheptanones: a visualisation and X-ray diffracton study. *Int. J. Pharm.* 1996 (144): 81-89.
5. Bronaugh, R.L.; Maibach, H.I. *Percutaneous Absorption*. 2nd.ed. New York: Marcel Dekker, 1989. p.197-200; 283,284.
6. Csoka, G.; Marton, S.; Zelko, R.; Otomo, N.; Antal, I. Application of sucrose fatty acid esters in transdermal therapeutic systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (2006), doi:10.1016/j.ejpb.-2006.07.009.
7. Chorilli, M.; Leonardi, G.R.; Oliveira, A.G.; Scarpa, M.V. Lipossomas em formulações dermocosméticas. *Infarma* 2004 16(7-8): 73-77.
8. Chorilli, M.; Ribeiro, M.C.A.P.; Pires-de-Campos, M.S.M.; Leonardi, G.R.; Polacow, M.L.O. Efeito de emulsão contendo extrato seco de guaraná sobre os vasos sanguíneos da derme papilar de ratos. *Saúde em Revista* 2004 6(14): 7-12.
9. Chorilli, M.; Polacow, M.L.O.; Leonardi, G.R.; Pires-de-Campos, M.S.M.; Zague, V.; Ribeiro, M.C.A.P. Estudo da influência do ultra-som na eficácia de gel acrescido de hialuronidase através de avaliação histológica. *Cosmetics & Toiletries* 2003 15(3): 58.
10. Chorilli, M.; Ribeiro, M.C.A.P.; Polacow, M.L.O.; Pires-de-Campos, M.S.M.; Leonardi, G.R. Efeito de bases dermocosméticas na hidratação da pele. *Cosmetics & Toiletries* 2003 15(1): 56-58.
11. Cornwell, P.A.; Barry, B.W.; Stoddart, C.P.; Bouwstra, J.A. Wide-angle X-ray diffraction of human stratum corneum: effects of hydration and terpene enhancer treatment. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994 (46): 938-950.
12. Dittgen, M. *Transdermale therapeutische systeme*. *Med. Monatsschr. Pharm.* 1998 (21): 365-377.
13. Elsayed, M.M.A.; Abdallah, O.Y.; Naggar, V.F.; Khalafallah, N.M. Deformable liposomes and ethosomes: Mechanism of enhanced skin delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2006 (322): 60-66.
14. Hadgraft, J.; Lane, M.E. Skin permeation: The years of enlightenment. *International Journal of Pharmaceutics* 2005 (305): 2-12.
15. Hadgraft, J. Skin deep. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2004 (58): 291-99.
16. Hadgraft, J. Skin, the final frontier. *International Journal of Pharmaceutics* 2001 (224): 1-18.
17. Herai, H.; Gratiéri, T.; Thomazine, J.A.; Bentley, M.V.L.B.; Lopes, R.F.V. Doxorubicin skin penetration from monoolein-containing propylene glycol formulations. *Int. J. Pharmaceut.* (2006), doi:10.1016/j.ijpharm.-2006.08.021.
18. Fitzpatrick, D.; Corish, J. Release characteristics of anionic drug compounds from liquid crystalline gels. III. Chemical and iontophoretic enhancement of delivery across non-rate-limiting membranes. *International Journal of Pharmaceutics* (2006), doi:10.1016/j.ijpharm.2006.06.048.
19. Guest, E. Transdermal drug delivery: A new frontier in the administration of therapeutic drugs to veterinary species. *The Veterinary Journal* 2006 (172): 200-201.
20. Haigh, J.M.; Beyssac, E.; Chanet, L.; Aiache, J.M. In vitro permeation of progesterone from a gel through the shed skin of three different snake species. *International Journal of Pharmaceutics* 1998 (170): 151-156.
21. Junginger, H.E.; Verhoef, J.C. Macromolecules as safe penetration enhancers for hydrophilic drugs - a fiction? *PSTT* 1998 (1): 370-76.
22. Lee, P.J.; Ahmad, N.; Langer, R.; Mitragotri, S.; Shastri, V.P. Evaluation of chemical enhancers in the transdermal delivery of lidocaine. *International Journal of Pharmaceutics* 2006 (308): 33-39.
23. Lucinda, R.M.; Evangelista, R.C. Sistemas transdérmicos para veiculação de fármacos. *Pharmacia Brasileira* 1999 10(1/6): 54-57.
24. Maeda, H.; Brandon, M.; Sano, A. Design of controlled-release formulation for ivermectin using silicone. *Int. J. Pharm.* 2003 (261): 9-19.
25. Marjukka Suhonen, T.; Bouwstra, J.A.; Urtti, A. Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. *Journal of Controlled Release* 1999 (59): 149-161.
26. Paparella, S.; Valley, H. Transdermal patches: an unseen risk for harm. *Journal of Emergency Nursing* 2005 31(3): 278-281.
27. Park, J.H.; Allen, M.G.; Prausnitz, M.R. Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release* 2005 (104): 51-66.
28. Rass, M.H. *Histologia: texto e atlas*. 2.ed. Rio de Janeiro: Médica Panamericana, 1993.
29. Reichling, J.; Landvatter, U.; Wagner, H.; Kostka, K.H.; Schaefer, U.F. In vitro studies on release and human skin permeation of Australian tea tree oil (TTO) from topical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2006 (64): 222-228.
30. Schuetz, Y.B.; Carrupt, P.A.; Naik, A.; Guy, R.H.; Kalia, Y.N. Structure-permeation relationships for the non-invasive transdermal delivery of cationic peptides by iontophoresis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006 2(9): 53-59.
31. Shin, S.C.; Kim, H.J.; Oh, I.J.; Cho, C.W.; Yang, K.H. Development of tretinoin gels for enhanced transdermal delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2005 (60): 67-71.
32. Shishu, N.A. Preparation of hydrogels of griseofulvin for dermal application. *International Journal of Pharmaceutics* (2006), doi:10.1016/j.ijpharm.-2006.07.001.
33. Simon, L.; Weltner, A.N.; Wang, Y.; Michniak, B. A parametric study of iontophoretic transdermal drug-delivery systems. *Journal of Membrane Science* 2006 (278): 124-132.
34. Simonsen, L.; Petersen, M.B.; Groth, L. In vivo skin penetration of salicylic compounds in hairless rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2002 (17): 95-104.
35. Sintov, A.C.; Botner, S. Transdermal drug delivery using microemulsion and aqueous systems: Influence of skin storage conditions on the in vitro permeability of diclofenac from aqueous vehicle systems. *International Journal of Pharmaceutics* 2006 (311): 55-62.
36. Stevens, A.; Lowe, J. *Histologia Humana*. 2.ed. São Paulo: Manole, 2001.
37. Subramony, J.A.; Sharma, A.; Phipps, J.B. Microprocessor controlled transdermal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2006 (317): 1-6.
38. Thomas, B.J.; Finnin, B.C. The transdermal revolution. *Drug Discovery Today* 2004 9(16): 697-703.
39. Valenta, C.; Auner, B.G. The use of polymers for dermal and transdermal delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2002 (58): 279-89.
40. Venkatraman, S.; Gale, R. Skin adhesives and skin adhesion 1. Transdermal drug delivery systems. *Biomaterials* 1998 (19): 1119-1136.
41. Yu, L.; Li, S.; Yuan, Y.; Dai, Y.; Liu, H. The delivery of ketoprofen from a system containing ion-exchange fibers. *International Journal of Pharmaceutics* 2006 (319): 107-113.
42. Wang, Y.; Thakur, R.; Fan, Q.; Michniak, B. Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2005 60: 179-191.
43. Wheeler, P.R. *Histologia Funcional*. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.
44. Wheeler, P.R. *Histologia Funcional*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2001.
45. Williams, A.C.; Barry, B.W. Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2004 56(5): 603-618.
46. Wokovich, A.M.; Prodduturi, S.; Doub, W.H.; Hussain, A.S.; Buhse, L.F. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2006 (64): 1-8.
47. Zague, V.; Guirado, G.N.; Chorilli, M.; Vieira, C.E.C.; Polacow, M.L.O.; Pires-de-Campos, M.S.M.; Leonardi, G.R. Transmissibility of ultrasound through the hydrophilic gel increase of hyaluronidase. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2003 39(2): 100.
48. Zatz, J.L. *Skin permeation: fundamentals and application*. New York: Allured Publishing, 1993.
49. Zhan, X.; Tang, G.; Chen, S.; Mao, Z. A new copolymer membrane controlling clonidine linear release in a transdermal drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics* 2006 322: 1-5.

Endereço para correspondência

Prof. Ms. Marlus Chorilli

Faculdade de Ciências da Saúde - Curso de Farmácia -
Universidade Metodista de Piracicaba

Rodovia do Açúcar, km 156 - Campus Taquaral -
13400-901 - Caixa Postal 68 - Piracicaba - SP

E-mail: mlchoril@unimep.br