



Ana Rita Rodrigues Brás

Sistemas de administração transdérmica de fármacos: desafios e oportunidades

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Rita Rodrigues Brás

Sistemas de administração transdérmica de fármacos: desafios e oportunidades

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rita Rodrigues Brás, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011159303, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda a informação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de setembro de 2016.

(Ana Rita Rodrigues Brás)

A Orientadora da Monografia,

Professora Doutora Carla Vitorino

A Aluna,

Ana Rita Rodrigues Brás

Agradecimentos

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, à minha orientadora de monografia Professora Doutora Carla Vitorino, por toda a disponibilidade e enorme apoio demonstrados na realização da mesma.

Aos meus pais, por sempre assumirem como projeto de vida a formação académica dos filhos, e me terem possibilitado a conclusão de uma das etapas mais importantes da minha vida.

Aos meus irmãos, por todo o incentivo e positivismo transmitidos ao longo destes 5 últimos anos.

Ao Bernardo, por toda a amizade, aconchego e dedicação.

Às minhas colegas e amigas de curso por todo o companheirismo e boa disposição.

Um Muito Obrigada a Todos.

Lista de Abreviaturas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FDA - *Food and Drug Administration*

PII - Índice de Irritação Primária

QbD - *Quality by Design*

QTPP - *Quality Target Product Profile*

RCM - Resumo das Características do Medicamento

Índice

Resumo	9
Abstract	9
1. Introdução.....	10
2. Sistemas de administração transdérmica de fármacos.....	11
2.1 Componentes	12
2.1.1 Camada protetora.....	12
2.1.2 Adesivo	12
2.1.3 Camada protetora removível	13
2.1.4 Reservatório/matriz	13
2.1.5 Membrana Controladora.....	13
2.2. Diferentes tipos e respetiva organização	14
2.2.1 Sistemas do tipo reservatório	14
2.2.2 Sistemas matriciais	15
2.2.3 Sistemas do tipo fármaco-no-adesivo	15
3. Desenvolvimento farmacêutico	16
3.1 A abordagem <i>Quality by Design (QbD)</i>	16
3.2 Aspetos a considerar no processo de desenvolvimento	18
3.2.1 Fármaco	18
3.2.2 Polímeros	18
3.2.3 Adesivo	19
3.2.4 Promotores de absorção.....	19
3.2.5 Plastificantes.....	20
4. Processo de fabrico	20
4.1 Aspetos críticos	20
5. Controlo de qualidade	21

5.1 Testes de adesão <i>in vitro</i>	21
5.1.1 Teste de separação	22
5.1.2 Teste de separação da camada removível	22
5.1.3 Teste de aderência.....	22
5.1.3.1 Método das esferas.....	23
5.1.3.2 Teste de aderência com sonda.....	23
5.1.4 Teste de resistência ao deslizamento	23
5.2 Ensaio de dissolução <i>in vitro</i>	24
5.2.1 Aspectos a ter em conta no <i>design</i> do ensaio.....	24
5.3 Estudos de permeação <i>in vitro</i>	25
5.3.1 Células de difusão.....	25
5.3.2 Aspectos a ter em conta no <i>design</i> dos estudos	26
5.4 Avaliação da quantidade residual de fármaco.....	26
5.5 Estudos de sensibilização e irritação da pele.....	27
5.6 Aspectos adicionais a considerar no desempenho do sistema transdérmico	28
6. Sistemas transdérmicos no mercado	30
7. Aspectos regulamentares	31
8. A importância da farmacovigilância	32
9. Perspectivas futuras	33
10. Conclusão	34
11. Referências bibliográficas.....	35

Índice de Figuras

Figura 1- Ilustração dos designs típicos dos sistemas de administração transdérmica de fármacos.....	14
Figura 2- Alguns dos aspetos a ter em conta no desenvolvimento do QTTP para um sistema transdérmico.....	17
Figura 3- Exemplos de advertências presentes no folheto informativo dos sistemas de administração transdérmica de fármacos.....	30
Figura 4- Sistemas transdérmicos no mercado	30
Figura 5- Distribuição do mercado de vendas global dos sistemas de administração transdérmica de fármacos por segmento de área.....	31

Índice de Tabelas

Tabela 1- Sistema de pontuação Draize-FHSA.....	28
Tabela 2- Interpretação do valor do PII.....	28
Tabela 3- Exemplos de estudos adicionais de Fase I requeridos pelas autoridades regulamentares para os sistemas de administração transdérmica de fármacos	29

Resumo

Atualmente, existem diferentes tipos de sistemas de administração transdérmica de fármacos. No entanto, todos eles têm como objetivo promover a absorção sistêmica do fármaco através da pele. O seu desenvolvimento farmacêutico exige a ponderação de diversos aspetos e no que respeita ao controlo de qualidade, estas são formas farmacêuticas que obedecem à realização de determinados testes específicos.

Apesar de serem ainda poucos os fármacos veiculados por estes sistemas, existe um enorme esforço por parte da comunidade científica para que, numa perspetiva futura sejam cada vez mais as patologias para as quais os sistemas transdérmicos apresentem resposta.

Palavras-chave: sistemas de administração transdérmica de fármacos, desenvolvimento farmacêutico, controlo de qualidade, *Quality by design*.

Abstract

Nowadays, different types of transdermal drug delivery systems have been designed, aiming at delivering the drug through the skin. Their pharmaceutical development requires deliberation of several issues and in what concerns the quality control, these are dosage forms which have to comply with specific tests.

Despite the reduced number of drugs conveyed through these systems, several researchworks have been carried out, so as to increase the number of diseases for which transdermal drug delivery systems can provide a therapeutic response in a near future.

Keywords: transdermal drug delivery systems, pharmaceutical development, quality control, *Quality by design*.

I. Introdução

A pele é um órgão vital e desde cedo se percebeu que, para além da função de revestimento que exerce a nível do corpo humano, poderia também constituir uma potencial via para a administração de fármacos. Deste modo, e apesar da sua estrutura e composição complexas, começou-se por desenvolver formulações farmacêuticas destinadas essencialmente ao tratamento de afeções cutâneas localizadas, designadas por formas farmacêuticas de aplicação tópica ou dérmica. No entanto, com o avanço da tecnologia, foi possível o desenvolvimento de sistemas terapêuticos de aplicação cutânea, em que os fármacos neles veiculados sofressem uma absorção sistémica, daí que muitas vezes sejam designados por sistemas de absorção transdérmica.

O desenvolvimento destes sistemas terapêuticos transdérmicos, também denominados de “*patches*”, apresenta algumas especificidades e o seu *design* varia de acordo com o tipo de sistema transdérmico que se pretende produzir. No entanto, e no que diz respeito a aspetos regulamentares e de controlo de qualidade, cada um deles, de acordo com as respetivas variações na sua composição, tem de obedecer a requisitos específicos para que seja possível a sua comercialização.

Atualmente, a “maior fatia” da comercialização destas formas farmacêuticas corresponde a fármacos nas áreas dos antianginosos, analgésicos opióides, antidemenciais e anticoncecionais. Apesar disso, tem-se assistido ao desenvolvimento de novas estratégias e formulações com vista à incorporação de outros fármacos neste tipo de sistemas, de modo a dar resposta a um “leque” cada vez mais alargado de patologias.

Tal como acontece com as restantes formas farmacêuticas, a farmacovigilância destes sistemas, é essencial na manutenção da avaliação do seu perfil benefício-risco, permitindo uma monitorização permanente do perfil de segurança do medicamento durante o período pós-comercialização.

2. Sistemas de administração transdérmica de fármacos

Os sistemas de administração transdérmica de fármacos, ou sistemas terapêuticos transdérmicos, são formas farmacêuticas multilamelares que possibilitam a ocorrência de uma liberação controlada através da pele, do(s) fármaco(s) neles contidos. Deste modo, a sua incorporação nestas formas farmacêuticas faz com que estes apresentem uma velocidade de absorção sistêmica constante e prolongada, com consequente permanência dos seus efeitos terapêuticos por longos períodos de tempo (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2014).

Tendo em conta o modo como é feita a liberação do(s) fármaco(s) a partir do sistema, estes podem classificar-se em sistemas transdérmicos ativos e passivos, em que nos primeiros é utilizada uma “energia externa” que auxilia a passagem do fármaco através da pele, ao passo que nos segundos o mecanismo subjacente à sua permeação é a difusão passiva (Tan *et al.*, 1999).

O aparecimento destas formas farmacêuticas surge essencialmente com o objetivo de dar resposta a algumas limitações apresentadas pelas vias convencionais para administração de fármacos. Tal verifica-se, pois, comparativamente com a via oral, o recurso à via transdérmica permite aumentar a biodisponibilidade do fármaco, uma vez que não há ocorrência do metabolismo hepático de primeira passagem e, para além disso, elimina a possibilidade de surgirem efeitos prejudiciais a nível gastrointestinal induzidos pela substância ativa. No que diz respeito à via intravenosa, apesar desta ser considerada uma solução para as questões acima mencionadas, é uma via de administração bastante invasiva e, por isso, o recurso à via transdérmica traduz-se numa melhoria da adesão à terapêutica dos doentes (Alexander *et al.*, 2012; Souto e Lopes, 2011; Tan *et al.*, 1999). Apesar de todas estas vantagens, o recurso à via transdérmica apresenta ainda alguns inconvenientes, entre eles, a possibilidade do fármaco ser alvo de metabolismo pré-sistêmico por enzimas presentes na pele, aparecimento de episódios de irritabilidade ou sensibilização cutâneas e ainda toda a variabilidade interindividual que pode condicionar a ação destes sistemas nos diferentes tipos de pele (Souto e Lopes, 2011).

2.1 Componentes

2.1.1 Camada protetora

A camada protetora corresponde ao componente mais externo da estrutura destes sistemas. Esta assume um papel essencial na proteção e manutenção do fármaco no seu interior, durante o armazenamento e período de aplicação, uma vez que é inerte e impermeável a este. A sua escolha obedece a alguns requisitos, nomeadamente aspetos relacionados com a aparência, flexibilidade, capacidade, ou não, de oclusão e uma inevitável necessidade de compatibilidade com os restantes componentes da formulação. Para além disso, os materiais que fazem parte da sua composição também variam de acordo com o tamanho do sistema transdérmico que se pretende produzir. Assim, materiais como polietileno, poliéster, poliuretano ou alumínio são mais adequados para sistemas transdérmicos de pequenas dimensões, ao passo que o polipropileno e o tereftalato de polietileno são indicados para sistemas com uma maior área de superfície (Alexander *et al.*, 2012; Souto e Lopes, 2011).

2.1.2 Adesivo

O adesivo é o componente responsável pelo estabelecimento da ligação entre o sistema transdérmico e a pele, daí que a sua fraca adesão se traduza numa situação de ineficácia terapêutica. Para além desta questão, a segurança é um aspeto igualmente relevante no caso deste não cumprir as suas funções, já que há a possibilidade de haver “transferência” do sistema transdérmico do seu portador para outra pessoa, como resultado de um contacto mais ou menos íntimo com a mesma (Alexander *et al.*, 2012; Souto e Lopes, 2011).

Relativamente às características ideais, estes devem permitir que ocorra uma fácil separação da camada protetora removível no momento imediatamente anterior à sua aplicação, assim como apresentar uma suficiente suavidade que permita assegurar uma boa adesão inicial do sistema à pele. Para além disso, devem possuir uma força de coesão suficiente, para que no momento da sua remoção não deixem resíduo na pele nem afetem a estrutura da mesma. Assim, o ideal é que haja um equilíbrio entre as suas propriedades coesivas e adesivas de modo a que, no decorrer do seu período de utilização, não ocorra o seu descolamento da pele (“lift”). Para além de todos estes atributos, a questão de não

serem irritantes para a pele não pode ser igualmente descurada (Aulton e Taylor, 2013; Buskirk, Van *et al.*, 2012; Swarbrick e Boylan, 1997).

2.1.3 Camada protetora removível

Esta camada apresenta enorme importância na proteção do sistema transdérmico enquanto este se encontra na embalagem, já que o seu destacamento deverá ocorrer imediatamente antes da colocação do sistema terapêutico transdérmico na pele. Este filme protetor, deve garantir que aquando da sua separação, o adesivo não é danificado nem removido simultaneamente, ainda que, deva assegurar uma adesão suficiente a este último, de forma a que não se verifique a sua remoção acidental. Geralmente, esta camada consiste numa película de alumínio, acetato de vinilo ou papel revestido, sendo o tipo de material escolhido em função da natureza do adesivo. Desta forma, para adesivos de silicone são utilizadas películas revestidas por policarbonato, enquanto para adesivos acrílicos são indicadas películas revestidas com silicone (Souto e Lopes, 2011; Swarbrick e Boylan, 1997).

2.1.4 Reservatório/matriz

A designação do tipo de sistema transdérmico está intimamente relacionada com a presença de um destes componentes na sua composição. Nos sistemas do tipo reservatório, o fármaco pode encontrar-se em solução, suspensão ou numa forma semi-sólida, como por exemplo, sob a forma de hidrogel. No caso dos sistemas matriciais, o fármaco encontra-se dissolvido ou disperso numa matriz polimérica sólida que, na maior parte das vezes corresponde a uma mistura polimérica de polivinilpirrolidona (PVP) ou acetato de polivinilo com glicerina, à qual se adiciona o fármaco a incorporar (Güngör e Erdal, 2011; Souto e Lopes, 2011).

2.1.5 Membrana Controladora

As membranas semipermeáveis controladoras da libertação do fármaco são empregues essencialmente nos sistemas transdérmicos do tipo reservatório e localizam-se entre o compartimento do reservatório e a membrana adesiva. A sua função passa essencialmente por conter o fármaco no interior do reservatório, uma vez que, na prática é a camada córnea que limita a quantidade de fármaco que permeia a pele. Geralmente, são

membranas não porosas, formadas a partir de copolímeros de acetato de etileno com acetato de vinilo, podendo incluir, ou não, um plastificante. Também podem ser utilizadas membranas porosas de acetato de celulose em que, a velocidade de libertação do fármaco a partir do sistema, resulta da sua difusão através do filme poroso caracterizado por um determinado número, tamanho e distribuição dos poros (Aulton e Taylor, 2013; Buskirk, Van *et al.*, 2012; Souto e Lopes, 2011).

2.2. Diferentes tipos e respetiva organização

Os sistemas de administração transdérmica de fármacos podem ser divididos em três grandes grupos, tendo por base a forma como é feita a incorporação do fármaco e o seu mecanismo de libertação. Os diferentes *designs* apresentados por estes sistemas terapêuticos resultam de algumas modificações introduzidas a nível da sua formulação, ainda que haja a presença de componentes comuns entre si (Güngör e Erdal, 2011; Souto e Lopes, 2011).

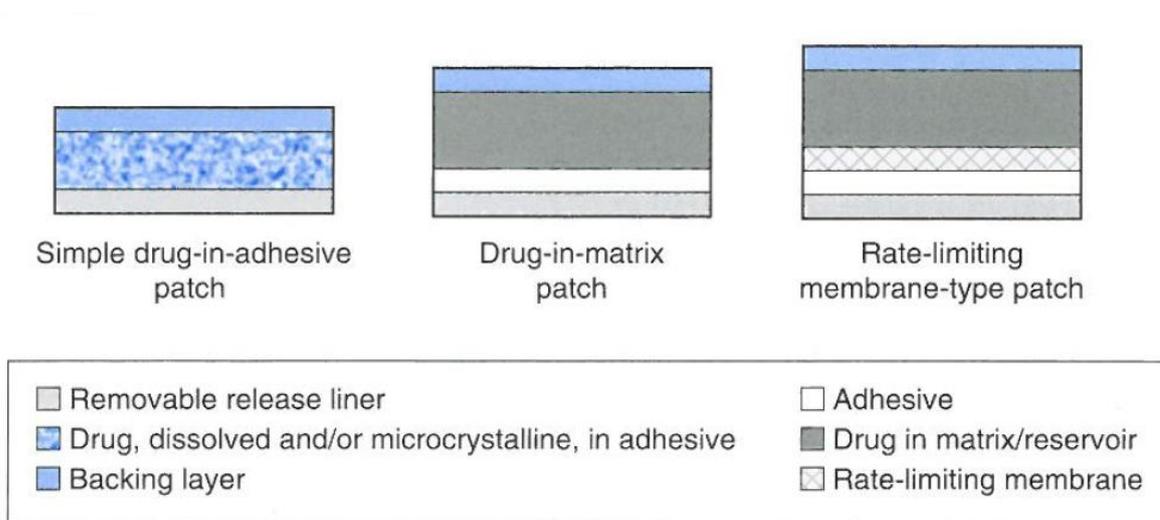


Figura 1- Ilustração dos *designs* típicos dos sistemas de administração transdérmica de fármacos (Aulton e Taylor, 2013).

2.2.1 Sistemas do tipo reservatório

Este tipo de sistema caracteriza-se pela inclusão de um compartimento específico, denominado de reservatório, que contém a quantidade de fármaco necessária para produzir efeito terapêutico. Neste compartimento, o fármaco pode apresentar-se na forma de solução, suspensão ou gel. Este “depósito” encontra-se balizado a nível superior pela camada

protetora e a nível inferior por uma membrana controladora (Fig.1), ou seja, a libertação do fármaco a partir deste compartimento é controlada por uma membrana semipermeável, que pode ser, ou não, porosa.

Ainda assim, são sistemas complexos em termos de fabrico e que possuem elevado potencial para a ocorrência de “dose-dumping”, em caso de rutura da membrana (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2014; Souto e Lopes, 2011).

2.2.2 Sistemas matriciais

Neste tipo de sistema transdérmico, o fármaco encontra-se dissolvido ou disperso numa matriz polimérica, que é revestida pela camada adesiva, ou seja, não há o isolamento do fármaco num compartimento específico (Fig.1). Isto significa que nestes sistemas terapêuticos transdérmicos também não há a presença de membranas controladoras, pois o controlo sob a libertação do fármaco é assegurado pela camada matricial. Geralmente, este tipo de sistemas transdérmicos tende a apresentar uma espessura mais reduzida e uma maior flexibilidade que os sistemas de reservatório. No entanto, apresentam algumas limitações quanto à quantidade de fármaco que é possível incorporar, o que leva a que a duração do tempo de aplicação dos mesmos seja mais reduzida (Aulton e Taylor, 2013; Güngör e Erdal, 2011; Souto e Lopes, 2011).

2.2.3 Sistemas do tipo fármaco-no-adesivo

Este tipo de *design* constitui o tipo de sistema transdérmico mais simples e o mais comumente comercializado. Neste caso, o fármaco é diretamente disperso na camada adesiva que fixa o sistema transdérmico à pele, daí que a compatibilidade da matriz polimérica que a constitui, com o fármaco, seja um aspeto muito importante. Este tipo de sistema pode apresentar-se sob a forma de mono-camada (Fig.1) ou multi-camada (Güngör e Erdal, 2011; Souto e Lopes, 2011; Tan *et al.*, 1999). No caso desta última apresentação, há a incorporação de uma membrana controladora entre as camadas adesivas com o fármaco, mantendo-se, no entanto, a presença de uma única camada protetora (Tan *et al.*, 1999).

3. Desenvolvimento farmacêutico

3.1 A abordagem *Quality by Design* (QbD)

Cada vez mais a indústria farmacêutica constata que o desenvolvimento farmacêutico se assume como etapa chave para a obtenção de um produto final de qualidade. E é desta consciência que surge a “mais recente” abordagem de desenvolvimento farmacêutico denominada de qualidade por conceção (*Quality by Design*, QbD). Este conceito assenta essencialmente na existência de um planeamento do desenvolvimento farmacêutico elaborado com base em estudos detalhados sobre quais as variáveis de formulação e de fabrico com potenciais implicações na qualidade do produto final. Exemplo disso é a composição da camada protetora e da camada protetora removível, uma vez que estas apresentam implicações a nível da estabilidade do produto.

Esta perceção antecipada das variáveis críticas é crucial para que se procure otimizar cada uma delas, de forma a minimizar o seu impacto na obtenção da qualidade do produto final.

Assim, e para que a execução desta nova abordagem seja bem-sucedida, é necessário a elaboração de um plano de gestão de risco de qualidade que contemple todo o ciclo de vida do medicamento, efetuado com base em conteúdos científicos sustentados e direcionados para a segurança e eficácia da terapêutica nos doentes. É, por isso, notório que a existência deste plano constitui um excelente complemento para a obtenção de um desenvolvimento farmacêutico robusto, baseado na qualidade e cujo objetivo reside na obtenção de um produto final de qualidade (Buskirk, Van *et al.*, 2012; European Medicines Agency, 2016).

Para além deste plano, o desenvolvimento farmacêutico destas formulações beneficia igualmente da elaboração de um perfil de qualidade do produto alvo (*Quality Target Product Profile*, QTPP). A sua elaboração é efetuada com base numa análise prospetiva daquilo que, idealmente, são as características de qualidade a observar nestas formas farmacêuticas, não esquecendo que para a sua obtenção não poderá ser posta em causa qualquer questão de segurança e eficácia. No caso específico dos sistemas transdérmicos, o QTPP tem em conta o propósito da sua utilização clínica, nomeadamente a dose de fármaco a incorporar e respetivo período de utilização, aspetos que interfiram na qualidade, de que é exemplo a presença de impurezas, a estabilidade e a uniformidade dos mesmos, assim como questões que estejam implicadas na libertação do fármaco a partir destes sistemas.

Seguidamente a esta avaliação, procede-se à identificação dos atributos críticos de qualidade, que no caso dos sistemas transdérmicos, para além de incluírem aspetos comuns a outras formas farmacêuticas, como é o caso das características microbiológicas, incluem aspetos adicionais como a adesão, coesão, compatibilidade entre todos os constituintes do sistema transdérmico, *cold-flow*, tamanho e forma dos mesmos. Assim, todos os aspetos que interfiram nestas questões apresentam potencial impacto em termos de eficácia e segurança para o doente e, por isso, têm de ser rigorosamente avaliados por forma a não comprometerem a qualidade do produto final (Buskirk, Van *et al.*, 2012).

Esta conceção de desenvolvimento farmacêutico fomenta assim, a necessidade da realização de testes de qualidade nas fases mais críticas do processo de desenvolvimento, de modo a que o controlo de qualidade efetuado no produto final sirva apenas de confirmação de uma qualidade, que durante os passos antecedentes foi sendo assegurada e alvo de consecutivas avaliações. Para além disso, todos estes progressos realizados pela indústria farmacêutica contribuem de forma decisiva para a implementação de um desenvolvimento farmacêutico sustentado, em que a identificação preditiva dos atributos críticos de qualidade que podem por em causa a qualidade do produto final assumem um papel de destaque (Buskirk, Van *et al.*, 2012; Strasinger *et al.*, 2016).



Figura 2 - Alguns dos aspetos a ter em conta no desenvolvimento do QTTP para um sistema transdérmico.

3.2 Aspectos a considerar no processo de desenvolvimento

3.2.1 Fármaco

As características do fármaco a incorporar nestes sistemas está em muito relacionada com a sua capacidade de permeação através da pele. De entre as características físico-químicas mais importantes, destacam-se o seu peso molecular e a sua lipofilia. Isto porque, quanto maior for o volume da molécula, que se encontra correlacionado com o peso molecular, menor é o coeficiente de difusão do fármaco, o que faz com que, o peso molecular do fármaco a incorporar deva ser inferior a 500 Da. No que diz respeito ao intervalo de valores adequado para o seu coeficiente de partilha, este deverá situar-se entre 1 e 3, para que a sua penetração e permeação através da pele decorra de uma forma mais facilitada. Além disso, deve apresentar eficácia terapêutica para doses inferiores a 20 mg, isto é, deve ser um fármaco potente, e os seus valores de ponto de fusão e solubilidade aquosa deverão ser inferiores a 200°C e superiores a 1 mg/ml, respetivamente. Para além disso, e não menos importante, este não poderá estar associado a questões de sensibilidade ou irritabilidade na pele. Relativamente à farmacocinética dos mesmos, aqueles que apresentam um tempo de semivida reduzido e baixa biodisponibilidade oral, são aqueles que mais beneficiam da sua incorporação neste tipo de formas farmacêuticas (Güngör e Erdal, 2011; Souto e Lopes, 2011).

3.2.2 Polímeros

Os polímeros constituem o “esqueleto” dos sistemas de administração transdérmica de fármacos, uma vez que são incorporados no fabrico das diferentes camadas que dão lugar à sua estrutura em múltiplas camadas. Deste modo, a sua seleção é considerada um fator crítico e intimamente relacionado com o sucesso do fabrico e eficácia do produto final. Assim, aquando da sua escolha deve ter-se em consideração a sua estabilidade e se é, ou não, reativo com o fármaco e restantes componentes (Alexander *et al.*, 2012; Kandavilli, Nair e Panchagnula, 2002).

3.2.3 Adesivo

A escolha do adesivo é igualmente um fator crítico, sendo neste tipo de formulações preferível a utilização de adesivos sensíveis à pressão. Os mais utilizados são os poliacrilatos, silicones e poliisobutilenos, uma vez que conferem a estes sistemas uma adequada adesão ao substrato, neste caso a pele, após aplicação de uma ligeira pressão e não deixam resíduo após a sua remoção. Para além disso, não requerem a presença de água, solventes ou calor para que haja adesão, apresentam boa estabilidade, são fáceis de obter e não apresentam irritabilidade para a pele. A temperatura de transição vítrea dos materiais adesivos é das propriedades mais importantes a ter em conta dado que, estes só se tornam viscoelásticos acima desta temperatura. Isto quer dizer que a escolha destes materiais deve recair sobre aqueles que possuem uma temperatura de transição vítrea inferior à temperatura da pele, que é aproximadamente de 32°. Além disso, a capacidade de oclusão, ou não, também deve ser tida em consideração já que, se por um lado a hidratação facilita a permeação das substâncias através da pele, por outro lado, quando em excesso pode levar ao desenvolvimento microbiano e maceração cutânea (Güngör e Erdal, 2011; Souto e Lopes, 2011; Swarbrick e Boylan, 1997; Tan *et al.*, 1999).

3.2.4. Promotores de absorção

A incorporação destes componentes na formulação dos sistemas terapêuticos transdérmicos constitui um dos métodos passivos para aumentar a permeação do fármaco através da pele, permitindo, entre outros aspetos, reduzir a dimensão do “*patch*” para um tamanho razoável, que corresponde a uma área de superfície $\leq 40 \text{ cm}^2$, assim como possibilitar uma maior abrangência de fármacos veiculados por esta via (Tan *et al.*, 1999).

Existem propriedades que devem ser observadas na escolha do promotor de absorção, como o facto de este ser um composto farmacologicamente inerte, não tóxico, não irritante, não alergénico, física e quimicamente compatível com a formulação e de fácil incorporação na mesma. Além disso, deverá ter um rápido início de ação, mas em que esta duração de ação seja ajustada e previsível de acordo com o fármaco presente. Outro aspeto a considerar é a reversibilidade do seu efeito, ou seja, permitir a recuperação rápida e total da função barreira exercida pela camada córnea da pele (Alexander *et al.*, 2012).

3.2.5. Plastificantes

Os plastificantes são geralmente sólidos ou líquidos orgânicos não voláteis, com baixo ponto de fusão. A sua utilidade neste tipo de formas farmacêuticas relaciona-se com o facto de, quando adicionados aos polímeros, promoverem um incremento da sua flexibilidade e resistência. No caso dos plastificantes com baixo peso molecular, a sua ação resulta da interação com as ligações de hidrogénio estabelecidas entre as cadeias dos polímeros, fazendo com que, as ligações das mesmas enfraqueçam. Desta forma, há uma consequente diminuição da resistência à tração, bem como da temperatura de transição vítrea, o que faz aumentar a flexibilidade das diferentes camadas que constituem o sistema terapêutico transdérmico (Güngör e Erdal, 2011).

4. Processo de fabrico

O processo de produção dos sistemas transdérmicos, de uma maneira geral, é transversal aos diferentes tipos de sistemas. Isto porque, dependendo do tipo de sistema que se pretende produzir, o primeiro passo deste procedimento corresponde à adição do fármaco a uma matriz polimérica adesiva, a uma matriz polimérica revestida por uma camada adesiva ou ainda à mistura polimérica que constitui o reservatório. De qualquer modo, em todas estas situações, são posteriormente adicionados os restantes excipientes e agentes promotores de absorção, se necessário, e esta mistura obtida é laminada e submetida a uma operação de secagem. Posteriormente, procede-se à adição dos restantes componentes, de que são exemplo a camada protetora e a camada protetora removível, também elas laminadas, com o objetivo de obter uma estrutura “multi-camada”. Esta estrutura é depois sujeita a uma operação de corte, a fim de obter o tamanho estipulado para cada sistema transdérmico. Terminadas todas estas operações, segue-se o processo de embalagem (Swarbrick e Boylan, 1997).

4.1 Aspetos críticos

O processo de fabrico destes sistemas envolve passos críticos para os quais é necessária especial atenção. As operações correspondentes à moldagem dos diferentes constituintes para obtenção dos correspondentes filmes, assim como a posterior agregação destas diferentes camadas, dizem respeito aos processos mais críticos da produção destes

sistemas. Assim, aquando da realização destes processos deve haver um controlo minucioso da pressão e tensão, de modo a que se obtenha uma estrutura laminada que garanta reprodutibilidade quanto à uniformidade de distribuição do fármaco, bem como da espessura da camada adesiva (Swarbrick e Boylan, 1997).

5. Controlo de qualidade

Ao longo do tempo tem-se verificado uma melhoria contínua nesta área de forma a instituir um sistema de controlo de qualidade dos sistemas de administração transdérmica de fármacos cada vez mais efetivo. No caso destas formas farmacêuticas, para além de ensaios de controlo de qualidade comuns a outras formulações, existem outros mais específicos e direcionados para estes sistemas. Para todos eles, a sua caracterização e definição dos limites ou intervalos de valores aceitáveis é crucial, de modo a que a sua contribuição para a qualidade do produto final seja maximizada (Buskirk, Van *et al.*, 2012).

5.1. Testes de adesão *in vitro*

A realização destes testes é de extrema importância, na medida em que o adesivo é o componente responsável pela adesão do sistema terapêutico à pele e, por isso, constitui um atributo crítico de qualidade, eficácia e segurança destas formas farmacêuticas. Por esse motivo, torna-se necessário efetuar uma otimização das suas características adesivas, ainda que esta seja uma tarefa desafiante. Tal justifica-se, pois é necessário um equilíbrio entre a adesão requerida para a sua permanência na superfície da pele durante todo o período de utilização e a não existência de uma adesão em demasia que conduza a uma situação de irritação ou alteração da pele, durante ou aquando da sua remoção.

A monitorização *in vitro* do desempenho do adesivo baseia-se na realização de quatro testes, sendo o próprio fabricante que opta pela realização daqueles que são mais adequados ao seu produto e apresenta os respetivos critérios de aceitação, com base nos estudos efetuados durante o desenvolvimento farmacêutico. Além disso, as agências regulamentares recomendam a realização de testes de adesão *in vivo*, já que estes proporcionam resultados mais próximos daquilo que vai ser o seu contexto real de utilização (Pastore *et al.*, 2015; Strasinger *et al.*, 2016).

5.1.1 Teste de separação

Este teste avalia a força necessária para remover o sistema transdérmico da superfície de um substrato de aço inoxidável polido, que funciona como substrato padrão na realização destes testes em substituição da pele humana. A medição desta força é conseguida pela utilização de um aparelho que regista o seu valor e permite ao mesmo tempo ajustar as condições do ensaio, como o ângulo de remoção (90° ou 180°) e a velocidade de remoção (300 mm/min). Durante a realização deste teste é ainda feita a monitorização da temperatura e do tempo. Este teste é realizado, no mínimo, em cinco amostras independentes e a média dos valores da força de remoção deverá estar compreendida no intervalo aceitável deste parâmetro, determinado aquando do desenvolvimento do produto e/ou com base nos dados estatísticos deste parâmetro, obtidos a partir da análise de vários lotes durante o prazo de validade (Buskirk, Van *et al.*, 2012; Committee for Medicinal Products for Human Use, 2014; Pastore *et al.*, 2015; The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

5.1.2 Teste de separação da camada removível

A realização deste teste destina-se a medir a força necessária para destacar a camada protetora removível do adesivo, em que a temperatura e o tempo são aspetos igualmente monitorizados durante a sua realização. Neste teste, a camada protetora removível é destacada da membrana adesiva por um aparelho que permite, simultaneamente, adequar o ângulo (90° ou 180°) e a velocidade de remoção e registar os valores da força necessária para a sua separação. À semelhança do que acontece no ensaio anterior, este teste é repetido, no mínimo, em cinco amostras independentes, em que a média dos valores da força de remoção deve estar compreendida no intervalo aceitável deste parâmetro, determinado aquando do desenvolvimento do produto e/ou poderá também ter em conta os dados estatísticos deste parâmetro, obtidos a partir da análise de vários lotes durante o prazo de validade (Buskirk, Van *et al.*, 2012; Pastore *et al.*, 2015; The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

5.1.3 Teste de aderência

A realização deste teste pretende medir a capacidade do adesivo em estabelecer ligação com uma superfície depois de um breve contacto com a mesma.

Vários métodos de ensaio têm sido desenvolvidos para a realização deste teste, sendo o fabricante do produto que, mediante justificção sustentada, seleciona quais são os mais adequados para o seu produto (Buskirk *et al.*, 2012; The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

5.1.3.1 Método das esferas

Este teste tem por objetivo medir a distância percorrida por uma esfera, sobre a superfície da camada adesiva. Para isso, a esfera é colocada no cimo de uma estrutura em forma de rampa, de onde vai escorregar em direção ao filme adesivo.

Para que os resultados obtidos não conduzam a falsas conclusões, existem diversos parâmetros que devem ser alvo de controlo. No que diz respeito à esfera utilizada, é importante atender aos materiais que fazem parte da sua constituição, tal como o seu tamanho, peso e características superficiais. Para além destas questões, o ângulo de inclinação da rampa de lançamento, assim como o seu comprimento são igualmente critérios a ter em conta. A somar a estas, a orientação da camada adesiva e a temperatura a que decorre o teste, são aspetos igualmente importantes (Buskirk, Van *et al.*, 2012; The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

5.1.3.2 Teste de aderência com sonda

Este teste tem por base a medição da força requerida para quebrar a ligação entre a extremidade de uma sonda em aço inoxidável, com uma geometria definida, e a superfície do adesivo. A ligação entre a extremidade da sonda e a superfície adesiva é conseguida através da aplicação de uma ligeira pressão por parte da sonda sobre a superfície adesiva, o que faz com que ambas adiram. Em termos de ensaio, existem várias questões que têm de ser monitorizadas, nomeadamente o tempo de contacto e a temperatura. No que diz respeito à pressão exercida pela sonda teste, esta também deverá ser alvo de otimização (Ruby, Pathak e Aggarwal, 2014; The United States Pharmacopeial Convention, 2013).

5.1.4 Teste de resistência ao deslizamento

A realização deste teste tem como finalidade avaliar a força coesiva interna do filme adesivo. Neste teste é avaliada a força requerida para arrastar uma dada área padrão do

sistema transdérmico, numa direção paralela àquela em que se encontra aplicado na superfície padrão aderente. Deste modo, é avaliada a resistência que a membrana adesiva oferece relativamente ao deslizamento (Buskirk, Van *et al.*, 2012; Committee for Medicinal Products for Human Use, 2014; Ruby, Pathak e Aggarwal, 2014).

5.2 Ensaio de dissolução *in vitro*

Os testes de dissolução *in vitro* aplicados a estas formulações destinam-se a determinar a velocidade de dissolução das substâncias ativas contidas nos sistemas transdérmicos.

A Farmacopeia Portuguesa recomenda a realização destes ensaios, em sistemas transdérmicos, com recurso a três aparelhos, sendo eles o método do aparelho com disco, o método da célula e o método do cilindro rotativo (Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, 2005). No caso específico destas formas farmacêuticas, os resultados obtidos a partir dos ensaios de dissolução apresentam uma contribuição notória na otimização do processo de desenvolvimento e de controlo de qualidade. Contudo, o seu significado clínico é muito reduzido, uma vez que estes não mimetizam a superfície da pele (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2014; Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, 2005; Strasinger *et al.*, 2016; Swarbrick e Boylan, 2002).

5.2.1 Aspectos a ter em conta no *design* do ensaio

Um dos aspetos primordiais no delineamento destes testes é garantir que estes apresentam poder discriminatório. Para isso, é necessário que durante o seu desenvolvimento sejam equacionadas questões relacionadas com a seleção do aparelho a utilizar, a composição do meio de dissolução, a velocidade de rotação, pH, entre outras.

Para além disso, é sempre importante ter em conta todo o "historial" pré-ensaio de dissolução do sistema terapêutico transdérmico. Exemplo disso é a existência de tempos mortos, "holding times", entre as diferentes etapas de produção do sistema transdérmico ou a incorporação de componentes que possam ter influência na libertação do fármaco. A conjugação de todos estes dados ajuda a suportar de uma forma mais robusta os resultados obtidos a partir destes testes (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2014; Strasinger *et al.*, 2016).

5.3 Estudos de permeação *in vitro*

A realização dos testes de absorção cutânea tem por objetivo avaliar a velocidade de permeação do fármaco através da pele a partir do sistema transdérmico. Os resultados obtidos são particularmente importantes na fase de desenvolvimento do produto, uma vez que vão contribuir para a otimização da formulação.

Para a sua execução recorre-se, sempre que possível, à utilização de um extrato de pele humana e não de outros mamíferos, ainda que, em alguns testes se utilize a pele de orelha de porco, uma vez que é a que melhor mimetiza a pele humana. Esta restrição encontra-se relacionada com a presença de características funcionais e estruturais da pele humana que não se verificam noutras espécies. Por esta razão, as conclusões decorrentes da utilização de extratos de pele de outras espécies que não a humana, apresentam muitas limitações no que respeita à avaliação do desempenho do sistema terapêutico transdérmico na pele humana (Ruby, Pathak e Aggarwal, 2014; Souto e Lopes, 2011; Strasinger *et al.*, 2016).

5.3.1 Células de difusão

Os ensaios de permeação *in vitro* decorrem, normalmente, em células de difusão verticais, também designadas por células de Franz. Estas são formadas por um compartimento recetor e um compartimento dador, separados por uma membrana que sempre que possível, corresponde a um extrato de pele humana. O compartimento recetor contém o meio sob agitação para onde o fármaco vai difundir e onde tem lugar o seu doseamento. Isto faz com que seja essencial selecionar a composição da solução recetora, de forma a que esta proporcione uma adequada solubilidade (*sink conditions*) e estabilidade da substância em análise. Já o compartimento dador compreende o veículo com o fármaco, podendo encontrar-se, ou não, em contacto com o meio exterior e, ou não, sob agitação.

Para além destas questões, o controlo da temperatura é outro aspeto essencial, uma vez que esta tem influência na difusão do fármaco. Deste modo, estes estudos decorrem, geralmente, a uma temperatura de 37°C, que é conseguida pela sua imersão num banho de água a esta temperatura, dado que o objetivo é manter a temperatura da superfície da pele a 32°C (Ruby, Pathak e Aggarwal, 2014; Souto e Lopes, 2011; Strasinger *et al.*, 2016; Swarbrick e Boylan, 1997).

5.3.2 Aspectos a ter em conta no *design* dos estudos

Para que os resultados obtidos apresentem credibilidade é necessário que, para além da monitorização dos parâmetros inerentes ao ensaio, seja feito um *design* do estudo que tenha em conta aspetos críticos que possam induzir alterações nos resultados obtidos. Assim, a questão da integridade da amostra de pele utilizada deve ser verificada, de modo a garantir que esta não apresenta uma permeação anormal. Outro aspeto a ter em consideração passa pela ponderação de colocar o sistema transdérmico na amostra de pele quando esta já se encontra, ou não, disposta na célula de difusão. No primeiro caso, a ligeira pressão necessária para que este adira à pele, pode dar origem à sua deformação, levando a potenciais implicações na integridade da sua barreira e/ou na uniformidade de adesão do sistema transdérmico. É por isso que nestes casos, geralmente, se faz uso de uma “malha de suporte” para a disposição da amostra de pele na célula de difusão. Nos casos em que a sua incorporação ocorre, é sempre necessário avaliar se esta é inerte e se possui alguma interferência em termos de permeação do fármaco através da pele.

Além destas, existem questões mais específicas que se relacionam com a origem das amostras de pele utilizadas, nomeadamente a região corporal de onde foram retiradas, assim como o tipo e o método de preparação das mesmas. Ainda no que diz respeito às amostras de pele utilizadas, as condições de armazenamento a que foram sujeitas constitui igualmente um parâmetro importante a incluir na validação do estudo.

Por fim, a quantidade de fármaco utilizada e a duração do estudo são também parâmetros a considerar. No primeiro caso, esta deverá ser o mais próximo possível da quantidade de fármaco a incluir no produto final. No que diz respeito à sua duração, esta é ajustável conforme a formulação, devendo sempre salvaguardar-se que decorre por um período de tempo suficientemente apropriado para que se efetue uma caracterização razoável do perfil de absorção do fármaco (Ruby, Pathak e Aggarwal, 2014; Strasinger *et al.*, 2016).

5.4 Avaliação da quantidade residual de fármaco

A quantidade residual de fármaco presente no sistema terapêutico transdérmico, diz respeito ao fármaco remanescente nestas formas farmacêuticas depois de terminado o seu período de utilização.

Esta é uma questão particularmente importante nos casos em que o doente, depois de terminado o período de tratamento, não faz a remoção do sistema transdérmico. Para além desta situação, a preocupação das autoridades regulamentares reside também na questão da segurança ambiental, daí que este aspeto seja alvo de uma atenção especial.

Ainda assim, a importância da análise deste parâmetro não está relacionada apenas com questões de segurança, mas também de eficácia. Isto porque, a partir da sua avaliação é possível chegar à conclusão sobre a quantidade de fármaco cedido durante o seu período de utilização, uma vez que temos informação da quantidade de fármaco incorporado inicialmente, assim como aquela que permaneceu no sistema transdérmico, bastando para isso fazer a respetiva subtração.

É importante ter a noção que, convencionalmente, aquando do fabrico destes sistemas é incorporado um excesso de fármaco relativamente àquele que é necessário durante o seu período de utilização. Ou seja, a supersaturação do sistema constitui um dos métodos passivos para aumentar a absorção transdérmica dos fármacos e, no caso dos fabricantes que utilizam este método de fabrico para os seus sistemas, existe uma preocupação crescente em minimizar os efeitos da sua aplicação. Em 2011, a Food and Drug Administration (FDA) publicou uma *guideline* relativa a esta matéria, mas até agora ainda não foram estabelecidos métodos padrão ou protocolos de conceção destes estudos (FDA, 2011; Strasinger *et al.*, 2016).

5.5 Estudos de sensibilização e irritação da pele

A ocorrência destas situações na pele pode ser causada tanto pelo fármaco como pelos excipientes que fazem parte da constituição do sistema transdérmico. Geralmente, a realização destes estudos ocorre durante a fase de desenvolvimento da formulação, no entanto, também podem ter lugar, no caso de ser introduzida uma alteração significativa em termos de matérias-primas numa fase pós-comercialização.

A realização destes estudos decorre sob condições de máximo *stress*, de forma a englobar os piores cenários possíveis. Numa primeira fase têm lugar em modelos animais, mas numa fase posterior acontecem em seres humanos (Strasinger *et al.*, 2016).

No que respeita aos ensaios de sensibilização, a avaliação do aumento da espessura (inchaço) da orelha do rato, é um dos testes utilizados para avaliar a resposta alérgica do animal em relação à substância em estudo. Para isso, efetua-se a sua medição com o auxílio de um micrómetro, antes e depois da aplicação da substância em análise. No caso de, após a

sua aplicação, a espessura da “orelha teste” aumentar duas a três mais que a “orelha controle”, o teste é considerado positivo e, conseqüentemente, a substância em causa é considerada sensibilizante.

Quanto aos estudos de irritação, a maior parte das agências regulamentares recomenda o modelo “Draize Rabbit Model” como *standard*. Este utiliza como local de aplicação da substância em estudo o dorso do coelho, e é com base numa avaliação visual da presença, ou não, de edema e eritema, que se avalia o nível de irritação da substância em causa. Para isso, recorre-se a um sistema de pontuação, em que no final se calcula a média das duas pontuações totais atribuídas, e cujo valor corresponde ao Índice de Irritação Primária (PII) (Tab.1). Finalmente, a partir do PII, é retirada uma conclusão quanto ao grau de irritação da substância em causa (tab.2), (Benson e Watkinson, 2012).

A utilização destes modelos animais constitui uma preciosa ajuda na previsão de reações de hipersensibilidade tardia em humanos, ainda que sejam testes dispendiosos em termos de tempo e dinheiro, ao mesmo tempo que a extrapolação de resultados deve ser feita de forma criteriosa, atendendo às diferenças existentes entre espécies.

Erythema and eschar formation	Score
No erythema	0
Very slight erythema (barely perceptible)	1
Well-defined erythema	2
Moderate to severe erythema	3
Severe erythema (beet redness) to slight eschar formation (injuries in depth)	4
Edema formation	Score
No edema	0
Very slight edema (barely perceptible)	1
Slight edema (edges of the area well defined by definite raising)	2
Moderate edema (raised >1 mm)	3
Severe edema (raised >1 mm and extending beyond the area of exposure)	4

Tabela 1- Sistema de pontuação Draize-FHSA (Benson e Watkinson, 2012).

PII	Interpretation regarding the test material
<2	Nonirritating
2-5	Mildly irritating
>5	Severely irritating

Tabela 2 - Interpretação do valor do PII (Benson e Watkinson, 2012).

5.6 Aspectos adicionais a considerar no desempenho do sistema transdérmico

Outro aspeto a avaliar durante a fase de desenvolvimento destes sistemas é a influência de temperaturas elevadas no perfil de libertação do fármaco. Num contexto real, a

exposição a estas temperaturas, pode advir da frequência de saunas ou simplesmente da água quente utilizada durante o banho.

Isto faz com que, em função da temperatura a que estas formulações são sujeitas possa, ou não, haver variações na velocidade de libertação do fármaco, conduzindo à ocorrência de implicações tanto a nível de eficácia como de segurança. Isto porque, no caso desta aumentar significativamente, existe claramente uma questão de segurança, contudo, e uma vez que o sistema fica praticamente desprovido de fármaco, a sua velocidade de libertação vai ser muito inferior à esperada e, por isso, estamos igualmente perante uma situação de ineficácia terapêutica.

Ainda assim, este é um estudo que deverá ser feito caso a caso, já que o impacto deste fator no sistema transdérmico depende de questões relacionadas com o seu *design*, formulação e processo de fabrico, e por isso, é normal que sistemas transdérmicos que incorporem o mesmo fármaco apresentem comportamentos distintos quando expostos a fontes de calor.

Para além da avaliação da influência que a temperatura externa exerce sobre estas formulações é também importante avaliar o impacto que a própria elevação da temperatura corporal ocorrida, por exemplo, em situações de estados febris ou prática de exercício físico, apresentam em termos de aderência e velocidade de libertação do fármaco a partir destes sistemas (Benson e Watkinson, 2012; Strasinger *et al.*, 2016).

Occlusive transdermal systems
(patches)

Effect of bathing/showering on
patch adhesion and drug delivery

Effect of physical exertion
(exercise) on patch adhesion and
drug delivery

Effect of elevated external
temperature on patch adhesion
and drug delivery

Tabela I - Exemplos de estudos adicionais de Fase I requeridos pelas autoridades regulamentares para os sistemas de administração transdérmica de fármacos (Benson e Watkinson, 2012).

As conclusões obtidas a partir de ambos os estudos apresentam um enorme impacto em termos da informação a prestar ao doente. Isto porque, todas as ilações retiradas a partir da sua realização deverão ser transformadas em advertências a incluir na rotulagem e folheto informativo dos mesmos, de que são exemplo aquelas que informam o doente do

risco que incorre em expor o seu sistema terapêutico transdérmico a fontes de calor (Strasinger *et al.*, 2016).

Pode usar o seu adesivo transdérmico de Exelon enquanto toma banho, nada ou está ao Sol?

- O banho, a natação ou o duche não devem afetar o adesivo transdérmico. Confirme que o adesivo transdérmico não se solta durante estas atividades;
- Não exponha o adesivo transdérmico a fontes de calor externas (p.ex. excesso de luz solar, saunas, solário) por longos períodos de tempo.

Figura 3 - Exemplos de advertências presentes no folheto informativo dos sistemas de administração transdérmica de fármacos (European Medicines Agency, 2016).

6. Sistemas transdérmicos no mercado

Desde o desenvolvimento do primeiro sistema de administração transdérmica de fármacos, Transderm-Scop (1979), que a comercialização destas formulações contendo outras classes terapêuticas de fármacos tem vindo a sofrer um incremento notável (Tan *et al.*, 1999).

Figure 3. Evolution of commercial topical and transdermal patches – transdermal reservoir: originator (■), generic (▨); transdermal matrix: originator (■), generic (▨); transdermal active in adhesive only: originator (■), generic (▨); topical patches (■); transdermal next generation (■); topical next generation (■).

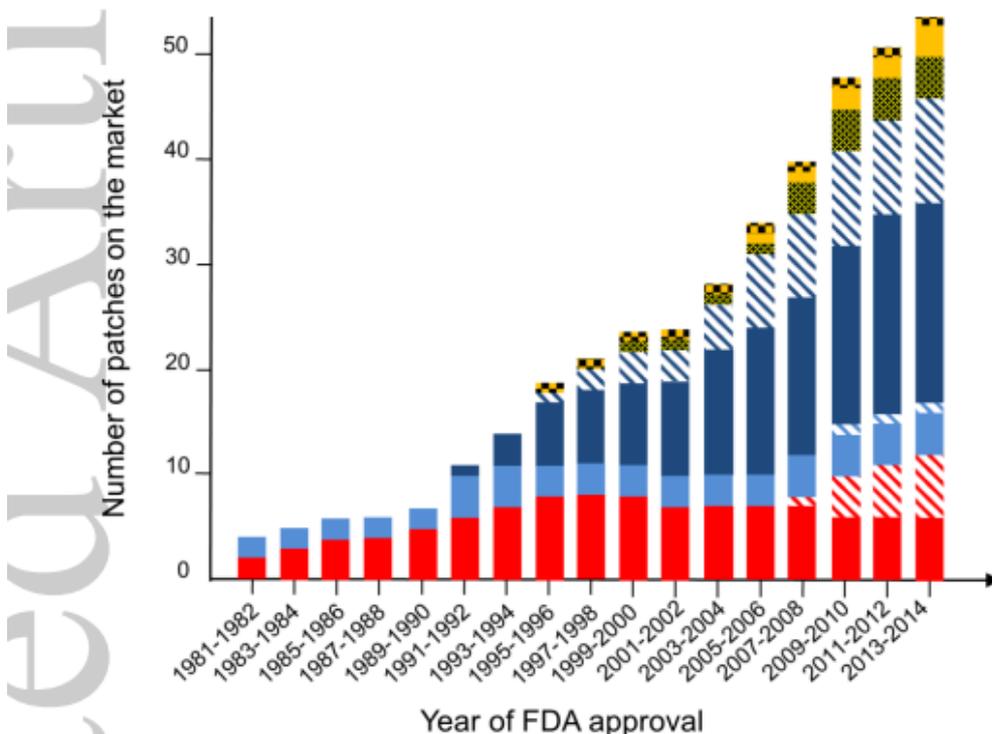


Figura 4 - Sistemas transdérmicos no mercado (Pastore *et al.*, 2015).

Apesar de, comparativamente com outras formas farmacêuticas, o número de fármacos veiculados por estes sistemas ser significativamente menor, este é um mercado que movimenta cerca de 3 bilhões de dólares a nível global, sendo 56%, 32% e 7% deste valor repartido, respetivamente, pelos Estados Unidos da América, Europa e Japão. No que diz respeito ao volume de vendas, os sistemas transdérmicos contendo fentanilo são os mais vendidos a nível mundial (Dhamecha *et al.*, 2010).

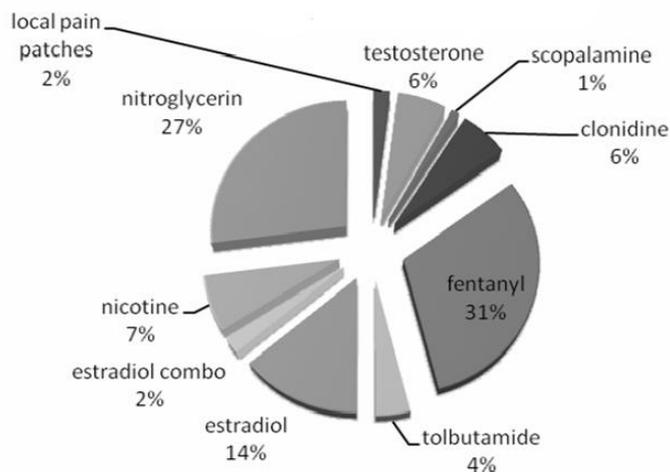


Figura 5 - Distribuição do mercado de vendas global dos sistemas de administração transdérmica de fármacos por segmento de área, (Dhamecha *et al.*, 2010).

7. Aspectos regulamentares

No que diz respeito à sua autorização de introdução no mercado (AIM) na Europa, esta pode ser concedida de acordo com quatro procedimentos de registo: nacional, reconhecimento mútuo, centralizado ou descentralizado. A escolha de um, ou outro procedimento está dependente do requerente, à exceção de alguns casos em que Agência Europeia do Medicamento (EMA) obriga a que a submissão do pedido de AIM seja realizada por processo centralizado, como é o caso dos medicamentos órfãos.

Os sistemas transdérmicos Exelon® e Prometax®, cuja substância ativa veiculada é a rivastigmina, são exemplos de medicamentos cuja AIM foi obtida por um processo centralizado (European Medicines Agency, 2016, 2016).

No que respeita à informação sobre a dose de fármaco contida em cada um dos sistemas, esta é expressa de uma forma particular, uma vez que vem mencionada de acordo com a quantidade de fármaco absorvida sistemicamente por unidade de tempo, geralmente

$\mu\text{g/h}$ ou mg/dia . Outra das formas de expressar esta informação consiste em indicar a % de fármaco, da quantidade total de fármaco incorporada, que é libertada por unidade de área de sistema transdérmico ($\%/ \text{cm}^2$) (Committee for Medicinal Products for Human Use, 2014).

Relativamente à informação a incluir no resumo das características do medicamento (RCM) e mais concretamente no que respeita à lista de excipientes, esta deve descrever qual o adesivo, camada protetora e membrana controladora utilizadas (Benson e Watkinson, 2012).

8. A importância da farmacovigilância

Quando um medicamento é introduzido no mercado existe uma grande quantidade de informação que é desconhecida relativamente à sua segurança, daí que a sua “vigilância” se inicie com os ensaios clínicos, realizados durante a sua fase de desenvolvimento, e se estenda durante toda a fase de pós-comercialização.

Isto porque, apesar de um medicamento apenas poder ser comercializado após confirmação da sua eficácia, segurança e qualidade, assim como da observância de uma relação risco-benefício favorável, a verdade é que a informação obtida a partir dos ensaios clínicos é muito restrita. Isto acontece por vários motivos, nomeadamente, a inclusão de um número restrito de doentes e seleção dos mesmos de acordo com critérios de inclusão/restrição rigorosos, duração limitada do ensaio, dose administrada fixa e condições de utilização do medicamento muito rigorosas. A conjugação de todas estas características faz com que a informação sobre a segurança dos medicamentos por estes fornecida seja limitada, uma vez que as condições em que ocorrem nem sempre refletem as condições normais de utilização do medicamento e deixam de fora muitos outros fatores que num contexto de utilização real estão presentes.

Desta consciencialização, surge a necessidade de monitorizar a segurança dos medicamentos comercializados, de forma a detetar de uma forma eficaz e precoce a ocorrência de reações adversas, permitindo assim, atualizar e melhorar continuamente a informação de segurança do medicamento.

Neste sentido, a farmacovigilância assume um papel crucial, uma vez que é definida como “a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou qualquer outro problema relacionado com os medicamentos”. A partir da recolha desta informação, é possível monitorizar um conjunto de informação, que é tida em conta na avaliação da relação benefício-risco do medicamento

e, no caso desta se tornar desfavorável podem ser tomadas algumas decisões que incluem a emissão de alertas de segurança, restrições ao uso do medicamento, retirada do medicamento do mercado, entre outras (European Medicines Agency, 2016; Infarmed, 2013; World Health Organization, 2016).

No caso específico dos sistemas transdérmicos, muitas vezes as reações adversas não estão relacionadas com o fármaco em si, mas com os excipientes que fazem parte da formulação. Exemplo disso são as reações adversas decorrentes dos sistemas sensíveis à pressão, sendo a reação de hipersensibilidade da pele a que mais comumente lhe é atribuída. Outra das reações adversas que advém da utilização destas formulações, relaciona-se com a incorporação de compostos na formulação que têm por objetivo aumentar a permeação do fármaco através da pele (promotores de absorção), e a possibilidade de induzirem alterações da função barreira da pele de modo irreversível (Swarbrick e Boylan, 2002).

9. Perspectivas futuras

A par com outras áreas de investigação, o desenvolvimento inovador endereçado aos sistemas de administração transdérmica de fármacos apresenta atualmente uma enorme evolução. Exemplo disso são os mais recentes avanços no sentido da comercialização de um sistema transdérmico, previsto para 2019, contendo o donepezilo como fármaco. Atualmente, no que respeita à presença no mercado de sistemas transdérmicos que respondam a esta doença existe apenas o Exelon[®] e os respetivos genéricos, que contêm a rivastigmina como fármaco.

Ainda assim, os responsáveis pelo desenvolvimento deste novo sistema transdérmico garantem que a sua comercialização é vantajosa, isto porque, comparativamente com a rivastigmina, a prescrição de donepezilo apresenta níveis muito mais elevados e, por outro lado, o período de utilização proposto para este novo sistema é de uma semana ao passo que o Exelon[®] apresenta um período de utilização de 24h.

No que respeita a ensaios clínicos a decorrer, existem atualmente alguns sistemas transdérmicos em estudo, envolvendo nalguns casos tecnologias inovadoras (por ex, teriparatida para o tratamento da osteoporose, recorrendo a um sistema transdérmico ativo baseado em microagulhas), o que evidencia mais uma vez que este é um mercado em crescimento (Cosman *et al.*, 2010; Phil Taylor, 2016).

10. Conclusão

Os sistemas de administração transdérmica de fármacos vieram sem dúvida revolucionar, em muito, as potencialidades da pele como via de administração sistêmica de fármacos.

A sua estrutura multi-laminada, comum aos diferentes tipos de sistemas, resulta de um processo de desenvolvimento complexo e multidisciplinar que engloba inúmeras etapas que vão desde a seleção do fármaco, passando pelo desenvolvimento de um sistema terapêutico o mais adequado tendo em conta as propriedades físico-químicas do mesmo, estudos de permeação *in vitro*, testes de adesão *in vitro*, entre outros. Durante este processo, todas as fases são criteriosamente pensadas de modo a que o produto final apresente as características estipuladas, por forma a exercer da melhor forma as suas funções.

Atualmente, o futuro dos sistemas transdérmicos e toda a investigação envolvente a estes, tem apresentado grandes progressos e estes centram-se essencialmente no sentido de incorporar uma maior diversidade de fármacos, para que seja possível alargar a terapêutica com recurso a estas formas farmacêuticas a um número cada vez mais alargado de patologias.

11. Referências bibliográficas

- ALEXANDER, Amit *et al.* - Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. **Journal of Controlled Release**. 164:1 (2012) 26–40. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.09.017.
- AULTON, Michael; TAYLOR, Kevin - **Aulton`s Pharmaceuticals - The Design and Manufacture of Medicines**. 4. ed. [S.l.] : Churchill Livingstone, 2013. ISBN 978-0-7020-4290-4.
- BENSON, Heather; WATKINSON, Adam - **Transdermal and Topical Drug Delivery**. 1. ed. [S.l.] : John Wiley & Sons, Inc., 2012. ISBN 978-0-470-45029-1.
- BUSKIRK, Glenn A. VAN *et al.* - Passive Transdermal Systems Whitepaper Incorporating Current Chemistry, Manufacturing and Controls (CMC) Development Principles. **AAPS PharmSciTech**. . ISSN 1530-9932. 13:1 (2012) 218–230. doi: 10.1208/s12249-011-9740-9.
- BUSKIRK, Glenn A. Van *et al.* - White Paper Passive Transdermal Systems Whitepaper Incorporating Current Chemistry , Manufacturing and Controls (CMC) Development Principles. 13:1 (2012) 218–230. doi: 10.1208/s12249-011-9740-9.
- COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE - Guideline on quality of transdermal patches. **European Medicines Agency**. 2014) 1–28.
- COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE - Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. 44:2014) 1–46.
- COSMAN, Felicia *et al.* - Effect of transdermal teriparatide administration on bone mineral density in postmenopausal women. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. . ISSN 0021972X. 95:1 (2010) 151–158. doi: 10.1210/jc.2009-0358.
- DHAMECHA, Dinesh L. *et al.* - Physical approaches to penetration enhancement. **International Journal of Health Research**. . ISSN 15969819. 3:2 (2010) 57–70. doi: 10.4314/ijhr.v3i2.70269.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Quality by design** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 8 ago. 2016]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000162.jsp&mid=WC0b01ac0580027089.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Product details - Exelon** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 8 ago. 2016]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000169/human_med_000777.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Product details - Prometax** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 8 ago. 2016]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000255/human_med_000996.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Safety monitoring of medicines** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 20 jun. 2016]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000456.jsp&mid=WC0b01ac05801ae8fb.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Informação do medicamento Exelon** [Em linha], atual. 2016.

- [Consult. 3 ago. 2016]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000169/WC500032598.pdf.
- FDA - **Guidance - Residual Drug in Transdermal and Related Drug Delivery Systems** [Em linha], atual. 2011. [Consult. 8 ago. 2016]. Disponível em <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM220796.pdf>.
- GÜNGÖR, Sevgi; ERDAL, M.Sedef - Plasticizers in Transdermal Drug Delivery Systems. 2011) 91–113.
- INFARMED - **Farmacovigilância-Perguntas frequentes** [Em linha], atual. 2013. [Consult. 25 jul. 2016]. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA#P2.
- INSTITUTO NACIONAL DA FARMÁCIA E DO MEDICAMENTO - **Farmacopeia Portuguesa VIII**. [S.l.] : Infarmed, 2005. ISBN 972-8425-67-8.
- KANDAVILLI, Sateesh; NAIR, Vinod; PANCHAGNULA, Ramesh - Polymers in Transdermal Drug Delivery Systems. 2002).
- PASTORE, Michael N. et al. - Transdermal patches: History, development and pharmacology. **British Journal of Pharmacology**. . ISSN 14765381. 172:9 (2015) 2179–2209. doi: 10.1111/bph.13059.
- PASTORE, Michael N. et al. - Transdermal patches: history, development and pharmacology. **British journal of pharmacology**. . ISSN 1476-5381. 172:9 (2015) 2179–209. doi: 10.1111/bph.13059.
- PHIL TAYLOR - **Corium Alzheimer`s disease patch could be available by 2019** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 8 ago. 2016]. Disponível em http://www.in-pharmatechnologist.com/Drug-Delivery/Corium-Alzheimer-s-disease-patch-could-be-available-by-2019/?utm_source=newsletter_daily&utm_medium=email&utm_campaign=06-Jul-2016&c=8phxdoO2RijqiFR3bhARCMBfSPfhMR%2Bh&p2.
- RUBY, P. K.; PATHAK, Shriram M.; AGGARWAL, Deepika - Critical attributes of transdermal drug delivery system (TDDS) - a generic product development review. **Drug development and industrial pharmacy**. . ISSN 1520-5762. 40:11 (2014) 1421–8. doi: 10.3109/03639045.2013.879720.
- SOUTO, Eliana; LOPES, Carla - **Novas Formas Farmacêuticas para a administração de fármacos**. 1. ed. [S.l.] : Universidade Fernando Pessoa, 2011. ISBN 978-989-643-078-8.
- STRASINGER, Caroline et al. - Navigating sticky areas in transdermal product development. **Journal of Controlled Release**. 233:2016) 1–9. doi: 10.1016/j.jconrel.2016.04.032.
- SWARBRICK, James; BOYLAN, James - **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. [S.l.] : Marcel Dekker, 1997. ISBN 0-8247-2814-9.
- SWARBRICK, James; BOYLAN, James - **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. 2. ed. [S.l.] : Marcel Dekker, 2002. ISBN 0-8247-2822-X.
- TAN, Hock S. et al. - Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. 2:2 (1999).
- THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION - Topical and Transdermal Drug Products — Product Quality Tests. 2013).
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Pharmacovigilance** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 20 jul. 2016]. Disponível em http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/.