

Elma Joana de Almeida Corveira

Iontoforese: aplicação na administração transdérmica de fármacos

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

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Elma Joana de Almeida Corveira

Iontoforese: aplicação na administração transdérmica de fármacos

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

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Elma Joana de Almeida Corveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010146632, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada 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 e qualquer afirmação 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, 8 de Setembro de 2015.

(Elma Joana de Almeida Corveira)

A Tutora

(Prof. Doutora Carla Vitorino)

A Aluna

(Elma Joana de Almeida Corveira)

Agradecimentos:

Após a conclusão desta etapa, deixo o meu profundo agradecimento a todos os que me orientaram e ajudaram nesta fase:

À Doutora Carla Vitorino pela disponibilidade contante, pelo apoio, orientação e empenho ao longo destes meses, na elaboração desta monografia. Fico grata pelos conhecimentos transmitidos e pelo contributo nesta etapa.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela excelente formação e equipa de profissionais que a constituem e permitiram o meu crescimento científico.

Muito em especial, aos meus Pais e Irmãos, pela presença constante, paciência e apoio incondicional nas minhas conquistas. Sem o vosso incentivo, este percurso não seria possível.

Aos meus amigos, que me acompanharam neste percurso, pela amizade, apoio e bons momentos partilhados ao longo destes anos.

Lista de Acrónimos

AUC- Área sob a curva

$C_{máx}$ - Concentração plasmática máxima

DMA- Dimetil acetamida

EtOH- Etanol

FDA- *Food and Drug Administration*

GHRH- Hormona libertadora da hormona do crescimento

IM- Intramuscular

Ionsys- Dispositivo iontoforético Ionsys

IV- Intravenosa

LHRH- Hormona libertadora da hormona luteinizante

PSA- Antígeno específico da próstata

SC- Subcutânea

UV- Radiação Ultravioleta

Resumo

Os sistemas de administração transdérmica surgiram com o objetivo de tornar a administração de fármacos mais conveniente para o doente, pelo que a indústria farmacêutica, nos últimos anos, focou a sua investigação e desenvolvimento sobre esta área. Cada vez mais, procura-se dar resposta às limitações inerentes aos sistemas convencionais, devido à função barreira da pele à penetração de substâncias. Neste contexto, a iontoforese, técnica de aplicação de corrente elétrica de baixa voltagem à pele, surge como uma estratégia para aumentar a penetração cutânea de fármacos.

Na presente monografia é feito um resumo acerca do princípio desta técnica e respetivos fatores influenciadores, bem como das suas aplicações já instituídas na prática clínica e ainda em fase de investigação. Com inúmeros estudos a evidenciar a sua eficácia na terapêutica, a iontoforese mostra-se assim uma técnica promissora na administração de moléculas, como a insulina ou outras hormonas, de difícil administração pelas vias convencionais.

Abstract

The transdermal drug delivery systems were developed with the aim of making drug administration more comfortable to the patient, which has motivated the research in this area by the pharmaceutical companies in the last years. Due to the barrier function of skin to drug penetration, new strategies are needed in order to overcome the limitations of the conventional systems. In this context, iontophoresis, a technique based on the application of a low electrical current to the skin, arises as a methodology to increase drug penetration. In this monograph, a review of the principle and influencing factors of iontophoresis is carried out, as well as the current applications of iontophoresis in therapeutics and under investigation. Several studies showing its clinical efficacy are presented, supporting the use of iontophoresis as a promising technique for the administration of molecules, such as insulin and other hormones, which are difficult to deliver by the conventional routes.

	Lista de Acrónimos	1
	Resumo/Abstract	2
1.	Introdução	4
1.1	Pele: funções e estrutura	5
1.2	Vias de penetração cutânea e principais limitações à passagem de fármacos	6
1.3	Estratégias para aumentar a penetração cutânea	8
1.3.1	Métodos passivos	8
1.3.2	Métodos ativos	9
2.	Iontoforese	11
2.1	Definição e princípio na administração transdérmica de fármacos	11
2.2	Mecanismos de penetração cutânea por Iontoforese: eletrorepulsão e eletrosmose	13
2.3	Fatores influenciadores de penetração cutânea por Iontoforese	14
2.3.1	Características da formulação: Concentração do fármaco, peso molecular, pH e força iónica	14
2.3.2	Tipo de corrente: Contínua e alternada	15
2.3.3	Características biológicas: Condições da pele e fluxo sanguíneo	16
3.	Iontoforese Reversa: Breve abordagem	16
4.	Sistemas Iontoforéticos	17
4.1	Design e tipos de sistemas transdérmicos convencionais	17
4.2	Sistemas Iontoforéticos: da investigação ao mercado	18
4.2.1	Aplicação tópica	19
4.2.2	Aplicação transdérmica	19
4.3	Aplicação na administração de péptidos	22
4.3.1	Administração de insulina	22
4.3.2	Administração da hormona do crescimento	23
4.3.3	Administração de calcitonina	24
5.	Combinação de estratégias	24
6.	Conclusão	25
	Bibliografia	26
	Anexos	30

1. Introdução

Desde há muitos anos que a pele é um órgão alvo de investigação para a entrada de fármacos no organismo humano. Ocupa cerca de 2 m² de superfície corporal e representa, aproximadamente, 15 % do peso total no adulto, constituindo uma das principais alternativas para minimizar e contornar as limitações quer da administração oral quer da administração parentérica de fármacos[1, 2].

Na aplicação de fármacos na pele, três objetivos principais podem ser desejados, em função da região alvo a atingir. Primeiramente, pode pretender-se um efeito a nível da superfície da pele, por exemplo, na desinfeção da pele, no uso de repelentes de insetos ou, até mesmo, na utilização de cosméticos para embelezamento. O segundo objetivo está relacionado com o uso de formulações para administração tópica, em que se pretende uma penetração até à derme, como por exemplo, uso de anti-inflamatórios e antifúngicos com recurso a pomadas, géis, cremes, etc. A absorção para o sistema circulatório não é pretendida com esta administração apesar de, por vezes, ocorrer parcialmente.

A ação sistémica de fármacos por administração transdérmica é a terceira função da aplicação de fármacos na pele[3]. A administração de fármacos através da pele para exercer efeito sistémico, baseia-se na penetração e difusão das moléculas de fármaco pelas várias camadas da pele. Podem ser usados sistemas transdérmicos para administração de fentanilo para tratamento da dor crónica [4], nicotina para a cessação tabágica[5], ou nitroglicerina na angina de peito [6], entre outras aplicações terapêuticas. A administração transdérmica de substâncias representa uma estratégia apelativa para contornar os problemas associados ao uso de injeções, permitindo também evitar o efeito de primeira passagem que ocorre na administração oral. Para além disso, vantagens como a obtenção de concentrações plasmáticas de fármaco constantes, uma aplicação indolor e a melhoria na adesão à terapêutica, tornam a otimização das formulações para administração de fármacos através da pele uma área com bastante interesse [7, 8]. No entanto, os sistemas de administração transdérmica são sistemas complexos e caros. Sendo a pele uma excelente barreira à entrada de moléculas estranhas, é necessário contornar os fatores limitantes para a administração de fármacos através da mesma[9]. Para isso existem algumas estratégias, particularmente, a iontoforese, estratégia promissora, principalmente para administração de fármacos hidrofílicos ou macromoléculas, como peptídeos.

1.1. Pele: funções e estrutura

A pele é um órgão vital que, para além da função estrutural, desempenha outras funções de extrema importância. Apresenta a função de proteção (barreira química, mecânica, entrada de micro-organismos, física, UV, prevenindo também a desidratação) através da presença de um epitélio pavimentoso estratificado, da produção de secreções pelas glândulas sebáceas levando a um ambiente inadequado para alguns microrganismos e da produção de melanina que também protege as camadas subjacentes dos efeitos nocivos das radiações UV.

Desempenha também funções metabólicas, imunológicas e sensoriais. Promove a homeostase, uma vez que permite a manutenção da sua composição, concomitantemente com funções excretoras, assim como intervém na regulação da pressão arterial e temperatura corporal, que é realizada através da produção de suor e de mecanismos de vasodilatação/vasoconstrição[10].

A pele é constituída por 3 camadas fundamentais: epiderme, derme e hipoderme. Apresenta ainda anexos cutâneos, tais como: unhas, folículos pilosos e glândulas sudoríparas e sebáceas.

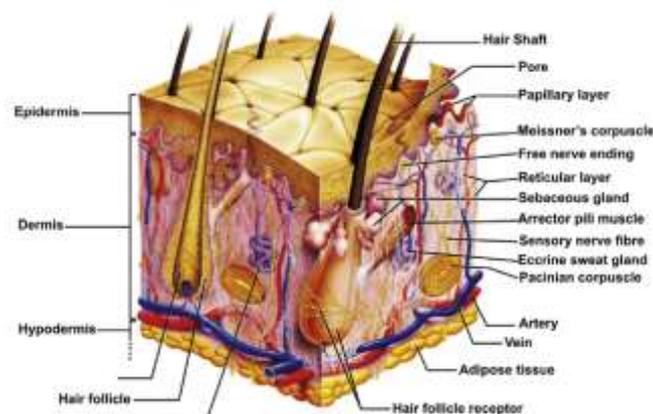


Figura 1: Estrutura e componentes da pele[2].

A camada mais superficial, a epiderme, é constituída por um epitélio pavimentoso, estratificado e queratinizado e dividida, por sua vez, em várias camadas, do exterior para o interior: camada córnea, espinhosa, granulosa, translúcida e basal. A epiderme não é tão espessa como a derme, não contém vasos sanguíneos, sendo nutrida por difusão a partir da derme. A maior parte das células são designadas por queratinócitos, pois produzem queratina e são responsáveis pela resistência estrutural da epiderme[10]. Na camada mais interna, a camada basal, os queratinócitos multiplicam-se e começam a migrar ao longo das camadas seguintes em direção à superfície. Nesta migração, estas células perdem água e produzem lípidos e proteínas que vão constituir a camada córnea[11]. A epiderme é ainda constituída por melanócitos, responsáveis pela produção de melanina, que confere cor à pele, por células de Langerhans, que fazem parte do sistema imunitário e por células de

Merkel, associadas às terminações nervosas. A camada córnea é composta por células anucleadas, os corneócitos, dispersas numa matriz de lípidos. Esta matriz intercelular é constituída, em maior quantidade, por ceramidas, responsáveis pela forte ligação do envelope lipídico à volta dos corneócitos, por colesterol (ca. 25%), ácidos gordos livres de cadeia longa saturada (ca. 15%) e tem como principal função evitar a perda de água e manter um grau de hidratação adequado[12]. As células estão interligadas por desmossomas, assegurando a coesão desta camada. A sua estrutura lipídica peculiar e rearranjo em lamelas justapostas são as características responsáveis pela função barreira da pele à penetração de substâncias [9].

A derme é constituída por tecido conjuntivo com fibroblastos e macrófagos. O tecido conjuntivo confere propriedades elásticas à pele sendo, fundamentalmente, constituído por fibras de colagénio, encontrando-se também presentes fibras de elastina e reticulares[1]. É a camada da pele onde se encontram os folículos pilosos e as glândulas, tendo também terminações nervosas e vasos linfáticos. A derme encontra-se dividida em duas camadas: a camada reticular, mais profunda e a camada papilar mais superficial. A camada reticular é constituída por tecido conjuntivo denso e irregular e é contínua com a hipoderme. A hipoderme é composta por tecido conjuntivo laxo, com fibras de colagénio e elastina. Os principais tipos de células são os fibroblastos, células adiposas e macrófagos[10]. A hipoderme, apesar de ter a mesma origem que a derme, não possui um papel na penetração cutânea de fármacos, pois encontra-se abaixo do sistema vascular[1].

Os anexos cutâneos são, também, parte integrante da estrutura da pele e desempenham funções importantes na fisiologia do organismo humano e existem em praticamente toda a superfície cutânea[10].

1.2. Vias de penetração cutânea e principais limitações ao transporte de fármacos

Devido à sua estrutura e composição, a camada córnea é a principal barreira limitante para o transporte de fármacos através da pele. A passagem dos fármacos através da pele pode ser feita por três vias, designadamente via intercelular, via transcelular e via anexos cutâneos. (Figura.2)

A via intercelular e transcelular são, fundamentalmente, os mecanismos de penetração de fármacos na pele. Na primeira, a passagem do fármaco ocorre pela matriz lipídica que envolve os corneócitos e, na segunda, ocorre através da entrada nos corneócitos[13]. Quando as moléculas de fármaco são absorvidas pelos folículos pilosos ou glândulas, denomina-se via anexos cutâneos[1]. Para além da função barreira, a camada córnea, pode,

ao mesmo tempo, funcionar como reservatório do fármaco, devido à sua natureza lipídica peculiar[9]. Blank, ao estudar a permeabilidade da pele à água, observou que quando a camada córnea é removida, a perda de água é maior[14], provando-se assim que esta camada é a responsável pelas características de permeabilidade da pele. Por outro lado, é necessário ter em consideração as propriedades físico-químicas dos fármacos a veicular, uma vez que estas terão influência no tipo de transporte.

Na via intercelular, a principal limitação está na estrutura em bicamadas lipídicas, pois é necessário que ocorra uma partição do fármaco nestas, seguida de uma difusão através dos domínios aquosos e lipídicos. As bicamadas lipídicas apresentam uma heterogeneidade estrutural que resulta em variações do coeficiente de partição e difusão do soluto. Como resultado, as moléculas são obrigadas a atravessar a pele por um caminho tortuoso[9, 15]. A difusão de moléculas hidrofílicas está limitada pelo ambiente lipídico da camada córnea, o qual favorece a partição de moléculas hidrofóbicas. Além disso, foi estimado que a água tem de percorrer 50 vezes mais a espessura da camada córnea pela via intercelular[16].

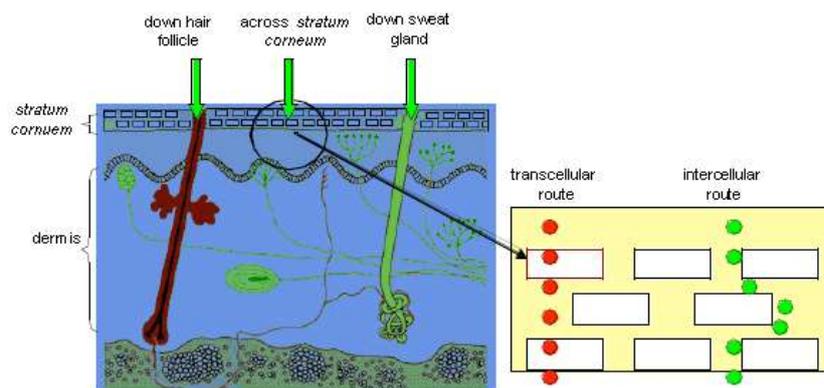


Figura 2. Vias de penetração cutânea[9].

Relativamente à via transcelular, apesar de ser a via mais direta e rápida, existem limitações à passagem de fármacos. Estes necessitam de atravessar os corneócitos, os quais são constituídos por queratina altamente hidratada que, por sua vez, proporciona um ambiente aquoso ideal para a passagem de moléculas hidrofílicas. Além da estrutura hidrofílica, os fármacos têm de atravessar as estruturas lipofílicas[3, 9].

A importância de cada via de penetração no transporte de fármacos através da pele depende das propriedades físico-químicas do fármaco, da fisiologia da pele e da formulação a ser utilizada[1]. Idealmente, na absorção transdérmica de fármacos, as moléculas devem ter coeficiente de partição octanol/água compreendido entre 1 e 3, peso molecular inferior a 500 Da e ponto de fusão menor que 200°C. O desafio encontra-se na administração de fármacos hidrofílicos e/ou de elevado peso molecular.

A primeira lei de Fick permite descrever o fluxo J (quantidade de fármaco difundido por unidade de tempo e área de penetração) de fármaco pela camada córnea, por mecanismos de difusão passiva:

$$J_{SS} = \frac{dQ}{dt} = \frac{KCvDA}{h} \quad (\text{Equação I})$$

D= coeficiente de difusão K= coeficiente de partilha do fármaco entre o veículo e a camada córnea
Cv= concentração do fármaco no veículo
A= área de aplicação h= caminho de difusão

Por sua vez, o coeficiente de permeabilidade, Kp , pode ser definido como: $kp = \frac{KD}{h}$

E assim, $J = Kp Cv$ (Equação II)

Logo, aumentando alguns destes parâmetros, como K, Cv ou D, podemos aumentar o fluxo de fármaco através da pele. Assim sendo, a penetração de fármaco na pele não está apenas dependente das propriedades ideais do fármaco, já anteriormente referidas, mas também das condições fisiológicas da pele e propriedades do veículo onde este se encontra.

1.3. Estratégias para aumentar a penetração cutânea

Os desafios, na construção e design de sistemas de administração de fármacos através da pele, estão relacionados com a função barreira da pele e centrados na otimização da penetração cutânea do fármaco. Vários estudos têm sido feitos neste sentido, e as principais estratégias consistem em aumentar a permeabilidade cutânea e atuar sobre as propriedades do fármaco, através de métodos passivos e métodos ativos[17].

1.3.1. Métodos passivos

Os métodos passivos visam alterações nas dosagens/formulação com o objetivo de aumentar a difusão do fármaco na camada córnea e/ou aumentar a permeabilidade da pele. Estas estratégias incluem sistemas supersaturados, uso de pró-fármacos com características mais favoráveis à penetração cutânea, transportadores coloidais, e adição de substâncias capazes de reduzir temporariamente as propriedades barreira da pele, denominados de promotores químicos de penetração.

a) Sistemas supersaturados

O uso destes sistemas envolve o aumento da concentração de fármaco no veículo, Cv (equação I), que conduz a uma maior atividade termodinâmica levando, assim, ao aumento do fluxo de fármaco que atravessa a camada córnea[2].

b) Pró-fármacos

Depois da administração, os pró-fármacos são transformados nos metabolitos ativos, responsáveis pelo efeito farmacológico. Em termos de administração transdérmica, as

moléculas de fármaco podem ser alteradas quimicamente (por exemplo, adição de grupos ésteres), de forma a melhorar as suas características de partição e difusão na pele[9]. Esta abordagem já foi utilizada na administração de diversos fármacos através da pele: naproxeno[18], diclofenac[18], buprenorfina[16], entre outros.

c) Promotores químicos de penetração

Os promotores químicos de penetração, são substâncias desprovidas de atividade farmacológica que reduzem, temporária e reversivelmente, a função barreira da camada córnea, que devem promover uma atividade unidirecional e não ser tóxicas nem irritantes para a pele. Temos como exemplo os álcoois, como o etanol, utilizado no sistema Estraderm® [19], a azona, tensoativos ou ácidos gordos[20, 21].

d) Transportadores coloidais e outros tipos de sistemas moduladores da libertação de fármacos

O recurso a nanotecnologias como as nanopartículas poliméricas e lipídicas na aplicação transdérmica, não só permite aumentar a absorção de substâncias na pele, como também conduz a uma libertação prolongada das mesmas, como se verificou, por exemplo, na administração transdérmica de estrogénios[22].

Outros transportadores coloidais, como lipossomas, niossomas, transfersomas, etossomas também podem ser utilizados como promotores de absorção[2, 9].

Por sua vez, a utilização de complexos de inclusão com ciclodextrinas é uma estratégia que pode conduzir a uma melhoria na absorção cutânea do fármaco, pois estas interagem com a estrutura proteica e lipídica da camada córnea[2].

1.3.2. Métodos ativos

Os métodos ativos utilizam uma fonte de energia externa como força motriz para aumentar a penetração de fármacos na pele. Como tal, podem classificar-se em mecânicos, elétricos, entre outros.

Os primeiros incluem, por exemplo, *microneedles*, que são pequenas agulhas que atravessam a epiderme viável mas que não atingem os recetores da dor, sendo uma estratégia minimamente invasiva. Atualmente também decorrem diversas investigações em relação à administração de fármacos com injeções sem auxílio de agulhas, em que se utiliza um injetor de partículas.

Nos métodos elétricos pode ocorrer a aplicação de corrente elétrica ou a utilização de ultrassons. A utilização de ultrassons para administração de substâncias ativas designa-se por sonoforese e permite a penetração de fármacos através de efeitos estruturais na pele,

nomeadamente, formação de poros transitórios nas bicamadas lipídicas, devido a mecanismos de cavitação. A eletroporação é um método em que se aplica corrente elétrica de alta voltagem sobre a pele durante curtos períodos de tempo levando à abertura de poros aquosos sobre a pele. Enquanto que este método atua principalmente sobre a pele, a iontoforese, estratégia que será aprofundada mais à frente, é um método que utiliza corrente de baixa voltagem e a sua ação é fundamentalmente sobre o fármaco, permitindo fornecer energia suficiente (repulsão) para favorecer o seu transporte através da pele[15, 23].

2. Iontoforese

2.1. Definição e princípio na administração transdérmica de fármacos

A iontoforese refere-se a um processo em que se aplica uma baixa corrente elétrica (0,5 mA/ cm²) na pele durante minutos a horas de forma a facilitar a entrada de moléculas através desta membrana biológica[23]. Não é uma técnica inteiramente nova, tendo sido descrita pela primeira vez por Veratti em 1748 e, desde aí, sofreu algumas modificações a nível tecnológico. No século XX, Leduc mostrou que a iontoforese poderia ser utilizada no transporte de moléculas de fármaco em coelhos[24]. No entanto, só a partir da década de 80 com a evolução da indústria microeletrónica é que os sistemas de iontoforese melhoraram consideravelmente.

Esta técnica permite expandir o tipo de moléculas que podem ser administradas por via transdérmica, podendo fazer-se uma administração contínua ou pulsátil. Fármacos de elevado peso molecular, como peptídeos, proteínas ou oligonucleótidos, podem ser administrados através desta técnica[25-28].

A iontoforese baseia-se no princípio de que cargas iguais repelem-se e cargas diferentes atraem-se. Assim sendo, se se pretende uma administração de uma molécula com carga positiva, esta é dissolvida na solução eletrolítica que envolve o ânodo. A molécula carregada é forçada a atravessar a camada córnea em direção ao cátodo[29].

Desta forma, surge a denominação de iontoforese anódica (quando o fármaco tem carga positiva é colocado no ânodo) e iontoforese catódica (quando o fármaco tem carga negativa é colocado no cátodo), tendo o reservatório de retorno um eléctrodo de carga contrária.

Para além disso, estudos *in vitro* demonstraram um aumento da permeabilidade da pele com o uso da iontoforese. Tal veio confirmar que uma alteração da função barreira da pele é um dos mecanismos que permite o aumento da passagem de fármacos utilizando a iontoforese[25, 30].

A quantidade de fármaco libertado está dependente do tipo de corrente, da sua magnitude e duração e da área superficial que está em contacto com o compartimento do eléctrodo ativo.

A equação III relaciona o fluxo de fármaco com estes fatores:

$$J_i = \frac{1}{A} \frac{dQ}{dt} = \frac{T_i I}{AF|z|} \quad [23] \text{ (Equação III)}$$

J_i = fluxo de fármaco; A = área superficial; $\frac{dQ}{dt}$ = quantidade acumulada de fármaco transportado através da pele ao longo do tempo, t ; I = corrente total aplicada; F = constante de Faraday; T_i = número de transferência do ião(molécula de fármaco); $|z|$ =número de carga das espécies iónicas

Relativamente aos eléctrodos convencionalmente utilizados nas reações eletroquímicas envolvidas, estes podem ser de dois tipos: inertes ou reversíveis. Os eléctrodos inertes, como os de platina e grafite, não participam nas reações eletroquímicas, ocorrendo a hidrólise da água, o que leva à produção de iões OH^- e H^+ : $2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{O}_2 + 4\text{H}^+ + 4\text{e}^-$.

Estes iões em solução podem competir com o fármaco ionizado, reduzindo o seu transporte através da pele. Outro inconveniente da utilização deste tipo de eléctrodos diz respeito à alteração do pH da solução, devido à produção do ião H^+ , podendo levar à degradação ou alteração da ionização do fármaco. Além disso, a diminuição de pH pode provocar irritações na pele[31].

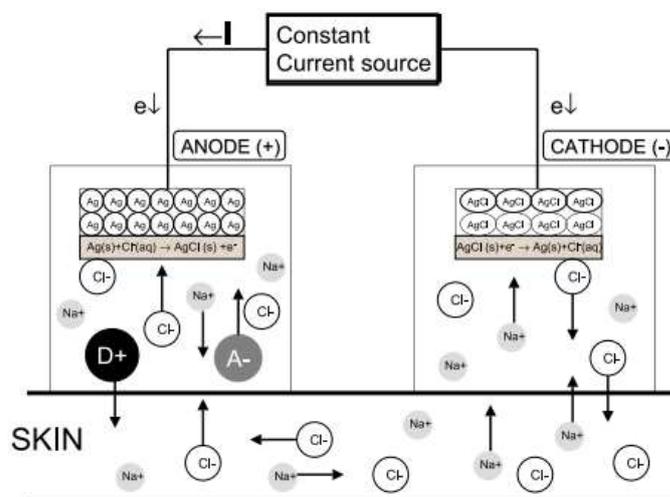


Figura 3: Sistema com eléctrodos reversíveis[32].

Os eléctrodos reversíveis, como os de Ag/AgCl , são os mais estudados e utilizados e têm a vantagem de não desencadearem alterações de pH. Estes eléctrodos participam na reação eletroquímica que ocorre a uma voltagem inferior à que ocorre a hidrólise da água[31].

Nestes eléctrodos, no ânodo(eléctrodo de Ag) ocorre uma reação entre a prata e o ião Cl^- , formando-se cloreto de prata que se deposita na superfície do eléctrodo, libertando um electrão. No cátodo (eléctrodo de AgCl), ocorre a redução do cloreto de prata e há formação de prata metálica, que se deposita na superfície do eléctrodo, sendo o ião Cl^- libertado para a solução. O circuito eléctrico é completado com os iões endógenos, como o Na^+ e Cl^- , de forma a manter a eletroneutralidade do sistema[32].

2.2. Mecanismos de penetração cutânea por iontoforese: eletrorrepulsão e eletrosmose

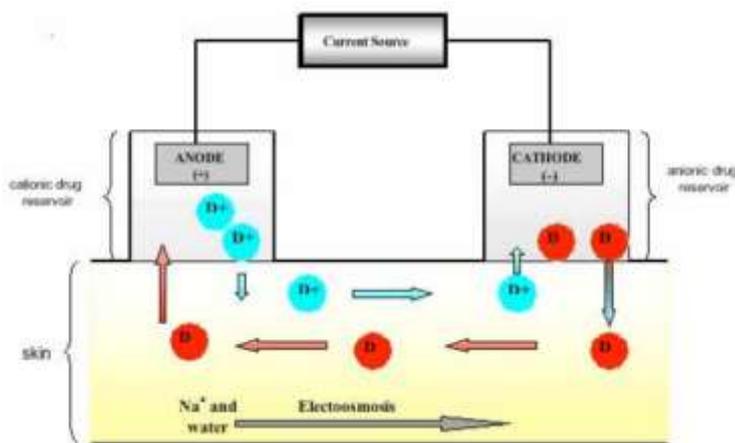


Figura.4: Representação esquemática dos mecanismos de penetração cutânea através da iontoforese[9].

O transporte de moléculas de fármaco através da pele dá-se por dois mecanismos principais: a eletrosmose, que resulta de um movimento de solvente

juntamente com as moléculas presentes[33], ou seja, a migração de moléculas através da pele leva a um movimento do solvente que arrasta consigo quer moléculas neutras quer moléculas carregadas; e a eletrorrepulsão que resulta de uma interação fármaco e campo elétrico, em que um fármaco carregado que é posto em contacto com um eletrodo da mesma carga (eletrodo ativo) é repellido e facilmente atravessa a pele[1, 9, 29, 31]. Assim, no caso de um fármaco com carga positiva dissolvido num veículo que é posto em contacto com ânodo, a molécula é repelida e atraída em direção ao cátodo, devido à aplicação de uma corrente elétrica, sendo tal mecanismo denominado por eletrorrepulsão[9]. O mesmo princípio se aplica a fármacos carregados negativamente, sendo, no entanto, posicionados sob o cátodo.

Num estudo realizado por MERINO *et al.* [34] demonstrou-se que a pele tem ponto isoelétrico entre 4,0 e 4,5, pelo que, acima desta gama de pH a pele tem carga negativa, devido aos grupos carboxílicos dos aminoácidos da membrana se encontrarem ionizados. Deste modo, o transporte de iões de carga positiva é facilitado em detrimento dos aniões, de forma a manter a eletroneutralidade[1, 29]. Assim, o movimento de iões em condições fisiológicas dá-se do ânodo para o cátodo. Se o pH da formulação for inferior ao pI da pele, o transporte eletrosmótico de fármacos com carga negativa será predominante.

Durante a aplicação de corrente elétrica à pele, além de moléculas de fármaco, também ocorre o transporte de moléculas endógenas como o Na^+ ou o Cl^- . Por cada movimento de um ião positivo como o Na^+ , um anião, como o Cl^- move-se em direção ao ânodo. Cada um destes iões, devido às suas propriedades, é caracterizado por um número de transporte, definido como a fração de corrente total que é transportada por cada ião[29]. A soma do número de transporte de todos os iões no sistema é igual a 1, logo o transporte de corrente elétrica é competitivo entre os iões presentes. No estudo de avaliação do efeito de iões Na^+

na libertação de um dipeptídeo, ABLA *et al.* demonstraram que o fluxo do dipeptídeo é 5 vezes superior na ausência de NaCl devido à competição do fármaco com o Na⁺[35]. Assim, a presença de cátions competitivos vai levar à redução da libertação do fármaco carregado[23].

Além destes dois mecanismos principais, a penetração de fármacos na pele pode ocorrer por difusão passiva devido a uma mudança de permeabilidade da pele durante a aplicação de corrente elétrica[36].

2.3. Fatores influenciadores da penetração cutânea por iontoforese

2.3.1 Características da formulação e do fármaco

2.3.1.1 Concentração do fármaco

A concentração de fármaco é um dos fatores mais estudados na administração de fármacos por iontoforese. Apesar de se observar através da equação I uma correlação entre a quantidade de fármaco e o fluxo, na prática, muitas vezes isso não se verifica. Isto deve-se à presença de iões competidores e a outras características físico-químicas do fármaco. PATEL *et al.*, num estudo em que se pretendia avaliar as condições ideais para a administração de sumatriptano, não verificou um aumento estatisticamente relevante do fluxo, quando a concentração de fármaco na formulação foi aumentada. Concluiu ainda, que em casos em que a eletrorrepulsão é o mecanismo dominante, quando a formulação não contém outros iões além do fármaco, este apenas compete com iões endógenos, pelo que o número de transporte do fármaco atinge o máximo independentemente da sua concentração na formulação[37]. No entanto, para outros fármacos, como o metoprolol [38] ou o diclofenac [39], demonstrou-se um aumento linear do fluxo de fármaco quando a sua concentração foi aumentada.

2.3.1.2 Peso molecular do fármaco

Este é um dos fatores mais importantes e influentes na administração de fármacos através da pele. Num estudo de administração iontoforética de iões carboxilatos, verificou-se um maior fluxo do ião acetato em relação ao dodecanoato, sugerindo que, quanto mais pequenos os fármacos mais eficaz será o seu transporte através da pele [40, 41]. No entanto, a iontoforese continua a ser uma das estratégias mais estudadas para a administração de moléculas de elevado peso molecular, tais como a insulina[42].

2.3.1.3 pH da formulação

O pH da formulação desempenha, também, um papel fundamental na administração de substâncias cuja ionização está dependente do respetivo pKa. Por exemplo, na administração

de calcitonina, cujo pI é de 6,5, demonstrou-se um fluxo maior a pH 4 do que a pH superior[27]. O pH ótimo para libertação iontoforética, no caso em que a eletrorrepulsão é o mecanismo predominante, é aquele em o fármaco existe, em maior percentagem, na sua forma ionizada[1, 41]. Como tal, alterações na formulação, principalmente no pH , podem levar à diminuição da concentração de fármaco ionizado e, por sua vez, da sua libertação e eficácia.

No entanto, noutros casos em há menor concentração de fármaco na forma ionizada, a eletrosmose pode desempenhar um papel fundamental. É o caso da leuprolida, agonista de LHRH. Quando o pH da formulação foi aumentado de 4,5 para 7,2 verificou-se um aumento no fluxo[43].

MERINO *et al*, num estudo de avaliação da influência do pH da formulação no fluxo iontoforético do 5-fluoruracilo (5-FU) ($pka=8$), observou que quando era utilizada uma formulação com pH 8,5, o transporte catódico (eletrorrepulsão) era o predominante, pois o fármaco encontrava-se na sua forma ionizada (carga negativa). Quando o pH era reduzido para valores de 6,0 ou 5,0, o transporte eletrosmótico aumentava e ocorria passagem de fármaco no sentido ânodo-cátodo[34].

Portanto, o pH ótimo da formulação é dependente das propriedades do fármaco, sendo necessários diversos estudos para otimizar a administração.

2.3.1.4 Força iónica e presença de outros iões

Um aumento da força iónica irá diminuir a libertação do fármaco devido à competição com outros iões. Aliás, muitos dos agentes tampões usados na manutenção do pH levam a uma diminuição da libertação devido à sua elevada força iónica. Este iões são normalmente mais pequenos o que leva a uma melhor facilidade de penetração cutânea em relação ao fármaco que se pretende administrar[29,36,41]. Por exemplo, num estudo realizado com um peptídeo, a arbutamina, foi observado um aumento do fluxo quando utilizadas soluções eletrolíticas de baixa concentração[44].

Alguns adesivos transdérmicos utilizam resinas trocadoras de iões, que para além de permitirem um efeito reservatório e uma libertação do fármaco mais homogénea, permitem reduzir o numero de iões competidores[37,45].

2.3.2 Intensidade e tipo de corrente: contínua e alternada

Em diversos estudos foi observada uma relação linear entre a intensidade de corrente aplicada e o fluxo de fármaco. Na administração de apomorfina através de um sistema iontoforético composto por resinas de troca iónica foi observado um aumento de fluxo com o aumento da intensidade da corrente eléctrica, demonstrando uma relação linear entre estes

dois parâmetros (Figura A1) [45]. No entanto, a utilização de altas voltagens nestes sistemas pode provocar irritações e danos na pele.

Uma das preocupações na produção de dispositivos iontoforéticos é o tipo de corrente a ser usada. Uma corrente elétrica contínua pode ser útil em situações agudas, enquanto que a corrente alternada é mais adequada para situações crônicas[31]. No entanto, verificou-se que o uso de corrente contínua ao longo do tempo pode levar à diminuição do fluxo de fármaco, devido ao efeito de polarização sobre a pele. Isto pode ser contornado pelo uso de corrente alternada, uma vez que durante a interrupção de corrente ocorre a despolarização da pele, que retoma a normalidade, evitando assim irritações cutâneas[31, 41].

2.3.3 Características biológicas: condições da pele e fluxo sanguíneo

Como já referido, a camada córnea é a camada responsável pela maior resistência à entrada de fármacos. Como tal, regiões anatómicas onde esta camada seja mais espessa apresentam mais limitações à administração transdérmica de fármacos.

O fluxo sanguíneo é também um fator a ter em consideração, principalmente quando é pretendido um efeito sistémico. Num estudo efetuado para avaliar o efeito do fluxo sanguíneo na administração de iões positivos foram utilizados dois grupos de ratos, um anestesiado e outro sacrificado, tendo sido observada uma maior concentração de iões nos tecidos mais profundos no primeiro grupo[46]. Conclui-se assim que regiões com maior aporte sanguíneo são preferíveis para a administração de fármacos.

3 Iontoforese reversa: breve abordagem

Além da administração de fármacos através da pele, o princípio da iontoforese pode ser utilizado para obtenção de amostras de fluidos corporais. Assim sendo, a iontoforese reversa, ao permitir o movimento de espécies neutras e carregadas positivamente em direção ao cátodo e de espécies carregadas negativamente em direção ao ânodo, pela aplicação de corrente, surge como um método conveniente e não-invasivo que pode ser utilizado quer na medição de concentrações de substâncias nos fluidos corporais quer em métodos de diagnóstico[41].

Esta técnica pode ser aplicada na medição de níveis de glicose no sangue, facilitando e reduzindo, consideravelmente, o desconforto das determinações por picada em indivíduos diabéticos. O sistema GlucoWatch® foi aprovado pela FDA em 2001 e retirado do mercado

em julho de 2007. Apresentava o formato de um relógio, tendo sido demonstrada a sua utilidade em situação de hiperglicémia revelando, no entanto, reduzida eficácia em casos de hipoglicémia[47].

Segundo este sistema, as moléculas de glucose presentes no plasma, por influência do campo elétrico, migravam para a superfície cutânea entrando em contacto com biossensores do aparelho, gerando um sinal elétrico passível de ser quantificado. Apesar das promissoras vantagens, este sistema inovador não substituía as medições convencionais no dedo, sendo necessária uma calibração e demonstrou ser um método pouco sensível e com algumas desvantagens, como a interferência do suor na leitura pelo sensor.

A iontoforese reversa mostra-se uma estratégia promissora também na medição de fenilalanina[48], ureia e PSA, para diagnóstico de doenças renais e cancro da próstata[49].

No entanto, existem algumas limitações com a utilização de dispositivos utilizando a iontoforese reversa: necessidade de desenvolvimento de sensores com capacidade de determinação de baixas concentrações de analitos, necessidade de calibração interna, entre outras[31]. Ultrapassados estes problemas, a iontoforese aplicada às técnicas de diagnóstico e tecnologias de medição de analitos, demonstra ser uma área de grande potencial comercial.

4 Sistemas iontoforéticos

4.1 Design e tipos de sistemas transdérmicos convencionais

Os sistemas transdérmicos mais comuns foram desenvolvidos para administração de fármacos que penetrem facilmente a pele por difusão passiva. Estes sistemas são, geralmente, constituídos por diversas camadas: camada removível, com a função de proteção do *patch* durante o armazenamento, sendo removida imediatamente antes da aplicação; adesivo, que permite manter o contacto entre o sistema e a superfície da pele, podendo nalguns casos incluir o próprio fármaco; membrana que permite controlar a libertação do fármaco, presente no caso dos sistemas de reservatório; matriz polimérica/reservatório, onde se encontra o fármaco e a camada protetora que adere à matriz/reservatório do fármaco e que confere flexibilidade, proteção e oclusividade adequadas [3,17,18].

Com o objetivo de controlar a velocidade de libertação do fármaco foram desenvolvidos sistemas com diferentes perfis:

a) Sistemas reservatório:

O fármaco encontra-se num compartimento, sob a forma de gel, suspensão ou solução, sendo a sua libertação controlada por uma membrana[50].

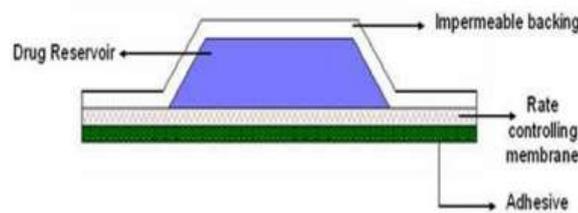


Figura 5: Sistema de reservatório[50].

b) Sistemas matriciais (fármaco na matriz):

O fármaco encontra-se disperso ou dissolvido homogeneamente na matriz polimérica e estes sistemas caracterizam-se pela ausência de uma membrana controladora. A velocidade de libertação do fármaco é assegurada pelos componentes da matriz[2,50,51].

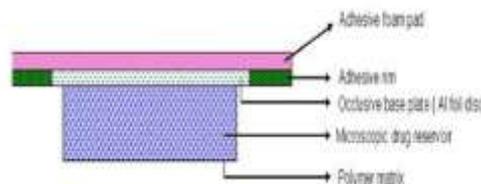


Figura 6: Sistema de fármaco na matriz[51].

c) Sistemas matriciais (fármaco no adesivo):

O fármaco encontra-se incluído na camada adesiva. Pode ser constituído por uma camada única ou múltiplas camadas, separadas por uma membrana controladora [2,50].

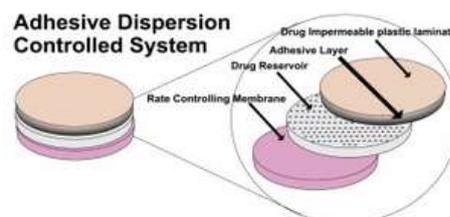


Figura7: Sistema de fármaco no adesivo[2].

4.2 Sistemas iontoforéticos : da investigação ao mercado

Atualmente, o design e construção dos sistemas iontoforéticos, quer para aplicação tópica quer para administração transdérmica de fármacos, é uma área que tem suscitado bastante interesse e que tem sido alvo de investigação por empresas farmacêuticas, tais como a Iomed Inc., Alza Corporation, Beckton and Dickison ou a Cygnus Inc.,

A maioria dos protótipos desenvolvidos são, geralmente, constituídos por um microprocessador para controlo de corrente, uma bateria, eléctrodos e um cronómetro[31]. Alguns exemplos são apresentados nas secções que se seguem.

4.2.1 Aplicação Tópica

a) Lontocaine®:

Lontocaine é constituído por 2% de lidocaína e 0,01 mg/ml de adrenalina. Trata-se de um anestésico local e vasoconstritor, para o alívio da dor durante intervenções como biopsias, por exemplo. Foi aprovado em 1995 pela FDA, porém em 2005 foi descontinuado. Esta solução era usada com o sistema iontoforético Phoresor PM900 e os elétrodos IOMED. O reservatório do elétrodo ativo era preenchido com a solução Lontocaine, e depois aplicado na pele[52].

b) Lidosite TM :

LidoSite Topical System foi desenvolvido pela Vyteris, Inc e aprovado pela FDA em 2005, mas descontinuado em 2006. É um sistema iontoforético de libertação de lidocaína pequeno e pré-programado, constituído pelo reservatório do fármaco (ânodo) de 5 cm² e um cátodo 2,5 cm² que contém eletrólitos. O reservatório do fármaco contém 100mg de lidocaína e 1,05 mg de adrenalina [52]. Aplica uma corrente de 1,77 mA por 10 minutos, e foi desenvolvido com a função de promover anestesia local antes de intervenções médicas, como inserção de cateteres. São utilizados elétrodos de Ag/AgCl e o fármaco encontra-se disperso numa matriz de hidrogel. Uma solução de NaCl é adicionada ao compartimento anódico como fonte de iões Cl para completar o circuito eletroquímico[32].

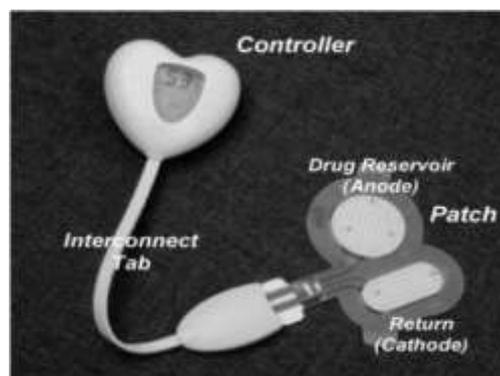


Figura 8: Sistema iontoforético LidoSite™ Topical System, que consiste no LidoSite™ Patch descartável e de uso único, e no LidoSite™ Controller, um microprocessador e uma bateria como fonte de corrente contínua[52].

4.2.2 Administração transdérmica

a) Lonsys

O Lonsys é um sistema de libertação transdérmica de fentanilo, um analgésico opiáceo. O fentanilo é um dos opióides mais estudados para aplicação iontoforética. Além das suas

propriedades analgésicas, mostra-se vantajoso em relação à morfina, opióide também estudado para aplicação transdérmica, pois não induz libertação local de histamina responsável por irritações.

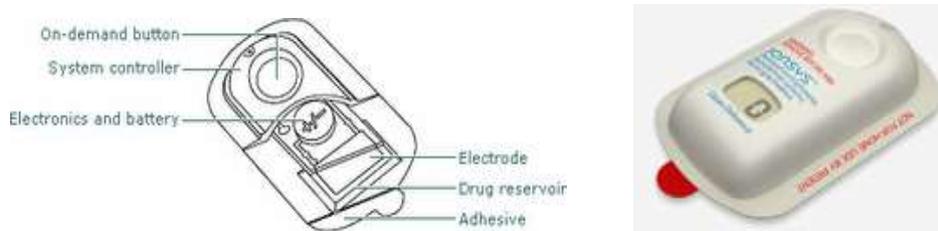


Figura9: Sistema iontoforético lonsys[52][53].

O lonsys[®] é um dispositivo que utiliza o sistema iontoforético E-Trans[®] desenvolvido pela Alza Corporation, apresentando a capacidade de libertação de 80 doses de 40 µg de fentanilo num período de 24h. Cada dose é fornecida durante um período de 10 minutos, permitindo administrar 6 doses por hora, equivalente a 3,2 mg por dia.

O dispositivo é composto por um controlo eletrónico, uma bateria e dois reservatórios de hidrogel, num dos quais se encontra cloridrato de fentanilo (ânodo) e no outro os excipientes (cátodo)[52]. Está dividido em dois componentes, um superior, que diz respeito à componente eletrónica do sistema e um inferior, constituído pelos eléctrodos e os reservatórios de hidrogel que incluem a substância ativa, o solvente, agentes tampão e antimicrobianos. Para indicar a libertação da dose de fármaco, a sua duração e para alertar o doente em caso de problemas com o dispositivo é usado um sistema de LED e sons[54].

Esteve autorizado em toda a União Europeia desde janeiro de 2006, com indicação para o tratamento da dor aguda pós-operatória, moderada a grave, em uso exclusivo hospitalar. O titular de AIM recolheu todos os sistemas da União Europeia em setembro de 2008 como medida de precaução, depois de ter sido detetada uma anomalia no sistema que provocava casos de sobredosagem, por libertação de fentanilo sem ativação do sistema pelo doente. Esta situação pode causar depressão respiratória, uma situação potencialmente fatal[55].

Em 2010, a Incline Therapeutics, Inc. adquiriu o sistema lonsys, estando empenhada no seu desenvolvimento e reintrodução no mercado.

b) Zecuity[®] transdermal system (TDS):

Este dispositivo é colocado na perna ou no braço do doente e está indicado no tratamento de enxaqueca com ou sem aura em adultos, libertando 6,25 mg de sumatriptano durante um período de 4 horas quando ativado[56]. Em 2013, foi aprovado pela FDA.

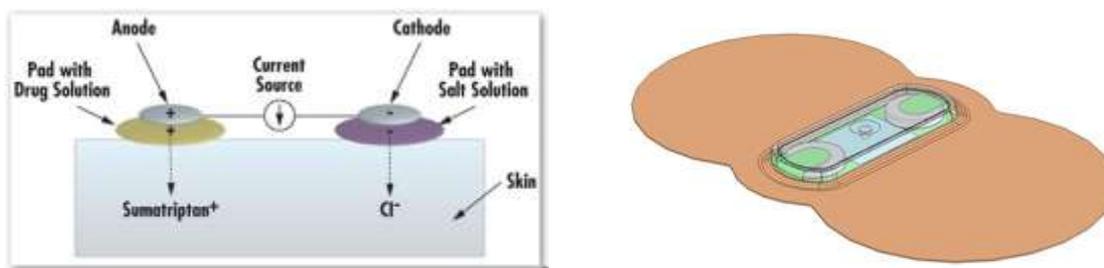


Figura 10: Sistema iontoforético Zecuity[57].

O perfil farmacocinético deste sistema transdérmico foi avaliado através de um estudo de fase I aberto, em que se comparou a administração transdérmica por iontoforese de uma dose única de 6 mg de sumatriptano com a sua administração oral, nasal e SC.

De acordo com os resultados (Figura A2) obtidos, observou-se uma C_{max} segundo a seguinte ordem: SC>oral>transdérmica>nasal. Porém, com o *patch* a concentração plasmática foi mantida nos 20ng/mL até cessação, após 4 horas de libertação iontoforética.

Em relação à exposição ao sumatriptano, analisando o valor da AUC (Tabela A1), podemos concluir que a exposição foi semelhante entre o *patch* e a administração SC. No entanto, o valor da AUC obtido com o *patch* foi inferior ao observado quando o composto foi administrado por via oral [57].

Num estudo de fase 3 com dupla ocultação, aleatório, avaliou-se a efetividade deste dispositivo comparado com placebo em 454 doentes que sofrem de enxaqueca. O principal objetivo consistiu na avaliação do desaparecimento da dor de cabeça após a ativação do sistema iontoforético. Os objetivos secundários também estudados consistiram na avaliação da ausência de náuseas, fotofobia e fonofobia e alívio da dor de cabeça [58]. Os resultados obtidos nos dois grupos encontram-se descritos na Tabela A2.

A efetividade do sistema iontoforético foi assim demonstrada através da melhoria observada nos objetivos clínicos no grupo ativo em relação ao placebo, após 2h da ativação do mesmo. A administração de sumatriptano através do dispositivo iontoforético mostra-se assim vantajosa em doentes com enxaqueca associada a náuseas e vômitos, comparativamente à via oral, uma vez que é evitada a sua passagem pelo trato gastrointestinal. Além disso, permite uma administração controlada, sem picos plasmáticos, e com menos efeitos adversos em relação à via SC[58].

c) WEDD[®]

WEDD[®] (*Wearable Electronic Disposable Drug Delivery*) é um sistema transdérmico inovador, de utilização única, portátil e descartável, que ainda não se encontra no mercado. (Figura 13)

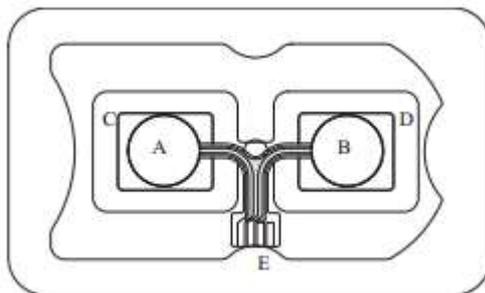


Figura 13: A- ânodo; B- cátodo; C e D- absorventes; E- bateria[59].

Recentemente, SALUJA *et al.* estudaram a possibilidade da aplicação de donepezilo, um inibidor da acetilcolinesterase usado no tratamento de sintomas de demência, como a doença de Alzheimer, por via transdérmica com a utilização deste dispositivo[59].

O cloridrato de donepezilo ($pK_a=8,9$) tem carga positiva quer na formulação quer na pele, sendo um fármaco potente, pelo que necessita de baixas doses diárias (5 mg/dia) orais.

Analisou-se a concentração de donepezilo presente no plasma de ratinhos sem pelo, durante a aplicação de 0; 0,13; 0,26 e 0,39 mA em adesivos transdérmicos que continham donepezilo.

Os resultados destes estudos demonstraram uma relação proporcional entre a concentração deste fármaco no plasma e a intensidade da corrente aplicada, revelando que a libertação deste fármaco por iontoforese é eficaz em ratinhos sem pelo, em doses terapêuticas.

Este sistema iontoforético desenvolvido pela Travanti Pharma também pode ser utilizado noutros fármacos como fentanilo, propranolol[60] e calcitonina[61].

4.3 Aplicação na administração de peptídeos

Com o desenvolvimento na biotecnologia observado nos últimos anos, o número de fármacos como peptídeos e proteínas tem aumentado exponencialmente. No entanto, os peptídeos e as proteínas são, geralmente, inativados quando administrados oralmente devido à sua suscetibilidade à degradação química e enzimática no trato gastrointestinal, surgindo um problema na administração deste tipo de fármacos. Assim sendo, a administração transdérmica mostra-se uma via promissora para a sua administração, devido à pele apresentar reduzida degradação proteolítica em relação à via oral. As principais limitações surgem devido ao elevado peso molecular e à carga características destas moléculas. A iontoforese surge, assim, uma estratégia útil para contornar estas limitações.

4.3.1 Administração de insulina

A molécula de insulina tem um peso molecular de aproximadamente 6000 Da, apresentando um pI de aproximadamente 5,4, e, portanto, ao pH fisiológico apresenta carga negativa. Para além disso, em concentrações consideradas terapeuticamente relevantes, esta molécula

apresenta tendência para a formação de agregados, dímeros e hexâmeros, sendo uma das principais limitações à sua administração transdérmica[62].

Nesse sentido, foi realizado um estudo com o objetivo de observar o efeito da utilização de promotores de absorção, sinergicamente, com a iontoforese, e a utilização de um análogo de insulina humana em comparação com insulina bovina. No primeiro grupo, em que se administrou insulina bovina em ratos diabéticos depilados com lâmina, não se observou uma baixa significativa nos níveis de glucose plasmática. No entanto, no grupo em que a pele foi depilada com o auxílio de creme depilatório no dia anterior à experiência, observou-se uma diminuição significativa dos níveis de glucose, sugerindo que os constituintes do creme depilatório podem ser úteis na promoção da libertação transdérmica de macromoléculas como a insulina, mesmo encontrando-se na forma de agregados, como a insulina bovina. Noutro grupo em que a pele de rato foi depilada com uma lâmina fez –se a administração de um análogo de insulina humana na forma monomérica, e observou-se a diminuição dos níveis de glucose logo após o início da aplicação de corrente elétrica[63].

Também noutros estudos, observou-se que a aplicação de promotores de absorção cutânea, como uma solução de clorofórmio:metanol (2:1), é útil no aumento do transporte iontoforético de insulina *in vivo*[64]. A utilização de DMA e EtOH também se mostrou efetiva na alteração da função barreira da pele, atuando nos lípidos intercelulares e, conseqüentemente, aumentando a penetração de insulina na pele[65].

Além da tendência para a formação de agregados em elevadas concentrações, a presença de iões competitivos de baixo peso molecular e a capacidade destas moléculas se ligarem às estruturas da pele são outras limitações no desenvolvimento de sistemas transdérmicos para administração de peptídeos[62, 63]. Apesar de muitos estudos em ratos terem demonstrado bons resultados na administração de insulina através de um sistema iontoforético, é difícil extrapolar estes dados para os humanos devido à quantidade de insulina necessária para repor os níveis de glucose no sangue ser superior. Todos estes problemas justificam a ausência de um sistema iontoforético de libertação de insulina no mercado até à data.

4.3.2 Administração da hormona do crescimento

GHRH (*growth hormone releasing hormone*) é um polipeptídeo endógeno secretado pelo hipotálamo e usado em crianças no tratamento da deficiência desta hormona[66]. A sua administração ocorre por via subcutânea e, por isso, o desenvolvimento de sistemas de administração que melhorarem a *compliance* é aliciante e muitos estudos têm sido realizados. No âmbito da administração com recurso à iontoforese, foi estudado, *in vivo* em porquinhos-

da-Índia, o transporte anódico desta hormona, cujo o pI é 9, ou seja, em condições fisiológicas tem carga positiva[67].

Com a obtenção de um perfil de concentrações plasmáticas constantes, demonstrou-se a possibilidade de utilização da via transdérmica com recurso à iontoforese para administração desta hormona com um peso molecular de 5039,8 Da. No entanto, a dose necessária para exercer efeitos terapêuticos em humanos é elevada, representando assim uma limitação que justifica a existência, no mercado de, apenas, formulações para administração IM e SC.

4.3.3 Administração de calcitonina

A calcitonina é uma hormona constituída por 32 aminoácidos, com a função de regular a concentração de cálcio no organismo. A calcitonina de salmão é um análogo utilizado no tratamento da hipercaliemia, doença de *Paget* e osteoporose pós-menopausa. É normalmente administrada por via subcutânea e intramuscular. A administração por via transdérmica mostra-se assim promissora. Num estudo efetuado, também com a utilização do sistema iontoforético WEDD, foi demonstrado que a redução de cálcio com o uso do *patch* é semelhante ao da injeção subcutânea. No entanto, o uso da administração IV resultou numa redução superior dos níveis de cálcio, tendo sido obtidos níveis séricos de calcitonina mais elevados [61].

A utilização da iontoforese para administração de calcitonina demonstrou, assim, ser útil na obtenção de concentrações terapêuticas deste polipéptideo através da pele.

5 Combinação de estratégias

Muitos investigadores procuram utilizar, sinergicamente, as várias estratégias para a melhoria da penetração cutânea, de forma a aumentar o fluxo de fármacos através da pele, particularmente de peptídeos.

Num estudo realizado para administração transdérmica da hormona do crescimento, o fluxo obtido através da combinação de iontoforese com *microneedles* foi superior ao observado com o uso isolado das últimas (Figura A3) [68]. Como anteriormente referido, em estudos para administração iontoforética de insulina, o recurso a promotores químicos de absorção revelou-se vantajoso no aumento da sua penetração cutânea [42,63,64]. Também o uso da eletroporação em combinação com a iontoforese se mostrou útil em diversos estudos para a administração de calcitonina[69], LHRH[70] e insulina[71], entre outros.

Todas estas estratégias promoveram, assim, um efeito sinérgico quando associadas à iontoforese, tal como evidenciado pelo aumento significativo do fluxo de penetração cutânea de fármacos.

6 Conclusão

A iontoforese tem permitido o alargamento do número de potenciais moléculas para administração através da pele, contribuindo para o aumento da penetração cutânea das mesmas. No entanto, são necessários vários estudos para a otimização destes sistemas, com o objetivo de maximizar o seu transporte através da pele.

As vantagens da utilização dos sistemas iontoforéticos têm um impacto direto na vida quotidiana do doente devido a uma administração mais cómoda, o que reflete a melhoria de adesão do doente ao tratamento. Contudo, existem algumas limitações, como o elevado custo e os defeitos que têm vindo a ser associados a estes sistemas (exemplo do Ionsys). Tal vem justificar o número reduzido de moléculas que existem no mercado administradas por iontoforese, apesar dos inúmeros estudos *in vitro* e *in vivo* que comprovam o potencial desta técnica. Por sua vez, os peptídeos e as proteínas têm tido um papel importante nas novas terapêuticas, devido ao seu potencial e especificidade. Apresentam, no entanto, propriedades físico-químicas que apenas possibilitam a sua administração por via subcutânea, intravenosa e intramuscular. A administração transdérmica de moléculas de elevado peso molecular tem sido objeto de estudos para aplicação com base em sistemas iontoforéticos. No entanto, o potencial está na utilização sinérgica da iontoforese com outras estratégias, como promotores de absorção, tal como verificado em vários estudos para administração de insulina através da pele.

Deste modo, apesar dos avanços verificados, é necessário continuar a investigação para a melhoria dos sistemas iontoforéticos atualmente disponíveis.

Referências bibliográficas

1. GRATIERI, T., GELFUSO, G.M., LOPEZ, R., *Basic principles and applications of iontophoresis for cutaneous penetration of drugs*. 2008: Quim.Nova. p. 1490-1498.
2. A ALEXANDER, A., DWIVEDI, S., AJAZUDDIN, GIRI, T. K., SARAF, S., TRIPATHI, D. K., *Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery*. J Control Release, 2012. **164**(1): p. 26-40.
3. TROMMER, H. and NEUBERT R.H., *Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. A review*, in *Skin Pharmacol Physiol*. 2006, 2006 S. Karger AG, Basel.: Switzerland. p. 106-21.
4. WADHWA, R., G. Chilkoti, and A.K. Saxena, *Current Clinical Opinions, Attitudes and Awareness of Interns Regarding Post-operative and Cancer Pain Management in A Tertiary Care Centre*, in *Indian J Palliat Care*. 2015: India. p. 49-55.
5. SHAHAB, L., BROSE, L.S. and WEST, R., *Novel delivery systems for nicotine replacement therapy as an aid to smoking cessation and for harm reduction: rationale, and evidence for advantages over existing systems*. CNS Drugs, 2013. **27**(12): p. 1007-19.
6. SAVONITTO, S., MOTOLESE, M., and AGABITI-ROSEI, E., *Antianginal effect of transdermal nitroglycerin and oral nitrates given for 24 hours a day in 2,456 patients with stable angina pectoris. The Italian Multicenter Study*. Int J Clin Pharmacol Ther, 1995. **33**(4): p. 194-203.
7. WEISER, J.R. and SALTZMAN, W.M., *Controlled release for local delivery of drugs: barriers and models*. J Control Release, 2014. **190**: p. 664-73.
8. STAHL, J., WOHLERT, M., and KIETZMANN, M., *The effect of formulation vehicles on the in vitro percutaneous permeation of ibuprofen*, in *BMC Pharmacol*. 2011: England. p. 12.
9. MORROW, D. I.J. McCARRON, P. A. WOOLFSON, A. D. DONNELLY, R. F., *Innovate Strategies for Enhancing Topical and Transdermal Drug Delivery*. The Open Drug Delivery Journal, 2007. **1**: p. 36-59.
10. SEELEY, R.R., STEPHENS, T.D., and TATE, P., *Anatomy & Physiology*. 6^a ed. 2003.
11. CAMARGO HARRIS, M.I.N.d., *Pele: Estrutura, Propriedade E Envelhecimento*. 2003. 165.
12. MENON, G.K., CLEARY, G.W., and LANE, M.E., *The structure and function of the stratum corneum*, in *Int J Pharm*. 2012, 2012 Elsevier B.V: Netherlands. p. 3-9.
13. MOSER, K. KRIWET, K. NAIK, A., KALIA, Y. N., GUY, R. H., et al., *Passive skin penetration enhancement and its quantification in vitro*. Eur J Pharm Biopharm, 2001. **52**(2): p. 103-12.
14. BLANK, I.H., *Further observations on factors which influence the water content of the stratum corneum*. J Invest Dermatol, 1953. **21**(4): p. 259-71.
15. PRAUSNITZ, M.R., MITRAGOTRI, S., and LANGER, R., *Current status and future potential of transdermal drug delivery*. Nat Rev Drug Discov, 2004. **3**(2): p. 115-24.
16. STINCHCOMB, A. L., PALIWAL, A., DUA, R., IMOTO, H., WOODARD, R. W., FLYNN, G. L., *Permeation of buprenorphine and its 3-alkyl-ester prodrugs through human skin*. Pharm Res, 1996. **13**(10): p. 1519-23.
17. BROWN, M. B., TRAYNOR, M. J., MARTIN, G. P., AKOMEAH, F. K., *Transdermal drug delivery systems: skin perturbation devices*. Methods Mol Biol, 2008. **437**: p. 119-39.
18. BONINA, F. P., PUGLIA, C., BARBUZZIA, T., CAPRARIIS, P., PALAGIANO, F., RIMOLI, M. G., SAIJA, A., *In vitro and in vivo evaluation of polyoxyethylene esters as dermal prodrugs of ketoprofen, naproxen and diclofenac*, in *Eur J Pharm Sci*. 2001: Netherlands. p. 123-34.
19. TOUITOU, E., *Drug delivery across the skin*. Expert Opin Biol Ther, 2002. **2**(7): p. 723-33.
20. MARTINS, M.R.F.M. and VEIGA, F., *Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 2002. **38**: p. 33-54.
21. LANE, M.E., *Skin penetration enhancers*. Int J Pharm, 2013. **447**(1-2): p. 12-21.
22. SIMON, J.A., *Estradiol in micellar nanoparticles: the efficacy and safety of a novel transdermal drug-delivery technology in the management of moderate to severe vasomotor symptoms, in Menopause*. 2006: United States. p. 222-31.

23. WONG, T.W., *Electrical, magnetic, photomechanical and cavitational waves to overcome skin barrier for transdermal drug delivery*. J Control Release, 2014. **193**: p. 257-69.
24. CHIEN, Y.W. and BANGA, A.K., *Iontophoretic (transdermal) delivery of drugs: overview of historical development*. J Pharm Sci, 1989. **78**(5): p. 353-4.
25. BANGA, A.K. and CHIEN, Y.W., *Hydrogel-based iontotherapeutic delivery devices for transdermal delivery of peptide/protein drugs*. Pharm Res, 1993. **10**(5): p. 697-702.
26. MALINOVSKAJA, K., LAAKSONEN, T., and HIRVONEN, J., *Controlled transdermal delivery of leuprorelin by pulsed iontophoresis and ion-exchange fiber*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2014. **88**(3): p. 594-601.
27. MORIMOTO, K., IWAKURA, Y., NAKATANI, E., MIYASAKI, M., TOJIMA, H., *Effects of proteolytic enzyme inhibitors as absorption enhancers on the transdermal iontophoretic delivery of calcitonin in rats*. J Pharm Pharmacol, 1992. **44**(3): p. 216-8.
28. CHURCH, A.L., BARZA, M., and BAUM, J., *An improved apparatus for transscleral iontophoresis of gentamicin*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992. **33**(13): p. 3543-5.
29. WANG, Y., THAKUR, R., FAN, Q., MICHNIAK, B., *Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery*, in Eur J Pharm Biopharm. 2005: Netherlands. p. 179-91.
30. CURDY, C., KALIA, Y. N., NAIK, A., GUY, R. H., *Piroxicam delivery into human stratum corneum in vivo: iontophoresis versus passive diffusion*, in J Control Release. 2001: Netherlands. p. 73-9.
31. PANCHAGNULA, R., PILLAI, O., NAIR, V. B., RAMARAO, P., *Transdermal iontophoresis revisited*. Current Opinion in Chemical Biology, 2000. **4**(4): p. 468-473.
32. KALIA, Y. N., NAIK, A., GARRISON, J., GUY, R. H., *Iontophoretic drug delivery*, in Adv Drug Deliv Rev. 2004: Netherlands. p. 619-58.
33. PIKAL, M.J., *The role of electroosmotic flow in transdermal iontophoresis*, in Adv Drug Deliv Rev. 2001: Netherlands. p. 281-305.
34. MERINO, V., LOPEZ, A., KALIA, Y. N., GUY, R. H., *Electrorepulsion versus electroosmosis: effect of pH on the iontophoretic flux of 5-fluorouracil*. Pharm Res, 1999. **16**(5): p. 758-61.
35. ABLA, N., NAIK, AARTI, GUY, RICHARD H., KALIA, Y.N., YOGESHVARN., *Contributions of electromigration and electroosmosis to peptide iontophoresis across intact and impaired skin*. Journal of Controlled Release, 2005. **108**(2-3): p. 319-330.
36. DHOTE, V., BHATNAGAR, P., MISHRA, P. K., MAHAJAN, S. C., MISHRA, D. K., *Iontophoresis: A Potential Emergence of a Transdermal Drug Delivery System*. Scientia Pharmaceutica, 2012. **80**(1): p. 1-28.
37. PATEL, S. R., ZHONG, H., SHARMA, A., KALIA, Y. N., *In vitro and in vivo evaluation of the transdermal iontophoretic delivery of sumatriptan succinate*, in Eur J Pharm Biopharm. 2007: Netherlands. p. 296-301.
38. THYSMAN, S., PREAT, V., and ROLAND, M., *Factors affecting iontophoretic mobility of metoprolol*. J Pharm Sci, 1992. **81**(7): p. 670-5.
39. KOIZUMI, T., KAKEMI, M., KATAYAMA, K., INADA, H., SUDEJI, K., KAWASAKI, M., *Transfer of diclofenac sodium across excised guinea pig skin on high-frequency pulse iontophoresis. II. Factors affecting steady-state transport rate*. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1990. **38**(4): p. 1022-3.
40. MILLER, L.L. and SMITH, G.A., *Iontophoretic transport of acetate and carboxylate ions through hairless mouse skin. A cation exchange membrane model*. International Journal of Pharmaceutics, 1989. **49**(1): p. 15-22.
41. DIXIT, N., BALI, V., BABOOTA, S., AHUJA, A., ALI, J., *Iontophoresis - an approach for controlled drug delivery: a review*. Curr Drug Deliv, 2007. **4**(1): p. 1-10.
42. PILLAI, O., KUMAR, N., DEY, C. S., BORKUTE, SIVAPRASAT, N., PANCHAGNULA, R., *Transdermal iontophoresis of insulin: III. Influence of electronic parameters*, in Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2004: Spain. p. 399-408.
43. KOCHHAR, C. and IMANIDIS, G., *In vitro transdermal iontophoretic delivery of leuprolide under constant current application*, in J Control Release. 2004: Netherlands. p. 25-35.

44. RIVIERE, J. E., WILLIAMS, P. L., HILLMAN, R. S., MISHKY, L. M., *Quantitative prediction of transdermal iontophoretic delivery of arbutamine in humans with the in vitro isolated perfused porcine skin flap*. J Pharm Sci, 1992. **81**(6): p. 504-7.
45. MALINOVSKAJA, K., LAAKSONEN, T., KONTTURI, K., HIRVONEN, J., *Ion-exchange and iontophoresis-controlled delivery of apomorphine*. Eur J Pharm Biopharm, 2013. **83**(3): p. 477-84.
46. CROSS, S.E. and ROBERTS, M.S., *Importance of dermal blood supply and epidermis on the transdermal iontophoretic delivery of monovalent cations*. J Pharm Sci, 1995. **84**(5): p. 584-92.
47. *Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the Continuous Glucose Monitoring System During Hypoglycemia. Experience of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet)*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 722-6.
48. MERINO, V., LOPEZ, A., HOCHTRASSER, D., GUY, R. H., *Noninvasive sampling of phenylalanine by reverse iontophoresis*, in *J Control Release*. 1999: Netherlands. p. 65-9.
49. CHING, C. T. S., FU, L. S., SUN, T. P., HSU, T. H., CHANG, K. M., *Use of electroporation and reverse iontophoresis for extraction of transdermal multibiomarkers*. Int J Nanomedicine, 2012. **7**: p. 885-94.
50. HANUMANAIK, M., *Design, Evaluation and Recent Trends in Transdermal Drug Delivery System : a review*. 2012: International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.
51. FANG, J., HSU, L., HUANG, Y., TSAI, Y., *Evaluation of transdermal iontophoresis of enoxacin from polymer formulations: in vitro skin permeation and in vivo microdialysis using Wistar rat as an animal model*. International Journal of Pharmaceutics, 1999. **180**(2): p. 137-149.
52. KALARIA, D.R., DUBEY, S., and KALIA, Y.N., *Clinical Applications of Transdermal Iontophoresis*, in *Transdermal and Topical Drug Delivery*. 2011, John Wiley & Sons, Inc. p. 67-83.
53. *Ionsys Guide for Patients*. Available from: <https://www.ionsysrems.com/ionsysUI/rems/patientInformationInfo.action>, acedido a 15 de julho de 2015.
54. POWER, I., *Fentanyl HCl iontophoretic transdermal system (ITS): clinical application of iontophoretic technology in the management of acute postoperative pain*, in *Br J Anaesth*. 2007: England. p. 4-11.
55. *Assessment Report For Ionsys*. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000612/WC500089934.pdf , acedido em 10 julho de 2015.
56. *FDA Executive Summary, Classification of Iontophoresis Devices Not Labeled for Use with a Specific Drug*. Available from: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-afda-adcom/documents/document/ucm386339.pdf> , acedido a 11 de julho de 2015.
57. PIERCE, M., MARBURY, T., O'NEILL, C., SIEGEL, S., DU, W., SEBREE, T., *Zelrix: a novel transdermal formulation of sumatriptan*. Headache, 2009. **49**(6): p. 817-25.
58. GARNOCK-JONES, K.P., *Sumatriptan iontophoretic transdermal system: a review of its use in patients with acute migraine*. Drugs, 2013. **73**(13): p. 1483-90.
59. SALUJA, S., KASHA, P. C., PATURI, J., ANDERSON, C., MORRIS, R., BANGA, A. K., *A novel electronic skin patch for delivery and pharmacokinetic evaluation of donepezil following transdermal iontophoresis*. Int J Pharm, 2013. **453**(2): p. 395-9.
60. *Wedd*. Available from: <http://www.teikokuusa.com/wedd.html>, acedido a 15 de julho de 2015.
61. CHATURVEDULA, A., JOSHI, D. P., ANDERSON, C., MORRIS, R. L., SEMBROWICH, W. L., BANGA, A. K., *In vivo iontophoretic delivery and pharmacokinetics of salmon calcitonin*. Int J Pharm, 2005. **297**(1-2): p. 190-6.
62. GRATIERI T., KALARIA D., and KALIA, Y.N., *Non-invasive iontophoretic delivery of peptides and proteins across the skin*. Expert Opin Drug Deliv, 2011. **8**(5): p. 645-63.
63. KANIKKANNAN, N., SINGH J., and RAMARAO P., *Transdermal iontophoretic delivery of bovine insulin and monomeric human insulin analogue*. J Control Release, 1999. **59**(1): p. 99-105.

64. BANGA, A.K. and CHIEN, Y.W., *Characterization of in Vitro Transdermal Iontophoretic Delivery of Insulin*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 1993. **19**(16): p. 2069-2087.
65. PILLAI, O., NAIR, V., and PANCHAGNULA R., *Transdermal iontophoresis of insulin: IV. Influence of chemical enhancers*. Int J Pharm, 2004. **269**(1): p. 109-20.
66. WALTERS, K.A., *Trends and Future Perspectives in Peptide and Protein Drug Delivery (Drug Targeting and Delivery Volume 4)*. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1996. **48**(8): p. 881-881.
67. KUMAR, S., CHAR, H., PATEL, S., PIOMONTESE, D., MALICK, A. W., IGBAL, K., NEUGROSCHEL, E., BEHL, C. R., *In vivo transdermal iontophoretic delivery of growth hormone releasing factor GRF (1-44) in hairless guinea pigs*. Journal of Controlled Release, 1992. **18**(3): p. 213-220.
68. KUMAR, V. and BANGA, A.K., *Modulated iontophoretic delivery of small and large molecules through microchannels*. Int J Pharm, 2012. **434**(1-2): p. 106-14.
69. CHANG, S. L., HOFMANN, G. A., ZHANG, L., DEFTOS, L. J., BANGA, A. K., *The effect of electroporation on iontophoretic transdermal delivery of calcium regulating hormones*. J Control Release, 2000. **66**(2-3): p. 127-33.
70. BOMMANNAN, D. B., TAMADA, J., LEUNG, L., POTTS, R. O., *Effect of electroporation on transdermal iontophoretic delivery of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) in vitro*. Pharm Res, 1994. **11**(12): p. 1809-14.
71. TOKUMOTO, S., HIGO, N., and SUGIBAYASHI, K., *Effect of electroporation and pH on the iontophoretic transdermal delivery of human insulin*. Int J Pharm, 2006. **326**(1-2): p. 13-9.

Anexos

Figura A1. Relação entre o transporte de apomorfina através da pele e a intensidade de corrente elétrica aplicada[45].

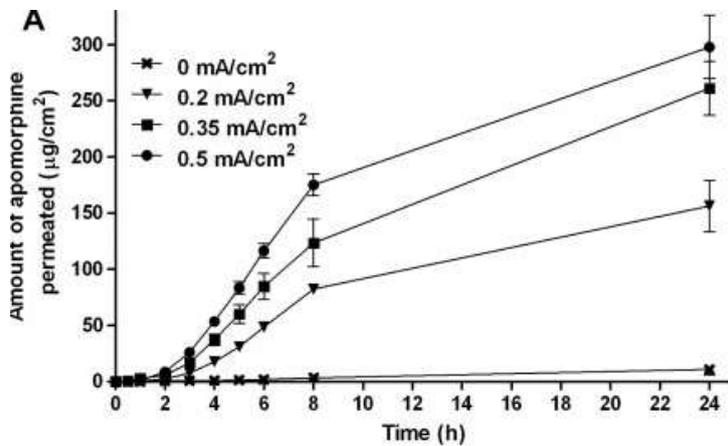


Figura A2. Concentrações plasmáticas de sumatriptano administrado por via oral, SC, nasal e transdérmica[57].

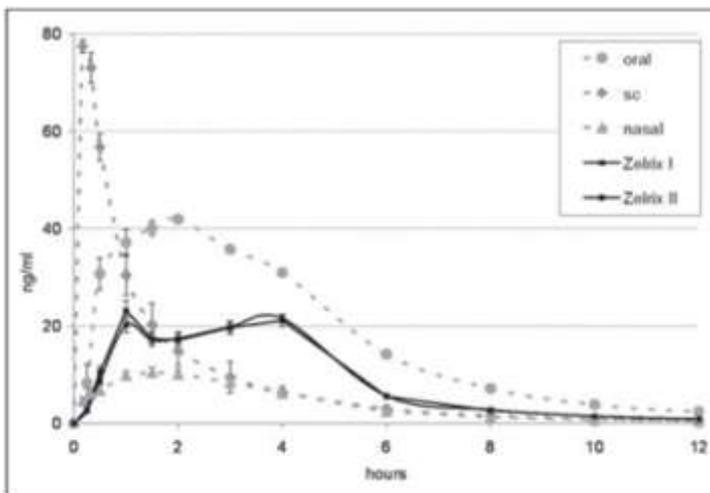


Figura A3. Comparação do fluxo de penetração cutânea com o uso de microneedles(MN) e com o uso de iontoforese(ITP) [68].

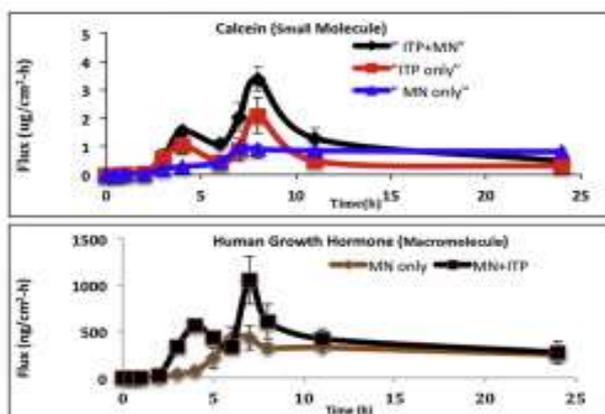


Tabela A1. Parâmetros farmacológicos da administração de sumatriptano obtidos para cada via[57].

Treatment group Sumatriptan	AUC _{0-inf} Hour*ng/mL	C _{max} ng/mL	T _{max} Hour	T _{1/2} Hour	AUC _{0-inf} CV (%)	C _{max} CV (%)
sc 6 mg (n = 23)	113.6	82.2	0.3	2.2	14.3	18.7
Nasal spray 20 mg (n = 23)	50.3	12.5	1.5	2.2	43.5	43.8
Oral 100 mg (n = 23)	247.1	51.6	2.2	4.8	29.9	37.9
Zelrix I (n = 17)	113.5	24.8	1.7	2.9	24.7	26.4
Zelrix II (n = 17)	112.9	23.1	2.5	2.9	18.0	21.6

Tabela A2. Percentagem de doentes com desaparecimento dos vários sistemas associados à enxaqueca após 2h da ativação do *patch* [56].

Percentage of patients with relief 2 hours after TDS activation			
	ZECUITY n=226	Placebo n=228	p-value
No Headache Pain	18%	9%	0.0092
No Nausea	84%	63%	<0.0001
No Photophobia	51%	36%	0.0028
No Phonophobia	55%	39%	0.0002
Headache Pain Relief	53%	29%	<0.0001