

Características gerais dos patches e suas aplicações na indústria farmacêutica

General characteristics of patches and their applications in the pharmaceutical industry

Características generales de los patches y sus aplicaciones en la industria farmacéutica

Recebido: 11/11/2023 | Revisado: 18/11/2023 | Aceitado: 23/11/2023 | Publicado: 25/11/2023

Beatriz Peroni Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2319-9261>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: biaperonimedeiros@gmail.com

Milena Dlugosz Dias Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8090-8178>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: milenadlugoszdias@gmail.com

Sofia Marques da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0691-5083>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: mmarques.ssofia@gmail.com

Emily Soares da Hora

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4761-140X>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: emilysshora@gmail.com

Guilherme de Almeida Zanoni

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0225-9895>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: gui.a.zanoni@gmail.com

Jhennifer Soares Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2930-6927>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: jhennifersantos2509@gmail.com

Leandro Giorgetti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2776-2286>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: leandro.giorgetti@ulife.com.br

Resumo

Os adesivos transdérmicos são estruturas multilaminadas, flexíveis e medicamentosas que possuem propriedades bioadesivas, são formados, essencialmente, por um sistema de liberação de medicamentos e uma camada adesiva para fixação na pele, fornecendo uma absorção constante e prolongada. São exemplos de formulações tópicas sistêmicas que, devido as suas inovações em níveis promissoras, estão sendo cada vez mais estudadas na comunidade da indústria farmacêutica com o objetivo de obter inovação e novas tecnologias. Inovações essas que se baseiam na alteração dos sistemas de liberação transdérmicos possibilitando uma permeação de fármacos com variedades de propriedades físico-químicas. Tendo em vista o crescente interesse, ainda que exista um pequeno grupo de medicamentos sendo comercializados no Brasil, o objetivo principal deste estudo foi realizar uma revisão literária, para maior esclarecimento, ponderando a estrutura e constituição geral dos patches, as promissoras inovações de liberação, o atual controle de qualidade, suas aplicações e suas vantagens e desvantagens. Foi identificado que os adesivos transdérmicos dispõem de notáveis favorecimentos aos pacientes nos resultados terapêuticos esperados, devido principalmente à dispensação do fígado na filtragem do fármaco no efeito de primeira passagem hepática.

Palavras-chave: Adesivo transdérmico; Patches; Pele; Formulações de patches transdérmicos; Liberação sistêmica.

Abstract

Transdermal patches are multilaminated, flexible, medicated structures that have bioadhesive properties, they are essentially made up of a medication delivery system and an adhesive layer for fixation to the skin, providing constant and prolonged absorption. They are examples of systemic topical formulations that, due to their innovations at promising levels, are being increasingly studied in the pharmaceutical industry community with the aim of obtaining innovation and new technologies. These innovations are based on the alteration of transdermal delivery systems, enabling the permeation of drugs with a variety of physicochemical properties. In view of the growing interest, even though there is a small group of medicines being marketed in Brazil, the main objective of this study was to carry out a literature review, for greater clarification and considering the structure and general constitution of patches, the promising release innovations, current quality control, applications and the advantages and disadvantages. It was identified that

transdermal patches offer notable advantages to patients in terms of the expected therapeutic results, mainly due to the liver dispensing in filtering the drug in the hepatic first pass effect.

Keywords: Transdermal patch; Patches; Skin; Formulation patches transdermal; Systemic release.

Resumen

Los parches transdérmicos son estructuras multilaminadas, flexibles y medicinales que tienen propiedades bioadhesivas, están formados esencialmente por un sistema de liberación de fármaco y una capa adhesiva para su fijación a la piel, proporcionando una absorción constante y prolongada. Estos son ejemplos de formulaciones tópicas sistémicas que, debido a su prometedor nivel de innovación, están siendo cada vez más estudiadas en la comunidad de la industria farmacéutica con el objetivo de obtener innovación y nuevas tecnologías. Estas innovaciones se basan en la alteración de los sistemas de administración transdérmica, lo que permite la permeación de fármacos con una variedad de propiedades fisicoquímicas. Ante el creciente interés, aunque existe un pequeño grupo de medicamentos vendidos en Brasil, el principal objetivo de este estudio fue realizar una revisión literaria, para mayor clarificación, considerando la estructura y constitución general de los parches, las promotoras Lanzar innovaciones, control de calidad actual, sus aplicaciones y sus ventajas y desventajas. Se identificó que los parches transdérmicos ofrecen notables ventajas a los pacientes en términos de los resultados terapéuticos esperados, principalmente debido a la dispensación hepática en el filtrado del fármaco en el efecto de primer paso hepático.

Palabras clave: Patch transdérmico; Patches; Piel; Formulaciones de parches transdérmicos; Liberación sistémica.

1. Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano e uma eficaz barreira na passagem de diversas substâncias. É irrigada por cerca de um terço de todo o sangue que circula pelo corpo e possui três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme (Nair et al., 2013). É necessário observar vários parâmetros para o desenvolvimento de formas farmacêuticas direcionadas à pele. Um dos maiores desafios é a interação do medicamento e da formulação com a pele e suas variabilidades, como a idade, etnia, região anatômica e condições patológicas do paciente (Saroja et al., 2011).

Embora a maior parte das formas farmacêuticas tópicas atualmente disponíveis possua ação local, algumas substâncias demonstram alta permeabilidade transdérmica, permitindo administrar medicamentos de forma sistêmica através de formulações tópicas. Essa nova abordagem proporciona uma via de administração mais constante e confortável comparada à via oral (Chang et al., 2013).

Os patches são um exemplo dessas formulações tópicas sistêmicas. São estruturas multilaminadas, flexíveis e medicamentosas que possuem propriedades bioadesivas. O patch é formado, essencialmente, por um sistema de liberação de medicamentos e uma camada adesiva para fixação na pele (Sharma et al., 2018). Esse regime de dosagem simplificado contribui para a adesão do paciente ao tratamento (Bathe & Kapoor, 2015).

Os adesivos transdérmicos ganharam muito destaque nos últimos anos, sendo uma grande inovação nas vias de administração de medicamentos (Saroja et al., 2011). Com as novas tecnologias e com a curiosidade gerada acerca dessas formulações, observou-se a oportunidade de criação desta revisão literária, tendo como objetivo apresentar a estrutura geral dos patches, as inovações em seus sistemas de liberação, suas aplicações e suas vantagens e desvantagens, buscando uma compreensão mais aprofundada sobre essa forma alternativa de administração.

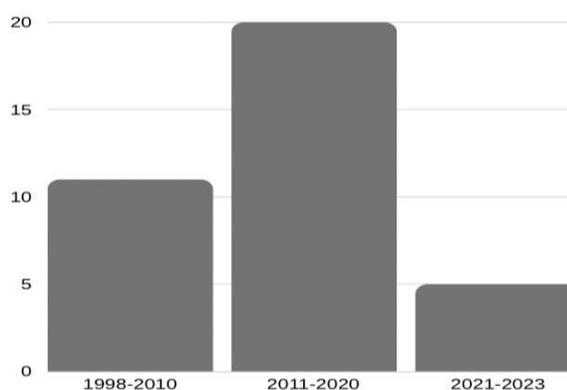
2. Metodologia

A revisão da literatura pode ser definida como um processo onde são feitas análises, buscas e descrições sobre um determinado tema. Literatura é definido como os materiais utilizados para o desenvolvimento do tema escolhido. Para uma revisão literária, são utilizados os seguintes tipos de materiais: artigos, teses, dissertações, livros, revistas, históricos, entre outros (UNESP. Faculdade de Ciências Agrônomicas, 2015).

Para o desenvolvimento deste artigo, foi realizada uma revisão literária narrativa, um tipo de revisão em que não são utilizados critérios específicos para busca e análise da literatura. Em uma revisão narrativa, a interpretação de informações e a

seleção de estudos podem estar sujeitos a subjetividade dos escritores (UNESP. Faculdade de Ciências Agrônomicas, 2015). A elaboração do artigo foi realizada através da leitura de artigos científicos com ano de publicação demonstrado na Figura 1, e temas relacionados a patches, como: transdérmicos, tratamento do tabagismo e o uso desta forma farmacêutica como método anticoncepcional. Para seleção dos artigos foram utilizadas as seguintes fontes de pesquisa: Google Acadêmico, Pub Med, Science Direct e RessearchGate. E as palavras – chave utilizadas durante o processo de escolha dos artigos foram: formulation, dermal e patch. Após a leitura dos artigos, realizou-se uma revisão narrativa com objetivo de destacar surgimento dos patches e suas diversas formas de uso, principais componentes, classificações, vantagens e desvantagens da utilização desta forma farmacêutica, testes realizados e aplicações para o tratamento de diversas patologias.

Figura 1 - Ano de publicação dos artigos utilizados como referência.



Na figura apresentada, observa-se um gráfico de barras com os anos de publicação dos artigos referenciados na elaboração desta revisão literária narrativa. Ao analisar a figura, observa-se que os artigos publicados entre os anos de 2011-2020 foram os mais utilizados, pois devido ao surgimento do Google Acadêmico e outras fontes de pesquisa, foi dada uma oportunidade de publicações de diversos materiais acadêmicos aumentando a quantidade de referências para utilização em desenvolvimento de pesquisas acadêmicas. Fonte: Autores (2023).

3. Resultados e Discussão

3.1 Histórico geral dos patches

Adesivos transdérmicos são medicamentos administrados por via cutânea há décadas e são uma alternativa que tem se tornando mais popular para tratamentos de longa duração, tais quais doenças crônicas, combate ao tabagismo, dentre outras, que exigem um uso contínuo do fármaco. Porém, apenas com o avanço tecnológico da produção que a utilização dos sistemas transdérmicos foi realmente implementada de forma rotineira e precisa (Rabelo et al., 2022).

Por volta de 2.000 a.C., na China antiga, os emplastros medicamentosos geralmente eram produzidos com múltiplos ingredientes fitoterápicos para serem aplicados na pele, a fim de tratar condições locais. Constituídos em uma base adesiva de goma de borracha natural, embutidos a um suporte feito de tecido ou papel, foram as primeiras apresentações dos adesivos transdérmicos atuais (Pastore et al., 2015).

Como citado anteriormente, substâncias aplicadas diretamente na pele vêm sendo ministradas por povos antigos há décadas, como no caso das plantas medicinais e bandagens unguadas com desígnio curativo. Porém foi por volta de 1.900 que surgiram registros da utilização da nitroglicerina como pomada para o tratamento de angina e a administração de nicotina via cutânea a fim de combater o tabagismo (Rabelo et al., 2022).

Em 1979, nos Estados Unidos, foi aprovado o primeiro sistema transdérmico produzido com escopolamina e, em 1984, a FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos aprovou a produção dos primeiros adesivos de nicotina. Após uma

década, foram desenvolvidos patches com finalidades analgésicas, métodos contraceptivos e terapia para reposição hormonal, todos aprovados e comercializados pela FDA (Al Hanbali et al., 2019).

Existem diferentes mecanismos para controlar a produção do fármaco e, ao longo do tempo, ocorreram desenvolvimentos tecnológicos que levaram à melhoria da administração e precisão na dosagem, de forma a melhor satisfazer as necessidades individuais. No entanto, apesar de ser considerado um método não invasivo de administração, permanecem desafios de formulação para recém-nascidos prematuros com uma barreira cutânea imatura (Pastore et al., 2015).

O sistema de administração transdérmico é classificado em três gerações, sendo usado como parâmetro o tamanho da molécula do medicamento e materiais intensificadores de penetração. Na 1^o geração, utilizaram-se pequenas moléculas e não continham agentes que melhoram a penetração; na 2^o geração, também utilizaram-se pequenas moléculas mas foram adicionados potenciadores para aumentar a penetração, porém na 3^o geração, foi possibilitada a implementação de macromoléculas e potenciadores de penetração (Al Hanbali et al., 2019).

As investigações destes sistemas têm crescido significativamente nos últimos tempos tornando possível, por exemplo, o transporte de macromoléculas. A administração transdérmica e os sistemas transdérmicos apresentam um futuro promissor e revolucionário, mesmo que ainda exista um longo percurso de investigação e desenvolvimento até esta abordagem atingir o auge das suas capacidades (Tavares, 2019).

3.2 Formulação

3.2.1 Constituição dos sistemas transdérmicos

Os componentes básicos utilizados na produção dos adesivos são os seguintes:

Camada de suporte – Tem a função de proteger as camadas do sistema e ser impermeável; ao escolher leva-se em consideração a compatibilidade com os outros componentes do adesivo e a flexibilidade (Wokovich et al., 2006), deve apresentar uma taxa baixa de transmissão de vapor e possuir material com respirabilidade para maior adesão (Venkatraman & Gale, 1998).

Membrana de controle – É aquela que controla a velocidade de liberação dos sistemas, entretanto a taxa de permeação é determinada pela composição do ativo. Encontra-se adjacente à camada de suporte formando um envoltório no revestimento com o fármaco e pode ser utilizada como uma camada única na composição do adesivo (Wokovich et al., 2006).

Fármaco – Deve ser selecionado com muita atenção para garantir efeitos colaterais mínimos, algumas propriedades e fatores devem ser considerados previamente. O reservatório contendo o fármaco está diretamente em contato com o revestimento do dispositivo. Os adesivos fornecem uma via favorável para aqueles medicamentos que passam por um longo processo de metabolismo pré-sistêmico, com janela terapêutica estreita ou com meia-vida curta (Dhiman et al., 2011).

Promotores de permeação e excipientes – Promotores de permeação são substâncias que aumentam a capacidade de absorção da camada mais externa da epiderme — estrato córneo — contribuindo para que a droga atue de forma mais eficiente quando aplicada. Estes incluem solventes, agentes tensoativos e fórmulas com sistemas de permeação dupla (Dhiman et al., 2011). Excipientes são substâncias adicionadas à formulação com o objetivo de aprimorar sua estabilidade e preservar o aspecto e as propriedades físico-químicas (Brasil, 2012).

Camada adesiva (adesivo sensível à pressão "PSA") – Promove um contato prolongado entre o adesivo transdérmico e a superfície da pele; suas propriedades devem permitir uma aderência apenas com pressão aplicada dos dedos, de maneira simples para remoção em superfícies sem deixar resíduos. O PSA é produzido à base de acrílicos, poliisobutilenos e silicones (Venkatraman & Gale, 1998). O material precisa ser eficiente na capacidade de se deformar perante uma pressão suave devido às forças de atração intermoleculares estabelecidas na interface do dispositivo, por isso, a expressão "adesivo sensível à pressão" (Wokovich et al., 2006).

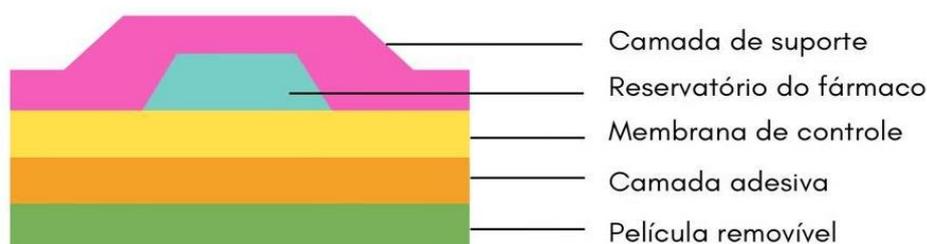
Camada de revestimento – Trata-se de uma película ou filme protetor removível que protege as faces adesivas do dispositivo e ajuda a evitar perda do medicamento (Wong et al., 2023).

3.2.2 Classificação dos sistemas transdérmicos

Sistema reservatório

Neste sistema o princípio ativo está em um reservatório líquido separado por uma camada de suporte e uma membrana impermeável, a qual regula a taxa e velocidade de liberação (Figura 2). A membrana pode ser microporosa ou não porosa (Kandavilli et al., 2002). A droga pode estar em forma de solução, suspensão ou gel no interior do reservatório, ou pode estar dispersa em uma matriz polimérica sólida (Rastogi & Yadav, 2012).

Figura 2 - Estrutura do sistema reservatório.



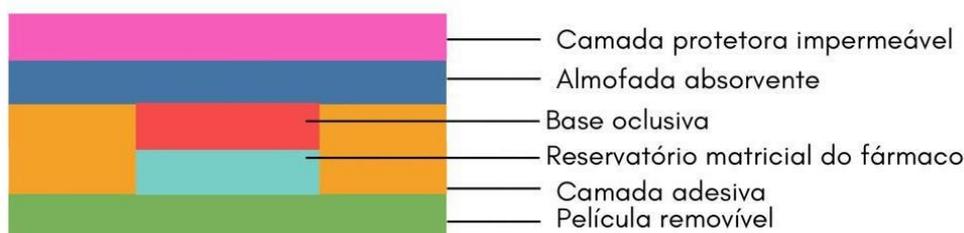
Representação do sistema controlado por membrana no qual o compartimento do reservatório está inserido entre uma camada de suporte impermeável e uma membrana de controle que regula a liberação do fármaco ao longo do tempo. Fonte: Autores (2023).

A difusão do fármaco segue de acordo com a lei de Fick, em que o gradiente de concentração através da barreira não se altera, a menos que a taxa de fluxo permaneça constante (ordem zero). Como resultado, é preciso que uma grande quantidade de medicamento seja adicionada ao adesivo para manter o gradiente de concentração constante durante a aplicação. Em caso de falha ou uso indevido do produto, esta grande dose do medicamento (normalmente suficiente para 1 a 7 dias) pode resultar em sobredosagem (Prodduturi et al., 2010). Devido a isso, é necessário que o adesivo seja removido antes que as concentrações do medicamento se esgotem e ocorra queda na taxa de liberação, pois neste intervalo ainda há uma quantidade significativa do medicamento concentrada no adesivo (Mehta, 2004).

Sistemas matriciais

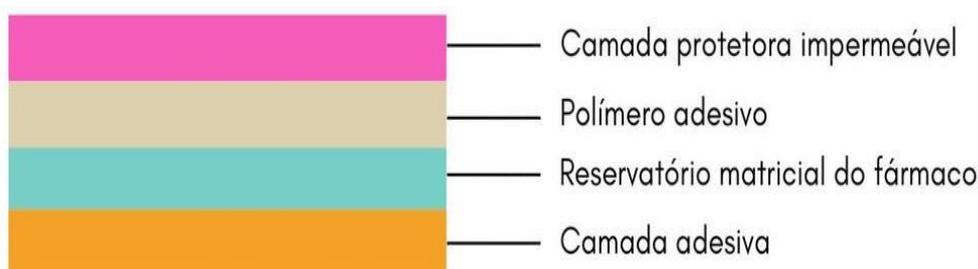
Os sistemas matriciais podem ser de dois tipos principais: de dispersão em matriz e de dispersão adesiva (Figuras 3 e 4 respectivamente). No sistema de dispersão em matriz, o medicamento encontra-se incorporado a uma matriz polimérica de caráter hidrofílico ou lipofílico que forma um disco polimérico, este é colocado em uma almofada absorvente revestida por uma base de suporte oclusiva impermeável ao medicamento que circunda o adesivo formando uma borda (Kandavilli et al., 2002). O sistema de dispersão adesiva consiste na formação do reservatório matricial do medicamento, acontece a dispersão do medicamento e de um polímero adesivo, em seguida por fusão espalha-se o polímero sobre uma base impermeável (Rastogi & Yadav, 2012). Em função da ausência da membrana controladora, os sistemas matriciais apresentam leve queda nas taxas de liberação ao longo do período de aplicação, devido a um aumento contínuo da via de difusão à proporção que as concentrações do medicamento se esgotam. Entretanto, este declínio é irrelevante, pois a ordem zero é mantida e favorece uma taxa de liberação constante (Mehta, 2004). O sistema do tipo de dispersão adesiva oferece um design mais simples, com estrutura fina e flexível, em relação ao outro sistema matricial; além disso, são os mais comercializados tanto pela praticidade de produção quanto pela adesão dos pacientes (Subedi et al., 2010).

Figura 3 - Estrutura do sistema de dispersão em matriz.



O sistema representado tem sua camada adesiva cobrindo parcialmente o reservatório contendo o fármaco, quando os sistemas são controlados por matriz o medicamento é liberado à proporção de sua dissolução na matriz e absorção pela pele. Fonte: Autores (2023).

Figura 4 - Estrutura do sistema de dispersão adesiva.

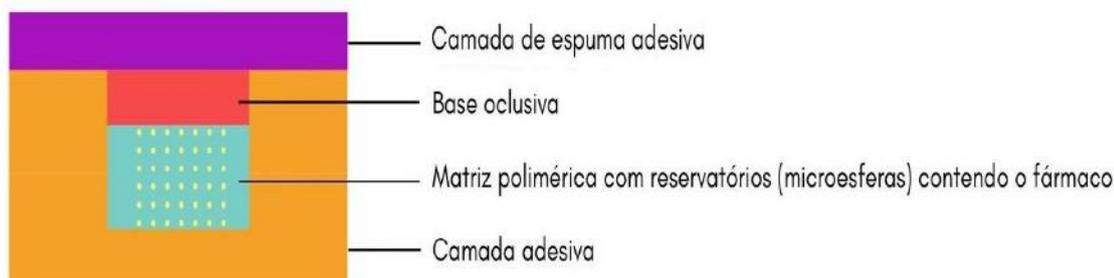


O sistema possui o reservatório dispersado em um polímero adesivo. Para todos os patches é importante que a aderência da camada adesiva à pele permaneça durante um período prolongado e seja compatível com o fármaco. Fonte: Autores (2023).

Sistema de microrreservatórios

O sistema transdérmico controlado por microrreservatórios, por sua vez, é uma combinação do sistema do tipo dispersão em matriz e reservatório (Figura 5). O reservatório do fármaco é formado ao adicionar o fármaco a uma solução aquosa de polímero solúvel em água para obter uma suspensão, depois se espalha de forma homogênea a solução em um polímero lipofílico por cisalhamento formando diversas microesferas contendo o fármaco. Para estabilizar essa dispersão termodinamicamente instável, realiza-se a reticulação do polímero in situ (Kandavilli et al., 2002).

Figura 5 - Estrutura do sistema de microrreservatórios.

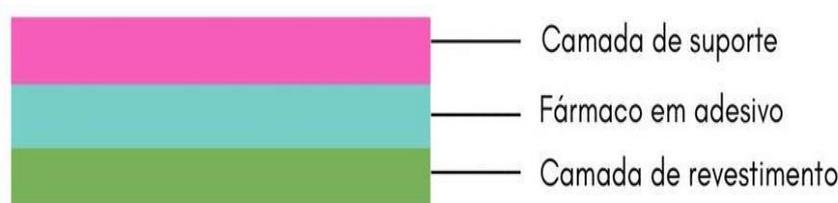


O sistema de microrreservatórios é constituído com esferas microscópicas que liberam o medicamento a partir de uma matriz polimérica fixada na camada adesiva. Fonte: Autores (2023).

Sistema de camada única

Neste tipo de sistema o fármaco é incorporado à camada adesiva que auxilia na adesão de diferentes camadas, bem como atua na liberação do medicamento à pele (Figura 6). A camada adesiva está envolta pelas camadas de suporte e de revestimento removível do adesivo (Kumar et al., 2010).

Figura 6 - Estrutura do sistema de camada única.

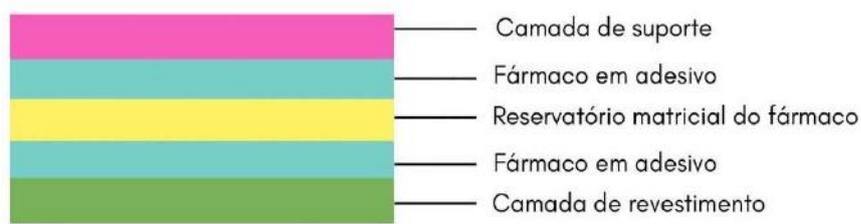


Este adesivo possui um design básico, no entanto sua camada adesiva tem uma dupla função, ela é responsável pela liberação do medicamento e pela adesão das outras camadas do sistema. Fonte: Autores (2023).

Sistema de multicamadas

Os sistemas de multicamadas se diferenciam pela inclusão de uma segunda camada de medicamento no adesivo (Figura 7); uma das camadas é responsável pela liberação imediata do medicamento, enquanto a outra destina-se à liberação controlada do medicamento do reservatório e, eventualmente, as camadas são separadas por uma membrana (Dhiman et al., 2011).

Figura 7 - Estrutura do sistema de multicamadas.

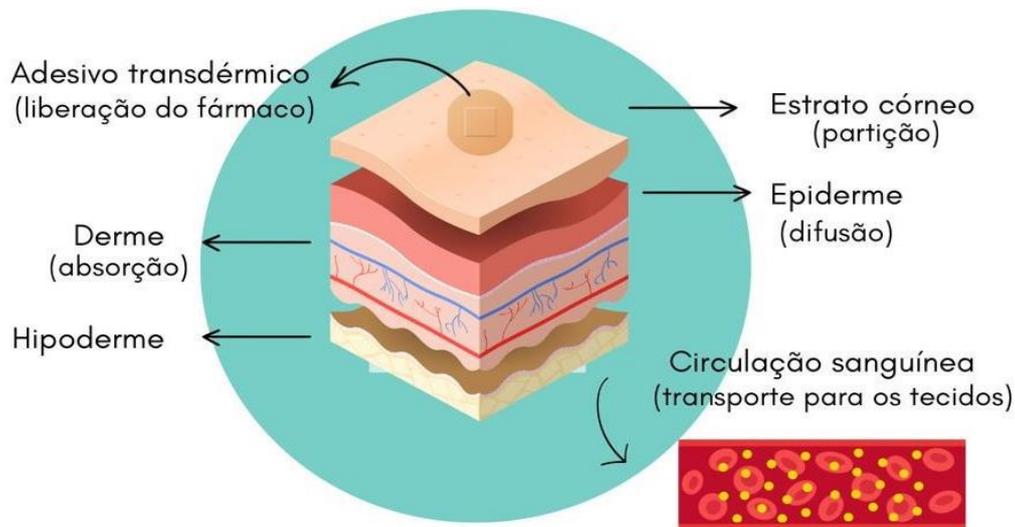


No sistema de multicamadas é incorporada outra camada separada por uma membrana. A liberação do medicamento acontece através da permeabilidade da membrana e pela capacidade de transporte da molécula do fármaco. Fonte: Autores (2023).

Sistema com microagulhas

As microagulhas têm a capacidade de perfurar, sem causar incômodo, a barreira da pele criando poros que possibilitam aumentar a permeabilidade dos fármacos (Subedi et al., 2010). Por conta de suas características adaptáveis, as microagulhas poliméricas se concentraram principalmente em uma administração intradérmica controlada, isto é, a dose total é reduzida e os efeitos sistêmicos são minimizados garantindo ação medicamentosa prolongada nos tecidos (Vora et al., 2021). As agulhas devem ter um comprimento adequado que permita sua penetração pela barreira cutânea (Figura 8) e, simultaneamente, evite o contato com tecidos e outras estruturas sensíveis, como os nervos (Lee et al., 2020).

Figura 8 - Representação do processo de administração de fármacos por via tópica a partir de um adesivo transdérmico.

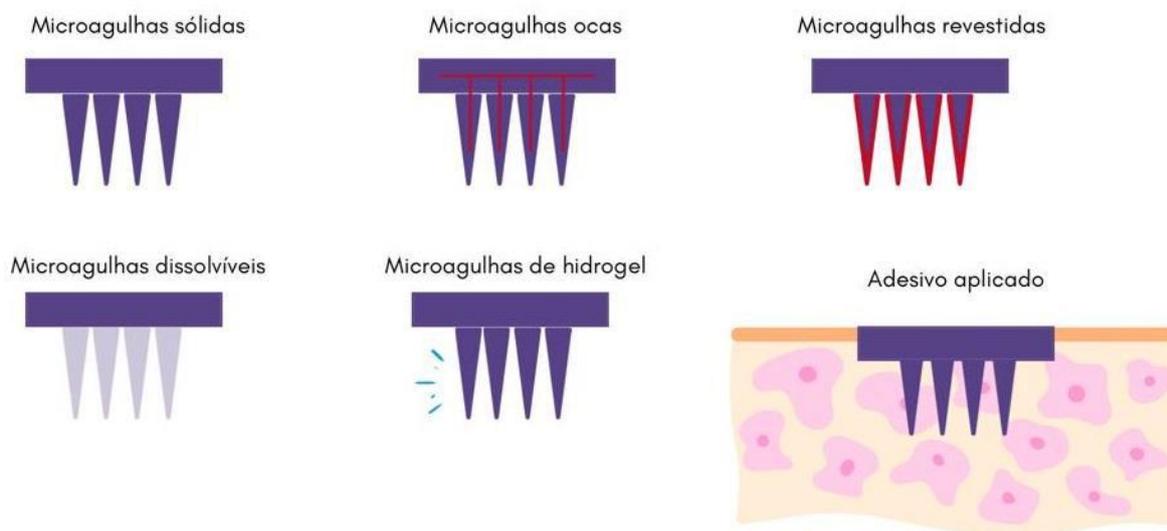


Adaptado de: (Lane, 2013) Os adesivos transdérmicos são desenvolvidos principalmente para a administração de medicamentos através da pele, que se veiculam pelas diferentes camadas da pele para atingir a circulação sanguínea.

O uso das microagulhas tem sido ampliado para diversas finalidades, desde a aplicação de medicamentos e vacinas, até a fabricação de produtos cosméticos e no diagnóstico e monitoramento de doenças crônicas, como câncer, diabetes e Alzheimer (Aldawood et al., 2021). Quanto ao tipo de microagulhas, elas podem ser classificadas de acordo com seus métodos de liberação do medicamento e características funcionais, dentre elas: sólidas, ocas, revestidas, dissolvíveis (ou biodegradáveis) e de hidrogel (Figura 9) (Kulkarni et al., 2022).

As microagulhas ocas podem ser preenchidas com líquidos ou suspensões e depositam o medicamento na derme. As microagulhas dissolvíveis realizam o encapsulamento do medicamento em uma matriz biodegradável com pequenas partículas incorporadas, que se dissolvem completamente quando aplicadas na pele. Quando intumescidas, as microagulhas de hidrogel se expandem após absorverem o fluido intersticial devido ao polímero hidrofílico e liberam suas substâncias. As microagulhas sólidas são usadas para pré-tratamento da pele, geralmente são fabricadas usando polímeros, silício ou metais como titânio e aço inoxidável, não possuem medicamentos internamente e são retiradas intactas após aplicação (Jamaledin et al., 2020). Além do pré-tratamento, existem maneiras de revestir a superfície dessas microagulhas sólidas para entrega de medicamentos (Ingrole & Gill, 2019). As microagulhas revestidas estão envoltas na formulação contendo o fármaco, depois da retirada do adesivo o revestimento permanece retido na epiderme (Reis et al., 2014). Em estudo realizado por Yu et al. (2020), observou-se o potencial do uso de adesivos com microagulhas para o controle da glicose em camundongos e mini porcos diabéticos com resistência à insulina. Os adesivos de matriz polimérica são produzidos pelo processo de fotopolimerização in situ, responsivos à glicose, induzem o aumento da matriz polimérica, promovendo a rápida liberação de insulina em quantidade terapêutica desejável. Embora práticos e indolores, eles não podem mensurar os níveis de glicose no sangue, portanto, requerem monitoramento frequente e nova aplicação ao longo do tempo (Chen et al., 2019).

Figura 9 - Esquematização dos tipos de microagulhas.



As microagulhas perfuram a superfície da pele criando pequenos canais para a administração do medicamento. Logo, a permeação transdérmica torna-se mais rápida e eficaz. Fonte: Autores (2023).

3.2.3 Controle de qualidade

Todo medicamento deve passar por um controle de qualidade para sua padronização, busca por erros, e asseguuração do uso. No caso dos patches são feitos três tipos de testes: físico-químico, in vitro e in vivo.

Testes físico-químicos

– Espessura e peso: para espessura, faz-se a medida através de um microscópio, relógio comparador, medidor de parafuso ou micrômetro. Já para avaliar o peso, são pesados 10 patches aleatoriamente para fazer uma média, onde eles devem manter uniformidade nos valores, sem ultrapassar o desvio padrão (Bathe & Kapoor, 2015).

– Teor: o princípio ativo é pesado em cerca de 100 mg do adesivo, e dissolvido em 100 mL de solvente. Após a dissolução dos compostos, eles são agitados durante 24 horas em uma incubadora com agitação, e posteriormente a solução é sonicada. Após esse processo, a solução é filtrada, e a quantidade de fármaco é calculada por espectrofotometria por diluição (Bathe & Kapoor, 2015).

– Uniformidade de conteúdo: é um teste considerado padrão ouro para calcular quanto de fármaco tem em cada adesivo. Ele consiste em duas etapas, na primeira são selecionados 10 patches aleatoriamente, se pelo menos 9 de 10 tiverem conteúdo de 85% a 115%, e o 1 restante tiver valor entre 75% a 125% o patch é aprovado. Caso tenham 3 adesivos entre 75% a 125%, faz-se o teste de segunda etapa. Nele são adicionados mais 20 patches, se as 30 amostras tiverem um RSD (Relative Standard Deviation) acima de 7,8%, e na faixa de 85% a 115% (no máximo um valor fora dessa porcentagem), o lote está aprovado (Alam et al., 2013).

– Umidade: para o teste de teor de umidade, os patches são pesados individualmente e colocados em um dessecador com cloreto de cálcio durante 24 horas (em temperatura ambiente). Após esse período, eles são pesados até que mantenha um padrão nos valores. É feito um cálculo (Equação 1) com os valores dos pesos inicial e final para se obter a porcentagem do teor de umidade (Bagyalakshmi et al., 2007).

$$\% \text{ umidade} = \frac{(\text{peso inicial} - \text{peso final}) \times 100}{\text{peso final}}$$

(Equação 1)

– Planicidade: com a planicidade pode se verificar o quão liso é o adesivo, e sua capacidade de não enrugar com o tempo. Para isso uma tira é cortada do centro e das laterais do adesivo, elas são medidas e sua variação de comprimento se refere à porcentagem de contração (0% de contração = 100% de planicidade). Para obter os resultados utiliza-se o cálculo da Equação 2 (Bathe & Kapoor, 2015).

$$\% \text{ contração} = \frac{(I1 - I2) \times 100}{I1}$$

(Equação 2)

Em que:

I2 = Comprimento final de cada tira

I1 = Comprimento inicial de cada tira

– Resistência (dobragem) – faz-se a determinação da capacidade de dobragem dos patches com situações frequentes de dobragem. Ele é dobrado no mesmo local, repetidamente, até que quebre. A quantidade de vezes que for possível é o valor de resistência que o adesivo tem (Bathe & Kapoor, 2015).

– Resistência (tração) – para tração, os filmes poliméricos são intercalados separadamente por placas lineares de ferro arrolhadas. Uma de suas pontas é fixada por uma tela de ferro, e a outra é ligada a um fio que se move sobre a polia. São adicionados pesos sucessivamente à panela que fica presa a ponta do fio que está pendurado. Um ponteiro na linha é utilizado para medir o aumento do adesivo. Quando o filme se rompe, é anotado o peso que o proporcionou. Para o cálculo dessa resistência é utilizado (Bathe & Kapoor, 2015):

$$\text{Resistência à atração} = F/a.b (1 + L/l)$$

(Equação 3)

F = peso de rompimento

L = comprimento do filme

a = largura do filme

l = o alongamento do filme no ponto de ruptura

b = espessura do filme

Testes in vitro

– Dissolução nos aparatos 5, 6 e 7: de acordo com a Farmacopeia Americana, os aparatos utilizados para testes em patches transdérmicos tem como objetivo avaliar a liberação do fármaco. No aparato 5, pá sobre disco, como o nome já diz é usado juntamente a um disco de aço para fixação do adesivo no fundo da cuba. O disco mantém o adesivo esticado paralelamente a pá, deixando a área de liberação para cima. O pH da solução deve estar de acordo com a pele, entre 5 e 6, e a temperatura de 32 °C, com agitação de 50 a 100 rpm. Já o aparato 6, cilindro rotatório, é basicamente o mesmo do anterior, entretanto, no lugar

da pá é utilizado um cilindro rotatório, e em sua área externa fica o adesivo para observação de sua liberação. E o último, aparato 7 – cilindro recíproco, é semelhante ao cilindro rotatório, porém apresenta uma modificação para uma diferente fixação do adesivo transdérmico (Praça, 2010).

Testes *in vivo*

– Animais: para saber o desempenho verdadeiro do medicamento são feitos estudos *in vivo*. Testes em animais ainda são utilizados, já que para testes em humanos são necessários mais tempo e recursos consideráveis. As espécies mais comuns são; camundongo e cão sem pelo macaco, coelho, e porquinho da índia (Alam et al., 2013). Um exemplo de método realizado é o edema da pata traseira induzido por carragenina em ratos wistar. O teste consiste em utilizar 12 ratos machos com peso entre 120 a 250 g, que são separados em 3 grupos de 4 de modo aleatório. Com suas costas raspadas 12 horas antes, os ratos são avaliados durante 24 horas com os adesivos aplicados, exceto o grupo controle. A injeção subplantar de carragenina é aplicada meia hora após a colocação dos adesivos; no processo são avaliados e medidos progressivamente o edema na pata para obtenção dos resultados (Arora & Mukherjee, 2002).

– Humanos: para finalização dos testes e aprovação para fabricação do produto, é feita a coleta de dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos com a aplicação do adesivo em voluntários. Os ensaios clínicos são feitos em quatro fases, na fase I é averiguada a segurança do produto pela primeira vez em seres humanos, na fase II a segurança em curto prazo, estudar a eficiência terapêutica, intervalo de dose, cinética e metabolismo. A fase III permanece observando a segurança e eficácia, porém em um número maior de voluntários, e tempo do patch, e por fim na última fase (IV) são feitos testes após a comercialização, verificando reações adversas, interações medicamentosas, e aumentam as avaliações de segurança realizadas por estudos farmacoepidemiológicos (Alam et al., 2013).

3.3 Vantagens e desvantagens

Com a introdução dos adesivos transdérmicos houve aumento daqueles pacientes com dificuldade em receber medicamentos administrados por via oral (Dhiman et al., 2011). Além disso, é uma forma não invasiva, com baixa necessidade de dosagem, e de liberação prolongada (Sharma et al., 2017). Contudo, por mais que os patches sejam bem vantajosos, eles também apresentam suas desvantagens, tendo como uma das principais a grande barreira da pele, que permite apenas o uso de moléculas pequenas na formulação. Na Tabela 1 encontra-se as vantagens e desvantagens dos patches transdérmicos (Dhiman et al., 2011).

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens dos patches transdérmicos.

| Vantagens | Desvantagens |
|--|--|
| Possuem uma fácil remoção em caso de suspensão do tratamento | O uso de medicamentos sólidos (esteróides, por exemplo) tem grande chance de cristalização durante seu armazenamento, levando até ao polimorfismo. Essas reações afetam a estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade, gerando uma ineficácia do patch, e afetando até mesmo sua segurança |
| Menor frequência de administração, proporcionando um bem-estar ao paciente | A pele é uma barreira muito eficaz, assim apenas medicamentos constituídos por pequenas moléculas (500 Da.) conseguem penetrar através do patch |
| Podem ser utilizados junto com a administração de fármacos de índice terapêutico e vida biológica curta | Para ter uma solubilidade aquosa e lipídica suficiente, precisa ter $\log P$ (octanol/água) entre 1 e 3 para que o permeado atravessa a barreira subcutânea e as camadas aquosas subjacentes |
| Fornecem boa absorção e níveis controlados de fármacos potentes | Possível irritação no local de aplicação do patch por alergia ao excipiente, fármaco ou adesivo |
| Evitam os riscos e inconvenientes da via parenteral e o ambiente hostil do TGI | Limitação do tipo de fármacos utilizados pela baixa permeabilidade cutânea |
| Evitam as variações fisiológicas ou contra-indicações da via oral e o efeito da primeira passagem hepática | Custos elevados de produção |

Fonte: Adaptado de Dhiman et al. (2011); Lucinda & Evangelista (1999); Sharma et al. (2017).

3.4 Aplicações

Os patches transdérmicos utilizam uma técnica única que pode revolucionar a indústria farmacêutica, pela sua habilidade de transportar o medicamento em demanda na circulação (Bird & Ravindra., 2020). Possuem formatos de dosagens variados e de forma não invasiva, podendo ser aplicados sem a necessidade de um profissional (Chang et al., 2013). Suas aplicações podem ser variadas; patches transdérmicos para tratamento de depressão, métodos anticoncepcionais, reposições hormonais, analgésicos locais, anti-inflamatórios não esteroidais, vitaminas etc. Alguns princípios ativos já usados em patches são: testosterona, nicotina, norelgestromina, estradiol, clonidina, rivastigmina, aciclovir, diclofenaco, epolamina, fentanil etc. (Tabela 2) (Bird & Ravindra, 2020).

Tabela 2 - Medicamentos transdérmicos e utilização comercial no mercado atual.

| Princípio ativo | Nome comercial | Indicação médica |
|---|--------------------|---|
| Buprenorfina | Restiva® | Tratamento de dor moderada à forte intensidade |
| Estradiol hemi-hidratado | System® | Tratamentos de reposição hormonal para alívio dos sintomas da menopausa |
| Estradiol hemi-hidratado e acetato de noretisterona | System conti® | Tratamentos de reposição hormonal para alívio dos sintomas da menopausa |
| Fentanila | Durogesic D-Trans® | Tratamento da dor crônica e da dor de difícil manejo que necessite de analgesia com opioides |
| Hemitartarato de rivastigmina | Exelon Patch® | Tratamento de problemas de memória e demência em pacientes com doença de Alzheimer ou doença de Parkinson |
| Nicotina | NiQuitin® | Indicado para auxiliar na interrupção do tabagismo |
| Norelgestromina e etinilestradiol | Evra® | Método contraceptivo |
| Rotigotina | Neupro® | Tratamento de sinais e sintomas da Doença de Parkinson idiopática (Mal de Parkinson) |

Fonte: Adaptado de Al Hanbali et al. (2019).

4. Conclusão

Com esse trabalho foi possível aprofundar o entendimento sobre os patches, sendo eles uma inovação promissora, que une a praticidade da aplicação tópica à possibilidade de administração sistêmica de medicamentos. O sistema transdérmico atraiu atenção devido à sua vasta gama de benefícios, incluindo a prevenção de distúrbios gastrointestinais, a evasão do metabolismo hepático de primeira passagem, a redução de efeitos colaterais e a facilidade em sustentar o nível plasmático do medicamento por longos períodos, proporcionando uma via de administração eficaz, não invasiva e fácil de ser utilizada. Contudo, é fundamental considerar as variabilidades individuais da pele e das moléculas para garantir a eficácia terapêutica desejada, selecionando a formulação e o sistema de liberação adequado para cada caso. Portanto, os adesivos transdérmicos representam um avanço significativo na farmacologia e na indústria farmacêutica, com potencial cada vez maior para melhorar a adesão ao tratamento dos pacientes.

Para futuras pesquisas nessa área, é recomendada uma pesquisa mais aprofundada sobre as propriedades físico-químicas das moléculas utilizadas nos patches, a exploração de novas tecnologias de formulação e de sistemas de liberação e a busca de estratégias para superar possíveis desafios relacionados aos diferentes tipos de pele. Além disso, considerar as implicações clínicas e econômicas da aplicação geral de adesivos transdérmicos, avaliando a qualidade de vida do paciente e o custo envolvido ao tratamento. Essas abordagens podem contribuir ainda mais para o desenvolvimento constante dessa tecnologia.

Referências

Alam, M. I., Alam, N., Singh, V., Alam, M. S., Ali, M. S., Anwer, T., & Safhi, M. M. (2013). Type, preparation and evaluation of transdermal patch: a review. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 2(4), 2199-2233.

- Aldawood, F. K., Andar, A., & Desai, S. (2021). A Comprehensive Review of Microneedles: Types, Materials, Processes, Characterizations and Applications. *Polymers*, 13(16), 2815. <https://doi.org/10.3390/polym13162815>
- Al Hanbali, O. A., Khan, H. M. S., Sarfraz, M., Arafat, M., Ijaz, S., & Hameed, A. (2019). Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharm.* 69(2), 197-215. <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0016>
- Arora, P., & Mukherjee, B. (2002). Design, development, physicochemical, and in vitro and in vivo evaluation of transdermal patches containing diclofenac diethylammonium salt. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91(9). <https://doi.org/10.1002/jps.10200>
- Bagyalakshmi, J., Vamsikrishna, R. P., Manavalan, R., Ravi, T. K., & Manna, P. K. (2007). Formulation development and in vitro and in vivo evaluation of membrane-moderated transdermal systems of ampicillin sodium in ethanol: PH 4.7 buffer solvent system. *AAPS PharmSciTech*, 8(1). <https://doi.org/10.1208/pt0801007>
- Bathe, R. S., & Kapoor, R. (2015). Transdermal Drug Delivery System: formulation, development and evaluation-An overview. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 6(1). <https://doi.org/10.7439/ijbar.v6i1.1556>
- Bird, D., & Ravindra, N. M. (2020). Transdermal drug delivery and patches—An overview. *Medical Devices & Sensors*, 3(6). <https://doi.org/10.1002/mds3.10069>
- Brasil. (2012). Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília*, 2, 224.
- Chang, R. K., Raw, A., Lionberger, R., & Yu, L. (2013). Generic development of topical dermatologic products: Formulation development, process development, and testing of topical dermatologic products. *AAPS Journal*, 15(1). <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9411-0>
- Chen, G., Yu, J., & Gu, Z. (2018). Glucose-Responsive Microneedle Patches for Diabetes Treatment. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 13(1), 41-48. <https://doi.org/10.1177/1932296818778607>
- Dhiman, S., Singh, T. G., & Rehni, A. K. (2011). Transdermal patches: A recent approach to new drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 3(5), 26-34. ISSN 0975-1491
- Ingle, R. S. J., & Gill, H. S. (2019). Microneedle coating methods: A review with a Perspective. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 370(3), 555-569. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.258707>
- Jamaledin, R., Yiu, C. K. Y., Zare, E. N., Niu, L., Vecchione, R., Chen, G., Gu, Z., Tay, F. R., & Makvandi, P. (2020). Advances in Antimicrobial Microneedle Patches for Combating Infections. *Advanced materials*, 32(33), 2002129. <https://doi.org/10.1002/adma.202002129>
- Kandavilli, S., Nair, V., & Panchagnula, R. (2002). Polymers in transdermal drug delivery systems. *Pharmaceutical Technology*, 26(5), 62-80.
- Kulkarni, D., Damiri, F., Rojekar, S., Zehravi, M., Ramproshad, S., Dhoke, D., Musale, S., Mulani, A. A., Modak, P., Paradhi, R., Vitore, J., Rahman, H., Berrada, M., Giram, P. S., & Cavalu, S. (2022). Recent Advancements in Microneedle Technology for Multifaceted Biomedical Applications. *Pharmaceutics*, 14(5), 1097. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14051097>
- Kumar, J. A., Pullakandam, N., Prabu, S. L., & Gopal, V. (2010). *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 3(2), 49-54. ISSN 0976 – 044X
- Lane, M. E. (2013). Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, 447(1-2), 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.040>
- Lee, K., Goudie, M. J., Tebon, P., Sun, W., Luo, Z., Lee, J., Zhang, S., Fetah, K., Kim, H. J., Xue, Y., Darabi, M. A., Ahadian, S., Sarikhani, E., Ryu, W., Gu, Z., Weiss, P. S., Dokmeci, M. R., Ashammakhi, N., & Khademhosseini, A. (2020). Non-transdermal microneedles for advanced drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 165-166, 41-59. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.11.010>
- Lucinda, R. M., & Evangelista R. C. (1999). Sistemas transdérmicos para veiculação de fármacos. *Infarma - Ciências Farmacêuticas*, 10(1/6), 54-57. <https://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=992&path%5B%5D=765>
- Mehta, R. (2004). Topical and transdermal drug delivery: what a pharmacist needs to know. *Midwestern University College of Pharmacy-Glendale*, 1, 1-10.
- Nair, A., Jacob, S., Al-Dhubiab, B., Attimarad, M., & Harsha, S. (2013). Basic considerations in the dermatokinetics of topical formulations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(3). <https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000300004>
- Pastore, N. M., & Kalia, N. Y., Horstmann, M., & Roberts, M. (2015). Transdermal patches: history, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 172(9), 2179-2209. <https://doi.org/10.1111/bph.13059>
- Praça, F. S. G. (2010). Liberação e permeação in vitro de produtos transdérmicos: um estudo metodológico de aparatos e de condições experimentais. PhD Thesis. *Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto*. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Prodduturi, S., Sadrieh, N., Wokovich, A. M., Doub, W. H., Westenberger, B. J., & Buhse, L. (2010). Transdermal delivery of fentanyl from matrix and reservoir systems: effect of heat and compromised skin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(5), 2357-2366. <https://doi.org/10.1002/jps.22004>
- Rabelo, A.S., Mota, L. A., & Pinheiro, G. J. (2022). O uso de anticoncepcionais em patch transdérmicos. *Anais do 24º simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP*, 552-559.
- Rastogi, V., & Yadav, P. (2014). Transdermal drug delivery system: An overview. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 6(3), 161-170.
- Reis, T. A., Barreto, L. C. L. S., Cunha-Filho, M. S. S., Gratieri, T., & Gelfuso, G. M. (2014). Microagulhas: estado da arte e aplicações médicas. *Revista Brasília Médica*, 51(2), 159-168.

- Saroha, K., Yadav, B., & Sharma, B. (2011). Transdermal patch: A discrete dosage form. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3(3).
- Sharma, P. K., Panda, A., Pradhan, A., Zhang, J., Thakkar, R., Whang, C. H., Repka, M. A., & Murthy, S. N. (2018). Solid-State Stability Issues of Drugs in Transdermal Patch Formulations. In *AAPS PharmSciTech (Vol. 19, Issue 1)*. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0865-3>
- Subedi, R. K., Oh, S. Y., Chun, M. K., & Choi, H. K. (2010). Recent advances in transdermal drug delivery. *Archives of Pharmacal Research*, 33(3), 339-351. <https://doi.org/10.1007/s12272-010-0301-7>
- Tavares, M. A. P. N. (2019). *Desenvolvimento farmacêutico de sistemas transdérmicos: estratégias e oportunidades* (Master's thesis).
- UNESP. Faculdade de Ciências Agrônomicas. (2015). Tipos de revisão de literatura. *Faculdade de Ciências Agronomicas UNESP Campus de Botucatu*.
- Venkatraman, S., & Gale, R. (1998). Skin adhesives and skin adhesion. *Biomaterials*, 19(13), 1119-1136. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(98\)00020-9](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(98)00020-9)
- Vora, L. K., Moffatt, K., Tekko, I. A., Paredes, A. J., Volpe-Zanutto, F., Mishra, D., Peng, K., Thakur, R. R. S., & Donnelly, R. F. (2021). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 159, 44–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.12.006>
- Wokovich, A. M., Prodduturi, S., Doub, W. H., Hussain, A. S., & Buhse, L. F. (2006). Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.03.009>
- Wong, W. F., Ang, K. P., Sethi, G., & Looi, C. Y. (2023). Recent Advancement of Medical Patch for Transdermal Drug Delivery. *Medicina, Lithuania*, 59(4), 778. <https://doi.org/10.3390/medicina59040778>
- Yu, J., Wang, J., Zhang, Y., Chen, G., Mao, W., Ye, Y., Kahkoska, A. R., Buse, J. B., Langer, R., & Gu, Z. (2020). Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucose in mice and minipigs. *Nature Biomedical Engineering*, 4(5), 499-506. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0508-y>