

Plasturi transdermici – sisteme de cedare alternative în medicația unor arii terapeutice de interes

TRANSDERMAL PATCHES – ALLTERNATIVE DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR THERAPEUTIC AREAS OF INTEREST

Farm. Primar Nela Vîlceanu, Ing. Chim. Specialist Marina Popescu
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, București

REZUMAT

Introducere. Plasturii transdermici au o importantă contribuție în practica medicală prin faptul că reprezintă o alternativă a modului de administrare a unor medicamente pe alte căi decât cele obișnuite (orală, intravenoasă, intramusculară). Un sistem transdermic de cedare a medicamentului (TDD) sau platură transdermic este definit ca un sistem de preparat farmaceutic flexibil multi-stratificat, de mărime variabilă, care conține una sau mai multe substanțe medicamentoase care urmează să fie aplicate pe pielea intactă pentru absorbție sistemică. Acesta este în mod normal formulat cu adevizi sensibili la presiune, care asigură aderența preparatului pe piele.

Obiective. Absorbția controlată, nivelul plasmatic uniform, biodisponibilitatea mărită, efectele secundare reduse, administrarea nedureroasă sunt doar câteva din calitățile prezentate de aceste sisteme.

Rezultate. Avantajul eliberării controlate a medicamentelor este contrabalansat de faptul că pielea este o barieră foarte eficientă care limitează pătrunderea moleculelor în organism. Studii continue au ca scop descoperirea și perfecționarea sistemelor de cedare a substanțelor active și de străpungere a barierei cutanate prin diferite metode de evaluare a formei farmaceutice transdermice, care sunt, de asemenea, examinate. În prezent sunt disponibile produse pentru diverse arii terapeutice pentru care au fost studiate și alese matrici specifice.

Concluzii. Lucrarea își propune să prezinte avantajele, dezavantajele, tipurile de sisteme de cedare transdermică (tip matrice, tip rezervor sau microrezervor, membrană, un singur strat de medicament-în-adeziv sau multistrat de medicament-în-adeziv) și componentele acestora, legătura dintre proprietățile substanțelor active și alegerea modului de cedare la nivelul pielii, respectiv prepararea diferitelor tipuri de plasturi transdermici. Progresul științific și tehnologic care permite perturbarea țintită a stratului cornos, protejând în același timp țesuturile profunde, a adus acest domeniu la un nou nivel de capabilități care poziționează plasturii transdermici printre medicamentele cu un impact tot mai răspândit în medicină.

Cuvinte cheie: *platură transdermic, matrice, medicamente, polimeri, membrană*

INTRODUCERE

Plasturii transdermici, forme farmaceutice bioadezive preso-sensibile destinate administrării percutanate, au o importantă contribuție în practica medicală pentru care au fost concepuți, și anume de a elibera substanțele medicamentoase în piele, în principal prin difuzie cu o viteză și mărime controlată spre a fi preluate în circulația sistemică.

Succesul administrării transdermice se bazează pe realizarea unui echilibru adecvat între cedarea eficace și siguranța pentru piele. În prezent, ca urmare a progresului științific, a crescut constant numărul medicamentelor autorizate sub formă de plasturi transdermici (Fig. 1) și astfel sunt disponibile produse pentru diverse arii terapeutice pentru care au fost studiate și alese matrici specifice (Fig. 2).

Plasturii transdermici sunt concepuți pentru cedarea lentă a substanței medicamentoase prin pielea intactă, rezultând o rată de absorbție sistemică prelungită și constantă în mod adecvat. Etapa limită de viteză pentru absorbția sistemică a substanței medicamentoase este absorbția prin piele. Absorbția este limitată de designul plasurelui, respectiv modul de încorporare sau dizolvare a substanței active în rezervor și modul de eliberare controlat, astfel că se poate afirma că această formă combină principiile de eliberare cu mijloacele cedării controlate a medicamentelor la suprafața pielii (Fig. 3).

Ca formulare farmaceutică cu eliberare modificată, plasturii transdermici prezintă o serie de **avantaje** care au determinat continuarea și aprofundarea studiilor de

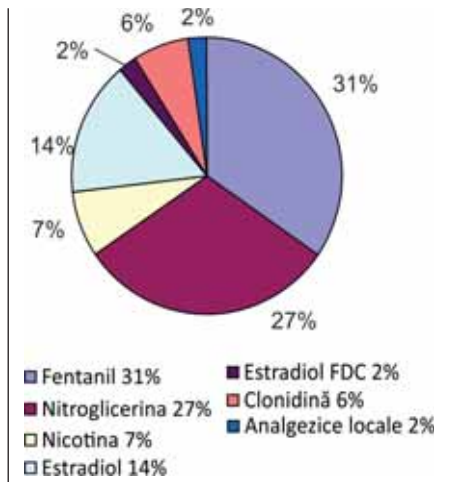


FIGURA 2. Diagrama utilizării globale a plasturilor transdermici după categoria de produse

dezvoltare și diversificare a ariilor terapeutice beneficiare ale acestei căi de administrare.

Calea transdermică poate fi un sistem alternativ de administrare deoarece substanța activă intră direct în circulația sanguină, depășind dificultățile de administrare a

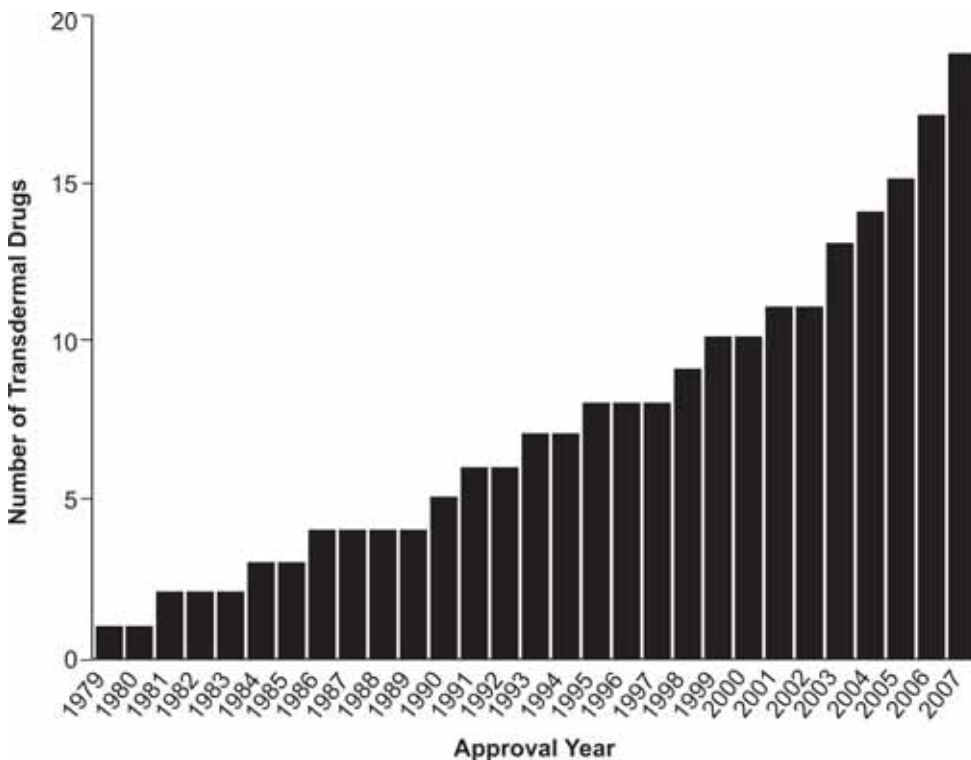


FIGURA 1. Evoluția anuală a numărului de medicamente autorizate sub formă de plasturi transdermici

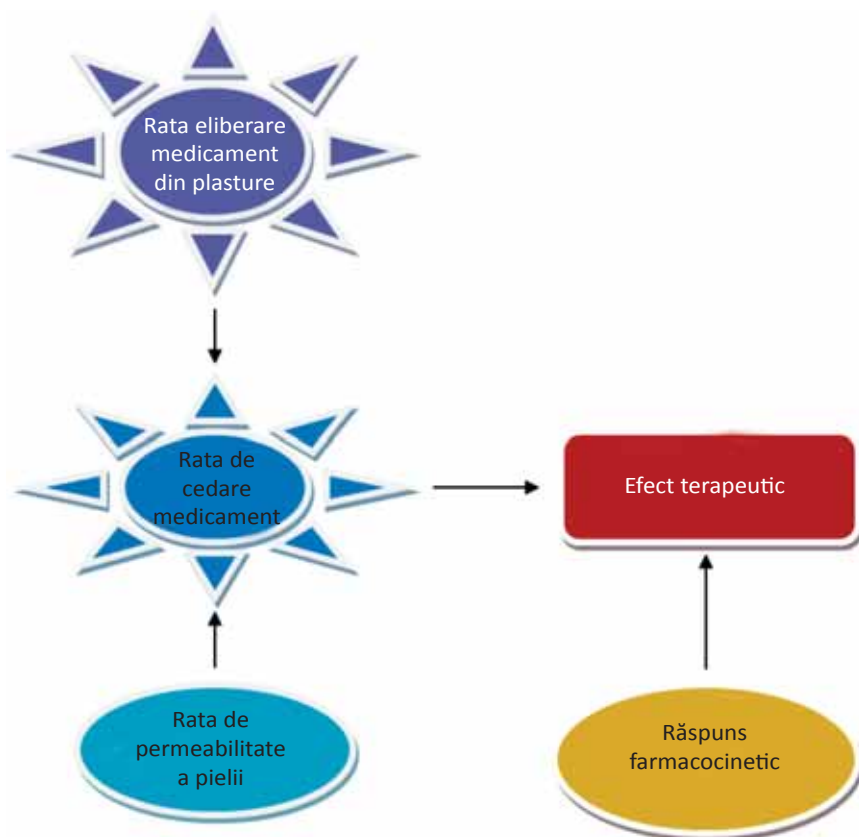


FIGURA 3. Efectul terapeutic al plasturilor transdermici

medicamentelor pe căi obișnuite: orală (înactivare la pH acid sau în prezența enzimelor digestive, interacțiune cu alimente sau alte medicamente), intravenoasă (administrare traumatizantă), sau în cazul pacienților ce nu pot coopera la tratamentul obișnuit/clasic. De asemenea, este evitat metabolismul primului pasaj hepatic al medicamentelor.

Mecanismul de cedare controlată oferă posibilitatea administrării unice a dozei necesare pe o perioadă extinsă de timp, ceea ce conduce la un regim simplificat al medicației, la un confort și o complianță îmbunătățită a pacientului prin aplicare simplă, nedureroasă și non-invazivă. Totodată, prin îndepărtarea ușoară de pe suprafața aplicată, este permisă

întreruperea rapidă a efectului medicamentului.

Acesta este un mod de administrare optim al substanțelor active a căror eficiență necesită un nivel plasmatic relativ ridicat și constant. De asemenea, calea transdermică este adecvată administrării medicamentelor cu timp de înjumătățire scurt, biodisponibilitate scăzută sau care au o fereastră terapeutică îngustă.

O comparație între concentrația în sânge a unui medicament administrat în doze orale multiple față de același medicament administrat transdermic sau evidențierea dozei optime administrate printr-un plastru transdermic comparativ cu peak-ul unei doze de medicament administrat pe cale orală care poate depăși fereastra

terapeutică (Fig. 4 și 5) pot constitui un mare avantaj pentru administrarea medicamentelor cu index terapeutic îngust.

Principalul **dezavantaj** la sistemele de eliberare transdermică provine din faptul că pielea este o barieră foarte eficientă; ca urmare, doar medicamente ale căror molecule sunt suficient de mici (800-1.000 Daltoni) pentru a penetra pielea pot fi administrate eficient prin această cale bazată pe fenomene de difuzie.

Caracteristicile farmacocinetice (AUC , T_{max} , C_{max} , $t_{1/2}$), și cele fizico-chimice ale substanței active (solubilitatea la diferite valori ale pH-ului, coeficientul de partiție, mărimea particulelor și polimorfismul) sunt relevante pentru dezvoltarea unor astfel de forme cu cedare prelungită. Moleculele a căror structură determină un caracter hidrofil vor avea o viteză de penetrare mai mică decât cele lipofile, care sunt propice administrării transdermice. Plasturii nu pot realiza niveluri ridicate ale medicamentului în plasmă sau sânge, ceea ce limitează eficacitatea anumitor medicamente. Nu trebuie însă neglijat dezavantajul/riscul eliberării unei doze de dumping, al scurgerii substanței din rezervor sau al sensibilizării pielii, precum și dezavantajul unei potențiale cantități de substanță activă reziduală în plastru la sfârșitul perioadei de administrare.

Elaborarea de către experții Agenției Europene a Medicamentului a ghidului de evaluare a calității plasturilor transdermici ca forme farmaceutice cu

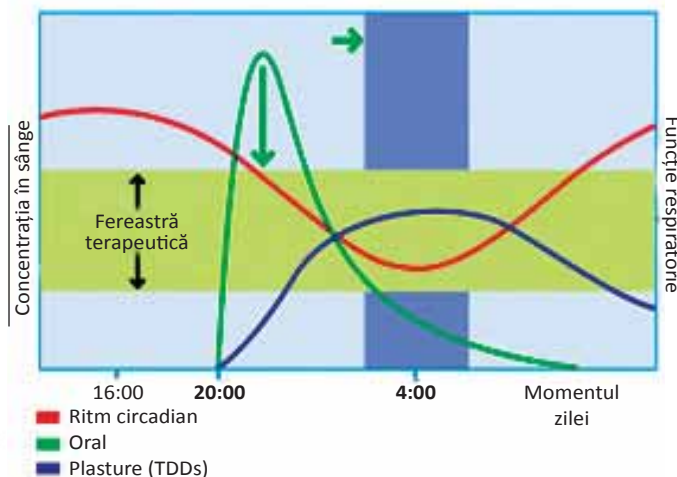
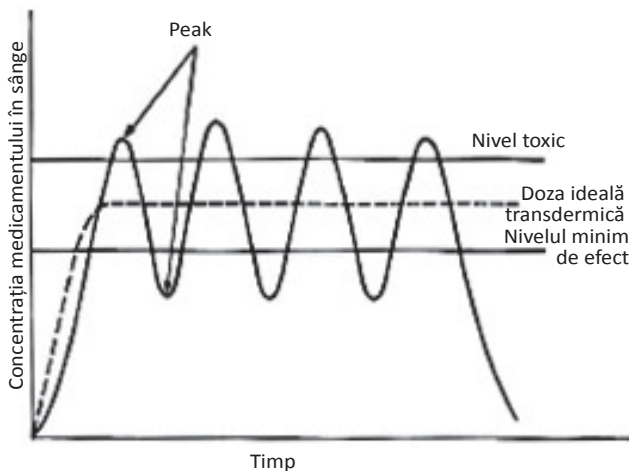


FIGURA 4 și FIGURA 5. Comparație între concentrația în sânge a unui medicament administrat în doze orale multiple față de același medicament administrat transdermic

cedare/eliberare controlată a substanțelor active prin piele, în principal prin difuzie, reprezintă o dovadă a importanței acestui mod de administrare a medicamentelor. Aplicabil atât produselor originale, cât și generice, ghidul evidențiază cerințele de calitate ce trebuie îndeplinite de astfel de medicamente, în ceea ce privește aspectul, dezvoltarea farmaceutică, procesul de fabricație, controlul și stabilitatea.

Eliberarea substanțelor active la nivelul pielii. Metode de creștere a penetrabilității

Avantajul eliberării controlate a medicamentelor este contrabalansat de faptul că pielea este o barieră foarte eficientă care limitează pătrunderea moleculelor în organism. Cercetări continue au ca scop descoperirea și perfecționarea sistemelor de cedare a substanțelor chimice și străpungerea la nivelul barierei cutanate.

Moleculele substanțelor active pot străbate pielea prin glandele sudoripare, prin

foliculii piloși sau direct prin stratul cornos al epidermei. Stratul cornos este format din 10-15 straturi de corneocite și variază în grosime, de aproximativ 10-15 μm , în stare uscată și la 40 μm atunci când sunt hidratate. Structura stratificată a corneocitelor este cuprinsă într-o matrice intercelulară lipidică formată din ceramide cu catenă lungă, acizi grași liberi, trigliceride și colesterol. Apa este o componentă esențială a stratului cornos, care acționează ca un plastifiant, ce previne fisurarea stratului cornos și ajută la menținerea elasticității. Proprietățile fizico-chimice ale medicamentului influențează procesul de permeație a substanței active în stratul cornos, respectiv difuzie intercelulară prin straturile cheratinice.

Studiile de comportare și cinetica fenomenelor moleculare la trecerea prin succesiunea de medii hidrofile și hidrofobe au condus la diversificarea metodelor de creștere a penetrabilității epidermei care facilitează transportul

substanțelor active prin bariera epidermei (1).

Ca evoluție în timp, sistemele cu cedare transdermică inițiale s-au axat pe administrarea în doze mici a medicamentelor lipofile, bazându-se strict pe fenomene de difuzie.

Sistemele de cedare din a doua generație, utilizând moderatorii chimici, ultrasunete non-cavitaționale și iontoforeza au oferit o nouă cale de străpungere a barierei epidermice și administrare a medicamentelor cu viteză constantă și în doze exacte. A treia generație a sistemelor de cedare bazată pe acțiunea mecanică asupra barierei stratului cornos utilizează microace, ablație termică, microdermoabraziune, electroporare și ultrasunete cavitaționale.

Creșterea penetrabilității epidermei (Fig. 7) prin modificarea fluxului medicamentos transdermic are în vedere:

– interacțiunea dintre o moleculă activă și mediu prin diverse modalități: folosirea

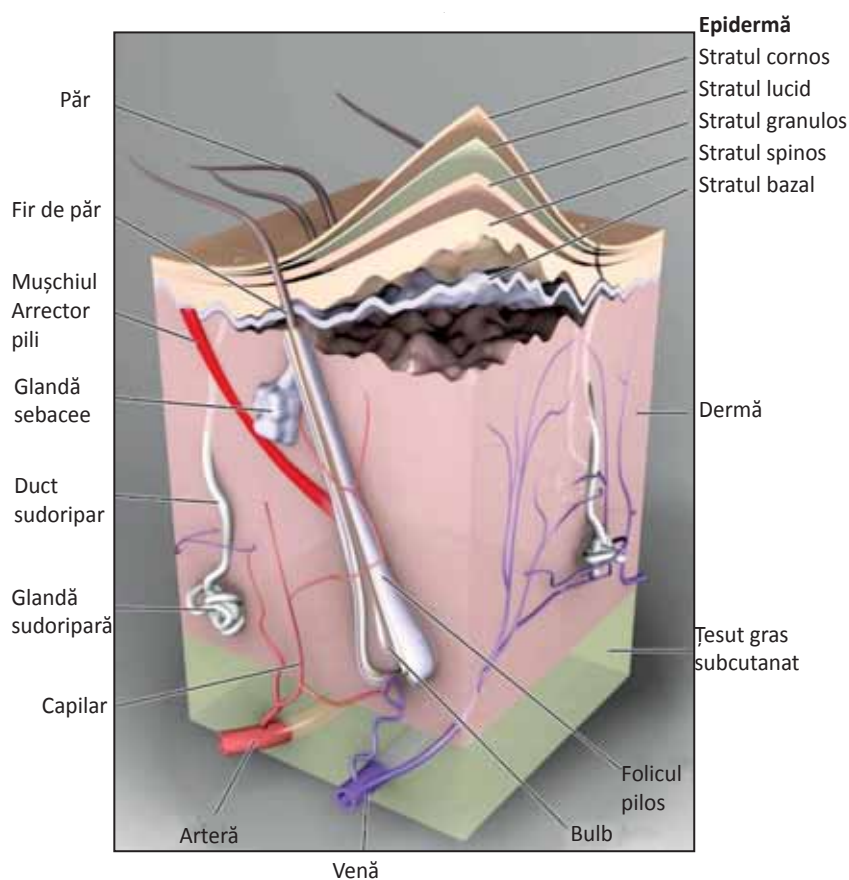


FIGURA 6. Structura pielii

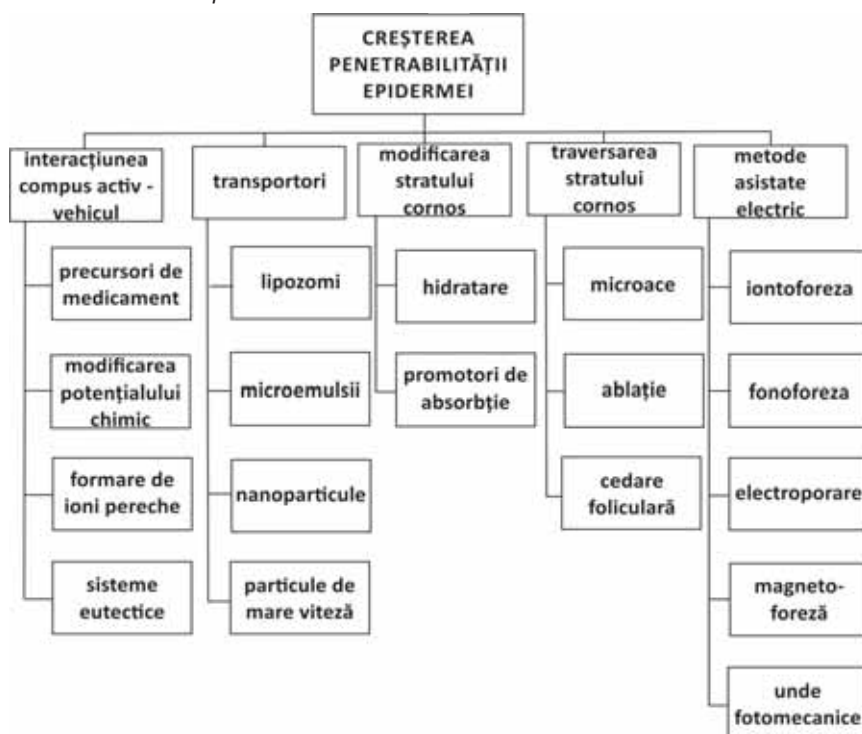


FIGURA 7. Creșterea penetrabilității epidermei

precursorilor substanțelor active care au un coeficient de partiție mai mare față de substanța medicamentoasă, care cresc solubilitatea și facilitează străbaterea

stratului cornos al epidermei, modificarea potențialului chimic al componentelor, formarea de perechi de ioni sau coacervarea, includerea substanțelor active în sisteme

eutectice pe considerentul că punctul de topire scăzut mărește solubilitatea într-un solvent anume inclusiv în mediul lipidic al epidermei;

– utilizarea transportorilor farmaceutici de tipul lipozomi, microemulsii, sau alte sisteme veziculare lipidice care au capacitatea de a încorpora molecule hidrofile, cât și lipofile și care practic îmbunătățesc permeabilitatea medicamentelor;

– modificarea stratului cornos prin modificarea gradului de hidratare sau folosirea promotorilor de absorbție;

– traversarea stratului cornos prin utilizarea de microace, ablație sau sisteme de cedare foliculare lipozomale;

– metode asistate electric (iontoforeza, fonoforeza, electroporare, magnetoforeza sau unde fotomecanice) care stau la baza sistemelor transdermice – ansamblu de componente destinate cedării transdermice acționate de forțe exterioare (curent electric, reacție chimică).

Componentele plasturilor transdermici

În principiu, plasturii sunt formați dintr-un suport extern (*backing membrane*) pe care este fixat preparatul care conține substanța medicamentoasă aflată într-o matrice polimerică alături de activatori de penetrare, plastifianți și alți excipienți necesari. Peste acestea este un film protector (*protective liner*) care se îndepărtează înainte de fixarea pe piele, care are rol de protecție a preparatului farmaceutic (2).

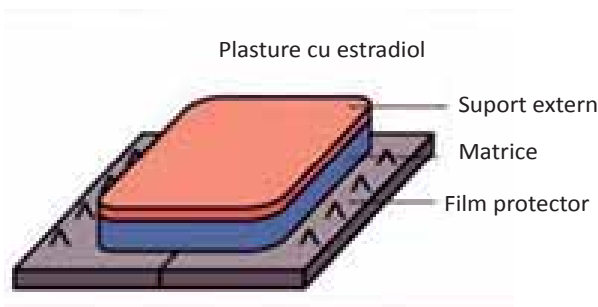


FIGURA 8. Structura plasturilor transdermice

Între cele două folii, se află preparatul medicamentos, respectiv substanța activă înglobată într-un sistem polimeric ce asigură eliberarea controlată a principiului activ (Fig. 8 și Fig. 9).

Matricea polimerică

Caracteristicile polimerilor adaptate proprietăților substanței active se reflectă în modul de formulare, viteza și mecanismul de cedare a principiului activ. Un polimer în concentrație mare va crea o matrice densă din care substanța activă va fi eliberată cu viteză mai mică. Invers, la scăderea concentrației de polimer, o matrice mai puțin densă va asigura o viteză de eliberare mai mare. Diferite clase de polimeri au fost folosite pentru a obține condițiile (vitezele) de eliberare necesare pentru cedarea controlată a medicamentului. Mecanismul de eliberare a medicamentului este, de obicei, de difuzie prin matricea polimerică, iar rata de eliberare a medicamentului depinde de proprietățile fizico-chimice, concentrația de medicament și de polimerul utilizat în prepararea matricei.

Proprietățile necesare polimerilor utilizați în

matricea unui plastru transdermic:

- să permită difuzia și eliberarea substanței active în mod specific și constant;
- să nu interacționeze fizic și chimic cu substanța activă și excipienții din formulare pe toată perioada de valabilitate a medicamentului;
- să aibă capacitatea de a încorpora și elibera cantitatea de substanță activă necesară dozei prescrise;
- să nu conducă la efecte sinergice sau antagonice cu substanța activă;
- să prezinte stabilitate fizică și chimică la tratamentele din timpul diferitelor etape ale procesului de fabricație;
- să nu fie iritanți, toxici sau să producă reacții de hipersensibilitate la nivelul pielii.

Dintre polimerii utilizați frecvent în astfel de formulări pot fi menționați hidroxipropil metilceluloza (HPMC), alcool polivinilic (PVA), polietilena, polipropilena, polimetilmetacrilatul, polivinilpirolidona, gelatina, amidonul, gumele etc. (3)

Substanța activă

Substanța activă ce urmează a fi utilizată într-un plastru

medicamentos trebuie să prezinte anumite proprietățile fizico-chimice și proprietățile biologice care să asigure calitatea finală a medicamentului.

Proprietățile fizico-chimice necesare substanțelor active pentru formulări transdermice:

- solubilitate mai mare de 1 mg/ml. Echilibrul între caracterul lipofil și cel hidrofil influențează biodisponibilitatea medicamentului. Dacă compusul activ este lipofil, ar pătrunde mai ușor în piele, dar nu ar fi solubil în fluidele de la suprafața pielii. Invers, în cazul în care compusul este foarte hidrofil, ar fi ușor solubil în fluidele aflate pe straturile pielii, dar nu ar pătrunde ușor în piele. Biodisponibilitatea unor astfel de medicamente este determinată de gradul de solubilitate limitat;
- punct de topire mai mic de 200°F (93°C). Biodisponibilitatea medicamentului este direct proporțională cu gradientul de concentrație la nivelul membranei, care, la rândul său, este direct proporțional cu solubilitatea substanței active în faza lipidică a membranei. În plus, solubilitatea, la rândul său, este invers proporțională cu punctul de topire;
- greutate moleculară mai mică de 1.000 de Daltoni;
- substanțele care ionizează rapid la pH fiziologic nu sunt potrivite pentru sisteme transdermice, deoarece particulele ionizate au o slabă putere de penetrare a pielii. De aceea, compușii a căror

soluție apoasă saturată are valoarea pH-ului între 5 și 9 sunt considerați a fi potriviți pentru formulări cu cedare transdermică (4);

– polaritatea influențează caracterul lipofil al moleculei.

Proprietăți biologice necesare substanțelor active în formulări transdermice:

– timp de înjumătățire scurt;

– doza zilnică a medicamentului mai mică de 25 mg;

– tolerabilitate (să nu fie iritante pentru piele și să nu declanșeze reacții de hipersensibilitate).

Tabelul 1 menționează câteva **caracteristici fizico-chimice și farmacocinetice** pentru molecule utilizate în formulări transdermice:

Activatori de penetrare

În compoziția sistemelor transdermice sunt prezenți acei compuși care intensifică permeabilitatea pielii prin modificarea proprietăților de barieră față de moleculele active. Proprietățile activatorilor de penetrare sunt legate de acțiunea la nivelul epidermei care trebuie să fie specifică, reversibilă pentru o anumită durată de

timp, fără să modifice proprietățile de barieră ale pielii, respectiv pierderea de electroliți, fluide tisulare și alte componente vitale.

Ca activatori ai procesului de străpungere a stratului cornos al epidermei, agenții tensioactivi sunt folosiți pentru acele formulări care conțin substanțe hidrofile deoarece favorizează transportul grupărilor polare. Dar acești agenți, în afară de creșterea vitezei de penetrare, pot provoca iritarea pielii. De exemplu, agenții tensioactivi cationici sunt iritanți pentru piele și, prin urmare, nu sunt utilizați în sisteme cu cedare transdermică. Agenții de suprafață neionici: Pluronic F127, Pluronic F68 sunt câteva exemple de agenți utilizați în această clasă. Agenții tensioactivi anionici laurilsulfat de sodiu (SLS), dioctilsulfosuccinat sunt exemple de agenți utilizați în această clasă, ca și sărurile biliare de tipul tauroglicocolat de sodiu. Solvenții organici cum ar fi etanol, metanol, dimetil sulfoxid, glicerol, propilenglicol sunt agenți care acționează prin fluidizarea lipidelor.

În formulările de ultimă generație, penetrarea startului cornos utilizează

metode asistate electric ce vor fi detaliate ulterior (5).

Plastifianți

Flexibilitatea și elasticitatea filmului polimeric sunt asigurate de prezența în formulare a plastifianților. Aceștia trebuie să fie ușor de manevrat, să nu afecteze stabilitatea medicamentului, să nu fie toxici sau să provoace reacții de hipersensibilitate. Polietilen glicol, glicerol, propilen glicol, dibutil ftalat sunt exemple de agenți utilizați ca plastifianți în sistemele cu eliberare transdermice.

Membrana de control a vitezei de eliberare a medicamentului

Există formulări în care eliberarea substanței active pe suprafața epidermei se face printr-o membrană special concepută care ia în considerare: masa moleculară a medicamentului, solubilitatea medicamentului în condițiile locale de utilizare a produsului, dimensiunea porilor membranei de control a vitezei și grosimea membranei de control a vitezei (6).

Proprietățile necesare membranei de control a vitezei de cedare:

TABELUL 1. Caracteristici fizico-chimice și farmacocinetice ale moleculelor utilizate în formulări transdermice

Substanța activă	Greutate moleculară (M)	Coef. de partiție (Log k o/w)	Clearance v(l/h)	T1/2 (hr.)	Biodisponibilitate orală	Nivel sanguin (mg/ml)	Doza cedată (mg/zi)
Nitroglicerină	227	2,05	966	0,04	<1	1,2-11,0	2,5-15
Clonidină	230	0,83	13	6-20	95	0,2-2,0	0,1-0,3
Fentanil	337	2,93	27-75	3-12	32	1	0,6-2,4
Nicotină	162	-	77,7	2	30	10-30	7-22
Estradiol	272	2,49	615-790	0,05	-	0,04-0,06	0,05-0,1
Testosteron	288	3,31	-	-	<1	10-100	4-6
Scopolamină	303	1,24	67,2	2,9	27	0,04	0,5/3 zile

- să regleze cedarea medicamentului cu o viteză predefinită, cu variații minime;
 - să își mențină integritatea pe parcursul întregii perioade de utilizare a produsului și pe toată perioada de valabilitate a produsului;
 - să fie compatibilă cu medicamentul și excipienții utilizați în formulare;
 - să nu fie iritantă, toxică sau să determine reacții de hipersensibilitate.
- Poli-2-hidroxiethyl metacrilat (PHEMA) este utilizat în componența membranelor de control în sisteme de eliberare transdermice.

Suportul extern

Stratul adeziv pe care este fixată matricea polimerică și care este lipit pe piele asigură aderența medicamentului menținând poziția inițială în timpul perioadei de utilizare.

Proprietățile necesare membranei suport:

- să prevină eliberarea medicamentului prin suprafața care nu este în

contact cu pielea atunci când produsul este aplicat pe piele;

- să adere cu o presiune minimă aplicată, să se elimine fără urme de adezivi, să nu influențeze viteza de eliberare a medicamentului;

- să fie compatibil cu medicamentul și excipienții utilizați în formulare, să nu afecteze solubilitatea medicamentului, să nu afecteze sensibilitatea sau flora normală microbiană ale pielii, să nu modifice proprietățile fizico-chimice și biologice ale medicamentului;

- să fie inert farmacologic, netoxic, neiritant și nonalergen.

Exemple: poliizobutilenă, acrilati și siliconi.

Tipuri de plasturi transdermici și mecanisme de eliberare a substanțelor active

Urmărind obiectivul principal de administrare a substanțelor medicamentoase, au fost formulate diverse tipuri de cedare controlată a substanței active care pe parcursul avansării limitelor tehnologice au fost din ce în ce mai performante.

În funcție de modul în care substanța activă se prezintă în matricea polimerică și eliberarea sa către stratul cornos al epidermei, se pot distinge câteva tipuri de plasturi.

1. Plasture tip dispersie în adeziv (Fig. 10)

Substanța activă este dispersată în stratul adeziv care are dublu rolul: de lipire pe suprafața cutanată și de eliberare a medicamentului în stratul cornos.

Substanța activă și excipienții selectați sunt încorporați în soluția de adeziv și după omogenizare se evaporă, formând o peliculă de matrice adezivă uscată. Această matrice este intercalată la final între stratul suport și filmul protector.

Acest tip de formulare, utilizat spre exemplu pentru produsele contraceptive orale combinate, poate fi și multistrat, compus din mai multe straturi adezive cu medicament dintre care primul care vine în contact cu epiderma aderă și eliberează imediat substanța activă, în timp ce straturile succesive determină eliberarea controlată a principiului activ.

Pe același principiu se fabrică și plasturii în care substanța activă din stratul adeziv eliberează vapori, fiind frecvent utilizate pentru eliberarea de uleiuri esențiale cu rol descongestionant (Tabelul 2, Fig. 11). Diferite alte tipuri de plasturi – vapori sunt disponibile și utilizate pentru a îmbunătăți calitatea somnului sau pentru a reduce nevoia de fumat.

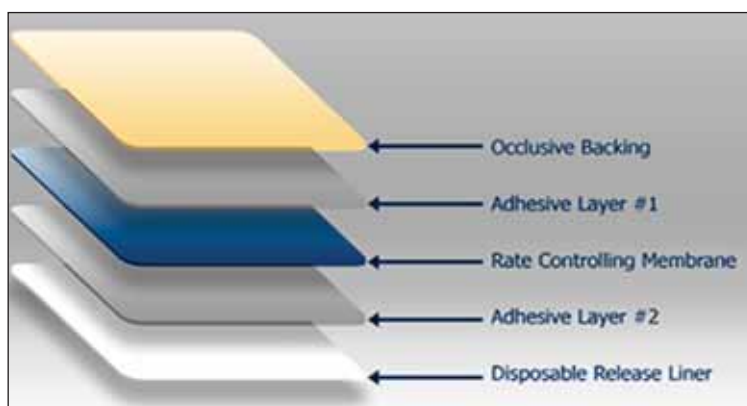


FIGURA 9. Structura plasturilor transdermici

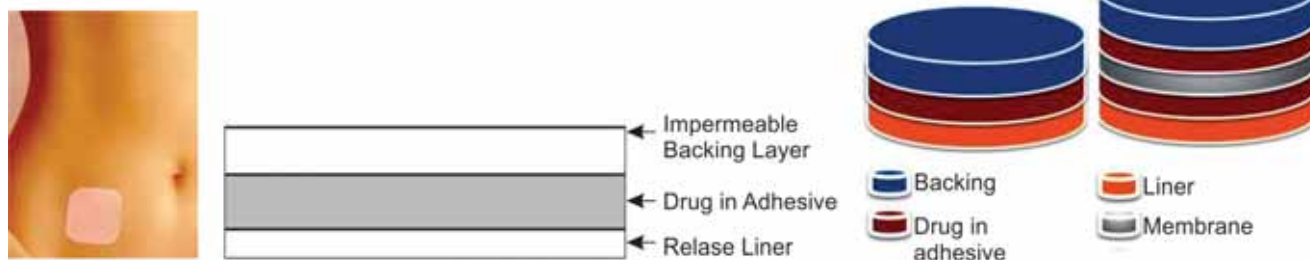


FIGURA 10. Plasture de tip dispersie în adeziv

Câteva exemple de adezivi sensibili la presiune sunt polisiloxanii, poliacrilații și poliizobutilenă. Acești adezivi sunt hidrofobi și se prepară ca soluții de polimer în solvenți organici încorporând substanțe active hidrofobe.

2. Plasture tip rezervor (Fig. 12)

Substanța activă (nitroglicerină, scopolamină) sub formă de soluție sau suspensie este dispersată în matricea polimerică solidă și constituie rezervorul. Acesta este încorporat într-un suport impermeabil din plastic laminat și acoperit cu o membrană de control a

vitezei de eliberare a substanței active și apoi protejat cu filmul protector.

3. Plasture tip matrice (Fig. 13)

Substanța activă (nicotină, rivastigmină, fentanil) este dispersată omogen într-o matrice semisolidă de polimer hidrofil sau lipofil. Se adaugă plastifiant (ca dibutilftalat, trietilcitrat, polietilenglicol sau propilenglicol) și un activator de permeabilitate și se omogenizează. Polimerul format se toarnă în forme inelare cu dimensiuni bine stabilite (suprafața și grosime) și se usucă prin tratament termic pentru

înlăturarea solvenților. Filmul se separă din formele inelare și este montat pe o placă de bază respectiv suportul plasturelui. La final se aplică filmul adeziv cu rol protector.

Avantajele plasturilor tip matrice includ: lipsa de doze dumping, expunerea directă a matricei polimerice pe piele și nicio interferență cu adezivul.

4. Plasture tip microrezervor (Fig. 14)

Sistemul de cedare a substanței active reprezintă o combinație între rezervor și matrice.

Rezervorul este format prin suspendarea substanței active într-o soluție apoasă de polimer solubil în apă și apoi se dispersează soluția omogen într-un polimer lipofil formând sfere microscopice de rezervor de medicament. Această dispersie este stabilizată rapid de structura reticulară a polimerului format *in situ*.

Un studiu comparativ al farmacocineticii metodelor contraceptive uzuale comprimate orale, plasturi transdermici și dispozitive intravaginale pune în evidență eficiența plasturilor

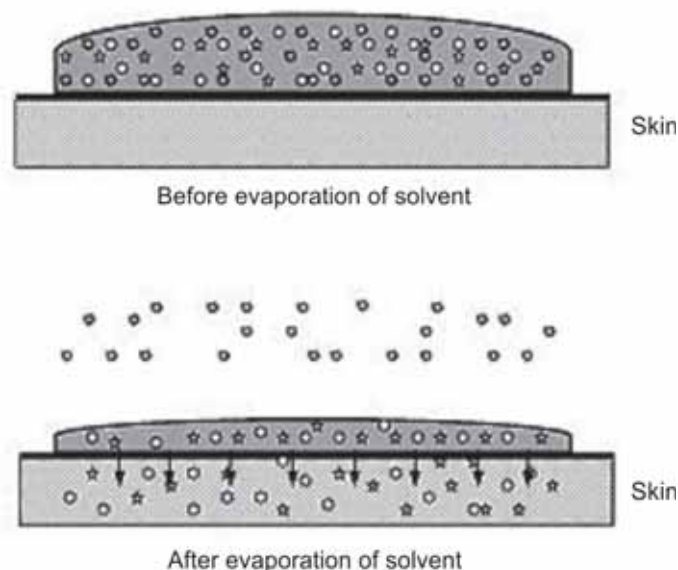


FIGURA 11. Plasturi – vapori

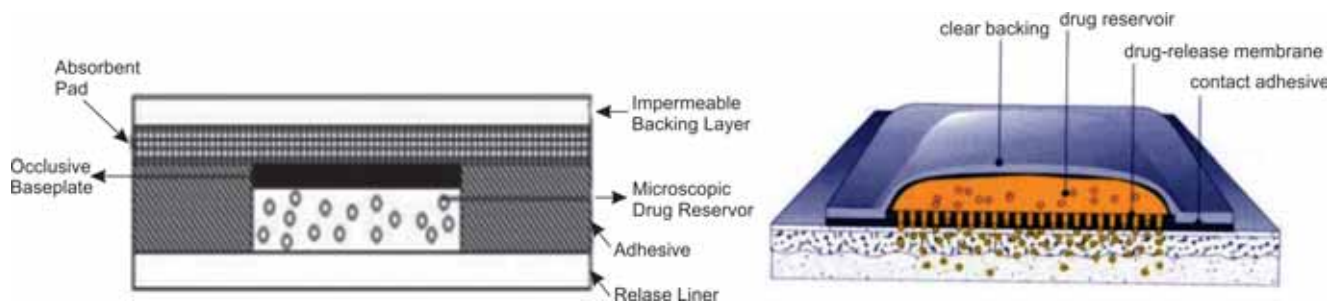


FIGURA 12. Plasture tip rezervor

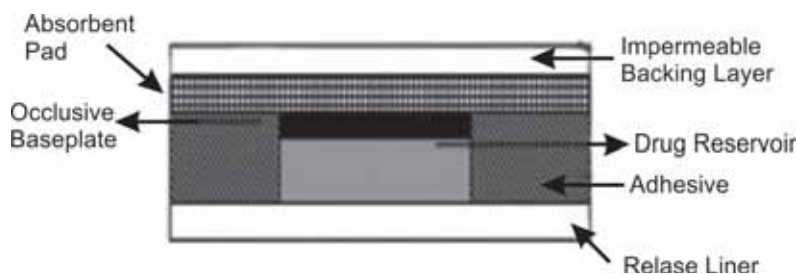


FIGURA 13. Plasture tip matrice

TABELUL 2. Exemple de matrici polimerice obținute prin evaporarea solventului

Substanță activă	Polimer	Solvent	Promotor de permeabilitate	Plasticizant	Aria terapeutică
Salbutamol	Eudragit RL100	Izopropanol: apa 6:4	Dimetil Sulfoxid, Miristat de Izopropil TWEEN80		R03AC02
Carvedilol	Etilceluloza: Polivinilpirolidona și Eudragit RL100: Eudragit RS100	Cloroform	Laurilsulfat de sodiu cu propilenglicol	Dibutil ftalat	C07AG02
Glibenclamidă	Etilceluloza: Polivinil pirolidona	Cloroform			A10BB01
Naproxen	EUDRAGIT RS100	Diclorometan	PEG	SPAN 80	M01AE02
Nifedipin	EUDRAGIT RL100: HPMC și EUDRAGIT RS100: HPMC	Diclorometan: metanol	Carvona	Propilenglicol	C08CA05
Haloperidol	EUDRAGIT NE 30D	Alcool polivinilic			N05AD01
Lorazepam	EUDRAGIT RL PM	2- Propanol	Clorura de benzalconiu, laurilsulfat de sodiu		N05BA06

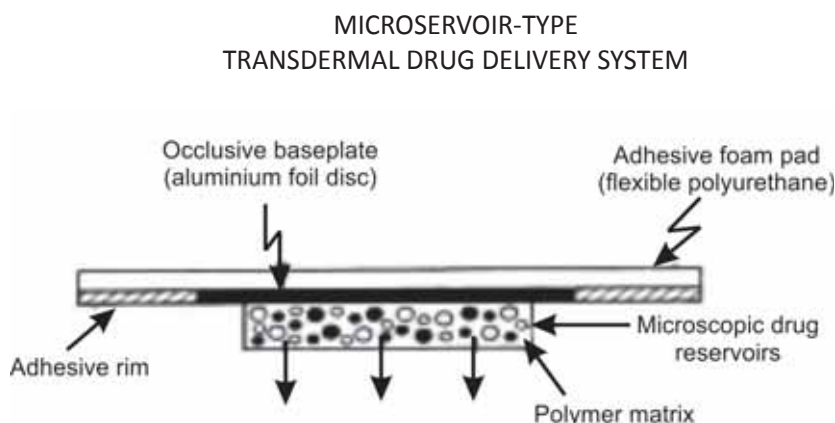


FIGURA 14. Plasture tip microrezervor

prin concentrația constantă pe toată perioada administrării datorată sistemului de cedare controlată a substanței active (Fig. 15) (7):

5. Alte sisteme cu cedare transdermică

Iontoforeza constă în aplicarea pe suprafața pielii a unui curent de joasă tensiune cu rol de forță motrice care facilitează

TABELUL 3. Tipuri de plasturi medicamentoși și domeniile terapeutice deservite

Substanța activă	Concentrație Dimensiuni platură	Doza eliberată	Platură tip	Aria terapeutică	Indicație	Denumire comercială
Nitroglicerina	12,5-160 mg 5-40 cm ²	1,2-11,2 mg/12-14 ore	Dispersie în adeziv Micro rezervor Matrice Rezervor	C01DA02	Angina Pectoris	Deponit Nitrodisc Nitrodur TransdermNitro
Clonidina	2,5-7,5mg 3,5-10,5 cm ²	0,7-2,1 mg/7zile	Matrice	C02AC01	Hipertensiune	Catapres-TTS
Lidocaina	700 mg 140 cm ²	10-32 mg/12ore	Dispersie în adeziv	N01BB02	Anestezic	Lidoderm
Lidocaina (L) + epinefrina (E)	20-50 mg (L) 10-25 μg (E) 5,7-11,1 cm ²	5-22mg/16-24ore	Dispersie în adeziv	N01BB02	Anestezic local	Iontocaina
Capsaicina	179 mg 280 cm ²	179 mg	Dispersie în adeziv	N01BX04	Dureri neuropatice	Quetenza
Fentanil	2,063-16,5 mg 3,75-30 cm ²	12,5-100 μg/ora	Rezervor lontoforeza	N02AB03	Analgezic	Duragesic Ionsys
Rotigotina	2,25 mg 5 cm ²	1mg/zi	Matrice	N04BC09	Parkinson	Neupro
Rivastigmina	9 mg 5 cm ²	4,6 mg/zi	Rezervor	N06DA03	Demență	Exelon
Nicotina	21 mg 22 cm ²	212mg/zi	Rezervor Dispersie in adeziv Dispersie in adeziv	N07BA01	Dependență de tutun	Prostep Nicotrol Habitraol
Testosteron	10-328 mg 37-60 cm ² 8,4 mg 28 cm ²	2,5-6mg/zi 300 μg/zi	Rezervor Matrice	G03BA03	Hipogonadism Disfuncții sexuale	Androderm Testoderm TTS Intrinsa
Oxibutin	36 mg 39 cm ²	3,9 mg/24zi	Matrice	G03BD04	Incontinență urinară	Kentera
Estradiol	3,8 mg 12,5 cm ²	50 μg/24 ore	Dispersie în adeziv Rezervor	G03AA09	Sindrom postmenstrual	Climara Vivelle Estraderm
Norelgestromin (NGMN) și Etinilestradiol (EE)	6 mg NGMN 600 μm EE 20 cm ²	203 μm NGMN 33,9 μm EE/ 24ore	Matrice	G03AA13	Contracepție	Evra
Scopolamina	1,5 mg 2,5 cm ²	1,0 mg/zi	Matrice	A04AD01	Rău de mișcare	Transderm Scop

transportul substanței active prin epidermă (Fig. 16).

Moleculele sunt deplasate prin electroforeză și, deoarece

nu au loc modificări în compoziția epidermei, metoda se pretează la transportul moleculelor mici sau

macromoleculelor doar până la câteva mii de Daltoni.

Avantajul acestei metode constă în faptul că viteza de cedare a medicamentului este controlată de un microprocesor care poate fi pornit și oprit sau cu acțiune modulată în timp, permițând profiluri complexe de cedare. Cu toate acestea, curentul maxim și, prin urmare, viteza de cedare sunt limitate de iritarea pielii și dureri.

A treia generație de sisteme de eliberare transdermice are un impact semnificativ asupra epidermei în vederea cedării substanțelor active și se bazează pe perturbarea

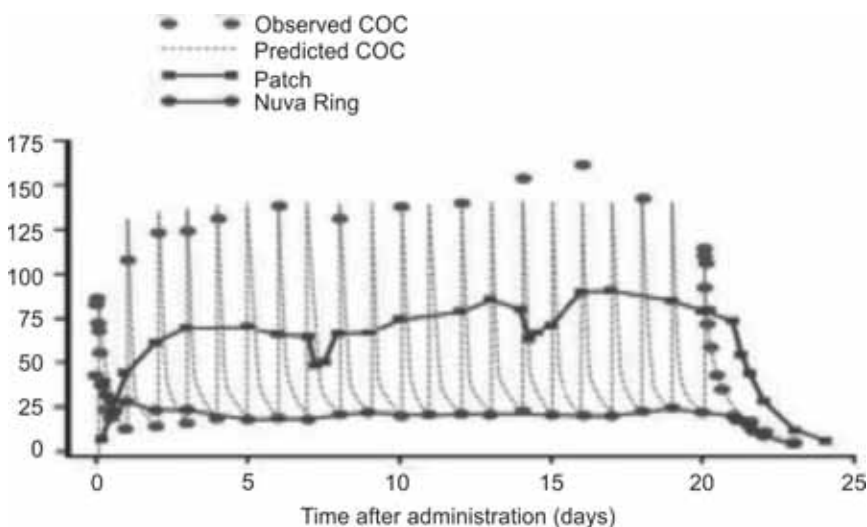


FIGURA 15. Farmacocinetica metodelor contraceptive uzuale

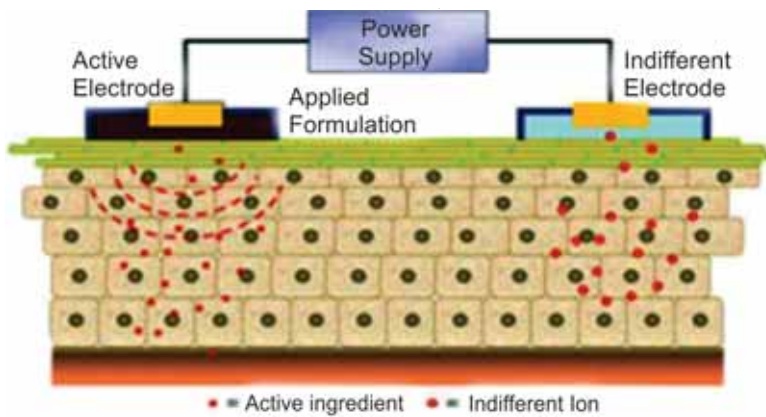


FIGURA 16. Sistemul de cedare transdermică prin iontofoză

puternică a barierei stratului cornos, protejând în același timp țesuturile profunde. În acest fel, studiul unor amplificatori chimici noi, al proceselor de electroporare, ultrasunete cavitaționale și, mai recent ace, ablație termică și microdermoabraziune s-a dovedit a oferi o nouă cale de administrare, transdermică, pentru macromolecule, inclusiv proteine terapeutice și vaccinuri. Aceste progrese au fost posibile prin apariția de tehnologii de localizare a efectului în stratul cornos.

Pe de altă parte, rezultatele promițătoare pe combinații de promotori de activare ca de exemplu sistemul laurilsulfat de sodiu – fenil-piperazina măresc considerabil penetrabilitatea stratului cornos, dar provoacă iritații puternice.

Alte studii au vizat acțiunea promotorilor biochimici asupra permeabilității pielii. Diverse peptide au fost examinate singure sau în combinații cu surfactanți pentru a urmări influența asupra vitezei de penetrare în epidermă. Rezultatele promițătoare obținute au dovedit că este abia începutul

unei noi ere în studiile de transfer transdermic.

Electroporația. Utilizarea de impulsuri scurte de înaltă tensiune este cunoscută ca o metodă de perturbare reversibilă a membranei celulare. S-a demonstrat că prin electroporare, câmpul electric aplicat oferă o forță motrice pentru difuzie prin electroforeză pentru o durată ce poate persista timp de până la câteva ore, astfel că transportul transdermic poate fi majorat cu ordine de mărime pentru molecule de mărimea peptidelor, vaccinuri și ADN.

Cu toate acestea, la electroporarea straturilor duble lipidice, rezistența stratului cornos scade rapid și dramatic, iar câmpul electric se distribuie în mod corespunzător și într-o măsură mai mare în țesuturile profunde, care conțin neuronii senzoriali și motorii. Durerea asociată și stimularea musculaturii pot fi evitate prin utilizarea de microelectrozi aflați la distanțe mici care orientează câmpul electric în stratul cornos.

Microace. Un mod simplu de a permeabiliza selectiv stratul cornos este de a-l străpunge cu ace foarte scurte organizate într-o rețea, care perforază pielea măbind permeabilitatea pentru proteine și nanoparticule. În acest sens au fost dezvoltate formulări de medicamente încapsulate, peptide sau vaccinuri.

Principiul sistemului de cedare prin microace constă în crearea de căi de ordinul micronilor care străpung stratul cornos și depun substanțele active în dermă (Fig. 17).

Acest sistem de administrare prin microace este în plină dezvoltare, fapt dovedit de numeroasele produse aflate deja în diverse faze ale studiilor clinice: testosteron, hormon de creștere, hormon paratiroidian, hormoni pentru fertilizare, vaccin gripal, insulină, ketoprofen, aciclovir ș.a.

Evaluarea și autorizarea plastrilor transdermici

Elaborarea de către EMA a Ghidului de evaluare a calității plastrilor transdermici dovedește importanța pe care a căpătat-o în timp această formă farmaceutică de administrare a medicamentelor. Complexitatea metodelor dezvoltate sub toate aspectele: dezvoltare farmaceutică, fabricație, control, reproductibilitate în vederea administrării medicamentelor pe cale transdermică a limitat cadrul ghidului numai la acele medicamente în care eliberarea substanței active în piele se face prin difuziune (8).

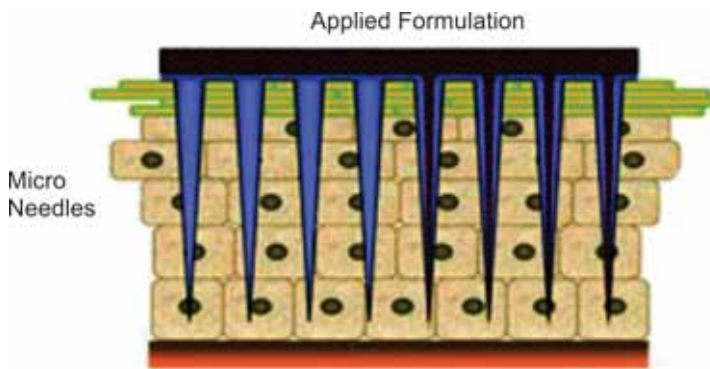


FIGURA 17. Sistemul de cedare prin microace

Autorizarea produselor originale și a genericelor sub această formă farmaceutică are în vedere următoarele criterii de calitate care trebuie îndeplinite: să nu fie iritante, activatorii de penetrare să aibă un efect temporar și reversibil asupra epidermei, riscul de cristalizare a substanței active să nu afecteze raportul calitate/eficiență, substanța activă rămasă neutilizată să fie în cantitate minim posibilă

și substanțele reziduale să nu constituie un risc față de mediul înconjurător sau orice altă utilizare neadecvată.

Descrierea corectă a plasturilor medicamentoși, originali sau generici, trebuie să cuprindă declararea concentrației substanței active, viteza de eliberare în unitatea de timp și suprafața a plasturelui și aspectul straturilor vizibile: formă, culoare, marcaje (Tabelul 3).

Compoziția calitativă și cantitativă va fi exprimată pe unitatea de suprafață a plasturelui și va cuprinde componentele fiecărui strat component și declararea funcției în formulare.

Ambalajul va fi caracterizat prin toate straturile și se va sublinia dacă este securizat față de acțiunea copiilor conform prevederilor Directivei EN 14375:2003/AC:2006.

Dezvoltarea farmaceutică va cuprinde toate studiile care demonstrează calitatea, eficacitatea, siguranța medicamentului și în cazul genericelor, bioechivalența față de original. Elementele relevante: alegerea modului de cedare a substanței active, asigurarea vitezei și modului de eliberare din matrice, proprietățile adezive ale filmului și respectarea cerințelor FE, stabilitatea pe

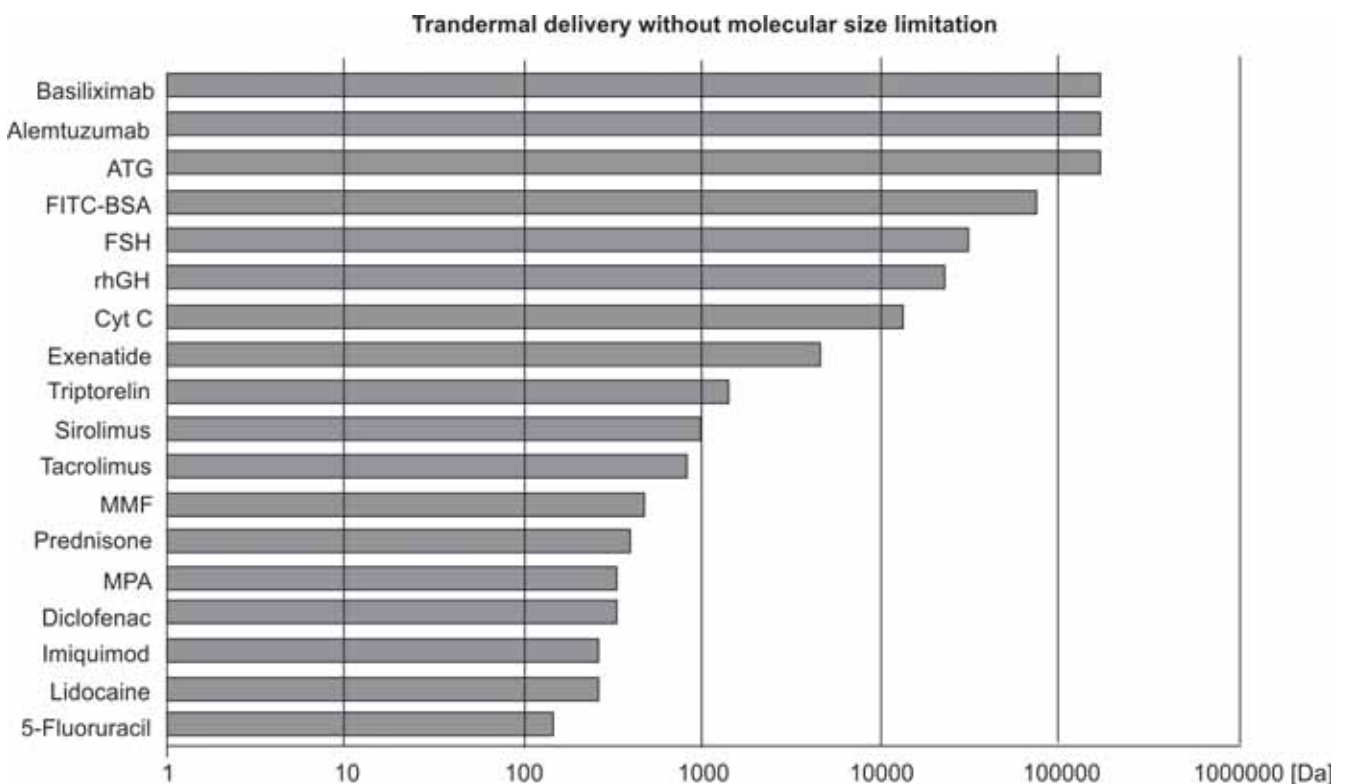


FIGURA 18. Eliberarea transdermică fără limitarea mărimii moleculelor

perioadă determinată în timp a medicamentului (păstrarea caracteristicilor de la eliberare, a proprietăților adezive).

Procesul de fabricație a acestei forme complexe de dozare este considerat non standard. De aceea validarea se va face pe serii de producție. Evaluarea procesului de fabricație va urmări prevederile ghidului EMA/CHMP/QWP/99738/2012 (9).

Specificația de calitate va urmări îndeplinirea caracteristicilor prezentate în partea de dezvoltare a medicamentului. Testele vor avea aceleași limite atât la eliberare, cât și pe perioada de valabilitate; solvenții reziduali, pe lângă toxicitatea caracteristică, pot afecta și proprietățile adezive și permeația substanței active în piele, drept care limitele vor fi riguros controlate (corespunzător prevederilor ICH Q3C); limitele impurităților specifice vor fi stabilite conform ICH Q3B ținând cont de doza sistemică zilnică maximă (viteza de eliberare nominală pe zi).

Evaluarea unei forme farmaceutice atât de

complexe are la dispoziție un ghid specific, elaborat atât pentru autoritățile competente, cât și pentru producători, care oferă coordonatele științifice de evaluare a calității acestor medicamente în vederea autorizării medicamentelor sigure și eficiente.

CONCLUZII

Recentele abordări și tehnologii de formulare noi includ lipozomi, niozomi și microemulsii. Scopul acestei strategii este de a îmbunătăți cedarea substanțelor active, care are solubilitate scăzută în excipienți uzuali în formulările clasice (Fig. 18). O gamă largă de medicamente potențiale pentru cedare transdermică cum ar fi steroizi, antifungice, antibacteriene, interferon, metotrexat, aneștize locale sunt în studii de formulare farmaceutică.

Sunt estimări ale creșterii pieței de dispozitive transdermice cu o rată de 25%. Această cifră va crește în viitor, pe măsură ce apar dispozitive noi și lista de medicamente transdermice comercializate se va mări și va exista cadrul legal de evaluare și autorizare.

Industria preparatelor transdermice este în continuă dezvoltare datorită diversificării metodelor de străpungere a barierei stratului epidermic prin metode din ce în ce mai sofisticate. Cu toate acestea plasturii tradiționali rămân elemente de bază ale industriei preparatelor farmaceutice cu cedare controlată.

Mai multe tehnici noi, promițătoare sunt dezvoltate pentru administrarea medicamentelor pe cale transdermică și majoritatea reprezintă tehnologii de activare a permeabilității pielii. Viitorul sistemelor de cedare transdermică este reprezentat de dezvoltarea metodelor de tratare a pielii cu dispozitive corespunzătoare.

Autorizarea are astfel un nou instrument de evaluare pe baze științifice a tuturor caracteristicilor ce asigură calitatea plasturilor medicamentoși și evaluarea comparativă a produselor generice în raport cu cele originale.

BIBLIOGRAFIE

1. Popovici I., Lupuleasa D. Tehnologie farmaceutică, Vol. 3, Ed. Polirom, 2009.
2. Mark R. Prausnitz, Robert Langer. Transdermal drug delivery, *Nat Biotechnol.* 2008 November; 26(11): 1261–1268. doi:10.1038/nbt.1504.
3. Geeta Aggarwal. Development, Fabrication and Evaluation of Transdermal Drug Delivery System - A Review
4. B.B.Michniak-Kohn. Transdermal Delivery Systems, FDA Advisory Committee for Pharmaceutical Science & Clinical Pharmacology. August 5th 2009.

5. **Wokovich A.** Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006 Aug; 64(1):1
 6. **Mei-Ling Chen et al.** Challenges and opportunities in establishing scientific and regulatory standards for assuring therapeutic equivalence of modified-release products: Workshop summary report. *Eur. J. Pharm. Sciences.* 40 (2010) 148–153
 7. **Amy Whitaker.** Preventing Unintended Pregnancy: Prescription and Management of Contraception, ACHA Annual Clinical Meeting, May 2012
 8. * * * Ph. Eur. Monograph 1011 Transdermal Patches
 9. * * * EMA/CHMP/QWP/911254/2011, Guideline on quality of transdermal patches
-