



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS FACULDADE DE VETERINÁRIA



**NUPEEC- Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em
Pecuária**

Entrega transdérmica de drogas: princípios básicos para o Veterinário

**Apresentadores: Andressa Stein Maffi e
Kauê Rodriguez Martins
Orientador: Rubens Alves Pereira**

Pelotas, 5 de Abril de 2011

Review

Transdermal drug delivery: Basic principles for the veterinarian

P.C. Mills ^{a,*}, S.E. Cross ^b

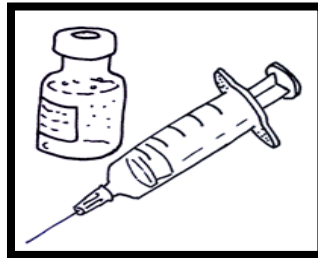
2.323



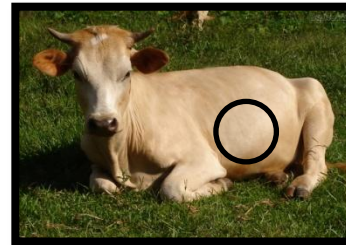
Possíveis vias de administração



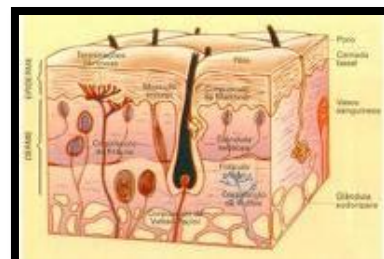
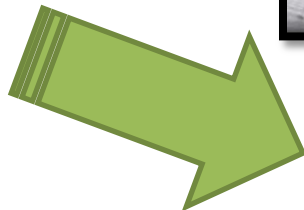
VIA
PARENTERAL



VIA ENTERAL



VIA TÓPICA



Local

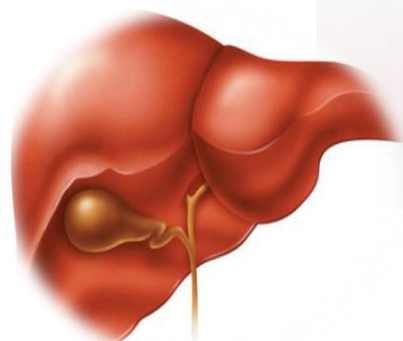
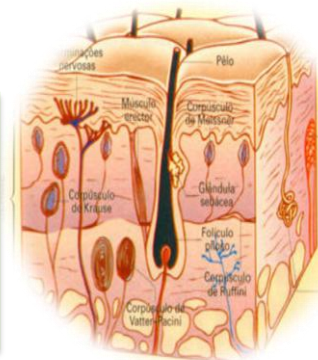
Sistêmica

Quais as vantagens de uma via de administração alternativa??



nos
sivo

ade
ocal
nica



Enquanto isso no NUPEEC...



Desenvolvimento de um

Confidencial

em ruminantes

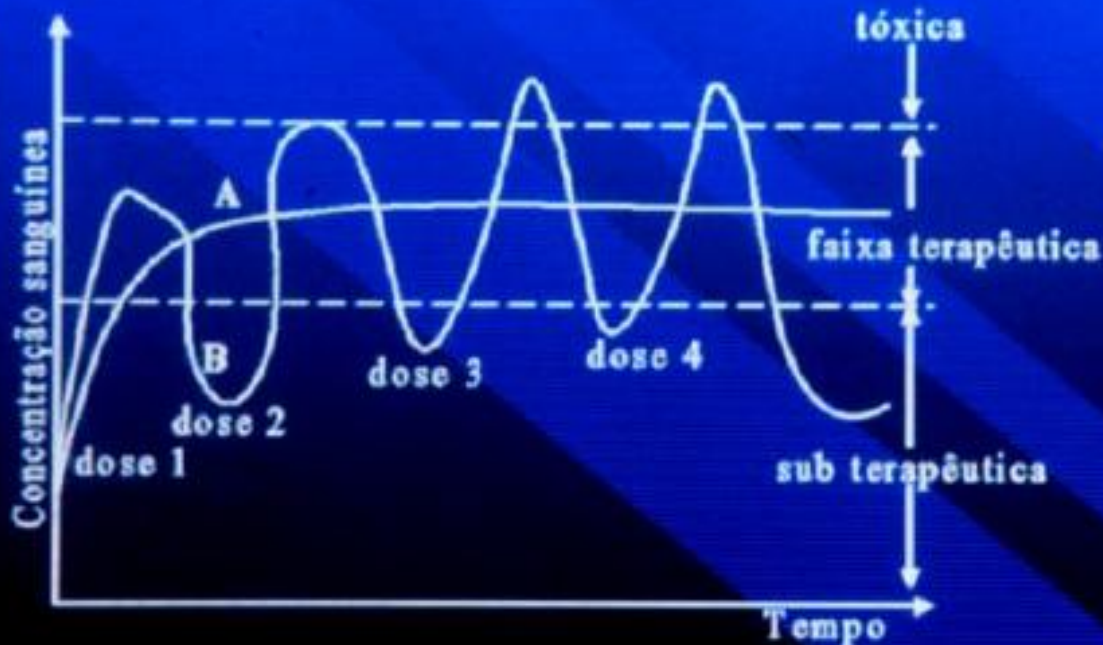


Liberação
sustentada de
fármacos

E as vantagens?



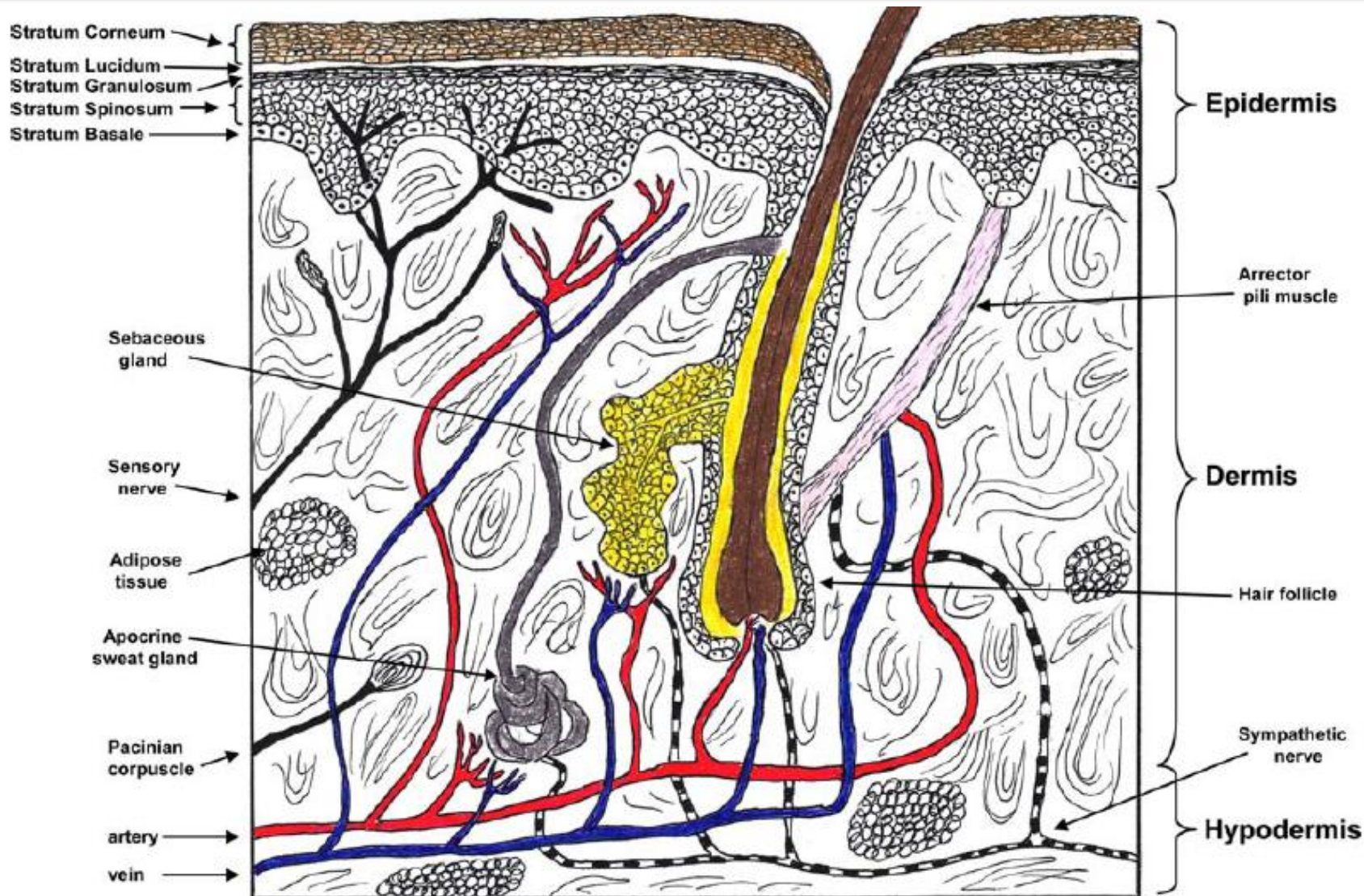
LIBERAÇÃO CONTROLADA E SUSTENTADA DE FÁRMACOS



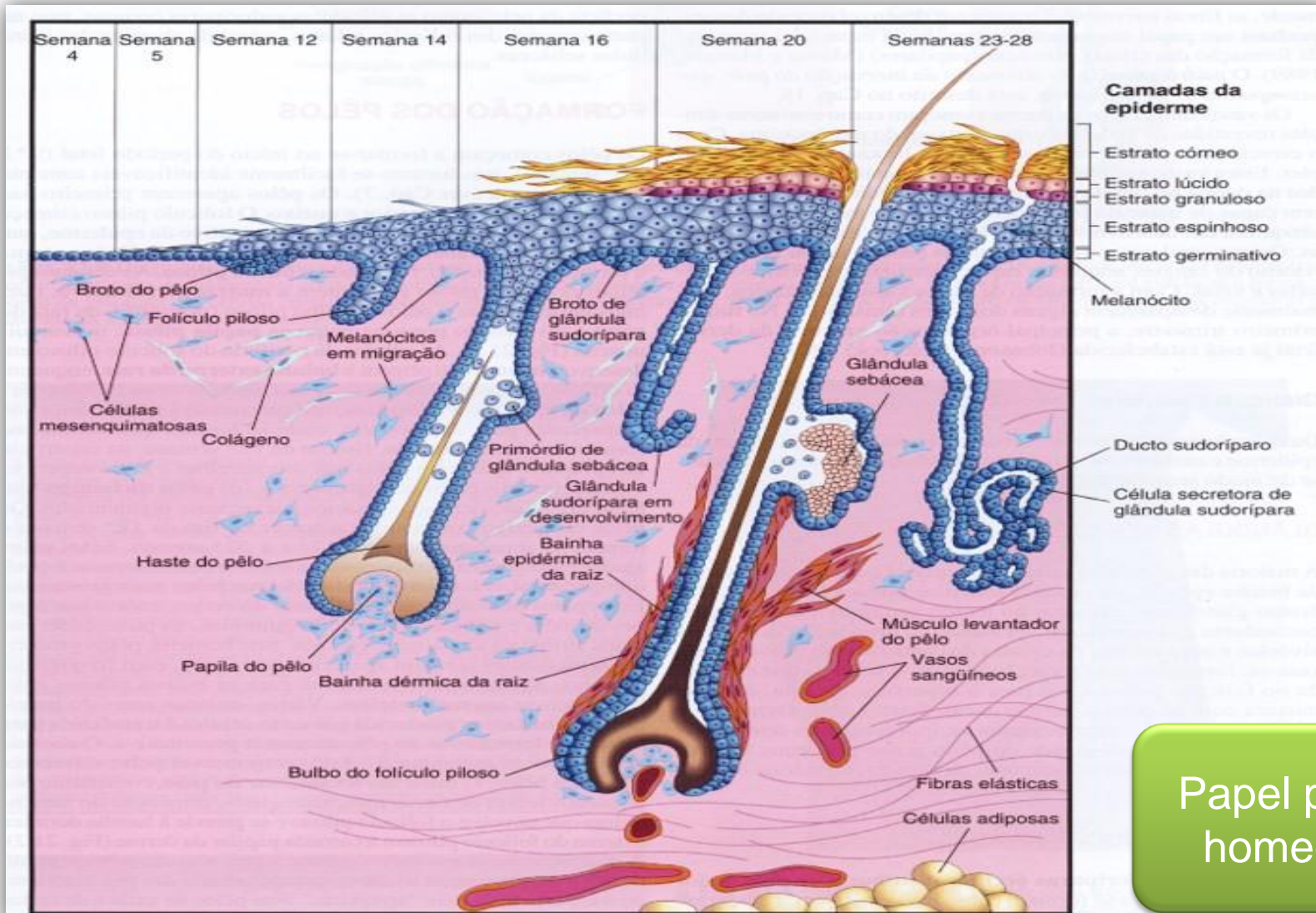
- **VANTAGENS:**
 - ⇒ ECONÔMICAS
 - ⇒ TERAPÊUTICAS

A - LIBERAÇÃO SUSTENTADA
B - TERAPIA CONVENCIONAL

Caracterização da pele

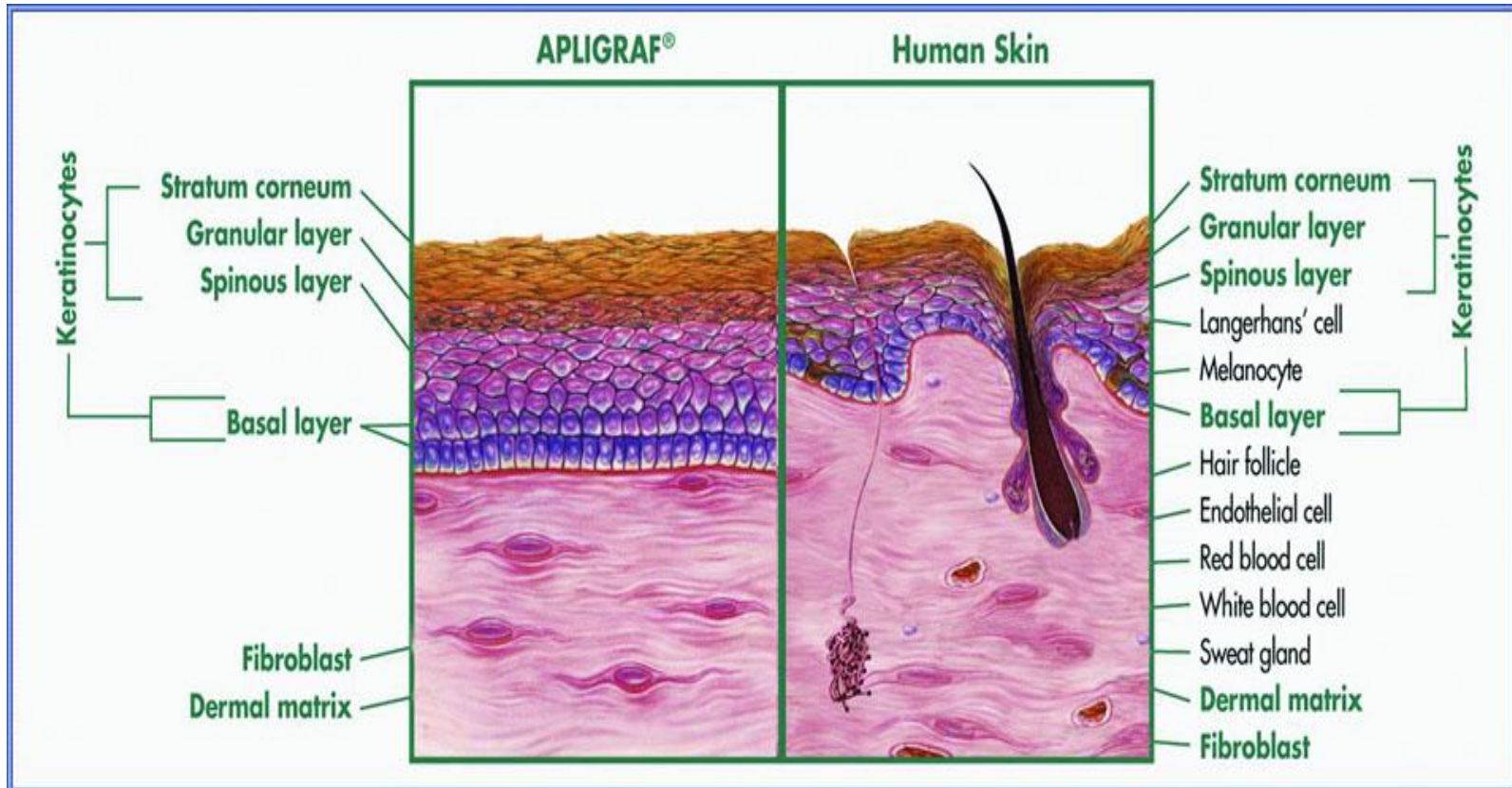


Caracterização da pele

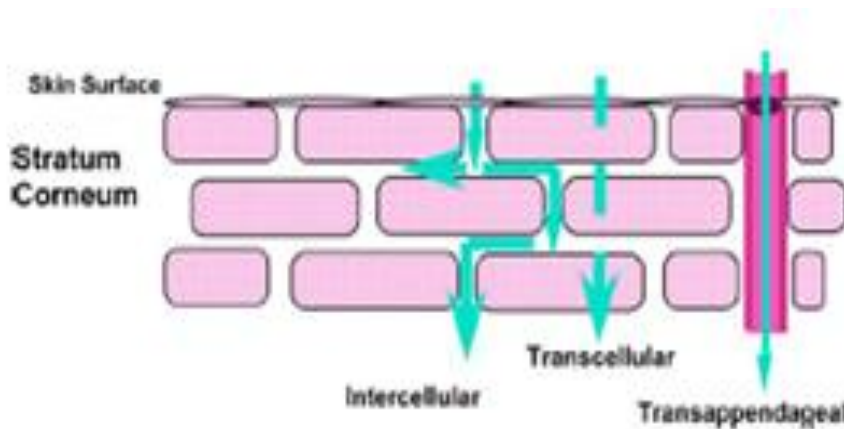


Papel protetor e homeostático

Novas tecnologias



Transporte de fármacos via transdérmica



Transcelular

Possíveis rotas do soluto pela epiderme

Intercelular

Transfolicular

Diferenças entre espécies



Table 1
Physicochemical characteristics of the skin from several mammalian species

	Lipids ^a (µg/cm ²)	Epidermis ^b (µm)	Stratum corneum ^b (µm)	Skin blood perfusion (mL/min/100 g) ^b	
				BUT ^c	VAB ^d
Mouse	212.4	9.7 ± 2.3	3.0 ± 0.3	3.88 ± 0.92	38.85 ± 8.14
Rat	273.3	11.6 ± 1.0	4.6 ± 0.6	4.20 ± 1.05	11.35 ± 5.53
Pig	130.0	46.8 ± 2.0	14.9 ± 1.9	3.08 ± 0.48	10.68 ± 2.14
Dog	NR	22.5 ± 2.4	8.6 ± 1.9	2.21 ± 0.67	8.78 ± 1.40
Horse	NR	29.1 ± 5.0	7.0 ± 1.1	3.16 ± 1.22	8.90 ± 1.46
Cow	NR	27.4 ± 2.6	8.1 ± 0.6	6.03 ± 1.84	10.49 ± 2.13

NR, not reported.

^a Sato et al. (1991).

^b Monteiro-Riviere et al. (1990).

^c BUT, skin over right femoroiliac area of the buttocks.

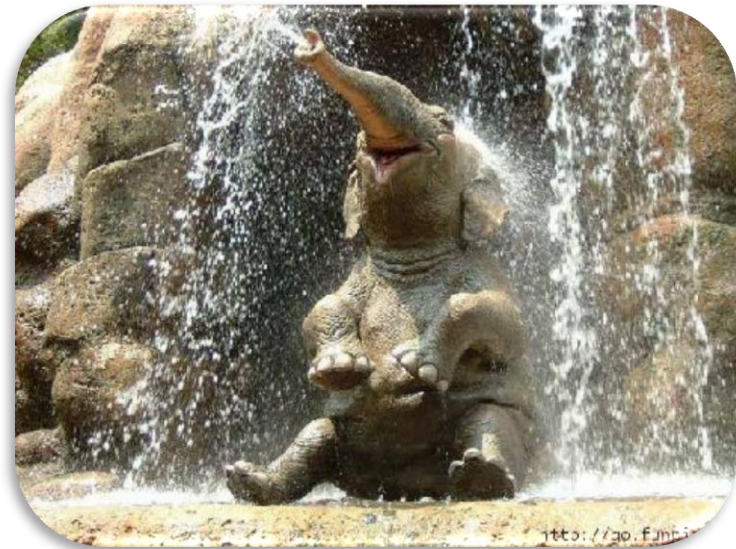
^d VAB, skin of the ventral abdomen midway between the umbilicus and xiphoid.



Biodisponibilidade



2,5 cm de
espessura de
pele



??????

Fatores que afetam a penetração transdérmica



Local de aplicação

Fluxo Sanguíneo

Integridade da Pele

Penetração transdérmica

Hidratação da pele

Características Moleculares



Características Ideais

- **BAIXO PESO MOLECULAR;**
- **POUCOS ÁTOMOS LIVRES POR LIGAÇÃO DE HIDROGÊNIO;**
- **SOLUBILIDADE ADEQUADA EM MEIOS HIDROFÍLICOS E HIDROFÓBICOS;**

Integridade da Pele



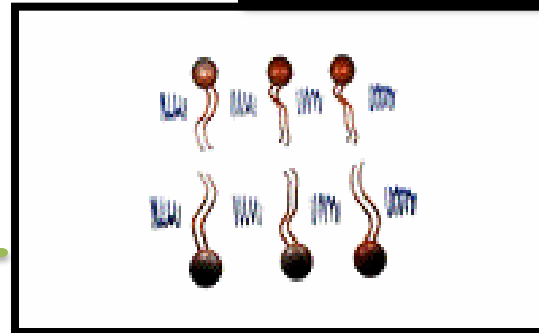
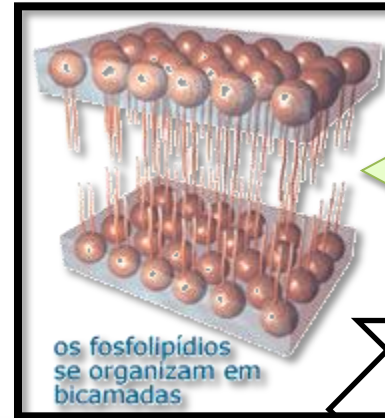
A pele normal funciona como uma barreira!!!

Estudos demonstraram:

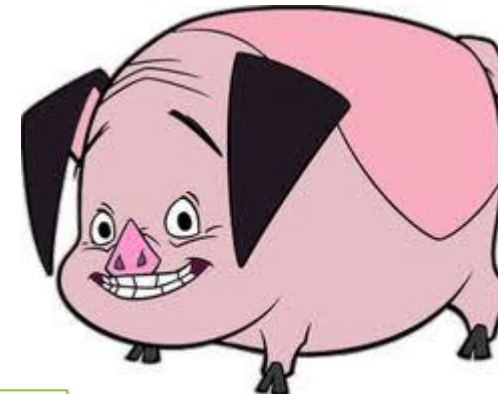
Retirada de lipídios intercelulares da pele de porco.

Delipidação da pele por acetona.

Limpeza da pele com álcool.



DOENÇA



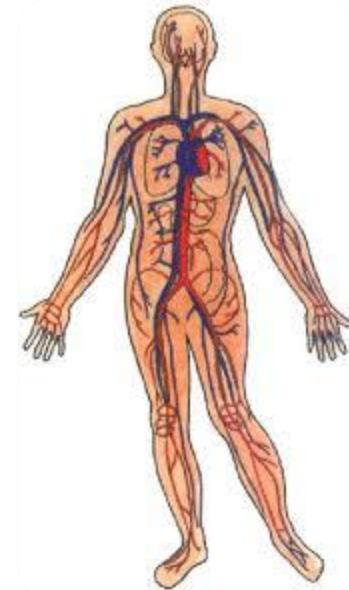
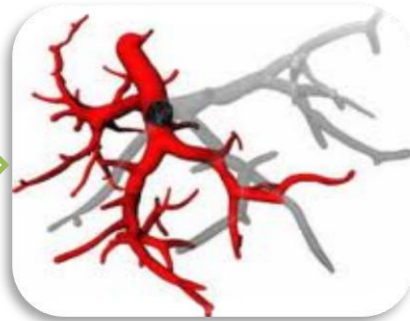
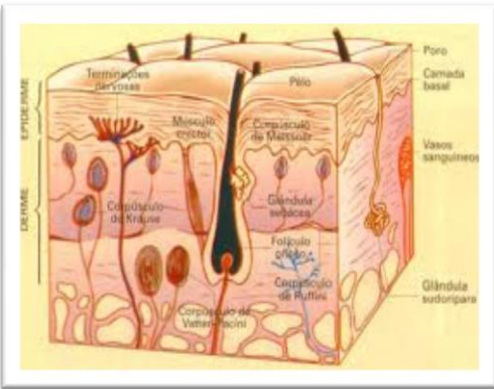
PERMEABILIDADE

Fluxo sanguíneo



ABSORÇÃO

DISTRIBUIÇÃO



Locais mais irrigados

Biodisponibilidade do fármaco.



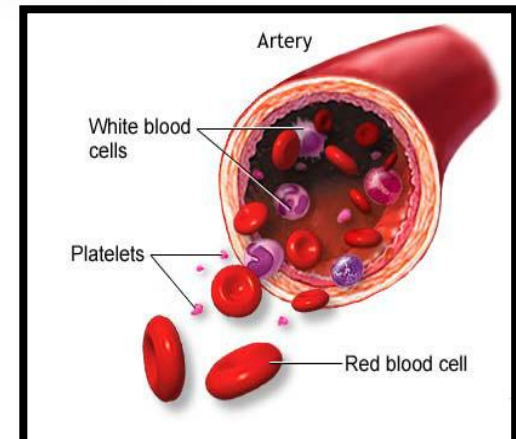
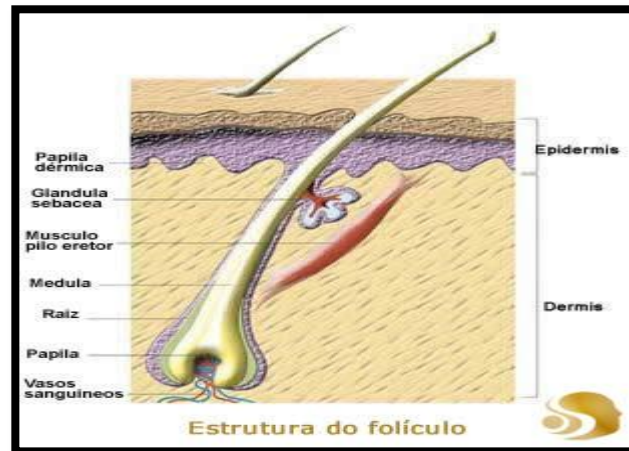
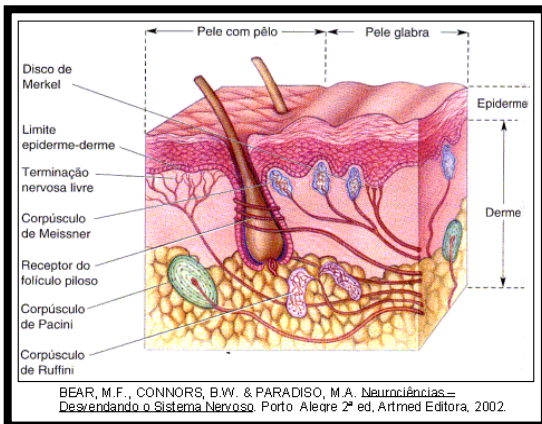
Local de Aplicação



Efeito local

Efeito sistêmico

Fármacos apresentam diferenças regionais em relação a penetração da droga.



Densidade de Apêndices



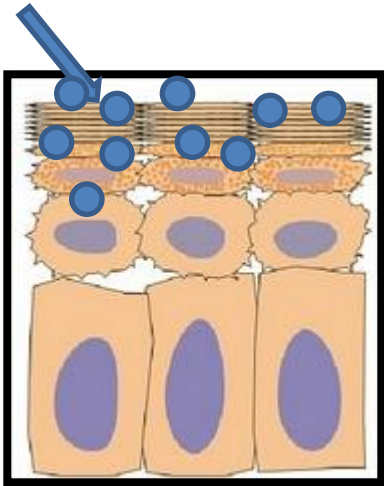
O sebo produzido pelo folículo piloso é capaz de dissolver moléculas lipofílicas.



Hidratação da pele



ÁGUA



Queratinócitos irão absorver água

Aumentando seu tamanho

Desorganizando as células do estrato córneo.

↑ 10 X
CAPACIDADE
DE ABSORÇÃO
DO ESTRATO
CÓRNEO.

↑
Penetração de
substâncias



Penetração transdérmica



Como melhorar?

- MELHORADORES QUÍMICOS
- ULTRASSON
- IONTOFORESE
- ELETROPORAÇÃO



Melhoradores Químicos

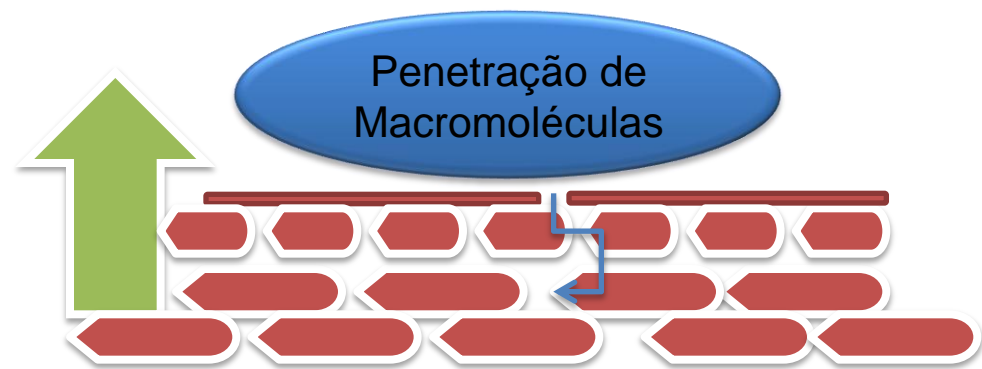
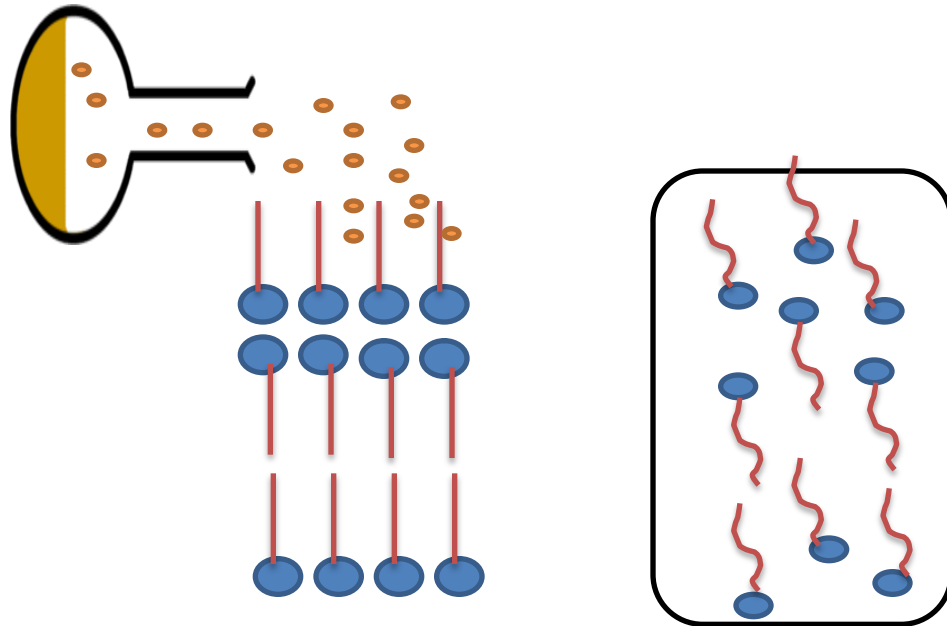


SÃO DROGAS
QUE INTERAGEM
COM A PELE

AUMENTANDO A
FLUIDEZ DOS
LIPÍDEOS;

CAUSANDO
INCHAÇO DOS
QUERATINÓCITOS

LIXIVIAÇÃO DOS
COMPONENTES
ESTRUTURAIS



Ultra-som



- EMITE ONDAS SONORAS DE BAIXA FREQUÊNCIA;
- ALTERA A BICAMADA LIPÍDICA;
- AUMENTA A PENETRAÇÃO DAS DROGAS;

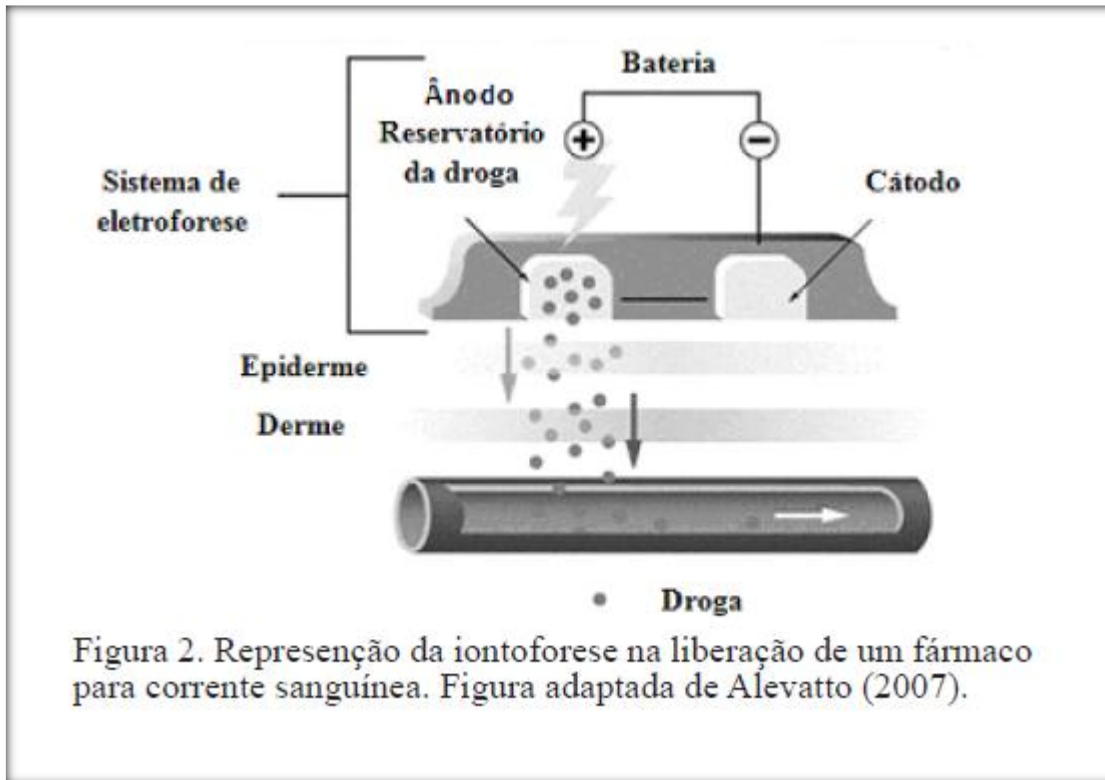
↑ 1000 vezes

✓ERITROPOIETINA
✓INSULINA



Iontoforese

Opostos se atraem... iguais se repelem!!!

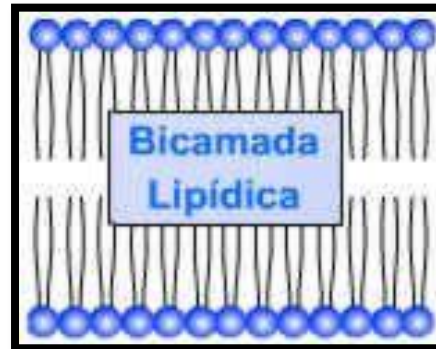
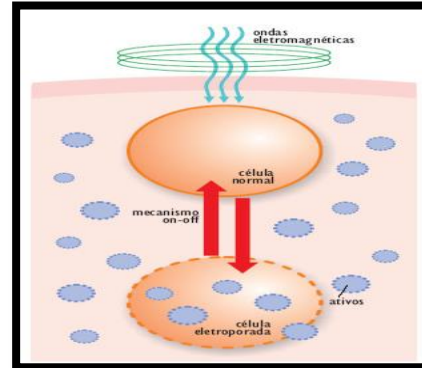


Penetração de
proteínas e
Oligonucleotídeos.

Eletroporação



PULSOS ELÉTRICOS



PENETRAÇÃO DE DROGAS NAS CÉLULAS E BICAMADAS LIPÍDICAS



Antes

17. 8. 2009

Depois

14. 8. 2009

Técnicas para estudar a penetração de drogas transdérmicas



IN VITRO

CÉLULA DE
DIFUSÃO



ISOLADO
PERFUNDIDO DE
PELE SUÍNA.

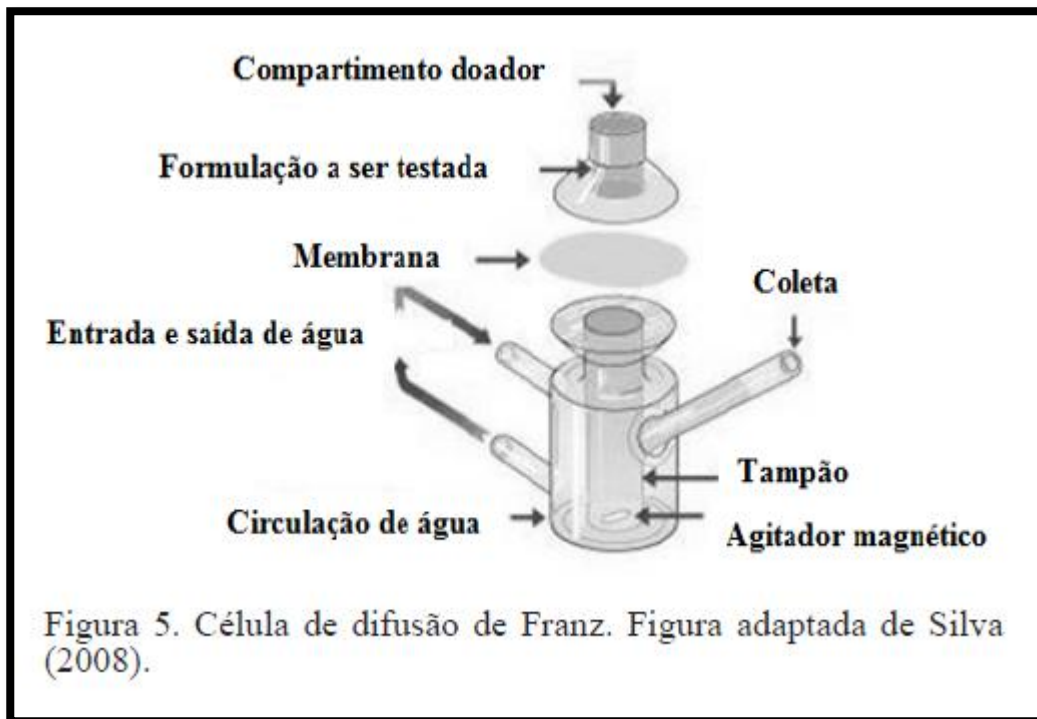
IN VIVO

MICRODÍALISE



ESTUDO
COMPLETO EM
ANIMAIS

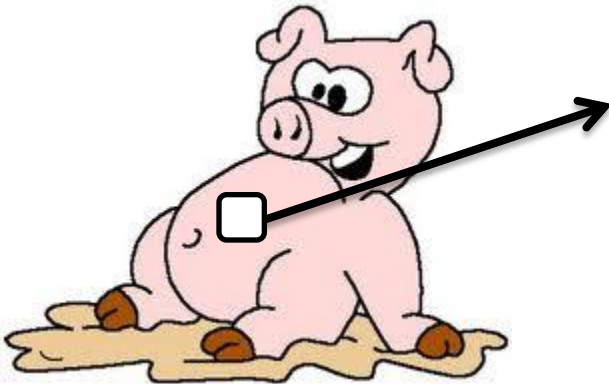
Células de Difusão



TEMPERATURA:
32- 35°C.

VANTAGENS:
Estudo de cada uma das camadas da pele.
Pode ser congelada e armazenada, para posterior estudo.

Retalho Perfundido de Pele Suína



TEMPERATURA



UMIDADE



- ❑ PERFUSATO MODIFICADO;
- ❑ RECOLHIMENTO DA DROGA QUE CHEGA NA PELE;

Vantagem:
Regulação da droga Sistemáticamente.

Estudo Completo em Animais



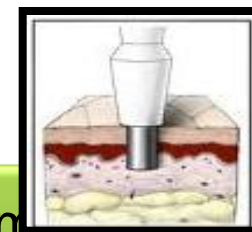
- Permite avaliação de todas as camadas.
- Somente no local da coleta



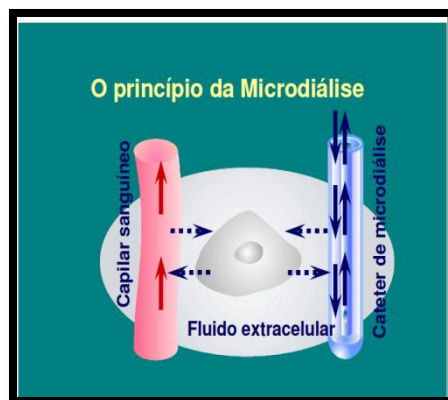
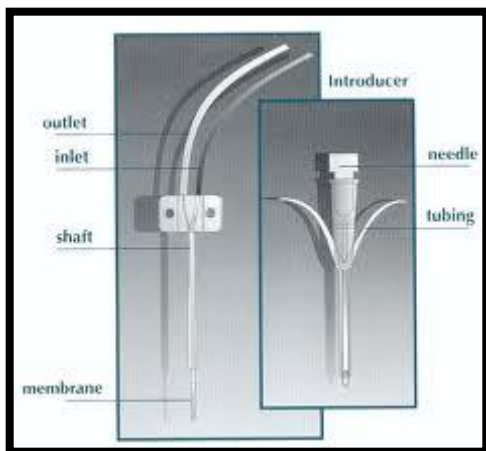
Alg
tod



elo menos um % de
atingem a circulação.



Microdialise



Membrana Semipermeável

Perfundida com solução Fisiológica

Equilíbrio com o fluido extracelular.

Passagem da droga pela membrana da sonda.

VANTAGENS

- Não captivo;
- Monitora a droga [a] da droga em tempo real.

...POR TANTO:

