

A pele é um dos maiores órgãos do corpo humano e é formada por três camadas epiderme, derme e a hipoderme, que exercem diversas funções como regulação térmica, funções sensoriais (frio, dor e tato) e proteção contra agentes externos e substâncias.

A epiderme (primeira camada) apresenta em sua superfície epitelial externa o estrato córneo (formado por células mortas queratinizadas que é a principal barreira para a permeação cutânea.

Atualmente, os sistemas de liberação transdérmicas são uma alternativa para a administração de fármacos através da pele, pois são capazes de contornar inconvenientes como interações com alimentos, metabolismo de primeira passagem, esquemas de doses repetidas e também são capazes de aumentar a adesão do paciente ao tratamento devido à facilidade de aplicação, sendo uma excelente alternativa à via oral, para aqueles que possuem dificuldade de deglutição.

Existem três vias possíveis de passagem através da pele, a transcelular (que passa entre os lipídeos da camada córnea), a intracelular (que passa através dos lipídeos do estrato córneo) e a transapêndices (que passa através de glândulas e folículos) Sendo assim, é fundamental a presença de promotores físicos e químicos em formulações transdérmicas para aumentar a perfusão dos fármacos através da pele.

Os promotores de permeação devem ser farmacologicamente inativos e possuem características físico química capazes de permear ou interagir com o estrato córneo de modo que permita a permeação e a liberação do fármaco em camadas mais profundas da pele chegando até a corrente sanguínea. O promotor de permeação deve aumentar a atividade termodinâmica do fármaco, aumentando dessa maneira o seu fluxo.

Com o intuito de possibilitar condutas terapêuticas eficientes e levando sempre em consideração a segurança do paciente e a relação custo/benefício, a Nutrifarm juntamente com o Dr Jorge Sassone (laboratório Proquimo) desenvolveram uma base transdérmica pronta para uso com composição e características organolépticas diferenciadas, o Skinderm.

Skinderm é um excipiente neutro, ideal para ser utilizado como base nas formulações tópicas magistrais onde se precisa de uma penetração transdérmica do Ingrediente Farmaceuticamente Ativo (até o nível intradérmico ou subcutâneo aonde encontram se os vasos sanguíneos, linfáticos e artérias.

Todos os ingredientes que compõem o Skinderm são promotores de penetração que facilitam a absorção através da pele devido à capacidade de oclusão (que eleva a temperatura da pele em aproximadamente, 2 3 °C) ocasionando no aumento da mobilidade molecular das IFAs através do aumento da sua solubilidade e o aumento de hidratação ou ruptura da matriz lipoprotéica do estrato córneo, diminuindo a resistência da difusão penetrante Os ingredientes que compõem a base Skinderm são aprovados pelas principais agências regulatórias Food and Drugs (FDA), EMEA, ANVISA, ANMAT e INVIMA para várias formas farmacêuticas e particularmente para as semissólidas de aplicação tópica.

Sua composição química qualitativa e quantitativa perfeitamente balanceada não produz efeitos nocivos sobre a pele como irritação, dermatites e outros danos Cada componente do Skinderm tem sua função diferenciada não existem componentes da mesma classe na sua formulação para conseguir maior penetração do IFA evitando superconcentração funcional que resulta em toxicidade.

Livre de ingredientes que dão lugar a um odor desagradável nos preparados em seu lugar contem componentes altamente compatíveis com os tecidos epidérmicos, dérmicos e subcutâneos da estrutura da pele que proporcionam um produto sem odor, não pegajoso, suavidade e facilmente lavável Skinderm pode ser aplicado em diferentes partes do corpo, além de ser muito versátil quanto a sua compatibilidade com IFA, conforme tabela que consta no item 4.

Simplicidade na formulação com alta seletividade na função transdermica é a principal característica do Skinderm!

TESTES

A liberação torna o fármaco disponível para a absorção, para tanto a atividade termodinâmica do fármaco deve ser tal que possibilite sua penetração no estrato córneo e sua permeação pelas demais camadas da epiderme e pela derme, a depender do tipo de ação premeditada para o fármaco. Esse comportamento pode ser estimado pelo ensaio de permeação in vitro.

O estabelecimento do perfil de permeação in vitro do produto é preconizado para ser avaliado durante o desenvolvimento da formulação. É aplicável também o emprego desse estudo para comparar o medicamento cópia com o medicamento de referência. Para a análise da permeação in vitro pode ser empregada membrana proveniente de pele humana ou de pele de outros mamíferos. Em certos casos, membranas provenientes de outros tipos de animais ou membranas sintéticas que mimetizem a barreira oferecida pela pele também podem ser utilizadas.

O laboratório Proquimo realizou um estudo de permeação cutânea por meio de células de Franz para comparar o produto referência aprovado pela ANVISA, o Diprosone® 0,64 mg/g de Dipropionato de Betametasona creme e o produto teste - com Skinderm da Proquimo.

O parâmetro que interessa nesse estudo é a velocidade de permeação e absorção cutânea, medida pela pendente da curva e o seu ápice atingido dentro das 24 horas após aplicação.

Abaixo, tabela com os dados dos produtos utilizados no estudo de permeação cutânea comparativo in vitro por meio de células de Franz.

Medicamento	Referência	Teste
Nome	Diprosone®	Não se aplica
Princípio ativo	Dipropionato de Betametasona	Dipropionato de Betametasona
Forma farmacêutica	Creme	Creme
Concentração	0,64 mg/g	0,64 mg/g
Fabricante	Mantecorp	Laboratório Proquimo.

Para realizar o estudo foram utilizadas membranas de orelha de porco dermatomizadas. As membranas foram colocadas nas células de Franz com a face aceptora na borda contígua e com a face interna da pele voltada para o interior da célula. Este procedimento foi realizado para cada uma das 6 células que compõe o equipamento. Depois de acomodar as membranas nas células, uma solução tampão foi adicionado ao compartimento receptor e a superfície da membrana.

As células foram então mantidas sob refrigeração (4 °C) por 12 horas para hidratação.

No dia do experimento, as células foram retiradas da refrigeração e deixadas em repouso à temperatura ambiente, para estabilização da temperatura.

O estudo foi realizado em duas etapas, em dois dias consecutivos, sendo no primeiro dia preparadas 3 células com o medicamento teste com Skinderm (células ímpares) e 3 células com o medicamento de referência Diprosone® (células pares). O mesmo procedimento foi realizado no segundo dia, onde foram preparadas 3 células com o medicamento teste com Skinderm (células pares) e 3 células com o medicamento de referência Diprosone® (células ímpares) de modo a totalizar 6 células recebendo o medicamento teste com Skinderm e 6 células recebendo o medicamento de referência Diprosone®.

Foram então aplicadas exatamente cerca de 150 mg do produto medicamento teste com Skinderm e referência Diprosone® sobre a superfície da pele de modo que toda a área da membrana estivesse em contato com uma camada uniforme do produto.

Alíquotas de 1 mL foram retiradas do compartimento receptor nos intervalos de tempo de 10 h, 12 h, 14 h, 16 h, 18 h, 20 h, 22 h e 24 h, e foram imediatamente transferidas para vials previamente identificados.

A quantificação das alíquotas foram realizadas através da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (A partir dos resultados obtidos nas análises cromatográficas, normalizou-se a quantidade acumulada de fármaco permeado Q µg do produto por unidade de área A (cm²) disponível para a difusão.

Para tal empregou se a Equação 1:

$$\text{Onde: } M = \frac{Q}{A} \quad \text{eq.1}$$

M: quantidade de fármaco permeado por área quadrada de difusão

Q: quantidade acumulada de fármaco na solução receptora (μg)

A: área quadrada disponível para a difusão na célula de Franz ($2,27 \text{ cm}^2$).

A partir dos dados de M ($\mu\text{g cm}$) foram plotados gráficos em função do tempo de coleta das amostras para cada célula. Empregando o software Excel® 2007 foi realizada análise de regressão linear correspondente aos pontos experimentais a partir do tempo de 10 h até 24 h. As curvas de permeação para cada célula foram consideradas lineares sempre que seus coeficientes de correlação foram superiores a 0,9. O cálculo foi efetuado a partir da equação da reta o fluxo Jss.

A similaridade entre os perfis de permeação, no intervalo de confiança de 90% conforme descrito em Guidance for Industry Non Sterile Dosage Form (FDA, 1997) foi determinada através da razão entre o fluxo do produto teste-T (com Skinderm) e do produto referência-R (Diprosone®) (T/R). O valor obtido foi utilizado para construção da matriz 6×6 para o cruzamento de todas as células, obtendo se então 36 valores de razão T/R.

Os 36 valores de razão T/R foram ordenados do menor ao maior valor numérico obtido e, de acordo com o FDA, 1997; as formulações foram consideradas similares sempre que, no primeiro estágio de avaliação, o oitavo e vigésimo nono pontos encontravam se na faixa de 75% a 133,33%.

Tabela 1: Quantidade de fármaco dipropionato de betametasona permeada em $\mu\text{g} / \text{cm}^2$ do medicamento referência (Diprosone ® Mantecorp).

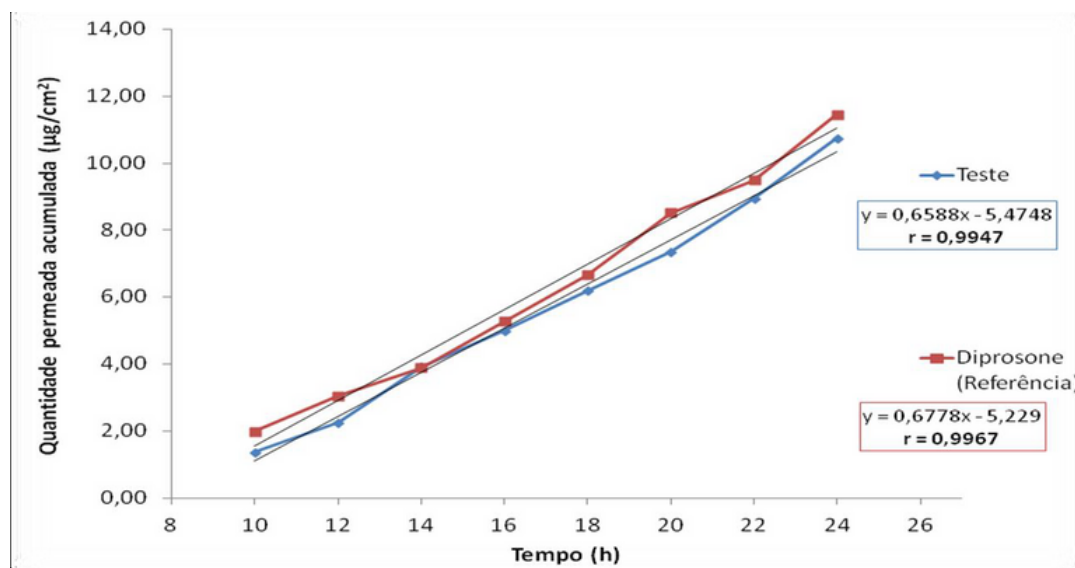
		Quantidade permeada - M ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)							
Célula	Tempo(h)	10	12	14	16	18	20	22	24
	1		1,5463	2,0523	2,8165	5,0759	6,9733	7,8606	9,1832
2		1,8973	3,0044	4,4086	5,3631	6,6385	8,8668	9,7340	11,1627
3		0,9127	2,4901	3,3074	4,3261	5,6619	8,6679	8,9388	13,5700
4		2,2231	4,0144	4,3728	5,6187	7,3713	7,5818	8,3418	9,0910
5		3,0635	4,1248	5,0061	5,9382	7,5074	8,7941	10,1725	12,7325
6		2,3163	2,5759	3,4094	5,3160	5,8461	9,3276	10,6179	11,5418
	Média	1,9932	3,0437	3,8868	5,2730	6,6664	8,5165	9,4980	11,4659
	DPR (%)	36,7249	27,9586	21,4345	10,4133	11,5827	7,7613	8,8256	13,7125

A Tabela 2 demonstra a quantidade permeada de fármacos por unidade de área M ($\mu\text{g cm}^{-2}$) em função do tempo (h) de coleta das amostras, encontrados para o medicamento Teste com Skinderm - (Dipropionato de Betametasona 0,64mg/g, Proquimo).

Quantidade permeada - M ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)								
Célula	Tempo(h)							
	10	12	14	16	18	20	22	24
1	0,9334	1,8142	4,0763	5,4417	6,5377	7,5714	9,4305	10,6669
2	1,6815	3,5279	4,1156	4,7327	6,4334	7,6327	9,3673	12,0277
3	1,1733	2,3316	3,2960	4,5256	5,7048	6,6402	7,8571	8,7979
4	2,4121	2,5079	3,4150	4,4582	5,7457	7,0584	7,5476	11,3334
5	0,4967	1,3146	2,7295	4,5338	5,4483	7,5407	9,9357	11,1002
6	1,5620	1,9644	5,9075	6,3377	7,2704	7,6357	9,6053	10,6072
Média	1,3765	2,2434	3,9233	5,0049	6,1900	7,3465	8,9573	10,7555
DPR (%)	48,3140	30,7326	25,6465	13,6289	10,0679	5,0802	10,1577	9,2459

A Figura 1 representa graficamente os perfis médios de permeação do fármaco Dipropionato de Betametasona 0 64 mg/g) para o medicamento referência Diprosone® e para o medicamento Teste com Skinderm (Proquimo)

A Figura 1 representa graficamente os perfis médios de permeação do fármaco Dipropionato de Betametasona 0 64 mg/g) para o medicamento referência Diprosone® e para o medicamento Teste com Skinderm (Proquimo).



Na figura 1 pode se observar características que indicam a formação de uma reta, considerando todos os tempos coleta do estudo, isto é, de 10 horas até 24 horas .

Através da equação da reta pode se alcançar o fluxo de passagem do fármaco para ambos produtos e o estado estacionário steady state que é atingido quando o gráfico torna se linear, ou seja, em todos os pontos do perfil Com a extrapolação da porção linear até o eixo do tempo é possível se obter o valor de lag time.

Nas tabelas 3 e 4 são apresentadas, para cada célula, a equação da reta, seu coeficiente de correlação (r) e conseqüentemente o fluxo de permeação para as formulações do medicamento referência Diprosone® e do medicamento teste com Skinderm (Proquimo), respectivamente.

Tabela 3: Equações da reta e respectivo coeficiente de correlação (r) para permeações do medicamento referência, Diprosone® creme (Mantecorp).

Célula	Equação da reta	r
1	$y = 0,6949x - 6,0374$	0,99096
2	$y = 0,6735x - 5,0659$	0,99629
3	$y = 0,823x - 8,0065$	0,96804
4	$y = 0,4827x - 2,1289$	0,98463
5	$y = 0,6599x - 4,0501$	0,98727
6	$y = 0,7326x - 6,0849$	0,97668

Tabela 4: Equações da reta e respectivo coeficiente de correlação (r) para permeações do produto Teste com Skinderm (Proquimo).

Célula	Equação da reta	r
1	$y = 0,7012x - 6,1109$	0,9925
2	$y = 0,6778x - 5,333$	0,9629
3	$y = 0,5489x - 4,29$	0,9992
4	$y = 0,5944x - 4,5457$	0,9189
5	$y = 0,7898x - 8,0383$	0,986
6	$y = 0,6407x - 4,5307$	0,9861

Observando os respectivos coeficientes de correlação, tanto para o produto referência quanto para o produto teste com Skinderm (Proquimo) todos os valores apresentaram se acima de 0,9. Quando obtido um valor de coeficiente de correlação superior a 0,9 indica uma boa aceitabilidade para determinação do fluxo de permeação.

A tabela 5 demonstra os valores de fluxo obtidos para as formulações Referência (Diprosone® Martecorp) e Teste (Skinderm Proquimo), estabelecidos após o estado estacionário do estudo de permeação ser atingido.

Tabela 5: Fluxo de Dipropionato de Betametasona obtido através de permeação em membrana suína para as formulações referência (Diprosone® e teste (Skinderm - Proquimo)).

Diprosone® (Mantecorp)		Teste (Skinderm Proquimo)	
Célula	Fluxo (J_{90})	Célula	Fluxo (J_{90})
1	0,695	1	0,701
2	0,674	2	0,678
3	0,823	3	0,549
4	0,483	4	0,594
5	0,660	5	0,790
6	0,733	6	0,641

Para se estabelecer a similaridade entre os produtos, de acordo com o Guidance for Industry - Non Sterile Dosage Form (FDA, 1997) foi calculada a razão dos valores de fluxo do produto Teste - com Skinderm (Proquimo) em relação aos valores de fluxo do produto referência (Diprosone®). A Tabela 6 aponta as razões obtida.

Tabela 6: Razão entre os valores de fluxo do produto Teste com Skinderm (T) e do produto Referência Diprosone ® (R), sendo T/R:

Fluxo Diprosone [®]	0,695	0,674	0,823	0,483	0,660	0,733
Fluxo Teste						
0,701	1,0090	1,0410	0,8520	1,4526	1,0626	0,9571
0,678	0,9754	1,0063	0,8236	1,4042	1,0272	0,9252
0,549	0,7899	0,8149	0,6669	1,1371	0,8318	0,7492
0,594	0,8554	0,8826	0,7223	1,2315	0,9009	0,8114
0,790	1,1365	1,1725	0,9596	1,6361	1,1969	1,0780
0,641	0,9220	0,9512	0,7785	1,3274	0,9710	0,8746

Conforme orienta o documento Guidance for Industry - Non Sterile Dosage Forms (FDA, 1997) os valores obtidos das razões (T/R), demonstrados na tabela 6, foram ordenadas do menor para maior valor. Desta ordem foram extraídos o oitavo e o vigésimo nono valor que correspondem aos limites inferior e superior, respectivamente, do intervalo de confiança de 90%.

Sendo o oitavo valor igual a 0,824 ou 82,4% e o vigésimo nono valor igual a 1,137 ou 113,7%. Portanto, os perfis de permeação comparados são similares, pois estes valores estão compreendidos no intervalo de 75% a 133,33% (valores de T/R entre 0,7500 e 1,3333), previsto para o primeiro estágio de avaliação.

FARMACOTÉCNICA

Técnicas de diluições geométricas (1 IFA: 2 Skinderm):

- 1º) Inicialmente realizar a pesagem do IFA e misturar vigorosamente com o Skinderm durante 2 a 3 minutos até completa homogeneização;
- 2º) Em seguida, tomar a segunda parte do Skinderm e misturar vigorosamente por mais 5 minutos;
- 3º) Finalizar agregado a terceira e última parte de Skinderm e misturar vigorosamente durante 10 minutos;

Dependendo da quantidade a formular, a manipulação deverá ser realizada em um béquer com uma espátula para quantidade de lote até 300 gramas. Para essa quantidade a espátula produz um vórtice adequado para a viscosidade do Skinderm permitindo uma boa homogeneidade.

NOTAS:

Nas formulações tópicas transdérmicas recomenda-se conservar o pH da formulação dentro do pH fisiológico da pele - pH 3,5 a 7,0 - afim de evitar reações adversas.

Skinderm ® é estável em uma faixa de pH 2 a 13 que o faz compatível com quase todas as IFAS, sejam de reações ácidas ou alcalina.

Para IFA's com pH > 7 ou < 2 recomenda-se ajustar o pH do produto final ou usar um derivado IFA para adequar a faixa de pH recomendada (pH 3,5 a 7,0).

Ativos compatíveis com Skinderm

Hormônios esteróides, bioidênticos ou esteferificados	Testosterona, Progesterona, Hidrocortisona, Estriol, Estradiol, Clobetasol, Betametasona, Desonida, Estrogenos conjugados, Dexametasona, Desonida, Fluocinolona acetonida, qualquer esteróide.
Antiinflamatórios não esteróides, analgésicos, antitérmicos.	Cetoprofeno, Aceclofenaco, Diclofenaco, Ibuprofeno, Salicílico, Piroxicam, Meloxicam, Paracetamol, Indometacina, Metilsalicilato + Mentol.
Controlados	Amitriptilina, Carbamazepina, Ciclobenzaprina, Haloperidol, Gabapentina, Lorazepam, Tioridazina, Alprazolam, Bromazepam, Fenilefrina, Dexclorfeniramina
Anti – histamínicos	Prometazina
Anti – micóticos	Micozanol + Tinidazol, Cetoconazol, Metronidazol, Isoconazol, Tioconazol, Nistatina, Nistatina + Óxido de Zinco, Terbinafina
Anestésicos	Lidocaina, Tetracaina, Benzocaina
Antitrombóticos	Heparina
Antivaricoso	Troxeutina 2% + Eosina 1%
Vitâmínicos e nutrientes em geral	Aloe vera, Dexpantenol, Tretinoína, Tretinoína + Alfa bisabolol, Tretinoína + Dexpantenol, Vitamina A, Vitamina E, Vitamina D, Vitamina C.
Imunossupressores	Ciclosporina, Tacrolimus.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

INCI NAME: 2-HYDROXYETHYL CELLULOSE

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

MATERIAL DO FABRICANTE: FIOFORTE

