

# SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO: CINÉTICA DE LIBERAÇÃO *IN VITRO* E ESTUDO *IN VITRO* DE PERMEAÇÃO DO FÁRMACO EM PELE DE CAMUNDONGO

Sizue O. Rogero<sup>1</sup>, José S. Sousa<sup>1</sup>, Neusa A. P. Barboza<sup>2</sup>, Ademar B. Lugão<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IPEN/CNEN-SP - Centro de Química e Meio Ambiente - CQMA

Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 - CEP 05508-900 - Cidade Universitária - São Paulo - SP, Brasil

E-mail: [sorogero@ipen.br](mailto:sorogero@ipen.br)

<sup>2</sup>Biolab Sanus Farmacêutica Ltda - Controle de Qualidade - Av. Paulo Aires, 280 - Taboão da Serra - SP

**Palavras-chave:** Sistema de liberação de fármaco, cinética de liberação de fármaco, permeação do fármaco pela pele

## Introdução

Na produção de sistemas transdérmicos deve-se considerar as variáveis presentes nos componentes da formulação do produto, assim como de fabricação que podem afetar a reprodutibilidade de liberação do princípio ativo do dispositivo para o estrato córneo e epiderme. O sistema transdérmico de liberação de fármaco tem mecanismos de liberação diferenciada, baseada nas diferenças de composição e de fabricação[1]. Este trabalho tem como objetivo padronizar uma metodologia para determinação de fármacos liberados de dispositivos transdérmicos assim como sua absorção e permeação pela pele, utilizando-se ensaios *in vitro*. Os estudos *in vitro* além de evitar risco à saúde do ser humano e minimizar a quantidade de animais para testes *in vivo* em laboratórios, apresentam vantagens como baixo custo e possibilidade de testar grande número de formulações em tempo relativamente curto.

## Materiais e Métodos

Neste estudo foi utilizado o Estraderm Matrix 100, dispositivo transdérmico para reposição hormonal contendo estradiol e encontrado comercialmente. Os ensaios *in vitro* foram realizados em célula de Franz modificada (Fig. 1), em triplicata, utilizando-se solução tampão fosfato pH 7,4 como fluido receptor, conforme esquema apresentado por Lopes [2]. No ensaio de liberação do estradiol o dispositivo foi colocado sobre uma membrana de diálise em contato direto com a solução tampão sob agitação constante e temperatura de 37°C. As alíquotas foram coletadas a cada 10min na primeira hora, a cada hora por 7h e após 24h, mantidas congeladas até o momento da análise. No ensaio de permeação o procedimento foi semelhante, o dispositivo foi colocado sobre a pele do camundongo sem pêlo depositada na membrana de diálise e esta em contato com a solução tampão. O doseamento de estradiol foi realizado em HPLC no Departamento de Controle de Qualidade da Biolab Sanus Farmacêutica Ltda.

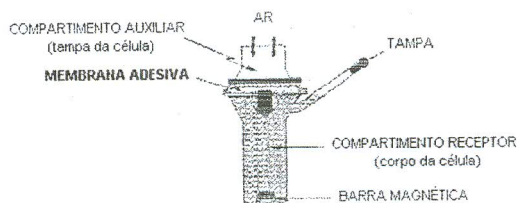


Figura 1. Célula de Franz modificada, de fluxo estático.

## Resultados e Discussão

Na Fig. 2 apresentamos o gráfico da cinética de liberação do estradiol, podendo ser observado início de liberação logo nos 10 minutos iniciais e aumento da quantidade liberada em função do tempo. No gráfico da Fig. 3 estão apresentados as quantidades de estradiol que permearam a pele. Foi verificado que o *lag-time* (tempo necessário para

o fármaco permear a pele) do estradiol se encontra no intervalo de 7 a 24h e para sua determinação será repetido o ensaio com coleta de alíquotas periódicas também durante este período de tempo.

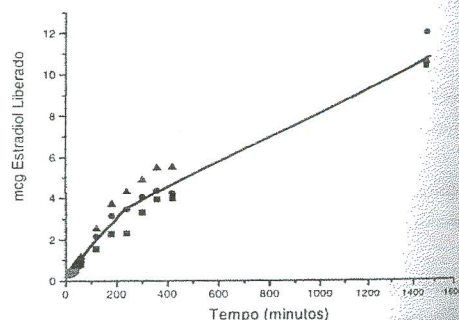


Fig. 2. Cinética de liberação do estradiol do dispositivo transdérmico Estraderm Matrix 100.

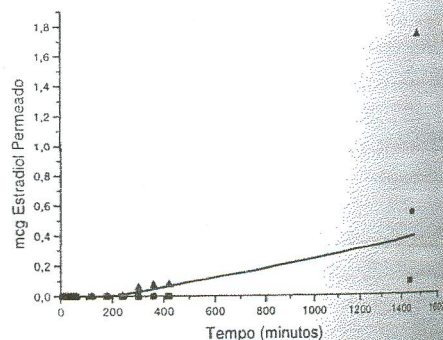


Fig. 3. Curva de permeação cutânea do estradiol do dispositivo transdérmico Estraderm Matrix 100.

## Conclusões

As metodologias utilizadas foram adequadas e os estudos deverão ser continuados para a padronização dos ensaios *in vitro* da cinética de liberação e da permeação cutânea do estradiol, levando-se em consideração o tempo de uso dos dispositivos.

## Agradecimentos

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda e CNPq.

## Referências

- [1] Van Buskirk GA, Gozález MA, Shah VP, Barnhart Barrett C, Berge S, Cleary G, Chan K, Flynn G, Foster Gale R, Garrison R, Gochnour S, Gotto A, Govil S, Gupta VA, Hammar J, Harder S, Hoiberg C, Hussain A, Kap Llanos H, Mantelle J, Noonan P, Swanson D, Zerk Pharmaceutical Research, 14: 848-852, 1997.
- [2] Lopes, PS Influência da Papaína e do Óleo de Peixe na Penetração Percutânea do Diclofenaco de Sódio. Dissertação de Mestrado, FCF/USP, São Paulo, 1999.

10025V