

DermaThru

Descrição

DermaThru é uma base transdérmica que promove a permeação de ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) por meio de estruturas coloidais fosfolipídicas, biocompatíveis com estrutura celular da pele, e pelo aumento da molhabilidade do estrato córneo que eleva a difusão dos IFAs no tecido cutâneo.

INCI

Water (and) Caprylic/Capric Triglyceride (and) Ethoxydiglycol (and) Cetearyl Alcohol (and) Polysorbate 60 (and) Dimethicone (and) Propylene Glycol (and) Lecithin (and) Phenoxyethanol (and) Microcrystalline wax (and) Caprylyl glycol (and) Disodium EDTA

Introdução

A administração de Insumos Farmacêuticos Ativos (IFAs) e outros compostos ativos no corpo humano tem como objetivo o transporte da substância de interesse ao local de ação. Esta ação pode ter um efeito tópico, quando o efeito acontece no local de aplicação, ou um efeito sistêmico, quando o composto precisa percorrer um caminho até um órgão ou região específica do corpo, o qual inclui processos como: a absorção do composto pelo organismo e o alcance do alvo com uma concentração eficiente¹. A via cutânea é a entrega de IFAs através da pele para efeitos tópicos ou sistêmicos. Quando um IFA é administrado no tecido cutâneo com objetivo de um efeito sistêmico, a via é denominada transdérmica².

Um dos desafios encontrados na administração transdérmica deve-se às propriedades da barreira da pele e à dificuldade em encontrar IFAs que a atravessem a uma velocidade razoável que lhes permitam atingir a corrente sanguínea na dose terapêutica prescrita³. Neste cenário, torna-se necessário o uso de agentes de permeação transdérmica que auxiliem a passagem do ativo farmacêutico pelas camadas da pele.

Sistemas compostos de estruturas formadas por fosfolipídios naturais são bons agentes de permeação pois apresentam compatibilidade celular, tamanho reduzido de partícula, o que favorece a penetração através do estrato córneo, além de serem bons carreadores de ativos encapsulando e liberando os IFAs de acordo com as propriedades físico-químicas do meio³.

Uma das vias de administração de ativos farmacêuticos através da pele são as rotas transepidermais, que estabelecem seu caminho através das células (intracelular) ou por entre as células da pele (intercelular) conforme ilustrado na **Figura 1**. Nesta via, as características do estrato córneo bem como das moléculas a serem permeadas – solubilidade e caráter lipofílico e hidrofílico – têm influência no êxito da permeação⁴.

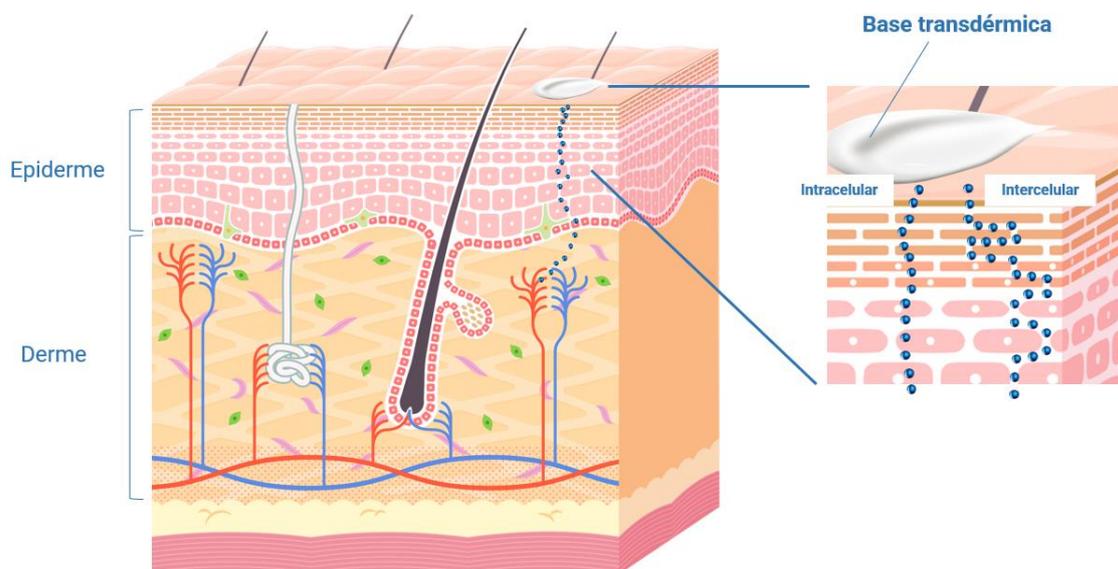


Figura 1. Vias de administração de drogas pela pele. (Adaptado de Morrow *et al.*, 2007)

Fatores que influenciam na permeação de IFAs pela pele

Entre os diferentes agentes que auxiliam a permeação de IFAs podem ser citados os terpenos, sulfóxidos, ácidos graxos, álcoois graxos, glicóis, tensoativos e ureia⁵. Outros promotores de permeação são sistemas coloidais vesiculares como os lipossomas, etossomas e transferossomas⁶. Assim, de modo geral as metodologias empregadas no aperfeiçoamento da permeação de ativos farmacêuticos no tecido cutâneo envolvem mecanismos químicos, bioquímicos e físicos⁵. O emprego de técnicas químicas tem como finalidade provocar a desorganização da estrutura do estrato córneo, aumentar a interação com as proteínas intercelulares e melhorar o coeficiente de partição da IFA prescrita com o auxílio de um co-solvente.

O mecanismo de permeação química em sinergia com o emprego de fosfolipídios para formação de estruturas coloidais pode auxiliar ainda mais a permeação de IFAs no tecido cutâneo. Agentes químicos melhoradores de permeação atuam na conformação das proteínas da pele e/ou aumentando a molhabilidade do estrato córneo, por meio de sua hidratação. Os ácidos graxos, por exemplo, promovem um caráter mais lipofílico ao estrato córneo, assim, ocorrem mudanças nos coeficientes de partição da IFA a ser permeada, aumentando a sua difusão através da superfície da pele^{5,6}. Associado aos agentes químicos melhoradores de permeação tem-se os veículos carreadores de ativos formados por fosfolipídios. Fosfolipídios ocorrem na natureza e são obtidos de diferentes fontes vegetais e possuem alta biocompatibilidade pois são miméticos da estrutura celular humana, além de poderem formar diferentes estruturas a partir de suas bicamadas e vesículas e assim carregar compostos hidrofílicos e hidrofóbicos⁶.

DermaThru

Inspirados pelos estudos científicos relacionados a permeação de fármacos via tópica, a Chemyunion desenvolveu o **DermaThru**, base transdérmica com forte interação com o conteúdo intracelular e intercelular da pele, o qual promove a permeação de ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) por meio fosfolipídios que formam

estruturas coloidais biocompatíveis com estrutura celular do tecido cutâneo e pelo aumento da molhabilidade do estrato córneo que aumenta a difusão dos IFAs sem comprometer a integridade da pele.

Benefícios

- Veículo de permeação transdérmica com eficácia comprovada;
- Sensorial agradável com toque macio;
- Compatível com IFAs lipossolúveis e hidrossolúveis;
- Biocompatível com a estrutura da pele;
- Estabilidade comprovada com IFAs comumente utilizados em aplicações tópicas;
- Suporta alta concentração de sais;
- Fácil manipulação e processo totalmente a frio;
- Atende aos requisitos veganos (sem componentes de origem animal e sem testes em animais).

Testes

1. Eficácia *Ex Vivo* – Permeação Cutânea em Pele Humana

O estudo tem como objetivo avaliar a permeação transdermal de diferentes ativos incorporados às bases **DermaThru** e Excipiente A (veículo promotor de permeação transdérmica - *benchmark*) em pele humana. As concentrações de estudo para cada ativo foram: progesterona (5% p/p); estradiol (0,1% p/p); nimesulida (5% p/p); cetoprofeno (10% p/p) e trans-resveratrol (2% p/p).

Foram selecionadas peles sem machas e marcas visíveis. Os estudos de permeação foram conduzidos em células de difusão e o compartimento receptor foi preenchido com líquido receptor selecionado (de acordo com o ativo em estudo). As câmaras receptoras foram preenchidas com líquido receptor antes do início do experimento. A pele foi colocada entre o compartimento doador e receptor com a porção dorsal virada para o lado superior, a formulação foi aplicada e espalhada com o auxílio de uma seringa e o compartimento receptor ocluído. Amostras do líquido receptor foram coletadas nos tempos de 8, 12, 18, 24, 36 e 48 horas ao mesmo tempo em que o líquido receptor fresco foi inserido.

A quantidade de ativo permeado e o percentual de permeação do IFA, em relação a concentração de ativo incorporado às bases, foram determinados por CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência), por meio do método previamente validado para cada ativo estudado, conforme ilustrado nas **Figuras 2 – 6**.

1.1. Progesterona

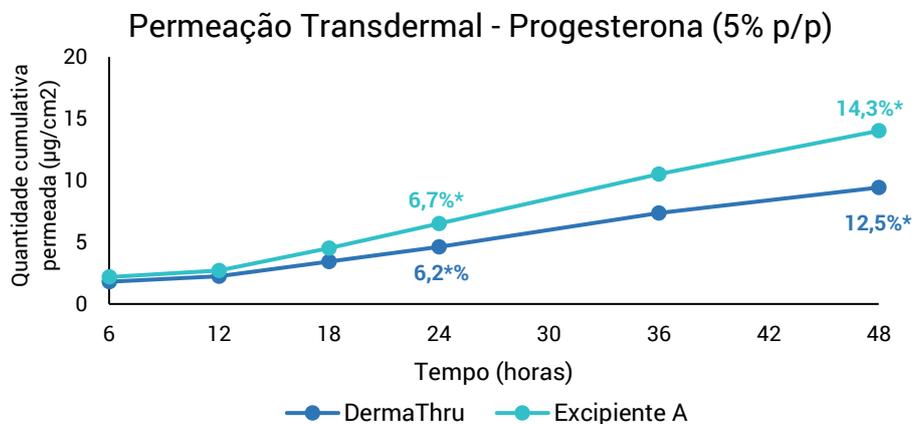


Figura 2: Comparativo da quantidade permeada e acumulada de hormônio progesterona entre as formulações com **DermaThru** e Excipiente A em pele humana.
* quantidade permeada no líquido receptor.

A retenção de progesterona no líquido receptor, entre as formulações Excipiente A e **DermaThru** não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$), demonstrando que ambas as bases têm comportamento semelhante na permeação de progesterona na pele.

1.2. Cetoprofeno

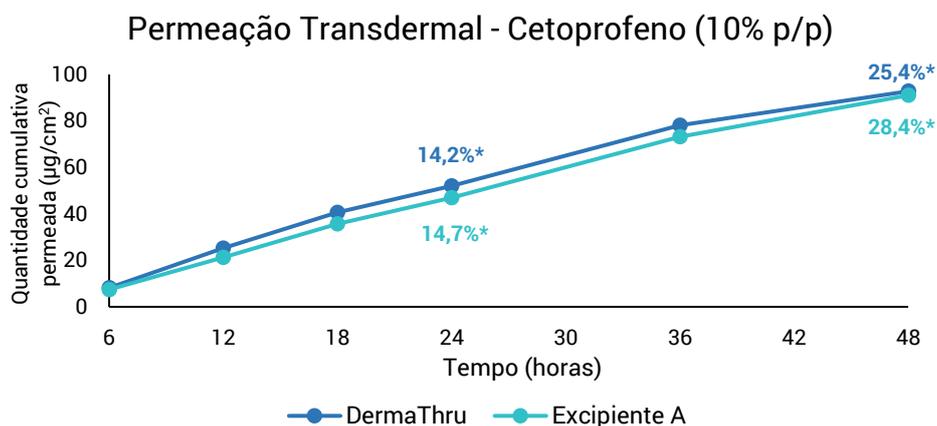


Figura 3: Comparativo da quantidade permeada e acumulada de cetoprofeno entre as formulações com **DermaThru** e Excipiente A em pele humana.
* quantidade permeada no líquido receptor.

Foi detectado cetoprofeno no líquido receptor em todos os tempos analisados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as quantidades totais do ativo permeada a partir do Excipiente A e **DermaThru** ($p < 0,05$). O comportamento do cetoprofeno permeado e retido a partir das bases Excipiente A e **DermaThru** demonstrou ser semelhante.

1.3. Estradiol

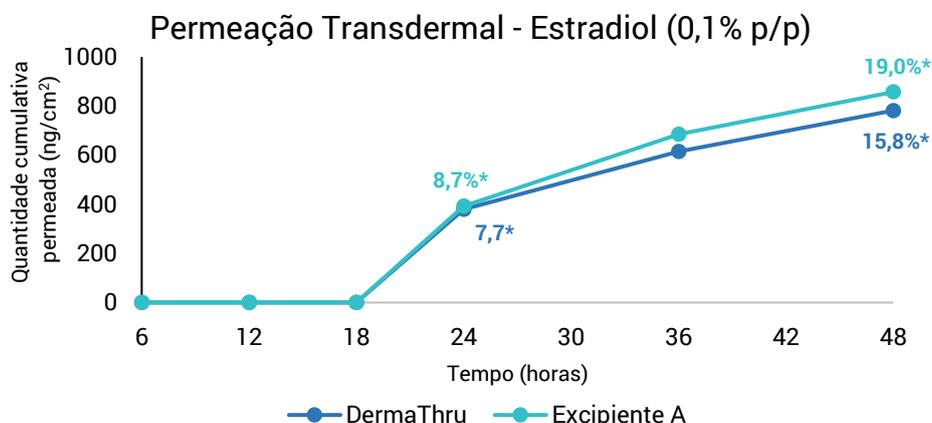


Figura 4: Comparativo da quantidade permeada e acumulada de estradiol entre as formulações com **DermaThru** e Excipiente A em pele humana.
* quantidade permeada no líquido receptor.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as quantidades totais de estradiol permeada a partir do Excipiente A e **DermaThru** ($p < 0,05$). Sendo assim, o comportamento do Estradiol permeado e retido a partir das bases Excipiente A e **DermaThru** demonstrou ser semelhante.

1.4. Nimesulida

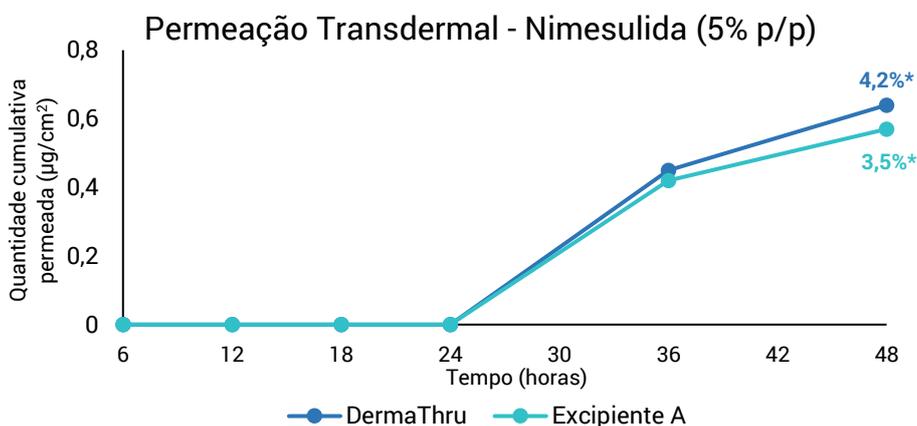


Figura 5: Comparativo da quantidade permeada e acumulada de nimesulida entre as formulações com **DermaThru** e Excipiente A em pele humana. *quantidade permeada no líquido receptor

A retenção de nimesulida no líquido receptor, entre as formulações Excipiente A e **DermaThru**, não apresentou diferença significativa ($p < 0,05$), demonstrando que ambas as bases têm comportamento semelhante quando da incorporação deste ativo.

1.5. Trans-resveratrol

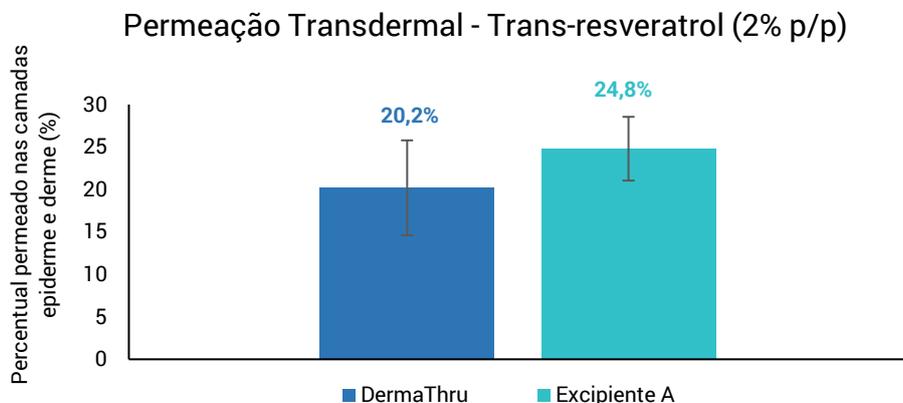


Figura 6: Percentual permeado de trans-resveratrol após 48h da aplicação. Quantidade total mensurada nas camadas epiderme e derme.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as quantidades totais de trans-resveratrol permeada a partir do Excipiente A e **DermaThru** ($p < 0,05$). Portanto, o comportamento das bases Excipiente A e **DermaThru** demonstrou ser semelhante. É importante citar que o resveratrol é um potente antioxidante que possui efeitos benéficos no tratamento de diferentes condições da pele, como acne, eczema, psoríase, além de fornecer proteção contra o estresse oxidativo mediado pela radiação ultravioleta⁷. Desta forma, a ação deste composto fenólico terá benefícios maiores à pele nas regiões da epiderme e derme.

2. Eficácia *Ex Vivo* – Permeação Cutânea em pele de orelha de porco

Avaliação do potencial de permeação transdermal do hormônio testosterona incorporado às bases **DermaThru** e o Excipiente A (veículo promotor de permeação transdérmica), na concentração de 5% p/p em pele de orelha de porco. Utilizou-se pele de orelha de porco como modelo nos estudos *ex vivo*. Os estudos de permeação foram conduzidos em células de difusão, na qual os experimentos foram realizados a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ sob agitação constante por um período de 2 a 24 horas sendo a solução receptora periodicamente coletada e seu volume preenchido novamente. A testosterona permeada (**Figura 7**) foi quantificada por ensaio eletroquimioluminescente (ECLIA).

2.1. Testosterona

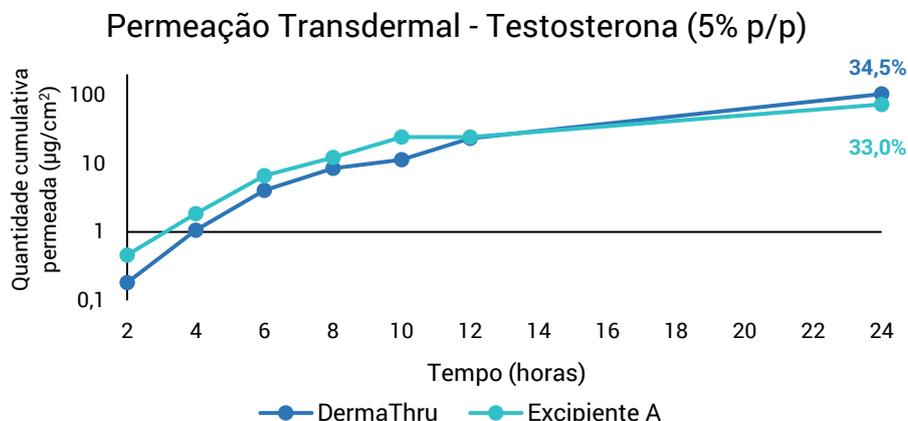


Figura 7: Comparativo da quantidade permeada e acumulada do hormônio testosterona entre as formulações com **DermaThru** e Excipiente A em pele de porco.

A velocidade de permeação da testosterona através da pele pelas bases **DermaThru** e Excipiente A alcançou valores máximo de $4,8 \pm 0,5$ e $3,4 \pm 0,5$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}^{-1}$, respectivamente, na fase estacionária (*steady-state*). Assim, os resultados sugerem que o fluxo de permeação do hormônio através da pele de orelha de porco proporcionado pela base **DermaThru** é cerca de 1,4 vezes maior que o proporcionado pelo Excipiente A na fase estacionária.

3. Estabilidade dos ativos

Formulações contendo **DermaThru** e diferentes ativos, com suas respectivas concentrações de uso, foram produzidas contendo: progesterona (5% p/p); estradiol (0,1% p/p); nimesulida (5% p/p); cetoprofeno (10% p/p); trans-resveratrol (2% p/p). Os ativos foram solubilizados com etoxidiglicol, solvente comumente utilizado em farmácias de manipulação. Após 24 horas, as fórmulas foram submetidas às análises de viscosidade e pH. Em seguida, foram armazenadas em duas condições distintas: ausência de luz (escuro) e em estufa à 40°C e 75% UR por 90 dias. A quantificação dos ativos foi realizada com uso de CLAE por método previamente validado nos dias 30, 60 e 90.

As **Figuras 8 – 12** evidenciam a excelente estabilidade que os fármacos demonstraram com **DermaThru** na formulação durante o período de estudo.

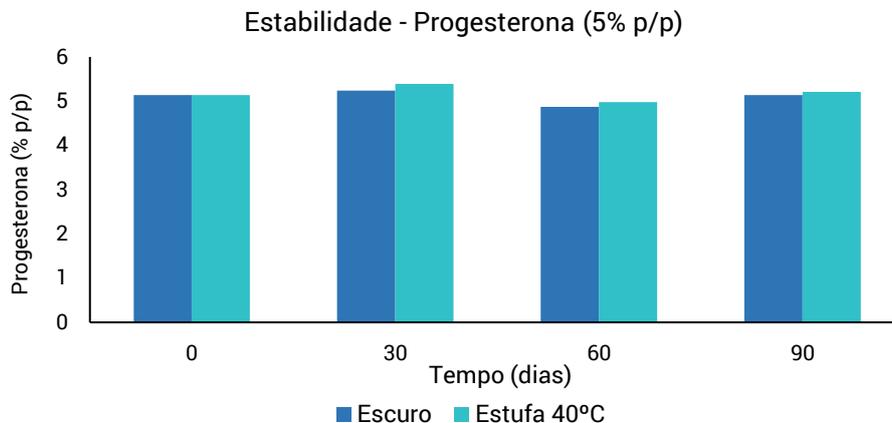


Figura 8: Concentração de progesterona na base **DermaThru** em função do tempo de armazenamento nas condições escuro e estufa 40°C.

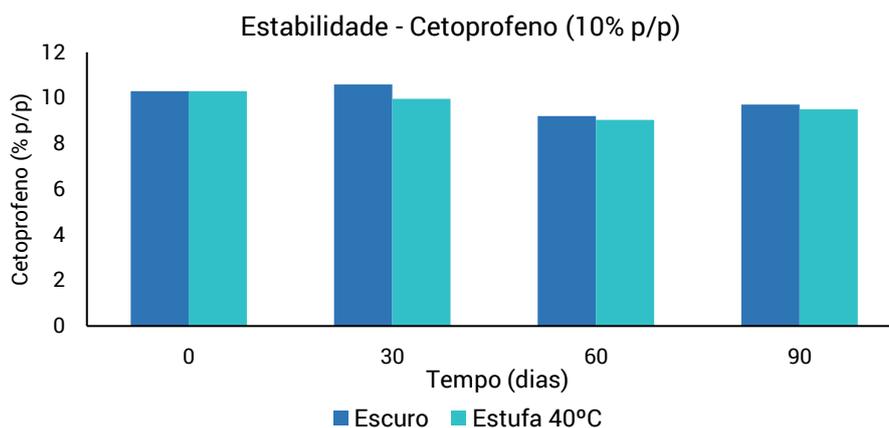


Figura 9: Concentração de cetoprofeno na base **DermaThru** em função do tempo de armazenamento nas condições escuro e estufa 40°C.

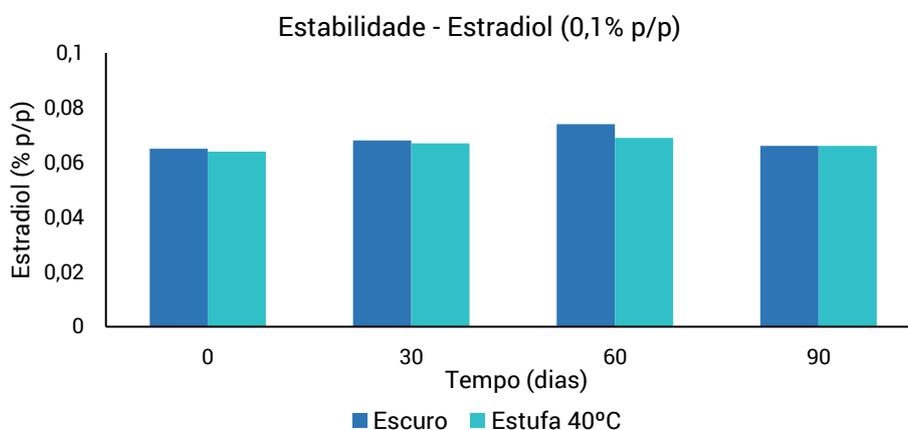


Figura 10: Concentração de estradiol na base **DermaThru** em função do tempo de armazenamento nas condições escuro e estufa 40°C.

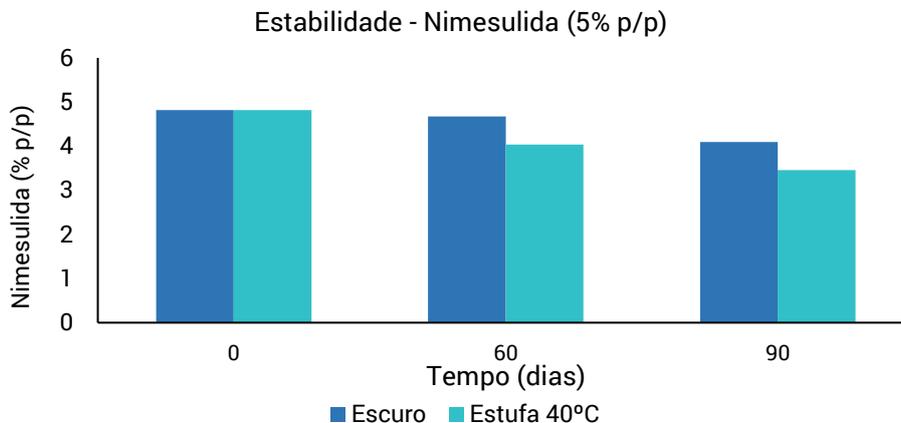


Figura 11: Concentração de nimesulida na base **DermaThru** em função do tempo de armazenamento nas condições escuro e estufa 40°C.

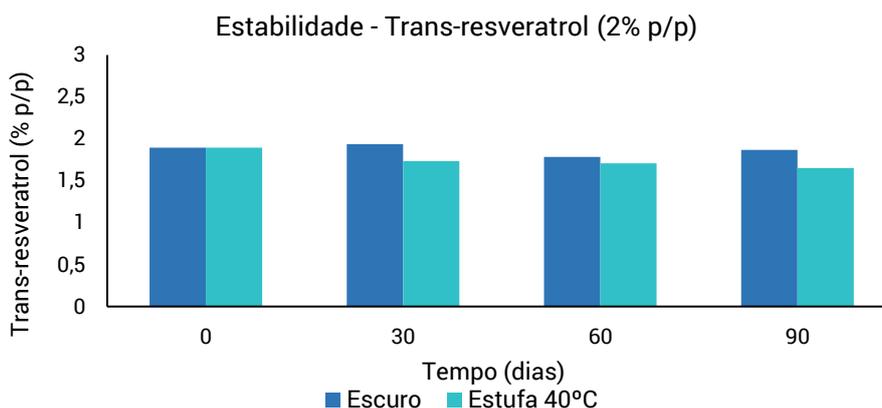


Figura 12: Concentração de trans-resveratrol na base **DermaThru** em função do tempo de armazenamento nas condições escuro e estufa 40°C.

Não houve mudança considerável na avaliação organoléptica, de viscosidade e pH de **DermaThru** com os diferentes fármacos.

4. Sugestões de Fórmulas

4.1 Antioxidante para o envelhecimento saudável

Transresveratrol 2%
DermaThru qsp. 30 g

Posologia: com a pele limpa, aplicar de manhã e à noite nas regiões facial, colo e pescoço.

4.2 Modulação de progesterona em mulheres

Progesterona base micronizada 30 a 100 mg
DermaThru qsp. 1mL

Posologia: aplicar 1 mL (1 *pump* dosador) no antebraço por 10 dias ou conforme prescrição médica. Mande tratamento para 60 dias

4.3 Modulação de estrogênios em mulheres

Estriol base micronizada	1 a 4 mg
Estradiol base micronizada	0,25 a 1mg
DermaThru	qsp. 1 mL

Posologia: aplicar 1 mL (1 *pump* dosador) no antebraço por 25 dias com intervalo de 5 dias ou conforme prescrição médica.

Mande tratamento para 60 dias

4.4 Modulação androgênica em mulheres por via transdérmica

Testosterona base micronizada	0,5 mg a 5 mg
DermaThru	qsp. 1 mL

Posologia: aplicar 1 mL (*pump* dosador) em região com poucos pelos e pouco tecido adiposo, como pulsos e antebraços, 1 vez ao dia ou conforme prescrição médica. Mande tratamento para 60 dias

4.6 Modulação de testosterona em homens

Testosterona base micronizada	50 mg
DermaThru	qsp. 1 mL

Posologia: aplicar 1mL (*pump* dosador), 1 vez ao dia em região com poucos pelos e pouco tecido adiposo, como pulsos, antebraços ou ombros ou conforme prescrição médica.

Mande tratamento para 60 dias

4.7 Tratamento de lombalgia^{8,9,10,11,12,13}

Nimesulida	25 mg
Cloridrato de cetamina	25 mg
Cloridrato de ciclobenzaprina	7,5 mg
PEA (Palmitoiletanolamida)	20 mg
DermaThru	qsp.1 mL

Posologia: aplicar 1ml ou 2 ml (*pump* dosador) na área afetada até 2 vezes ao dia ou conforme prescrição médica. Mande tratamento para 30 dias.

4.8 Tratamento da dor^{8,9,10,11,12,13}

Cetoprofeno	25mg
Lidocaina	10mg
Cloridrato de ciclobenzaprina	7,5mg
PEA (Palmitoiletanolamida)	20mg
DermaThru	qsp. 1 mL

Aplicar 1 mL ou 2 mL (*pump* dosador) na área afetada até 2 vezes ao dia ou conforme prescrição médica. Mande tratamento para 30 dias.

Aplicação

- Uso tópico.
- A homogeneização de fármacos e solventes na base **DermaThru** pode ser realizada manualmente sem a necessidade de agitação vigorosa.
- Para incorporação de ativos na forma sólida recomenda-se a pré-dispersão do ativo em solvente antes da adição na base **DermaThru**.

Estabilidade e Compatibilidade

- **DermaThru** pode ser utilizado em formulações com pH 2,0 – 10,0;
- **DermaThru** demonstra compatibilidade com componentes eletrolíticos sem impactar na estabilidade da formulação;
- **DermaThru** é compatível com solventes como: etoxidiglicol e propilenoglicol;
- **DermaThru** suporta a adição de até 2% de óleos e até 5% de ésteres.

Concentração de Uso

DermaThru pode ser utilizado a partir de concentrações de 80% p/p.

Referências Bibliográficas

1. RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale. Farmacologia**. 7ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2012. 808 p.
2. SILVA, P. **Farmacologia**. 8ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
3. VIERA, S.P.P. **Promoção da Absorção Cutânea de Fármacos: Estado da Arte**. 2013. 72 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2013.
4. MORROW, D.I.J.; MCCARRON, P.A.; WOOLFSON, A.D.; DONNELLY, R.F. Innovative strategies for enhancing topical and transdermal drug delivery. **The Open Drug Delivery Journal**, v.1, p.36–59, 2007.
5. ROY, N.; AGRAWAL, M.; CHAUDHARY, S.; TIRKEY, V.; DHWAJ, A.; MISHRA, N. Review article on permeation enhancers: a major breakthrough in drug delivery technology. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.8, n.3, 2017.
6. DA, D.D. Prodrug Strategies for Enhancing the Percutaneous Absorption of Drugs. **Molecules**, v. 19, p. 20780-20807, 2014. doi:10.3390/molecules191220780
7. GUGLEVA, Viliana et al. Topical use of resveratrol: Technological aspects. **Pharmacia**, v. 67, p. 89, 2020.
8. BARTON D.L.; WOS R.Q., BASSAM I.M., et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. **Support Care Cancer**, v.19, p.833–841, 2011.
9. TAM E., FURLAN A.D. Transdermal Lidocaine and Ketamine for Neuropathic Pain: A Study of Effectiveness and Tolerability. **The Open Neurology Journal**, v.6, p.58-64, 2012,
10. LYNCH M.E., CLARK A.J., SAWYNOK J. Topical amitriptyline and ketamine in neuropathic pain syndromes: an open-label study. **The Journal of Pain**, v. 6(10), p. 644-649, 2005.
11. FINCH P.M., KNUDSEN L., DRUMMOND P.D. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. **Pain**, v.146, p.18-25, 2009.

12. SAWADDIRUK P., APAIJAI N., PAIBOONWORACHAT S., et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. **Free Radical Research**, v. 53(8), p.901-909, 2019.
13. WUFFEN D.S., KALSO E.A., BELL R.F., et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**; v.5. Art. No.: CD008609, 2017

As informações contidas nesta Literatura são fornecidas de boa fé. Recomendamos que nossos produtos sejam testados para se verificar a conveniência de seu uso antes de adotá-los a nível industrial. Estas informações não devem ser entendidas como concessão ou permissão para utilização de métodos ou composições cobertas por qualquer patente. É proibida a reprodução deste material sem autorização da **Chemunion Ltda.**

SA: 14430/21