

Forme farmaceutice administrate local – partea a IIa

5. Dispozitivele transdermice

Definiție: sunt forme farmaceutice de dimensiuni variabile, care aplicate pe tegumentul integru în diverse regiuni anatomice (braț, torace, abdomen, retroauricular, fese) permit eliberarea și difuzia principiului activ în circulația sistemică după traversarea barierei cutanate.

Primele sisteme terapeutice transdermice au apărut în 1985 și au adus în practica terapeutică o serie de avantaje, cum sunt:

- permit eliberarea constantă a unui principiu activ care poate fi resorbit la nivel cutanat
- asigură o concentrație plasmatică constantă pe toată durata utilizării
- se evită degradarea principiului activ la nivel hepatic sau intestinal.



Structură. Un sistem transdermic este constituit prin suprapunerea mai multor straturi funcționale:

- o membrană protectoare externă, impermeabilă pentru principiul activ
- un rezervor al principiului activ
- o membrană polimerică care controlează eliberarea substanței medicamentoase active în mod regulat și uniform, astfel încât concentrația plasmatică să fie menținută la un nivel stabil pe toată durata aplicării

dispozitivului transdermic

- un strat adeziv care permite fixarea pe piele, care prezintă pe toată suprafața o folie protectoare, impermeabilă, care se scoate în momentul utilizării; în unele cazuri acest strat este o parte integrantă a matricei, fiind denumit „adeziv activ”.

Clasificare:

1. Dispozitive transdermice cu membrană

În cazul acestui tip, rezervorul principiului activ este delimitat printr-o membrană polimerică semipermeabilă care controlează eliberarea substanței medicamentoase în funcție de caracteristicile acesteia, de grosimea și structura membranei, cât și de interacțiunile dintre principiul activ și membrană.

2. Dispozitive transdermice de tip matricial

Principiul activ, dizolvat sau dispersat într-un excipient lichid, este situat într-o matrice polimerică hidrofilă sau lipofilă, cu o anumită suprafață și grosime. Difuzia principiului activ care traversează matricea polimerică condiționează viteza sa de eliberare, care este limitată de solubilitatea moleculei medicamentoase în faza fluidă a matricei și de eventualele interacțiuni dintre cele două elemente.

3. Dispozitive transdermice cu microrezervor

Acest tip de sistem transdermic este considerat o combinație a celorlalte două. Principiul activ, sub formă de soluție sau suspensie într-un vehicul lichid, este repartizat în microrezervoare dispersate în matrice.

Factorii care pot influența absorbția cutanată a principiului activ

- Factorii legați de piele:
 - o integritatea tegumentului:
 - prezența unor leziuni ale pielii determină creșterea resorbției cutanate
 - prezența firelor păr nu permite un contact intim cu

dispozitivul transdermic, ceea ce conduce la scăderea resorbției cutanate

- grosimea tegumentului este variabilă, funcție de:
 - regiunea anatomică
 - vârstă
 - sex
 - rasă
- gradul de hidratare al pielii
 - influențează semnificativ grosimea și polaritatea sa
- vârsta pacientului
 - funcția de barieră și producția de sebum a pielii diminuează cu vârsta
- Factorii legați de sistemul transdermic:
 - caracteristicile fizico-chimice ale principiului activ
 - masă moleculară sub 800
 - coeficient de difuzie
 - solubilitate satisfăcătoare în apă și lipide
 - coeficient de partaj apă/grăsimi ≥ 1
 - polaritate
 - toleranță cutanată bună (principiul activ nu trebuie să prezinte un efect iritant sau alergizant la nivelul tegumentului)
 - caracteristicile farmacologice ale principiului activ
 - $T_{1/2}$ scurt (cuprins între 6 și 12 ore)
 - acțiune terapeutică apărută la doze cât mai mici.

Exemple de dispozitive transdermice existente în prezent

1. *Dispozitive transdermice pe bază de derivați nitrați* (nitroglicerina și isosorbit-dinitrat), denumite „patches”.

Aceste dispozitive transdermice au fost introduse în terapeutică din anul 1982.

Principiul activ – nitroglicerina – prezintă câteva caracteristici care o recomandă pentru utilizarea sub această formă farmaceutică, și anume:

- greutate moleculară mică
- permeabilitate cutanată bună
- $T_{1/2}$ scurt
- metabolizare intensă la nivelul primului pasaj hepatic

Administrată sub formă de dispozitiv transdermic, nitroglicerina se absoarbe la nivelul tegumentului în mod regulat și uniform, astfel încât concentrația plasmatică obținută rămâne relativ stabilă pe toată durata aplicării patch-ului.

Avantajele obținute ca urmare a aplicării acestei forme farmaceutice sunt:

- se evită efectul primului pasaj hepatic
- se evită pic-ul plasmatic observat uzual după administrarea nitroglicerinei pe cale orală.

Cantitatea de nitroglicerina eliberată în 24 de ore este de 5 – 10 mg, iar suprafața dispozitivului transdermic variază între 10 și 32 cm². Fiind un medicament cu efect antianginos, indicațiile nitroglicerinei sub formă de patch sunt:

- angina pectorală stabilă (în special la pacienții normotensivi)
- angina pectorală prin spasm coronarian
- angina reziduală post infarct
- insuficiență cardiacă secundară unei cardiopatii dilatative

Reguli de utilizare a nitroglicerinei patch:

- dispozitivul transdermic se aplică pe pielea sănătoasă (fără erupții, leziuni),

netedă (proaspăt rasă) a regiunii precordiale/abdominale, timp de maxim 10 – 12 ore/zi – administrare discontinuă

- se evită purtarea continuă a patch-ului cu nitroglicerină pentru a nu se instala toleranța medicamentoasă, responsabilă de pierderea efectului terapeutic antianginos
- pacienții cu angor de efort vor purta patch-ul cu nitroglicerină pe timpul zilei și-l vor scoate noaptea
- pacienții cu angor nocturn vor proceda invers – vor folosi dispozitivul doar pe timpul nopții
- în intervalul de timp când patch-ul este scos pacienții vor utiliza un medicament β -blocant cardio-selectiv sau un blocant de calciu
- doza minimă de nitroglicerină administrată pe zi este de 5 – 10 mg la pacienții coronarieni și doze de 3-4 ori mai mari la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Exemple: „Nitroderm TTS” 5

„Nitroderm TTS” 10

2. *Dispozitive transdermice pe bază de scopolamină*

Scopolamina este o substanță medicamentoasă cu efect antiemetic, utilizată în prevenirea grețurilor și vărsăturilor din „răul de mișcare”.

Patch-ul cu scopolamină are o suprafață de $2,5 \text{ cm}^2$, se aplică retroauricular și este menținut maxim 3 zile. Cantitatea de principiu activ eliberată în 24 de ore este de 0,5 mg.

Exemple: „Transcop TTS”

3. *Dispozitive transdermice pe bază de estradiol*

Acest tip de dispozitiv transdermic corectează carențele estrogenice legate de menopauză. Această carență întreține o creștere a titrului plasmatic al trigliceridelor și al LDL, ceea ce crește riscul accidentelor coronariene.

Prin administrarea transdermică a estrogenilor se obține o acțiune cardioprotectoare, prin creșterea semnificativă a titrului plasmatic al HDL și

scăderea acestuia în cazul trigliceridelor și VLDL. Astfel, estrogenii protejează endoteliul vascular, cresc producția de prostaciline și exercită un efect antioxidant.

Dispozitivul transdermic pe bază de estradiol se aplică la nivelul feselor, purtarea lui fiind limitată la 4 zile. Prin acest tip de administrare se elimină efectul primului pasaj hepatic observat în cazul administrării orale a estrogenilor. Suprafața unui astfel de dispozitiv poate fi de 5, 10 sau 20 cm². Cantitatea de principiu activ eliberată pe 24 de ore este de 0,025 – 0,1 mg.

Exemple: „Estraderm TTS” 25

„Estraderm TTS” 50

„Estraderm TTS” 100

4. Dispozitive transdermice pe bază de nicotină

Dispozitivul transdermic pe bază de nicotină ajută pacientul să întrerupă obiceiul de a fuma, prin reducerea efectelor dezagreabile care apar în mod normal atunci când se renunță la fumat.

Un plasture conține 15 mg nicotină.

Utilizare: plasturele se aplică în zone unde nu deranjează (antebraț), în fiecare dimineață și se păstrează 16 ore. Se aplică în acest mod timp de 3 săptămâni, după care se reduce doza la jumătate pentru încă 2 săptămâni. Este important să se urmeze sfaturile medicului pe perioada tratamentului.

Exemple: plasturi antifumat „Nicorette”

6.Formele farmaceutice de tip inhalator - aerosolii

Definiție. Aerosolul reprezintă un amestec de particule solide sau lichide dispersate în aerul atmosferic sau într-un gaz. Această formă farmaceutică particulară are drept scop depunerea moleculelor de substanță medicamentoasă la nivelul organului țintă, în acest caz căile respiratorii inferioare.

Tipuri de aerosoli

1. Aerosolii dozatori, în cazul cărora principiul activ este propulsat cu ajutorul unui gaz. Sunt utilizați pe scară largă, iar un flacon conține aproximativ 200 doze de principiu activ.

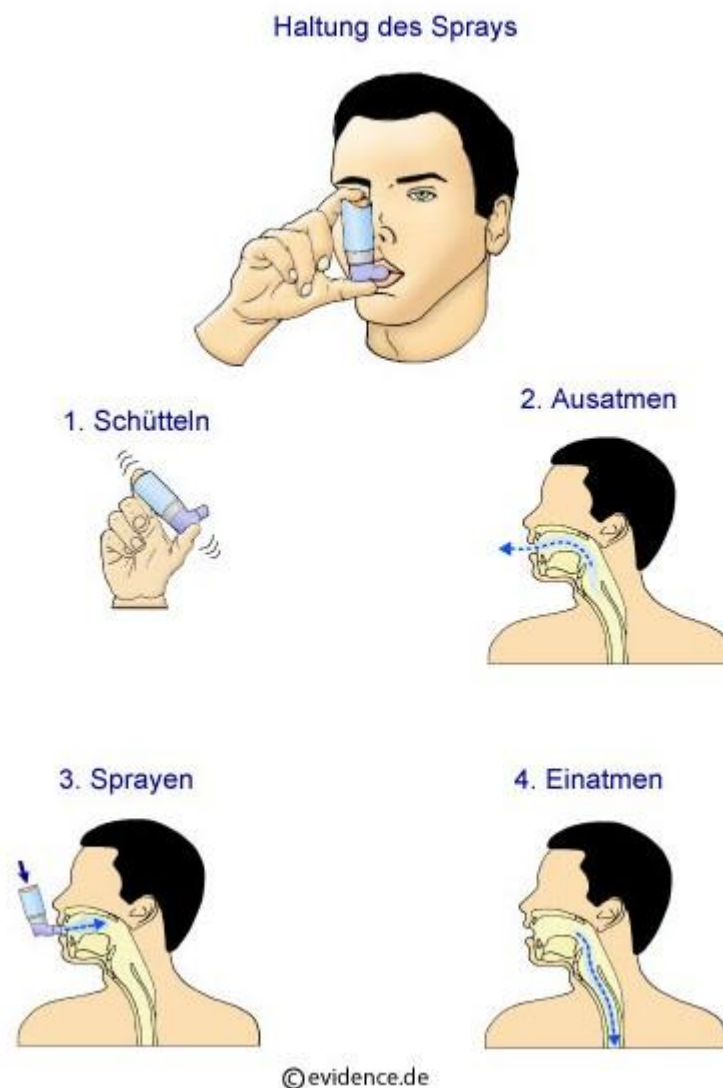
Prezintă și dezavantaje, cum ar fi:

- eficacitatea terapeutică depinde de calitatea coordonării inspirului cu eliberarea puff-ului, mai greu de obținut în cazul copiilor și vârstnicilor; se estimează că aproximativ 70% dintre pacienți utilizează incorect spray-ul
- principiul activ este menținut în suspensie într-un solvent (acid oleic) responsabil de apariția tusei sau a bronhospasmului
- gazul propulsor este de tip freon, iar după disiparea lui în mediul înconjurător se elimină foarte lent, fiind incriminat în procesul de distrugere al stratului de ozon; în ultimul timp acest tip de gaz propulsor tinde să fie înlocuit cu un altul (hidrofluor-alcan), care nu prezintă acest inconvenient
- după administrare, principiul activ se depune preferențial în cavitatea bucală și orofaringe; din această cauză corticoizii inhalatori pot favoriza apariția candidozei orofaringiene și a disfoniei.



Utilizarea corectă a aerosolilor dozatori presupune mai multe etape:

- se scoate capacul protector al flaconului
- se agită flaconului înainte de utilizare
- flaconul se poziționează strâns între buzele pacientului
- puff-ul este eliberat concomitent cu un inspir profund (lipsa acestei sincronizări scade cantitatea de principiu activ care ajunge în căile respiratorii)
- se menține o apnee postinspir de 10 secunde pentru a permite sedimentarea particulelor medicamentoase la nivel bronhopulmonar
- în cazul aerosolilor care conțin corticoizi, se clătește gura cu apă bicarbonată pentru a evita apariția candidozei orofaringiene.

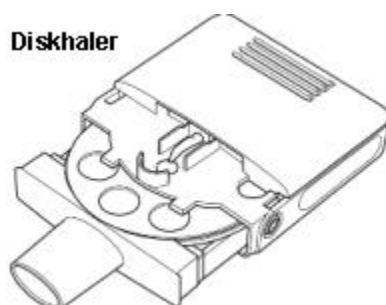


2. Dispozitivele cu pulbere uscată (disk-haler, turbo-haler), în care principiul activ este condiționat sub formă de pudră care este eliberată și aspirată prin inspir profund (fără prezența unui gaz propulsor). Pulberea uscată este incapsulată pe discuri care conțin un anumit număr de doze, ceea ce permite un control permanent al numărului de administrări.

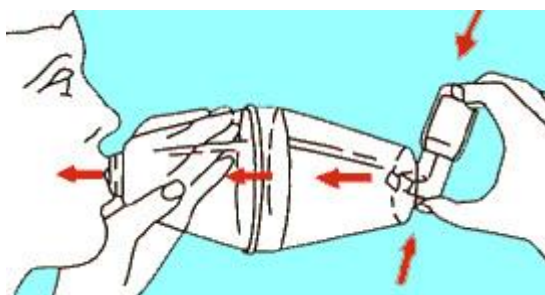


Avantajele acestui dispozitiv comparativ cu aerosolii dozatori sunt:

- dispăre necesitatea sincronizării inspirului cu eliberarea puff-ului, ceea ce mărește complianța terapeutică la copii și vârstnici
- se cunoaște numărul de doze care au mai rămas de administrat.



3. Dispozitivele de expansiune (spacers sau cameră de expansiune) se atașează flacoanelor presurizate dozatoare pentru a înlătura obligativitatea coordonării dintre inspir și eliberarea puff-ului. Sunt utilizate în special în pediatrie și în cazul pacienților vârstnici.



Modul de utilizare al camerei de expansiune:

- se atașează o extremitate a acesteia la flaconul presurizat, iar cealaltă extremitate se introduce între buzele pacientului
- se eliberează puff-ul și apoi se inspiră normal, ținându-se camera de expansiune orizontal
- se menține apoi o apnee postinspir de 10 secunde, pentru a permite sedimentarea particulelor în arborele bronșic.

Medicamente utilizate în terapeutică sub formă de aerosoli:

- bronhodilatatoare β_2 simpaticomimetice cu durată scurtă de acțiune:

salbutamol - „Ventolin” administrat în criza de astm bronșic

- bronhodilatatoare β_2 simpaticomimetice cu durată lungă de acțiune: salmeterol - „Serevent” utilizat în tratamentul de lungă durată al astmului bronșic
- bronhodilatatoare anticolinergice: bromura de ipratropiu - „Atrovent”, administrat în terapia cronică a astmului bronșic
- corticoizi: fluticasonă - „Flixotide”, beclometasonă - „Becotide”, pentru terapia de fond a astmului bronșic
- combinații: bromură de ipratropiu + salbutamol - „Combivent”
- antibiotice: fusafungină spray - „Bioparox”, utilizată în terapia mucoviscidozei

EXERCITII: