

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

VIA ENTERAL

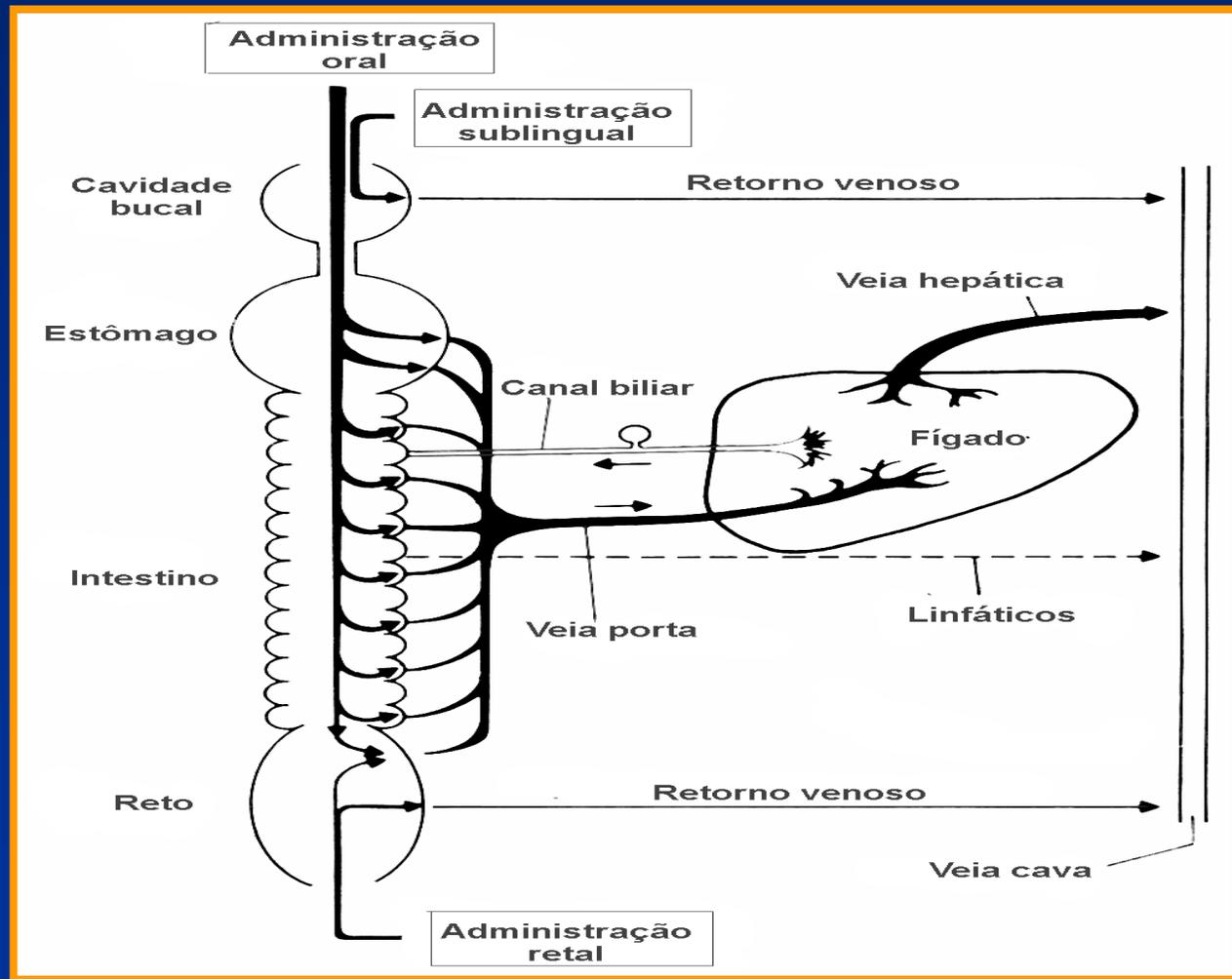
- VIA ORAL: Estômago e Intestino delgado
- VIA SUBLINGUAL:
- VIA RETAL:

VIA PARENTERAL

- USO "TÓPICO": - Mucosas: vaginal, conjuntival, nasal
- Pele:
- INALAÇÃO: Uso tópico vs uso sistêmico
- IV, IM, SC:

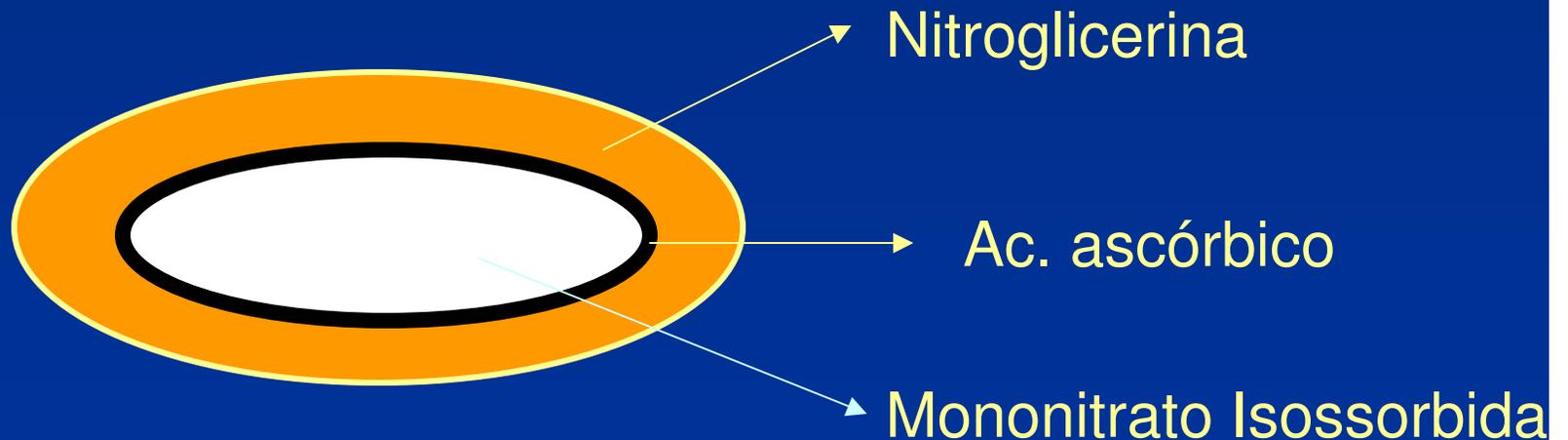
VIA SUBLINGUAL

- SUBLINGUAL: { Evita efeito de primeira passagem
Absorção rápida



VIA SUBLINGUAL

- Mucosa debaixo da língua, ricamente irrigada
- Forma farmacêutica: comprimido sublingual
- *Exemplos:* - trinitrato de gliceril; dinitrato de isossorbida
 - *Comprimido mixto*

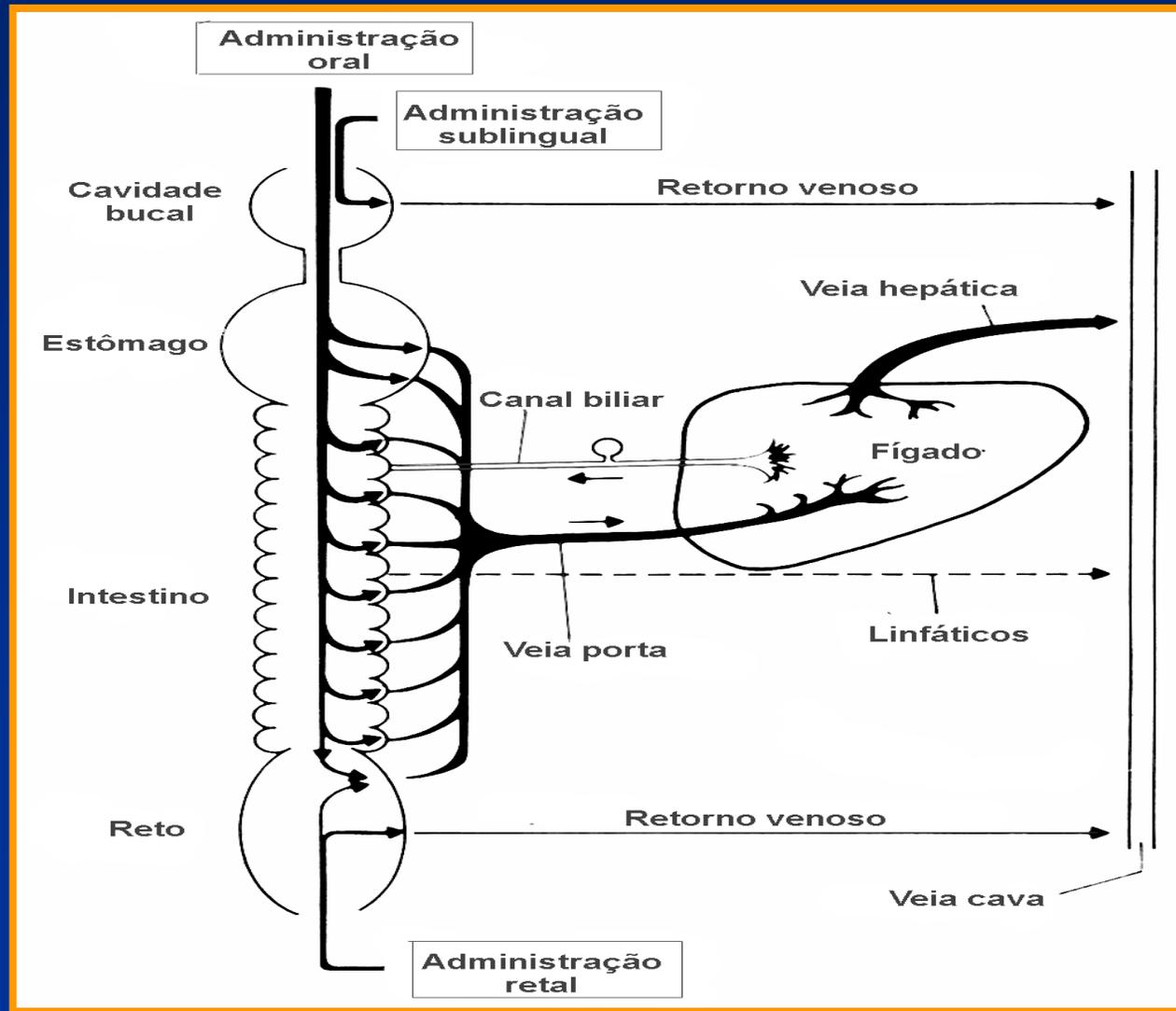


Dosagem e farmacocinética de diferentes formulações de nitroglicerina

Formulação	Dosagem (mg)	T _{lag} (min)	T _{max} (min)	Duração (min/h)
Sublingual	0,3 – 0,8	2 - 5	4 – 8	10 – 30 min
Oral	6,5 – 19,5	20 - 45	45 - 120	2 – 6 h
Transdérmico	5 - 10	30 - 60	60 - 180	até 24 h

VIA RETAL

VIA RETAL: { Evita parcialmente o efeito de 1ª passagem
Adesão infantil



VIA RETAL

Forma farmacêutica: supositório

Efeito: - local: laxativos (glicerina, bisacodil)
vasoconstritor (hemorroídes)

- sistêmico: AAS; prometazina, paracetamol, opiáceos

Vantagens: pediatria, irritação gástrica

VIA PARENTERAL

- I. MUCOSAS: vaginal (*tópico*): *antiinflamatórios, antimicóticos....*
conjuntival (*tópico*): *antiinflamatórios, glaucoma*
nasal: uso tópico: - *vasoconstritores*
- *anti-histamínicos, antiinflamatório*
sistêmico:

Vantagens: mucosa c/ grande área de contato + rapidez ação + evita TGI

Aplicações: macromoléculas:

Peptídeos (ocitocina, desmopressina: análogo sintético da vasopressina, gonadorrelina: hormônio de liberação de gonadotropinas, calcitonina) - aerossol

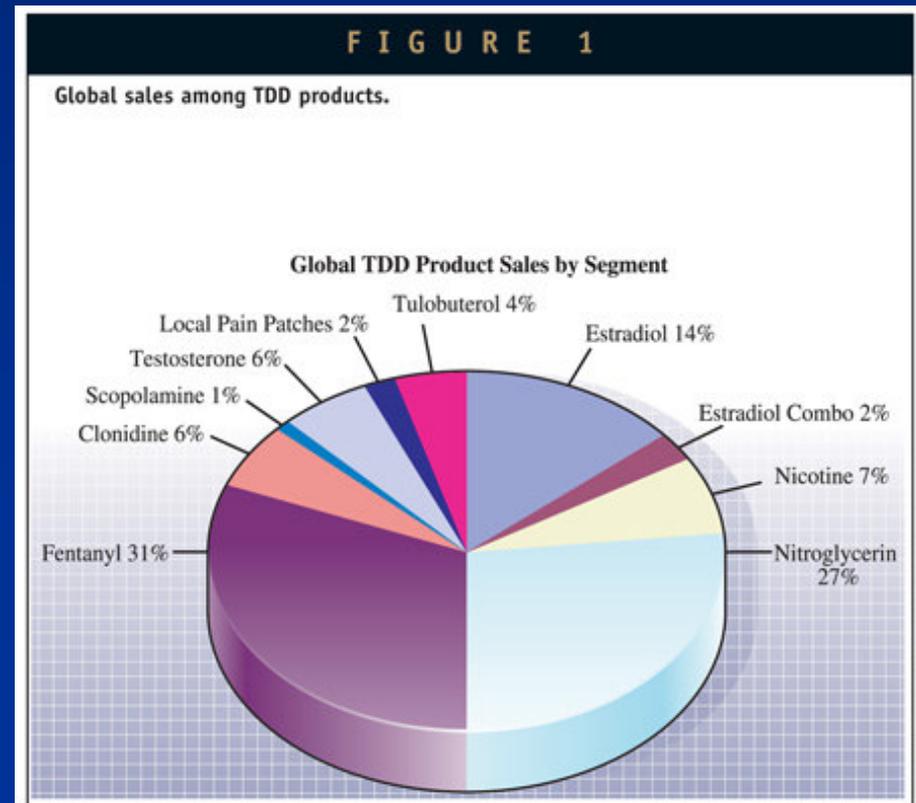
DNA (vacinas HIV) – lipossomas ?

VIA PARENTERAL

II. PELE: | *uso tópico: antiinflamatórios, antimicóticos*
uso sistêmico (transdérmico): ex. Adesivos (Patch)

- escopolamina
- nicotina
- estrogênios (menopausa)
- nitroglicerina
- lidocaína
- hormônios contraceptivos
- Fentanil
- antidepressivos

Mercado: crescente



VIA PARENTERAL

Vantagens: Evita barreira gastrintestinal / Controle velocidade liberação

FIGURE 4

A photomicrograph of an array of microneedles in 3M's Microstructured Transdermal System.

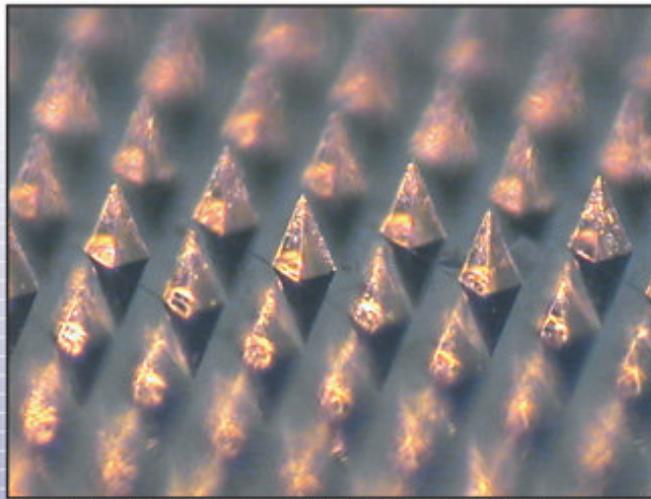
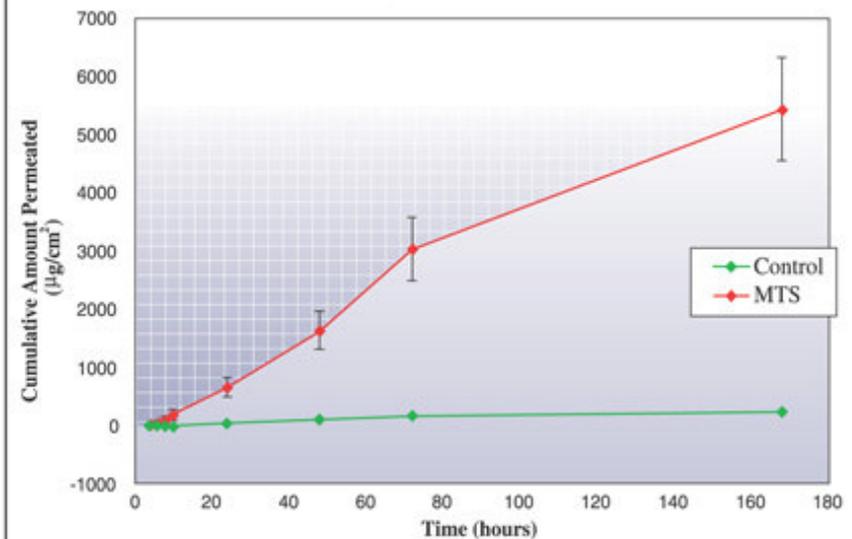


FIGURE 5

In vitro transdermal permeation of a model protein across skin following pretreatment with 3M's MTS system.

In vitro Permeation through Human Cadaver Skin of Model Protein (3000-8000 Da) Following Microstructured Transdermal System Pretreatment



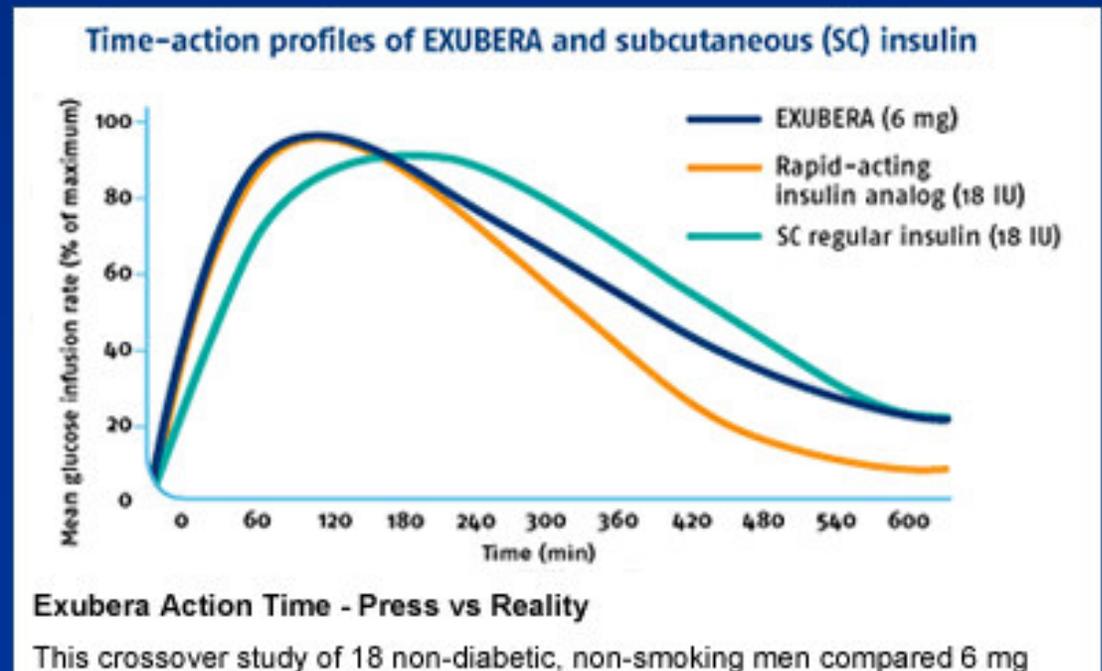
VIA PARENTERAL

III. INALAÇÃO:

uso tópico: { broncodilatadores
antiinflamatórios



uso sistêmico: insulina (ex. Exubera®): curta duração p/ diabetes tipo 1 e 2



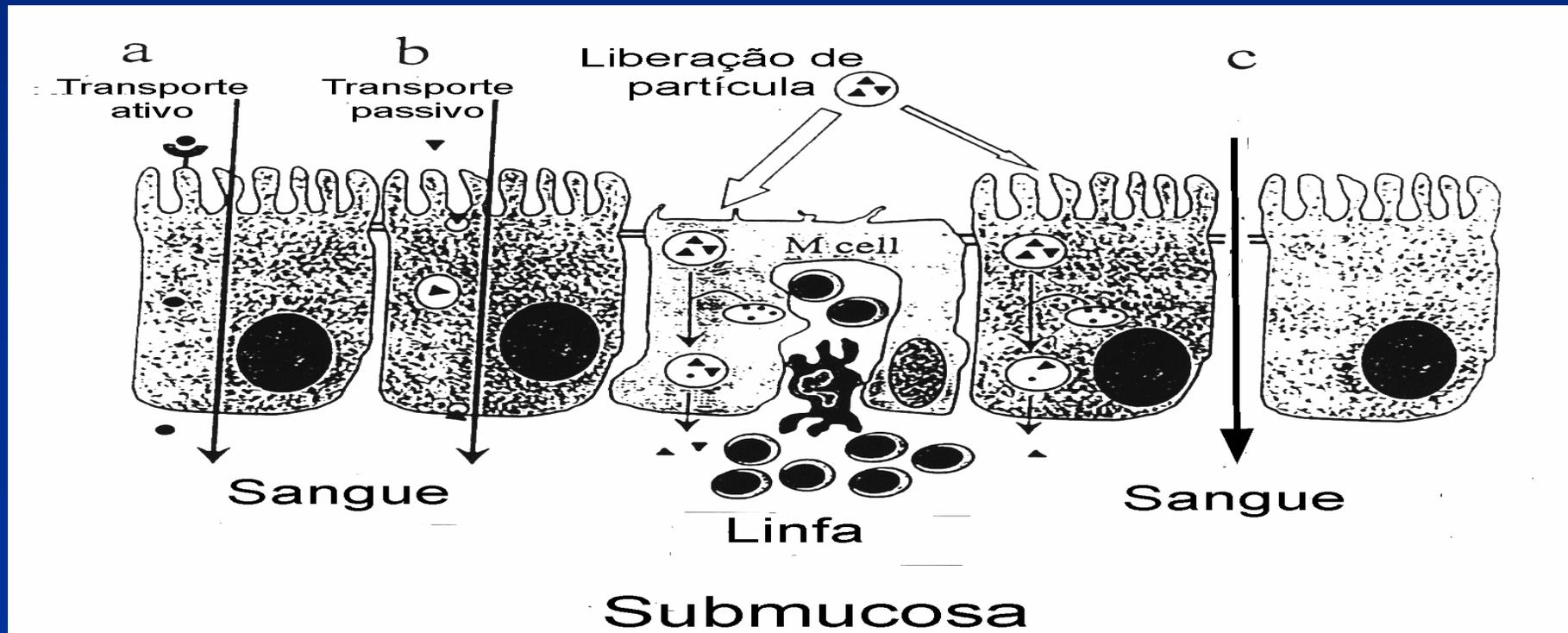
VIA PARENTERAL: I.V. ; I.M. ; S.C.

VIA	ABSORÇÃO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Oral	Variável	Adesão Econômica	Errática Cooperação Vômito/Irritação
I.V.	Evitada (F=1)	Emergência Dose exata Volume ↑	Irritação/Infecção Aplicação Solubilidade Validade/Custo
I.M.	Imediata <i>Lenta</i>		Dor, Necrose
S.C.	Imediata <i>Lenta*</i>		Dor, Necrose Volume ↓

* + implante

ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR A ABSORÇÃO DE PROTEÍNAS E PEPTÍDEOS

1. Permeabilização da membrana:
ácidos graxos, sais biliares, surfactantes, salicilate Na^+ (*microemulsões*)
2. Modificação de *tight-junction* (via *paracelular*):
ZOT, NO-donors, EDTA, chitosans



ESTRATÉGIAS PARA AUMENTAR A ABSORÇÃO DE PROTEÍNAS E PEPTÍDEOS

3. Modificação da molécula:

Covalente:

- molécula carrier (*transportadores de membrana p/ ácido biliar, di-tripeptídeo, glicose*)
- modificação química

Não covalente:

- encapsulação (lipossomas)
- carrier (*Emisphere®*)

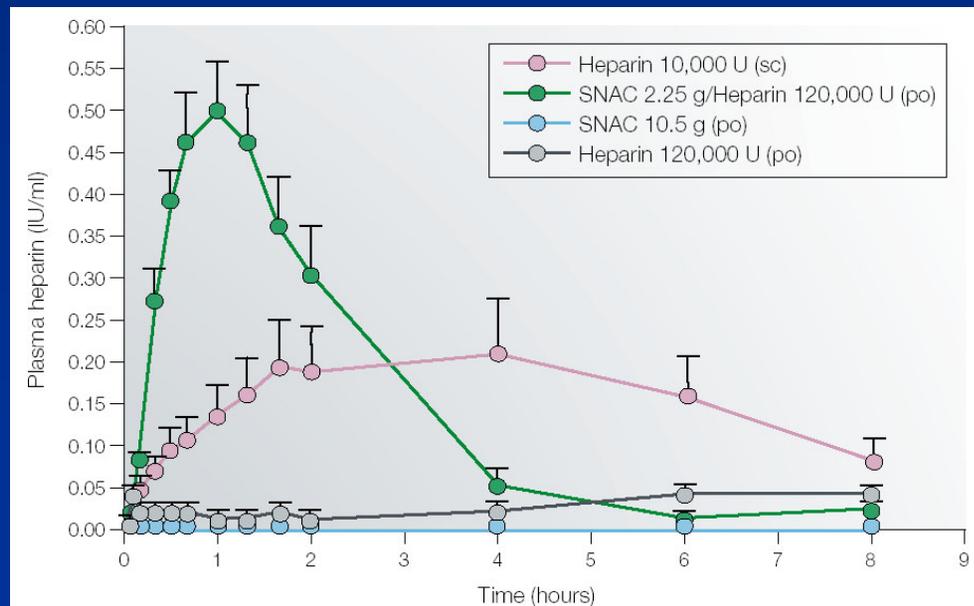
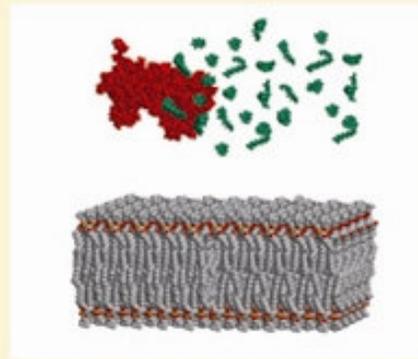


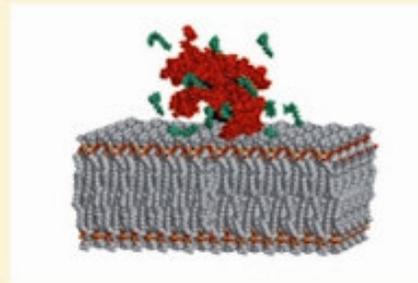
Figure 5 | **Results from a Phase I clinical study with Emisphere oral heparin (N = 10).** Comparison of subcutaneous (SC) and oral administration (PO). Oral administration of either carrier alone or heparin alone had no effect on heparin plasma levels. IU, international units; SNAC, sodium N-8-[2-(hydroxybenzoyl)amino] cuprylate.

CARRIER (*EMISPHERE*®)

Proposed Delivery Agent Mechanism

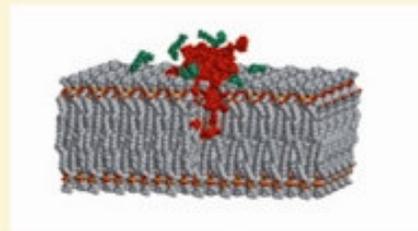


Formation of therapeutic compound/delivery agent complex occurs when delivery agent and compound are in close proximity

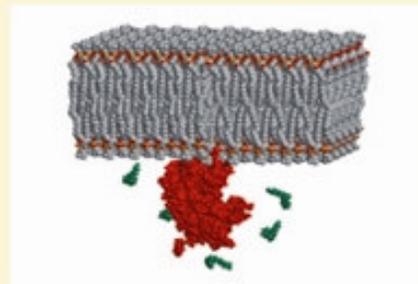


Orally ingested complex moves through GI tract and comes in contact with intestinal membrane

(Delivery agent molecules alter physical characteristics of the compound)



Complex that is physically altered is acceptable for absorption and moves through GI membrane



Complex held together by weak intermolecular forces and separates after absorption

Therapeutic compound remains available to exert pharmacological effect in systemic circulation

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: SLF-*DDS*

Definição: Sistemas de liberação não convencional

(↔ FFSOLI: Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís de Liberação Imediata)

- I. FFSOLM = Formas Farmacêuticas Sólidas Oraís de Liberação Modificada

- I.1. Liberação prolongada (*controlada/sustentada/extendida*)

Vantagens:

- Diminuição da frequência de administração
- Aumento da adesão e conveniência →
- Aumento de eficácia
- Estabilidade ao longo do trato GI
- Cp mais estável
- Diminuição dos efeitos adversos
- Diminuição dos custos de dispensação

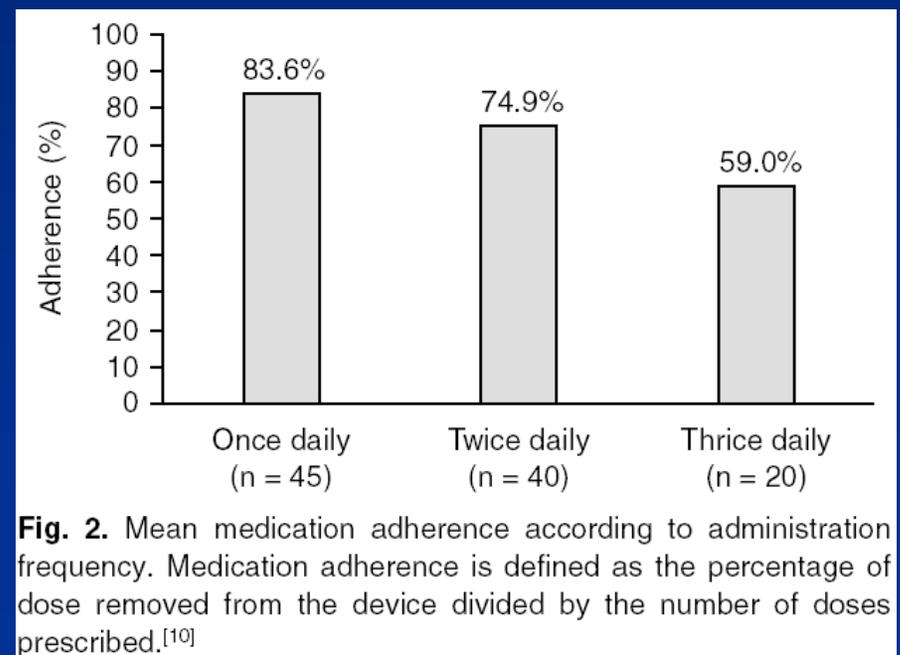


Fig. 2. Mean medication adherence according to administration frequency. Medication adherence is defined as the percentage of dose removed from the device divided by the number of doses prescribed.^[10]

Clin. Pharmacokin. 42: 931, 2003

Pre-requisitos

Table II. Characteristics of potential drugs for controlled-release delivery systems

Appropriate molecular size and diffusivity
Drug dose appropriate for delivery system
Elimination half-life 2–4 hours
Therapeutic concentrations known
Efficient gastrointestinal absorption
Stable throughout gastrointestinal tract
Nonsaturable first-pass metabolism

Clin. Pharmacokin. 42: 931, 2003

Desvantagens

- Latência do efeito no início da terapia
- Risco de toxicidade prolongada
- Absorção alterada com distúrbios gastrintestinais
- Reações adversos < SLF
- Custo maior / comprimido

A. TÉCNICA CLÁSSICA

PRINCÍPIO: Inclusão em polímeros (reservatórios ou matrizes)

PROCESSO DE LIBERAÇÃO REGULADO POR:

1. Difusão

2. Bioerosão

3. pressão osmótica

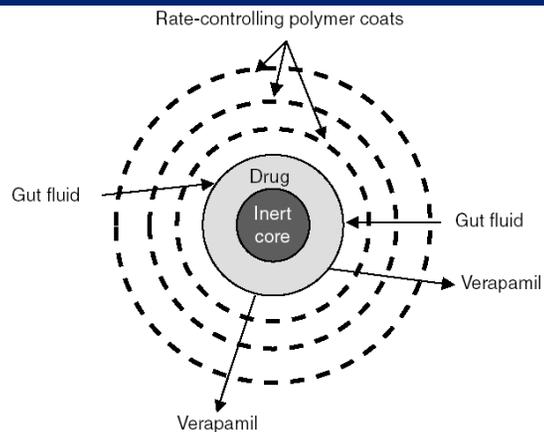


Fig. 7. Beaded delivery system: spheroidal oral drug absorption system (SODAS®).

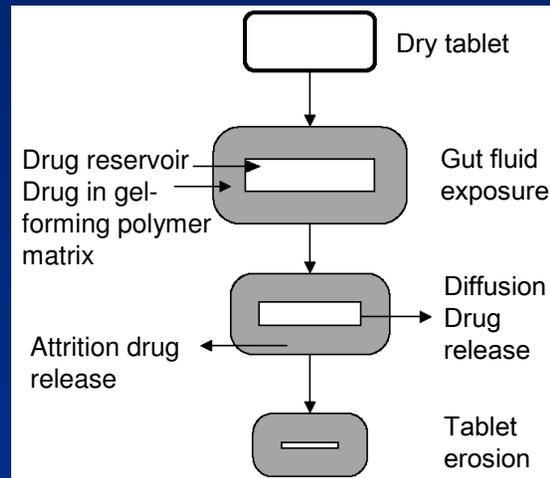


Fig. 10. Coat-core delivery system.

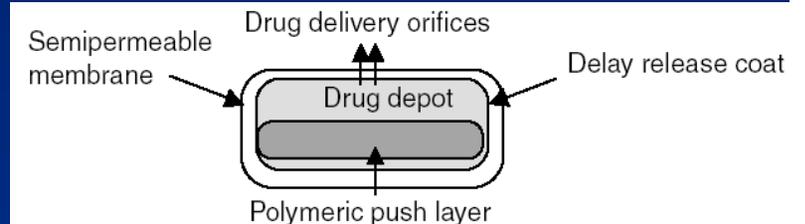


Fig. 12. Chronotherapeutic osmotic pump delivery system.

Clin. Pharmacokin. 42: 931, 2003

FATORES DETERMINANDO A CINÉTICA DE LIBERAÇÃO:

1. Propriedades físico-químicas: Fármacos + Polímero
2. Porosidade do polímero
3. Grau de reticulação
4. Coeficiente de partição do fármaco no polímero
5. Tipo de grupos funcionais nas cadeias laterais (*polímeros biodegradáveis*)

B. TÉCNICA MAIS MODERNA

PRINCÍPIO: Formação de complexos (e.g. complexos de ciclodextrina)

PROCESSO DE LIBERAÇÃO REGULADO POR:

Constante de equilíbrio do complexo (K), que é função dos parâmetros físico-químicos do fármaco e do tipo de ciclodextrina empregada.



- I.1. Liberação prolongada (*controlada/sustentada/extendida*)
- I.2. Liberação retardada: ex. Revestimento gastro-entérico

- II. SISTEMAS VETORIZADOS

Forma com liberação programada para acontecer em um determinado tecido ou célula alvo

C. TÉCNICA DE ÚLTIMA GERAÇÃO

PRINCÍPIO: (lipossomas, nano e micropartículas poliméricas, e ainda as lipoesferas), consistem fundamentalmente de sistemas coloidais nano ou microdispersos contendo fármacos inclusos nas fração particulada do sistema.

PROCESSO DE LIBERAÇÃO REGULADO POR:

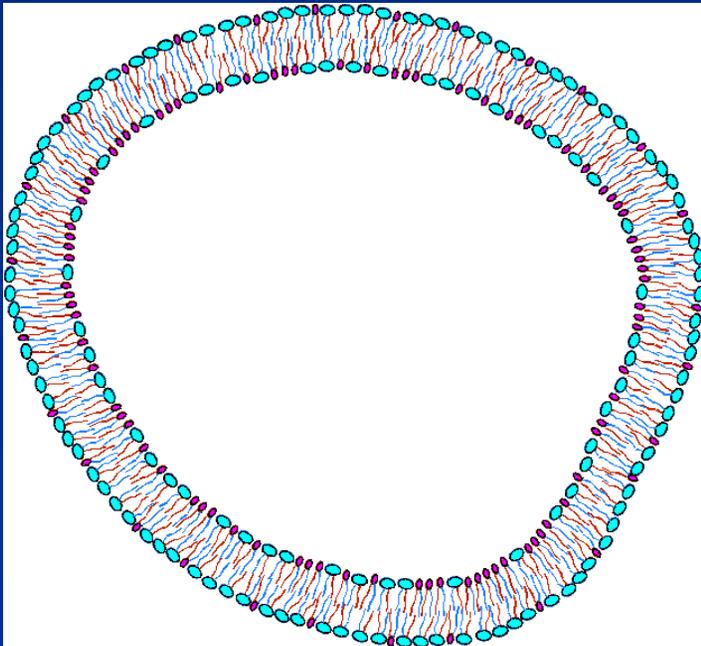
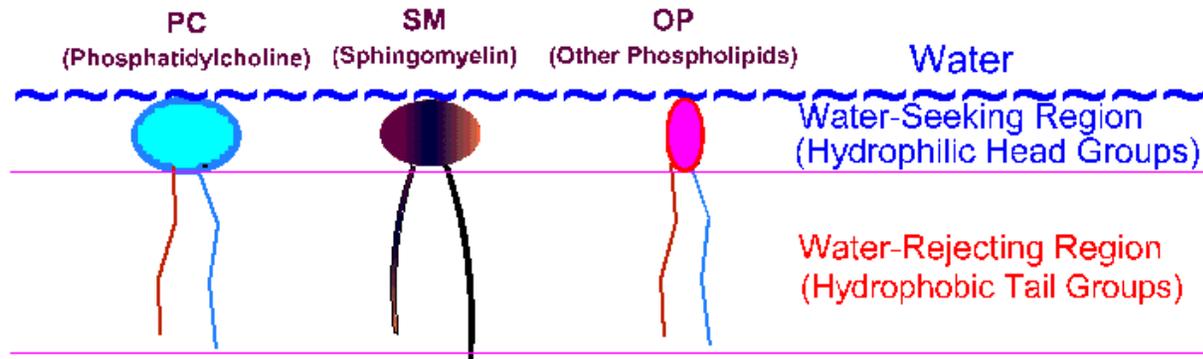
promover a entrada de fármacos no interior de células, independentemente das propriedades físico-químicas do fármaco servindo-se do biotransporte promovido por fagocitose e/ou pinocitose celular.

- Originalmente: formas de vetorização lisossomotrópica, útil no combate a infecções intracelulares.
- Perspectivas: formas de administração oral (exceto os lipossomas).

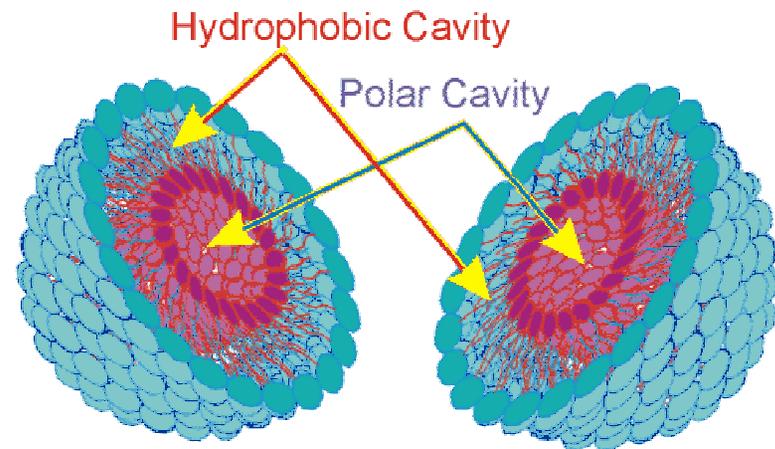
LIPOSSOMAS

Phospholipids are the building blocks of cell membranes and liposomes.

The major groups of phospholipids are:



Liposomes can encapsulate and transport water-soluble ingredients in their polar cavity and oil-soluble ingredients in their hydrophobic cavity.



BIOMATERIAIS

DEF.: Materiais que podem ser introduzidos no organismo sem serem rejeitados e alterados pelo sistema imune através de produção de inflamação e depósito de materiais biológicos na superfície do material.

POLÍMEROS: Grandes moléculas que contêm a quantidade desejada de fármaco para servir de reservatório ao longo do tempo total da terapia.

EX: - Administração mensal de proteínas não absorvidas oralmente, em microesferas biodegradáveis injetadas intramuscularmente.

- Administração de células vivas, mas não humanas, alteradas geneticamente para produzir o fármaco desejado (ex. *fator de crescimento neuronal*, no tratamento da doença de Alzheimer), encapsuladas em fibras semipermeáveis para proteger da destruição pelo sistema imune.