

ADESIVO HIPOALERGÊNICO COMO MATRIZ POLIMÉRICA NUM SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

Alcântara, M.T.S., Pazotto, C.R., Rogero, S.O., Lugão, A.B.
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária – 05508-900 - São Paulo – SP
mtsalkan@ipen.br
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN/CNEN-SP

RESUMO

A utilização da terapia com adesivos transdérmicos apresenta, entre outras vantagens em relação à terapia convencional a liberação de dose em nível constante do medicamento, reduzindo os efeitos colaterais causados pela presença de picos de concentração do mesmo na corrente sanguínea. Estudos sobre o poder adesivo em função da gramatura de dois adesivos acrílicos hipoalergênicos foram realizados e comparados com adesivos transdérmicos para reposição hormonal encontrados comercialmente. O estudo da biocompatibilidade in vitro, pelo ensaio de citotoxicidade foi realizado no filme do adesivo selecionado. Com os resultados obtidos pode-se concluir que a emulsão acrílica, base água, na gramatura de 285 g/m² apresentou-se atóxica e adequada para compor um sistema transdérmico para liberação de fármaco.

Palavras-chave: Adesivo acrílico, sistema transdérmico para liberação de fármaco, matriz polimérica.

INTRODUÇÃO

O primeiro adesivo utilizado para contato com a pele talvez tenha sido do tipo “pressure sensitive adhesive” (PSA), em 1899 com a introdução pela Johnson & Johnson de fitas adesivadas para uso hospitalar. Recentemente, adesivos têm sido largamente utilizados para aplicações médicas, entre as quais pode-se destacar o uso como matriz num sistema transdérmico para liberação de fármacos. A terapia com adesivos transdérmicos apresenta, entre outras vantagens em relação à terapia convencional, uma liberação em nível constante do medicamento, reduzindo os efeitos colaterais causados pela presença de picos de concentração do mesmo na corrente sanguínea.

Várias propriedades devem ser consideradas na seleção do adesivo para uso como matriz, entre elas a performance adesiva e sua biocompatibilidade.

Este trabalho mostra um estudo preliminar da performance adesiva de duas emulsões acrílicas comerciais comparadas com adesivos transdérmicos para reposição hormonal encontrados no comércio, uma vez que os acrílicos dominam o mercado de PSAs para uso médico (Crosby e Shull, 1999). A performance adesiva foi avaliada pelo método “peel test” e o início do estudo da

biocompatibilidade pelo ensaio *in vitro* de citotoxicidade pelo método de incorporação do vermelho neutro.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados neste estudo adesivos acrílicos hipoalergênicos, à base de água, produzidos e comercializados pela Rohm and Haas Co, com o nome de Roderm® 560 e Roderm® 580 e os adesivos transdérmicos para reposição hormonal Climaderm 7 dias do laboratório Wyeth-White Hall Ltda, Lindisc Duo fase 2 do laboratório Shering e Estraderm Matrix 50 do laboratório CIBA.

Preparação dos filmes adesivados

Os filmes adesivados foram preparados pelo método de derrame das emulsões de Roderm® 560 e Roderm® 580 em várias diluições sobre filme de poliéster (PS) Therphane® da Rhodia. Depois de secos, os filmes foram submetidos à temperatura de 110°C por 5 minutos para reticulação do adesivo.

As gramaturas dos filmes preparados com Roderm® 560 e Roderm® 580 foram calculadas relacionando o teor de sólidos da emulsão com a quantidade da emulsão diluída em função da área aplicada e os adesivos transdérmicos comerciais tiveram suas gramaturas avaliadas pela diferença de peso dos substratos com e sem adesivo em função da sua área, conforme relacionados na Tabela 1.

Os filmes adesivados reticulados foram caracterizados quanto a força de adesão e biocompatibilidade *in vitro*.

Ensaio de tração

Os corpos de prova medindo 2,5cm de largura e cerca de 4,0cm de comprimento foram preparados após laminação dos filmes adesivados com filme de polietileno (extrudado com poliéster) da Neoplástica.

A força de adesão foi medida pelo teste de descolamento a 90°, utilizando a Máquina Universal de Ensaio, marca Instron, modelo 4400 R, em teste de tração com célula de carga de 50 Kgf e velocidade de 250 mm/s. Neste teste é possível medir o esforço que é aplicado na extremidade dos corpos de prova, resultando na maior concentração de tensão na linha adesiva, quando pelo menos um dos substratos é flexível (Venkatraman.e Gale, 1998), resultados estes muito úteis para comparação de diferentes adesivos (Galembeck e col., 2001).

Ensaio *in vitro* de biocompatibilidade

A biocompatibilidade *in vitro* do filme adesivado foi verificada pelo teste de citotoxicidade utilizando o método de incorporação do vermelho neutro, de acordo com metodologia apresentada em publicações anteriores (Rogerio e col., 2003). As diluições seriadas dos extratos foram colocadas em contato com uma cultura de células da linhagem NCTC clone L929 da American Type Culture Collection e o resultado do ensaio verificado pela porcentagem da viabilidade celular.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As gramaturas calculadas nos diferentes filmes e nos adesivos transdérmicos comercializados estão relacionados na Tabela 1, assim como os resultados obtidos no ensaio de descascamento dos dispositivos comerciais avaliados e dos adesivos Roderm® 560 e 580 com diferentes gramaturas.

Tabela 1. Gramatura dos adesivos testados e Resultados do ensaio de tração dos diferentes adesivos. Força de descascamento em Kgf/in (média ± desvio padrão).

Adesivos		Gramatura (g/m ²)	Força de descascamento (Kgf/in)
Climaderm		108	0,49 ± 0,06
Lindisc		64	0,02 ± 0,01
Estraderm		51	0,04 ± 0,02
Roderm 560	AD 1	280	0,40 ± 0,19
	AD 2	229	0,22 ± 0,12
	AD 3	178	0,23 ± 0,06
	AD 4	127	0,15 ± 0,01
	AD 5	102	0,17 ± 0,04
	AD 6	76	0,15 ± 0,01
	AD 7	51	0,13 ± 0,02
	AD 8	35	0,15 ± 0,02
Roderm 580	AD 9	285	0,18 ± 0,03
	AD 10	229	0,10 ± 0,02
	AD 11	178	0,08 ± 0,01
	AD 12	127	0,15 ± 0,02
	AD 13	102	0,09 ± 0,02
	AD 14	76	0,11 ± 0,07
	AD 15	51	0,10 ± 0,02
	AD 16	35	0,07 ± 0,01

Na Fig 1, onde os resultados do ensaio de tração estão apresentados em colunas, comparando os adesivos transdérmicos encontrados comercialmente, pode-se observar que o Climaderm, com gramatura cerca de duas vezes maior que os outros, apresentou uma força de descascamento cerca de 10 vezes maior que o Estraderm e cerca de 20 vezes maior que o Lindisc. No entanto observa-se que entre os dispositivos com menor gramatura, Lindisc e Estraderm, a força de adesão não demonstrou ter relação com a gramatura.

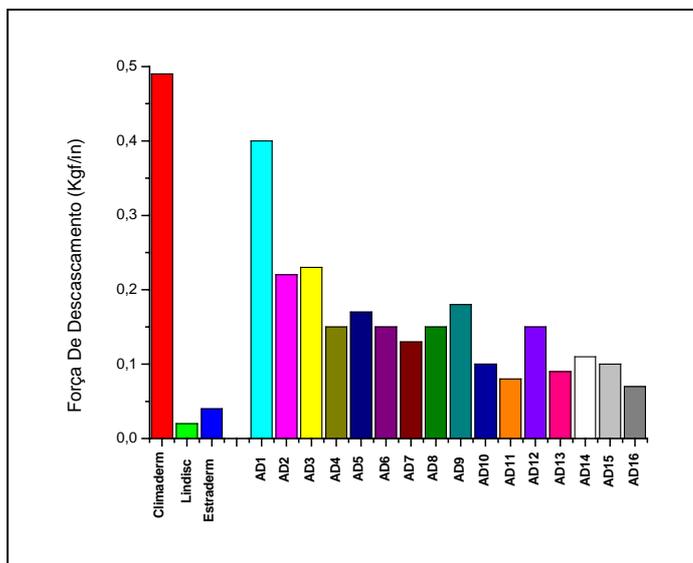


Figura 1. Resultados da força de descascamento no ensaio de tração dos diferentes filmes adesivados comparados com os adesivos transdérmicos comercializados.

Também é possível observar que o adesivo Roderm® 560 oferece, na média, maior força adesiva que o Roderm® 580 e que em ambos os casos a variação de gramatura não mostrou diferença acentuada na força de adesão.

No ensaio de citotoxicidade com a membrana adesivada foi verificado que o adesivo acrílico adequadamente reticulado não apresenta toxicidade. Na Fig 2 são mostradas as curvas de viabilidade celular obtidas no teste de citotoxicidade. Através destas curvas pode-se calcular o índice de citotoxicidade $IC_{50\%}$. O $IC_{50\%}$ do controle positivo foi de cerca de 25 significando que o extrato do controle positivo, na concentração de 25% lesou ou matou 50% da população celular, no ensaio. Nota-se que o comportamento da membrana adesivada no teste foi semelhante ao do controle negativo demonstrando não citotoxicidade.

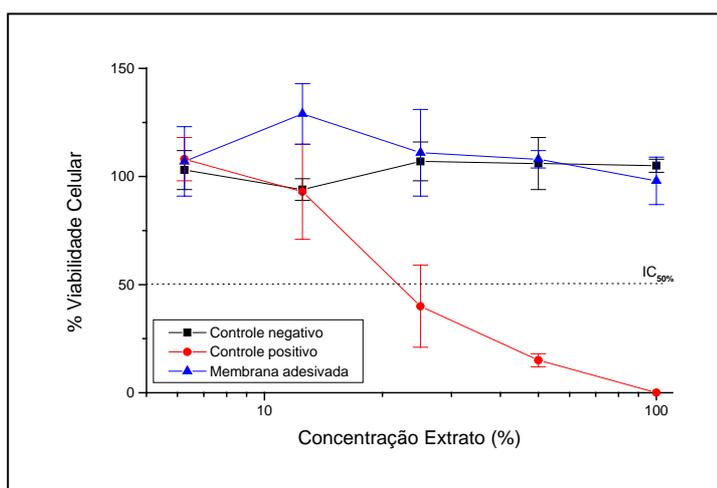


Figura 2. Curvas de viabilidade celular no ensaio de citotoxicidade do adesivo acrílico pelo método de incorporação do vermelho neutro

CONCLUSÃO

O Roderm® 560 e Roderm® 580 apresentaram boa performance adesiva para todas as gramaturas avaliadas, comparadas com os adesivos transdérmicos comerciais neste estudo. O filme de adesivo acrílico, base água, na gramatura de 285g/m² mostrou-se não tóxica no ensaio de citotoxicidade, indicando que os estudos de biocompatibilidade deverão ser continuados e faz-se necessário estudo de outras propriedades para que as emulsões Roderm® possam ser utilizadas como matriz polimérica num sistema de liberação de fármacos.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e Biolab-Sanus Farmacêutica pelo apoio financeiro. À Rohm and Haas pelo fornecimento das amostras para teste.

REFERÊNCIAS

1. Crosby, A.J., Shull, K. R. , Debonding mechanisms of PSAs. **Adhesives Age**, v. 42 (7), p. 28-31, 1999.
2. Galembeck, F., Gandur, Catanoce, M. Cientistas explicam fenômeno da adesão. **Rev. Química e Derivados**, edição 393, maio 2001.
3. Rogero, S. O.; Lugao, A. B.; Ikeda, T. I.; Cruz, A. S. Teste in vitro de citotoxicidade: Estudo comparativo entre duas metodologias. **Materials Research**, v. 6 (3), p.317-320, 2003.
4. Rogero, S. O.; Malmonge, S.M.; Lugao, A. B.; Ikeda, T. I.; Miyamaru, L.; Cruz, A. S. Biocompatibility study of polymeric biomaterials. **Artificial Organs**, v. 27 (5), p. 424-427, 2003.
5. Venkatraman, S., Gale, R., Skin adhesives and skin adhesion. **Biomaterials**, v. 19, p. 1119-1136, 1998.

Hypoallergenic Adhesive as Polymeric Matrix in a Drug Delivery System

ABSTRACT

Key-words: Acrylic adhesive, transdermic drug delivery system, polymeric matrix.

The utilization of transdermic patch therapy presents some advantages in relation to conventional one as the release in a constant level of drug could avoid collateral effects caused by the presence of peaks of the drug concentration in the blood. The adhesive power in relation to the amount of hypoallergenic acrylic adhesives applied were studied and compared with commercially transdermic patch for hormone reposition. The in vitro biocompatibility study was performed with selected adhesive film by cytotoxicity assay. Based on the results we came to the conclusion that acrylic emulsion, water based, in the 285 g/m² showed no toxic effect and was adequate to compose drug delivery system.