

Estudo de ensaios de permeação e liberação, *in vitro*, de formas farmacêuticas semissólidas tópicas para padronização dos requisitos de qualidade em uma indústria farmacêutica

Investigation of *in vitro* permeation and release assays of semi-solid topical formulations to standardization of quality requirements on a pharmaceutical industry

Estudio de ensayos de permeación y liberación, *in vitro*, de formulaciones semisólidas tópicas para estandarizar los requisitos de calidad en una industria farmacéutica

Recebido: 13/11/2020 | Revisado: 21/11/2020 | Aceito: 23/11/2020 | Publicado: 28/11/2020

Felipe Pereira Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6661-0456>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: felipe.pereiragomes@gmail.com

Emerson Mario Boldo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4416-9353>

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Brasil

E-mail: emerson.boldo@unioeste.br

Resumo

O desenvolvimento de medicamentos semissólidos é uma estratégia para a liberação de fármacos, tanto para administração local quanto sistêmica. Contudo, pelo fato da pele possuir diversas camadas, a formulação deve ser delineada para superar estas barreiras. Em 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) lançou o Guia nº20/2019, que dispõe sobre Requisitos de Qualidade para o Registro de Produtos Tópicos e Transdérmicos, no qual consta ensaios para análise da qualidade e de desempenho *in vitro*. O Guia nº20/2019, apesar de vigente, está disponível para contribuições em um prazo de um ano a partir do dia do seu lançamento. Assim, foi realizada uma pesquisa bibliográfica acerca dos ensaios disponíveis para avaliação da qualidade de produtos semissólidos produzidos em uma indústria de medicamentos genéricos a partir de informações mencionadas no Guia nº20/2019. Foram consideradas formulações dispostas nas formas de cremes, pomadas e géis e aplicadas em testes indicados, tais como estudos de liberação e permeação, considerando as características das formulações, via de administração e local de ação. Foram, também, avaliados os diversos

aparatos empregados e as peculiaridades para as respectivas análises. Com os resultados encontrados, é possível afirmar que ambos os ensaios são específicos para o estudo das três formas semissólidas, considerando a intercambialidade entre os aparatos, uma vez que os respectivos valores são semelhantes.

Palavras-chave: Medicamentos semissólidos; Ensaio *in vitro*; Qualidade.

Abstract

Semisolid drug development is a strategy applied for drug release, both local and systemically administration. However, as the skin has several layers, the formulation must be designed in order to overcome these barriers. As in 2019, Brazilian Health Surveillance National Agency (Anvisa) has published No. 20/2019 Guide, that disposes about Quality Requirements to Topical and Transdermal Products Register, which contains quality analysis and *in vitro* performance evaluation assays. No. 20/2019 Guide, although it is current, it is available for contributions throughout one year from its publication. Thus, it was led a bibliographical research about the available assays to quality evaluation of semisolid products produced on a generic drugs industry based on information mentioned on No. 20/2019 Guide. That was considered cream, ointment, and gel formulations and applied on indicated tests, such as release and permeation tests, forasmuch as the formulation characteristics, route of administration, and place of action. It was evaluated the apparatus mix applied and the peculiarities for the respective analysis as well. According to the results found, it is possible to affirm that both the assays are specific for the study of the three semisolid forms, regarding the “sameness” between the apparatus as the respectively values are similar.

Keywords: Semisolid drugs; *In vitro* assays; Quality.

Resumen

El desarrollo de fármacos semisólidos es una estrategia aplicada para la liberación de fármacos, tanto de administración local como sistémica. Sin embargo, como la piel tiene varias capas, la formulación debe diseñarse para superar estas barreras. Al igual que en 2019, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (Anvisa) publicó la Guía No. 20/2019, que dispone sobre los Requisitos de Calidad para el Registro de Productos Tópicos y Transdérmicos, que contiene análisis de calidad y ensayos de evaluación del desempeño *in vitro*. Guía No. 20/2019, si bien está actualizada, está disponible para contribuciones a lo largo de un año desde su publicación. Así, se realizó una investigación bibliográfica sobre los ensayos disponibles para la evaluación de la calidad de productos semisólidos elaborados en

una industria de medicamentos genéricos basada en la información mencionada en la Guía No. 20/2019. Se consideró formulaciones en crema, aceite y gel y se aplicó en las pruebas indicadas, tales como pruebas de liberación y permeación, por las características de la formulación, vía de administración y lugar de acción. Se evaluó la mezcla de aparatos aplicados y las peculiaridades para el análisis respectivo. De acuerdo con los resultados encontrados, es posible afirmar que ambos ensayos son específicos para el estudio de las tres formas semisólidas, considerando la “similitud” entre los aparatos ya que los valores respectivamente son similares.

Palabras clave: Medicamentos semissólidos; Ensayos *in vitro*; Calidad.

1. Introdução

Medicamentos semissólidos são as formas farmacêuticas mais comuns para o tratamento de doenças tópicas. Eles são utilizados com o objetivo de maximizar a concentração do fármaco no local de ação (Lourenço, 2013). Menos frequente, ocorre o emprego destas formas para liberação sistêmica de fármacos, quando estes são suscetíveis ao metabolismo gastrointestinal e hepático (Ruela et al., 2016).

As principais formas farmacêuticas semissólidas disponíveis para uso são cremes, pomadas, pastas e géis. A seleção delas ocorre de modo a haver compatibilidade física e química com o ativo farmacológico a ser dissolvido ou uniformemente disperso, promover estabilidade do produto acabado e o objetivo ao qual deve ser empregado sobre a pele (Otto et al., 2018).

Tendo em vista a necessidade de assegurar que tais formas farmacêuticas sejam produzidas de acordo com os padrões de qualidade exigidos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou o Guia nº 20, de 13 de dezembro de 2018, que dispõe sobre os Requisitos de Qualidade para Registro de Produtos Tópicos e Transdérmicos, apresentando ensaios a serem realizados visando a qualidade de produtos novos, genéricos e similares (Brasil, 2019).

Dentre os ensaios a serem realizados, é indicada a análise de desempenho *in vitro* dos produtos tópicos, sendo preconizados estudos de liberação e permeação (Brasil, 2019). Os estudos de liberação objetivam analisar a quantidade de fármaco a ser liberada a partir da formulação sobre a pele (Tiffner et al., 2018). O estudo de permeação, por sua vez, avalia a capacidade de penetração do fármaco na pele após a respectiva liberação da formulação (Ruela et al., 2016).

Desta forma, este trabalho propõe a avaliação dos respectivos ensaios de liberação e permeação para as formas farmacêuticas creme dermatológico, pomada e gel a partir de estudos disponíveis na literatura científica. Os resultados encontrados determinam qual estudo é o mais representativo para cada forma semissólida, além de analisar a possível intercambialidade entre os aparatos, em situações nas quais ambos os ensaios possuem resultados semelhantes. Como o Guia nº20/2019, apesar de vigente, ainda está aberto a sugestões, o trabalho também visa indicar melhorias para o texto em vigor, proporcionando conclusões assertivas às indústrias farmacêuticas quanto a tais avaliações.

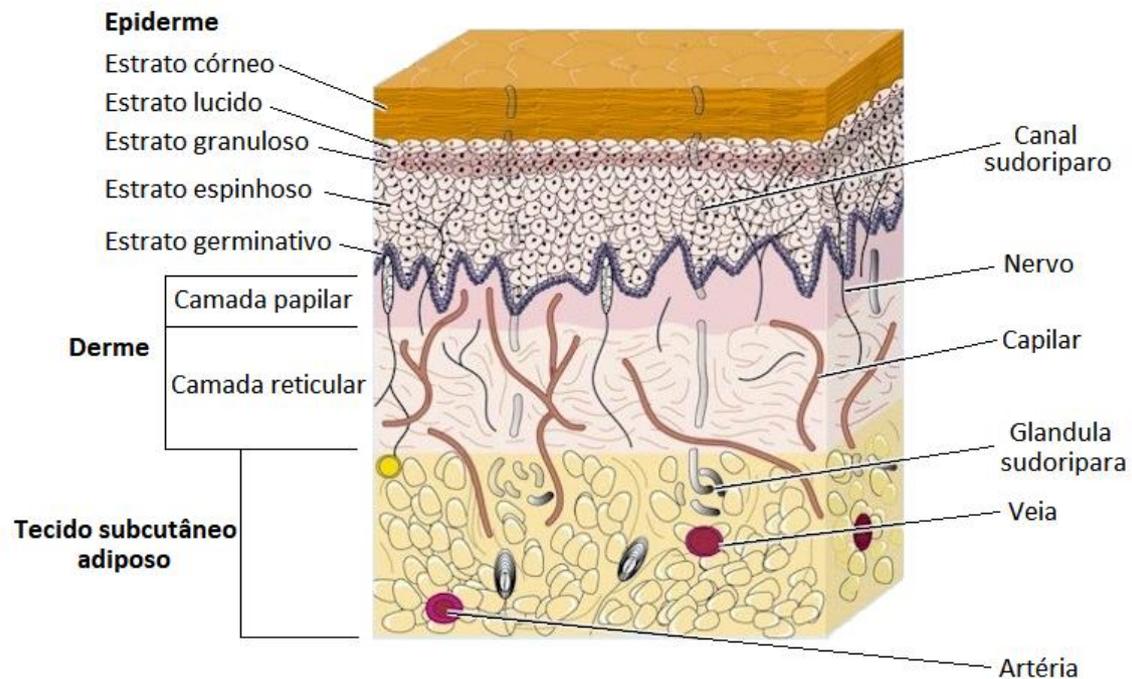
1.1 Pele

A pele, como maior órgão do corpo humano, possui como principal função ser uma barreira às condições externas. Ela é capaz de proteger o organismo de agentes químicos, físicos e biológicos, tais como substâncias tóxicas, radiação ultravioleta e microrganismos. Ela possui capacidade, também, de regular a temperatura e umidade corporal, restringir a perda de nutrientes ao ambiente externo, manter a pressão sanguínea e tolerar tensão e stress físico (Pham et al., 2014).

Como é possível visualizar na Figura 1, a pele é constituída de três camadas: hipoderme, derme e epiderme. A hipoderme é a camada mais interna da pele, composta por células gordurosas e responsável pelo isolamento térmico, proteção contra o choque físico da pele e conservação de energia. A derme é a camada intermediária, formada por fibras de colágeno e envolta por uma matriz mucopolissacarídica e cuja funcionalidade é a de suportar a pele, fornecendo elasticidade e flexibilidade, sendo ricamente vascularizada. A permeação de fármacos lipofílicos é prejudicada nesta camada devido à sua composição hidrofílica. Contudo, por conta da presença de vasos sanguíneos, a absorção de fármacos para liberação sistêmica é interessante (Lourenço, 2013).

A epiderme é a camada mais externa, conferindo resistência química e física à pele e sendo composta por cinco estratos: basal, espinhoso, granuloso, lúcido e córneo. O estrato córneo é a subcamada que faz contato com o exterior, possuindo como características sua morfologia celular em corpos lamelares, denominados corneócitos, ricos em queratina, ausência de núcleo em suas células e de vascularização, ainda que os demais estratos possuam vasos sanguíneos. É quimicamente composto por uma mistura de componentes lipídicos, mantendo a umidade da pele. (Addor & Aoki, 2009).

Figura 1. Constituição da pele: epiderme, derme e hipoderme.



Fonte: Adaptado de Lourenço, (2013).

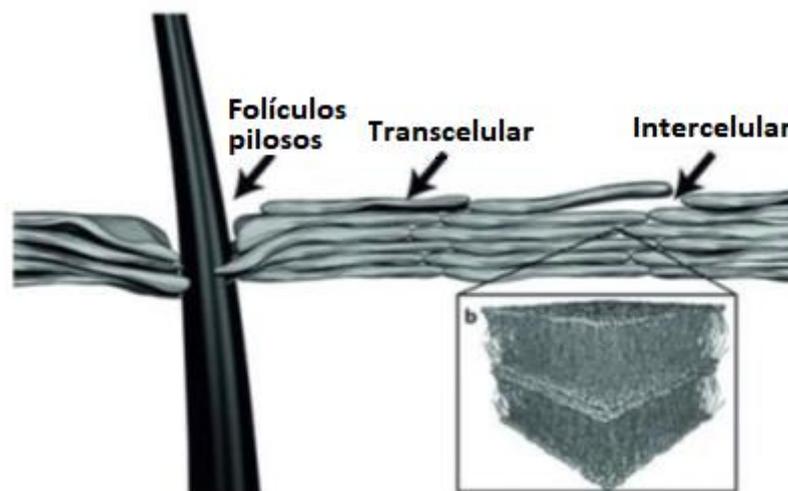
As vantagens associadas de aplicar a liberação de fármacos ao sistema dérmico estão no fato de haver uma grande área superficial e não sofrerem metabolismo gastrointestinal e hepático. Desta forma, evita-se as degradações química e enzimática a fármacos suscetíveis a tais alterações. Impede-se, também, o efeito de primeira passagem, reduzindo a concentração de substância ativa antes de atingir a circulação sistêmica. Além disso, a pele possui uma farmacocinética menos variável por não haver interferências da dieta do paciente, não ocorre efeitos adversos de fármacos à mucosa gastrointestinal, tais como os provocados por anti-inflamatórios não-esteroides, e representa um sistema não-invasivo à administração de medicamentos (Ruela et al., 2016).

Entretanto, há fatores limitantes que impedem a permeação cutânea. O estrato córneo, por conta de sua espessura e estrutura, cuja variação se encontra entre 10 e 20 μm , o grau de hidratação e a capacidade de solubilização de fármacos em relação à sua composição química são as principais condições impostas ao desenvolvimento de novas formulações semissólidas (Addor & Aoki, 2009). Outras dificuldades que afetam a permeabilidade são a temperatura, pH superficial e a integridade da pele (Silva et al., 2010).

As vias de permeação do fármaco também são importantes para avaliação: elas podem ocorrer através dos anexos da pele ou de modo transcelular ou intercelular, como exibido na

Figura 2. Os anexos da pele, tais como folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas, são uma via contínua para o transporte de fármacos, sendo preferencialmente usada para moléculas de grande peso molecular e polares. Porém, representam apenas 0,1% da área superficial, limitando a dimensão a ser utilizada. Ademais, o suor produzido pelas glândulas sudoríparas movimenta-se ao exterior da pele, contra a difusão do fármaco, e o sebo produzido pelas glândulas sebáceas é rico em lipídio, limitando o transporte de fármacos hidrofílicos (Lourenço, 2013).

Figura 2. Vias de transporte de fármacos pela pele.



Fonte: Adaptado de Lourenço, (2013).

Desta forma, as substâncias ativas utilizam as outras vias para permeação. A via transcelular fundamenta-se na passagem direta do fármaco através dos corneócitos. Neste processo, a substância ativa deve se difundir entre a membrana celular, composta de bicamadas fosfolipídicas, e se dividir no citoplasma, majoritariamente aquoso. Assim, é importante que as moléculas tenham bom coeficiente de partição. Quanto à via intercelular, ocorre entre os espaços intercelulares das células, assim o fármaco apenas se difunde entre as membranas, sendo a via preferencial para moléculas apolares. Em ambos os casos, o ideal é que as moléculas sejam de baixo peso molecular. Todavia, ressalta-se que todas as vias atuam para qualquer permeante, variando apenas nas respectivas propriedades físico-químicas (Silva et al., 2010).

1.2 Medicamentos semissólidos

Medicamentos semissólidos são formas farmacêuticas de liberação de fármacos por meio da pele, constituindo em uma alternativa interessante em relação a outras vias de administração tradicionalmente mais utilizadas, tais como a oral e a parenteral (Bolla et al., 2020). Por facilitar a liberação local de fármacos, estas formas farmacêuticas são as mais comuns para o tratamento de doenças tópicas, podendo também ser aplicados à liberação sistêmica de ativos. Assim, o delineamento para o respectivo desenvolvimento deve considerar o fato de não haver vascularização no estrato córneo, necessitando permear as camadas cutâneas mais profundas (Ruela et al., 2016).

Estes medicamentos consistem em um método não-invasivo à administração de substâncias ativas, sendo utilizados com o objetivo de maximizar a concentração do fármaco no local de ação, com redução da quantidade de substância ativa utilizada, atenuação dos efeitos adversos e toxicológicos gerados, diminuição do início de tempo de ação, duração prolongada e decréscimo da frequência de aplicação (Lourenço, 2013).

As principais formas farmacêuticas semissólidas disponíveis para uso são cremes, pomadas, pastas e géis. A seleção delas ocorre de modo a haver compatibilidade física e química com o ativo farmacológico a ser dissolvido ou uniformemente disperso, promover estabilidade do produto acabado e o objetivo ao qual deve ser empregado sobre a pele. Em geral, suas formulações contêm excipientes como emulsionantes, espessantes, conservantes, antioxidantes e estabilizantes, podendo ser empregados veículos com efeitos inespecíficos por conta de propriedades adicionais, tais como oclusão e adstringência (Otto et al., 2018). O escopo deste estudo contempla apenas cremes dermatológicos, pomadas e géis.

1.2.1 Cremes

Em relação às peculiaridades das formas farmacêuticas semissólidas empregadas, os cremes são emulsões de alta viscosidade cuja consistência e propriedades são variáveis de acordo com o tipo aplicado, podendo ser água em óleo (A/O) ou óleo em água (O/A). De modo que o sistema seja formado, é necessário o uso de um agente emulsionante, sendo comuns a lanolina e os ésteres de sorbitano para o primeiro tipo e a trietanolamina e o polissorbato para o segundo, podendo haver combinações entre tais agentes a fim de alterar o equilíbrio hidrofílico-lipofílico (EHL) da formulação, promovendo maior estabilidade (Otto et al., 2018; Who, 2015).

Para o desenvolvimento de cremes, deve-se levar em consideração a área corporal a ser destinada. Assim, há diferenças de modo que as formulações sejam compatíveis com a região, havendo alterações de acordo com o pH, secreções, atividade enzimática e microbiota. Os excipientes devem ser escolhidos para que não haja alterações tóxicas, como danos à estrutura ou diminuição da imunidade local, causando reações alérgicas (Viljoen et al., 2018).

1.2.2 Pomadas

Pomadas são formas geralmente lipossolúveis, possuem fácil espalhabilidade e são utilizadas como emolientes e hidratantes por conta do seu poder oclusivo. Os veículos empregados consistem de hidrocarbonetos, como parafina, óleos e ceras. Algumas pomadas utilizam agentes emulsionantes, permitindo a incorporação de pequenas quantidades de água, além de haverem pomadas de base aquosa, com o emprego de polietilenoglicol como veículo principal. Pastas são formulações nas quais há sólidos finamente dispersos em base lipofílica e que, por esta razão, se caracterizam por consistência mais firme que as pomadas (Ueda et al., 2009; Who, 2015).

1.2.3 Géis

Géis são formulações de aspecto transparente, caracterizando-se por uma rede tridimensional contendo uma fase líquida no interior dos seus interstícios, sendo estabilizada por agentes gelificantes. Existem géis de base lipofílica, aplicando-se combinações de parafina e polietileno ou óleos gelificados com sílica coloidal na formação das estruturas tridimensionais. Porém, o mais comum são géis hidrofílicos, possuindo derivados de celulose, amido e polímeros carboxivinílicos como base incorporados com formulações contendo água, glicerol ou propilenoglicol (Otto et al., 2018; Who, 2015).

1.3 Testes in vitro de medicamentos semissólidos

O emprego de testes in vitro para avaliação de medicamentos semissólidos possui como finalidade determinar o perfil do produto durante o seu desenvolvimento, comparar a velocidade de liberação ou permeação em análises biofarmacêuticas e aplicar ao controle de qualidade dos medicamentos semissólidos, avaliando-se a reprodutibilidade lote a lote do produto acabado, uma vez que estes métodos são capazes de detectar diferenças nas

respectivas velocidades devido a alterações na formulação e nas propriedades físico-químicas (Tiffner et al., 2018).

Contudo, não existe método oficial para avaliação destes produtos. Assim, aplicam-se dois testes para monitoramento de desempenho, sendo realizados estudos de liberação ou de permeação do fármaco, conforme o tipo de produto, via de administração e local de ação do fármaco (Brasil, 2019). Ensaio *in vitro* exibem controle preciso de variáveis experimentais utilizando protocolos simples, contudo não reproduzem completamente a complexidade biológica existente (Yang et al., 2015).

Em ambos os estudos de liberação e permeação, são utilizadas câmaras de difusão, também conhecidas como células de Franz. Como pode ser visto na Figura 3, consistem em um aparato vertical de acordo com o modelo bicompartimental composto por duas partes. O segmento superior é o compartimento doador, no qual a formulação é aplicada em uma membrana semipermeável por onde o fármaco deve ser liberado ou permeado, de acordo com o teste preconizado. O segmento inferior é o compartimento receptor, onde há um meio em que o fármaco é coletado para análise, sendo recomendada a utilização de soluções tampão compatíveis com o pH fisiológico (7,4). Eventualmente pode-se fazer uso de outras substâncias para aumentar a solubilidade do fármaco, como tensoativos e etanol (Bemvindo, 2006; Ruela et al., 2016).

Figura 3. Desenho esquemático da célula de Franz.



Fonte: Bemvindo, (2006).

É necessário manter a condição *sink* durante o estudo, tendo em vista que o meio receptor não deve limitar a velocidade de permeação. A técnica visa identificar as variáveis durante o delineamento da formulação e que podem alterar a biodisponibilidade in vivo do fármaco durante o período de desenvolvimento do produto (Ruela et al., 2016; Tiffner et al., 2018).

1.3.1 Teste de liberação

Os estudos de liberação objetivam analisar a quantidade de fármaco a ser liberada a partir da formulação sobre a pele. Tal velocidade é determinada diretamente pelas características físico-químicas do veículo e do fármaco, sendo a solubilidade o principal fator considerado, de modo a se obter a velocidade de liberação máxima (Bemvindo, 2006).

Eles se caracterizam pelo emprego de uma membrana inerte e sintética, composta à base de silicone, policarbonato ou celulose, cujos materiais não interferem sobre a cinética de liberação do fármaco. Para a análise de liberação, além das câmaras de difusão, são aplicados também aparatos semelhantes aos utilizados na análise de dissolução de medicamentos sólidos (Brasil, 2019; Tiffner et al., 2018).

1.3.2 Testes de permeação

O ensaio de permeação, por sua vez, avalia a capacidade de penetração do fármaco na pele após a respectiva liberação da formulação. Para a realização deste estudo, a principal proposição é de que o estrato córneo é o fator limitante à velocidade de permeação, sendo este um processo passivo, tendo em vista a ausência de vascularização (Bemvindo, 2006).

Neste estudo, é utilizada uma membrana proveniente da estrutura dérmica de mamíferos, de modo a mimetizar a função de barreira do estrato córneo. Assim, a pele de orelha suína emerge como a mais adequada para substituir a pele humana (Schmook, 2001). O corte da pele não altera sua permeabilidade, desde que o estrato córneo permaneça intacto, apresentando resultados semelhantes à performance in vivo (Bemvindo, 2006).

Contudo, tecidos animais apresentam variabilidade nos resultados devido à sua composição heterogênea em relação aos sintéticos. Desta maneira, o método deve ser robusto o suficiente para que haja baixa variabilidade a fim de não ocorrer erros de interpretação e confiabilidade nos resultados (Brasil, 2019; Ruela et al., 2016).

1.4 Guia nº 20/2019 sobre requisitos de qualidade para o registro de produtos tópicos e transdérmicos

Em 29 de maio de 2019, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou o Guia nº 20/2019, que dispõe sobre os requisitos necessários para avaliação de qualidade ao se encaminhar o registro de medicamentos tópicos e transdérmicos junto ao órgão. Este compêndio surge para determinar as exigências mínimas de Tecnologia Farmacêutica, bem como informar os documentos solicitados para promover o registro e que comprovem o desenvolvimento da metodologia por parte da empresa fabricante do medicamento (Brasil, 2019).

O Guia possui duas partes: a primeira é mencionada como “Ensaio para análise da qualidade”, na qual são propostos testes físico-químicos dos produtos; e a segunda, conhecida como “Análise de desempenho in vitro”, informando os ensaios aceitos para promoção do registro, já mencionados neste trabalho. Nesta seção, são apresentadas justificativas quanto a parâmetros utilizados nos testes, tais como a membrana selecionada, meio receptor, quantidade de amostras, número de réplicas e tempo de coleta, entre outros (Brasil, 2019). Contudo, não há a preconização de testes a serem realizados para cada tipo de forma farmacêutica, nem mesmo descrita em Farmacopeias (Tiffner et al., 2018), ficando a cargo de cada empresa o respectivo desenvolvimento metodológico e justificativa.

Conforme o exposto, este trabalho propõe a avaliação dos respectivos ensaios de liberação e permeação para as formas farmacêuticas creme dermatológico, pomada e gel. Os resultados determinam qual teste se representa como o mais específico para o estudo de cada forma semissólida, além de analisar a possível intercambialidade entre os aparatos, em situações nas quais ambos os ensaios possuem resultados semelhantes

2. Metodologia

Este estudo é uma revisão bibliográfica integrativa sem metanálise baseada na literatura especializada, realizada por meio de consulta a artigos científicos nas bases de dados Periódicos CAPES, SciElo (Scientific Electronic Library Online), PubMed e Science Direct (Sampaio & Mancini, 2007). Foram utilizados para busca bibliográfica os termos “release” e “permeation” combinado com as nomenclaturas das formas farmacêuticas “semisolid”, “cream”, “ointment” e “gel”. Os critérios de inclusão foram estudos experimentais in vitro no formato de artigos científicos ou revisão, publicados entre 2006 e 2020 em línguas portuguesa

e inglesa, utilizando somente trabalhos nos quais foram aplicados ambos testes.

3. Resultados e Discussão

Há alguns trabalhos realizando a comparação de ensaios de liberação e permeação *in vitro* dos medicamentos semissólidos. O trabalho de Bemvindo (2006) utilizou creme dermatológico contendo nitrato de miconazol, realizando ambos os estudos. Para o teste de liberação, foram utilizadas membranas de acetato de celulose e polissulfona e solução de etanol 10% como solução receptora, tendo solubilidade determinada em 327 µg/mL após três horas de agitação. Com a membrana de acetato de celulose, houve liberação de 80,04 µg/mL e, com polissulfona, chegou-se a 77,44 µg/mL, ambos com duração no mesmo tempo determinado, não havendo diferença estatística quanto ao uso destas membranas (Bemvindo, 2006).

Quanto ao teste de permeação, foram utilizadas peles suínas e coletadas amostras em duas e quatro horas, sendo permeada uma quantidade média de 4,5 µg/mL. A baixa permeação se deve ao fato do fármaco ser altamente lipofílico, possuindo baixo coeficiente de partição, gerando dificuldades de ultrapassar a derme, cuja estrutura é hidrofílica. Contudo, esse efeito é desejado, uma vez que o fármaco possui ação antifúngica, sendo especialmente necessário um tempo de residência maior na epiderme, onde está a área preferencial para o desenvolvimento de micoses. Assim, tanto o teste de liberação quanto o de permeação são válidos para esta análise (Bemvindo, 2006).

Zillich e colaboradores (2013) relataram a comparação de testes envolvendo polifenóis de emulsões cosméticas espessadas com goma xantana, desta forma adquirindo consistência semissólida. Foram analisados catequina, epigallocatequina-3-galato (EGCG), quercetina, rutina, trans-resveratol e ácido protocatecuico (PCA). A respeito da permeação, utilizando-se pele suína, as maiores quantidades encontradas no teste foram de PCA e, as menores, de EGCG e quercetina. Isso é explicado pelo grau de interação destas moléculas com as proteínas da pele, especificamente com colágeno. O mesmo foi encontrado para o teste de liberação, porém, desta vez o fator limitante foi a membrana de celulose aplicada. Por conta disso, houve correlação nos estudos, não permitindo somente a intercambialidade como também o uso de membranas sintéticas para triagem, de modo a considerar aspectos éticos no uso de tecidos animais (Zillich et al., 2013).

Rotke e colaboradores (2014) realizaram estudos envolvendo nonivamida incorporados em emulsões de alta substantividade, sendo comparados a produtos

semissólidos. A liberação do fármaco, realizada em membrana de politetrafluoretileno (PTFE), ocorre linearmente em relação ao tempo e em medicamentos com menor viscosidade, obtendo-se velocidades de liberação entre 0,37, 1,79 e 3,49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ para concentrações de 0,1; 0,5; e 1,0% de substância ativa. Quanto à permeação, aplicada em pele suína, foram encontrados valores de 0,58; 1,16; e 2,02% para concentrações de 1, 2 e 3%, respectivamente. Tais valores demonstram que os testes são equivalentes e tal formulação permite a liberação controlada do fármaco (Rottke et al., 2014).

Beber e colaboradores (2014) utilizaram cremes contendo dexametasona incorporada em partículas poliméricas submicrométricas. A liberação ocorrida encontrou velocidades entre 39 e 59 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ de substância ativa após 16 horas de teste, utilizando-se membrana de diálise. Quanto à permeação, foram encontradas velocidades entre 0,4 e 0,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ aplicando pele suína. Uma vez que o sistema é próprio ao controle da liberação de fármaco, grande parte de dexametasona se situou entre as camadas da pele, demonstrando a validade de ambos os testes (Beber et al., 2014).

Reichling e colaboradores (2006) realizaram estudos de liberação e permeação de terpinen-4-ol incorporado em creme, pomada e gel em concentrações de 3, 5 e 10% (esta, não aplicada para gel). Utilizou-se etanol:água na proporção 50:50 como meio acceptor. Realizando-se teste de liberação com membranas Isopore, foram encontradas velocidades de liberação entre 0,18-0,66 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ ao creme; para a pomada, 0,416-1,58 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$; e, para gel, 0,57-0,659 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$, nas respectivas concentrações. Quanto à permeação, aplicada em pele humana provinda de cirurgias plásticas abdominais, encontrou-se valores entre 0,067-0,26 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$, demonstrando que grande parte da substância ativa fica retida na pele. Assim, ambos os testes são equivalentes para todas as formas farmacêuticas aplicadas (Reichling et al., 2006).

Al-Ghabeish e colaboradores (2015) realizaram comparativos entre permeação e liberação *in vitro* de pomadas oftálmicas contendo aciclovir. Neste estudo, há a diferenciação da permeação não ser através da pele, mas pela córnea e, para tanto, foram utilizadas córneas de coelhos, por possuírem maior semelhança morfológica com a córnea humana. Três concentrações foram utilizadas (2, 4 e 6%), e em todas o fármaco permeou o tecido, atingindo concentrações de 25, 50 e 90 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$, respectivamente, no compartimento receptor da célula de Franz após 4 horas em comparação a soluções padrão. Tais soluções demonstraram uma taxa proporcional ao tempo, enquanto as pomadas exibiram um comportamento mais constante até atingir um platô, configurando em uma liberação mais controlada do medicamento. Quanto à liberação, foram utilizadas membranas de nylon e apresentaram

quantidades de 10, 15 e 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$ após a mesma duração de tempo, confirmando a liberação controlada de fármaco encontrada no teste de permeação e indicando a intercambialidade dos testes (Al-Ghabeish et al., 2015).

Ciurlizza e colaboradores (2014) relataram o estudo sobre hidrogéis contendo cetirizina. A liberação envolveu o uso de solução tampão fosfato pH 7,4 como meio receptor e membrana de celulose, sendo mais de 60% do fármaco liberado em 60 minutos de execução do teste, sendo completo em 120 minutos, demonstrando uma dependência exponencial da quantidade de fármaco liberada proporcional ao tempo. Quanto à permeação, foi utilizado como membrana modelo pele de orelha de coelho, não sendo encontrado cetirizina no compartimento receptor, demonstrando que todo o fármaco ficou retido na pele, cumprindo com o objetivo do teste, sendo ambos os testes válidos para tal análise (Ciurlizza et al., 2014).

4. Considerações Finais

Um total de sete trabalhos realizando estudos comparativos entre testes *in vitro* para medicamentos semissólidos foram encontrados com publicação entre 2006 e 2015. Destes, quatro tratam especificamente sobre cremes; um, sobre pomadas; um, sobre géis; e um abordando todas estas formas farmacêuticas.

Por meio dos trabalhos averiguados, foi possível perceber que tanto os testes de liberação quanto o de permeação demonstraram valores esperados para avaliação dos produtos semissólidos. Assim, é possível afirmar que ambos os testes são intercambiáveis, cabendo às próprias empresas a definirem qual o método mais adequado aos seus processos. É importante ressaltar que tais testes não são concorrentes, mas complementares, de modo que ambos também podem ser aplicados concomitantes para diferentes objetivos, tal como avaliação da liberação do fármaco de uma matriz semissólida e capacidade da mesma permear as camadas cutâneas.

Esta revisão da literatura corrobora com o trabalho realizado por Olejnik e colaboradores (2012), no qual avaliaram os métodos para o estudo de produtos semissólidos em relação às propriedades físico-químicas dos insumos farmacêuticos ativos. Assim, ambos os testes considerados são satisfatórios para os respectivos estudos, desde que preconizados os reagentes compatíveis com as características de substâncias ativas e excipientes, bem como tamanho de partícula, hábitos cristalinos, temperaturas, tamanho da amostra, tempos de coleta, meios receptores e membranas (Olejnik et al., 2012).

Desta forma, confirma-se o posicionamento da Anvisa preconizado no Guia nº

20/2019, no qual incumbe às empresas de desenvolverem o método de avaliação *in vitro* de medicamentos semissólidos mais adequado a cada forma farmacêutica ou produto. Como perspectivas futuras para o trabalho, serão conduzidos os respectivos testes por parte da empresa para definir qual o estudo mais adequado para cada tipo de medicamento semissólido produzido, bem como o desenvolvimento e as justificativas para o emprego do método e dos parâmetros. Desta forma, será possível realizar os registros dos medicamentos tópicos junto ao órgão regulador.

Referências

- Addor, F. A. S. A., & Aoki, V. (2009). Barreira cutânea na dermatite atópica. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(2), 184-194.
- Al-Ghabeish, M., Xu, X., Krishnaiah, Y. S. R., Rahman, Z., Yang, Y., & Khan, M. A. (2015). Influence of drug loading and type of ointment base on the *in vitro* performance of acyclovir ophthalmic ointment. *International Journal of Pharmaceutics*, 495(2), 783-791.
- Beber, T. C., Andrade, D. F., Kann, B., Fontana, M. C., Coradini, K., Windbergs, M., & Beck, R. C. R. (2014). Submicron polymeric particles prepared by vibrational spray-drying: semisolid formulation and skin penetration/permeation studies. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88(3), 602-613.
- Bemvindo, C. S. (2006). *Estudo comparativo da liberação e penetração cutânea de nitrato de miconazol de emulsões tópicas comerciais*. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- Bolla, P. K., Clark, B. A., Cheruvu, H. S., & Renukuntla, K. (2020). Evaluation of formulation parameters on permeation of ibuprofen from topical formulations using Strat-m® membrane. *Pharmaceutics*, 12(2), 151.
- Brasil. (2019). *Guia nº20, de 13 de dezembro de 2018*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 1, 1-22.

Ciurlizza, C., Fernández, F., Calpena, A. C., Lázaro, R., Parra, A., & Clares, B. (2014). Semisolid formulations containing cetirizine: human skin permeation and topical antihistaminic evaluation in a rabbit model. *Archives for Dermatological Research*, 306(8), 711-717.

Lourenço, A. R. (2013). *Administração tópica de fármacos – Das restrições aos desafios*. Dissertação de Mestrado - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Olejnik, A., Goscianska, J., & Nowak, I. (2012). Active compounds release from semisolid dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(11), 4032-4045.

Otto, V., França, F., & Hoefler, R. (2018). Formas farmacêuticas semissólidas para tratamento tópico. *Revista CFF*, 22(1), 3-9.

Pham, J., Nayel, A., Hoang, C., & Elbayoumi, T. (2014). Enhanced effectiveness of tocotrienol-based nano-emulsified system for topical delivery against skin carcinomas. *Drug Delivery*, 23(5), 1514-1524.

Reichling, J., Landvatter, U., Wagner, H., Kotstka, K. H., & Schaefer, U. F. (2006). In vitro studies on release and human skin permeation of Australian tea tree oil (TTO) from topical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64(2), 222-228.

Rottke, M., Lunter, D. J., & Daniels, R. (2014). In vitro studies on release and skin permeation of nonivamide from novel oil-in-oil emulsions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 86(2), 260-266.

Ruela, A. L. M., Perissinato, A. G., Lino, M. E. S., Mudrik, P. S., & Pereira, G. R. (2016). Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(3), 527-544.

Sampaio, R. F., & Mancini, M. C. (2007). Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 11(1), 83-89.

Schmook, F. P., Meingassner, J. G., & Billich, A. (2001). Comparison of human skin or epidermis models with human and animal skin in in-vitro percutaneous absorption. *International Journal of Pharmaceutics*, 215(1-2), 51-56.

Silva, J. A., Apolinário, A. C, Souza, M. S. R., Damasceno, B. P. G. L., & Medeiros, A. C. D. (2010). Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 31(3), 125-131.

Tiffner, K. I., Kanfer, I., Augustin, T., Raml, R., Raney, S. G., & Sinner, F. (2018). A comprehensive approach to qualify and validate the essential parameters of an in vitro release test (IVRT) method for acyclovir cream, 5%. *International Journal of Pharmaceutics*, 535(1-2), 217-227.

Ueda, C. T., Shah, V. P., Derdzinski, K., Ewing, G., Flynn, G., & Maibach, H. (2009). Topical and transdermal drug products. *Pharmaceutics Forum*, 35(3), 750-64.

Viljoen, J. M., Botes, D., & Steenekamp, J. H. (2018). Formulation and evaluation of selected transmucosal dosage forms containing a double fixed-dose of acyclovir and ketoconazole. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111, 509-519.

WHO. (2015). *The International Pharmacopoeia*. Geneva: World Health Organization, Dept. of Essential Medicines and Pharmaceutical Policies.

Yang, Y., Manda, P., Pavurala, N., Khan, M. A., & Krishnaiah, Y. S. R. (2015). Development and validation of in vitro-in vivo correlation (IVIVC) for estradiol transdermal drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 210, 58-66.

Zillich, O. V., Schweiggert-Weisz, U., Hasenkopf, K., Elsner, P., & Kerscher, M. (2013). Release and *in vitro* skin permeation of polyphenols from cosmetic emulsions. *International Journal of Cosmetic Science*, 35(3), 491-501.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Felipe Pereira Gomes – 70%

Emerson Mario Boldo – 30%