



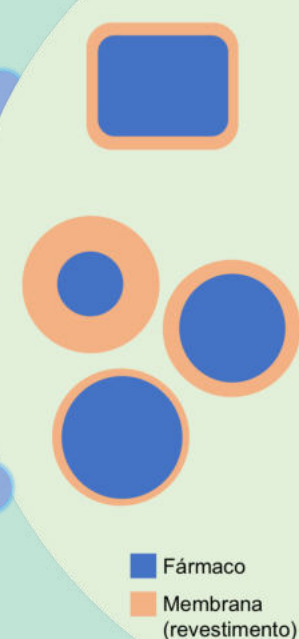
Tecnologias de libertação pulsátil de fármacos em cronoterapia

Leonor Gouveia, Catarina Moraes, Maria Santos, Rui Grosso, Ana I Fernandes
 Instituto Universitário Egas Moniz, Caparica, Portugal

As funções biológicas dos seres vivos estão organizadas em **ritmos biológicos** diários, semanais, mensais ou anuais, cuja desregulação pode precipitar doenças graves (ex. enfarte do miocárdio, AVC) ou agravar sintomas de doenças crónicas (ex. asma, artrite reumatóide).
 Os ritmos circadianos (24h) têm também grande **importância na farmacoterapia**, uma vez que a farmacocinética e farmacodinâmica são afetadas por eles.

A **cronoterapia** permite prevenir ou tratar doenças considerando estes ritmos, os mecanismos da doença e desenvolvendo **formas farmacêuticas** concebidas para **libertar o fármaco de modo diferido e pré-programado, no tempo desejado** (libertação pulsátil ou dependente do tempo).
 Destacam-se os sistemas em que a libertação é: **(A) controlada pelo tempo**, usando revestimentos poliméricos de barreira de difusão, erodível ou por osmose; **(B) regulada externamente** (ex. iontoforese em dispositivos transdérmicos); ou **(C) induzida por estímulos**, utilizando hidrogéis [1,2].

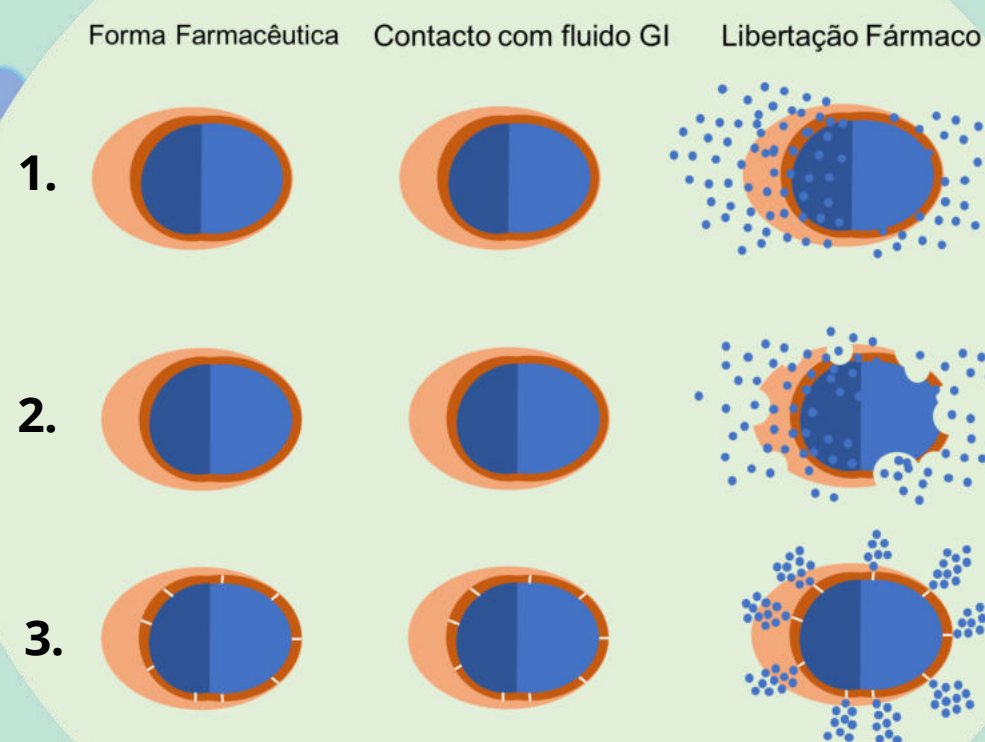
A Sistemas de libertação controlados pelo tempo



Em cronoterapia usam-se sistemas uniparticulares (comprimidos, cápsulas) ou multiparticulares (grânulos ou esferóides) em que a libertação do fármaco é controlado pela utilização de polímeros

Os polímeros permitem controlar: (dependendo do tipo de polímero e local de ação do fármaco)
 - a velocidade,
 - a extensão,
 - a duração
 - o local de libertação da substância ativa

A espessura da membrana de revestimento, associada à escolha do polímero, originará a libertação com a cinética ótima e no tempo desejado.



Controlo temporal com revestimentos poliméricos de barreira de difusão, erodível ou por osmose

1. Controlado por difusão

- Revestimentos poliméricos, impermeáveis ou semipermeáveis,
- Reduz a interação núcleo-líquido de dissolução,
- Controla a velocidade de hidratação do núcleo e conseqüente libertação do fármaco.

2. Controlado por erosão

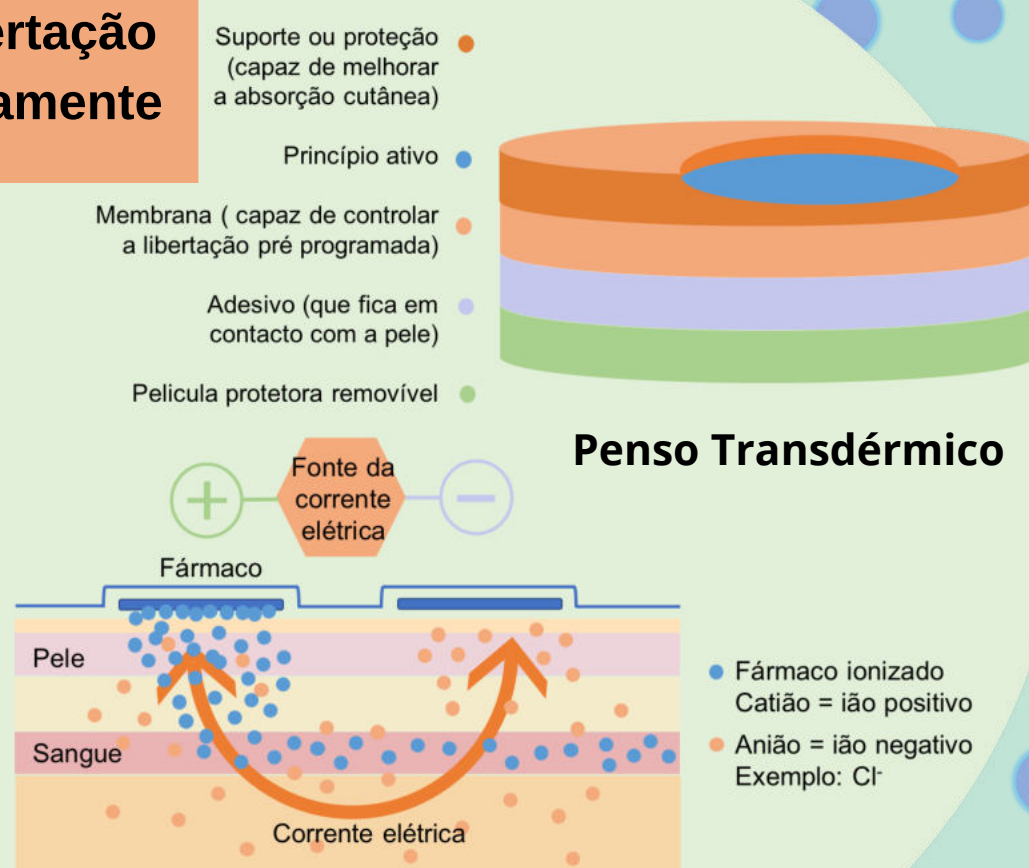
- Permite a criação de diversos perfis de libertação controlada (através das diferentes espessuras das camadas de revestimento),
- A velocidade de erosão determina a superfície sólida disponível para a libertação de fármaco.

3. Controlado por osmose

- Revestimento externo permeável e solúvel em água + revestimento mecânico que promove rutura por diferença de pressão osmótica;
- Rutura parcial ou completa da membrana num período de tempo programável
- Expansão do núcleo por inclusão de aditivos osmóticos, efervescente ou superdisintegrantes como revestimento de barreira

B Sistemas de libertação regulada externamente

Estimulados por tecnologias de libertação pulsátil de fármaco através de meios físicos e/ou químicos, permitindo também a regulação da taxa de libertação do fármaco para se obter uma libertação periódica e controlada do mesmo.



Iontoforese

- Realizada através de uma corrente elétrica baixa (0,5 mA/cm²)
 - Fármaco em forma líquida + íões medicamentosos
 - Fármaco com polaridade
- (Para fármacos de elevada massa molecular, como proteínas)

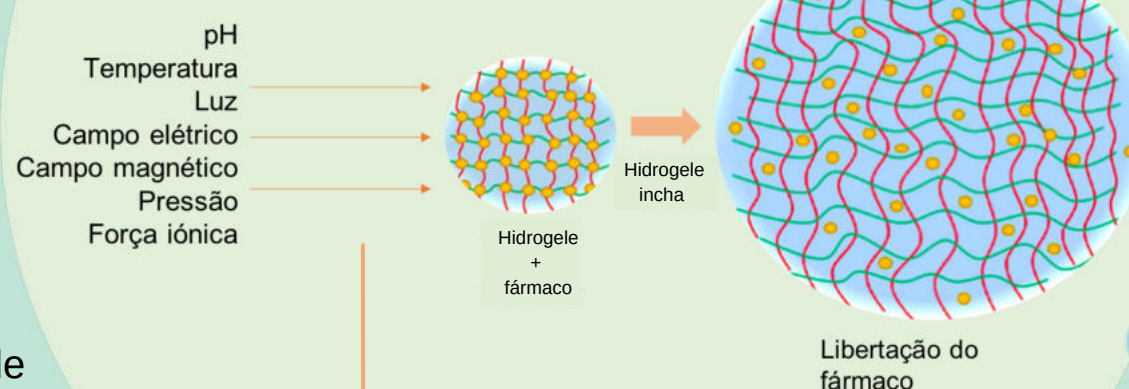
Os **sistemas cronotrópicos** descritos, que libertam o fármaco após uma fase de latência bem definida (automaticamente ou em função da alteração de condições fisiológicas), são **fundamentais para o tratamento de doenças respeitando os ritmos circadianos**.

Da sua utilização resulta a **melhoria dos resultados clínicos**, a **minimização dos efeitos adversos** e o **aumento da adesão à terapêutica**.

C Sistemas de libertação induzida por estímulos externos

Dispositivos de veiculação com hidrogéis - contraem e libertam o fármaco do dispositivo - aperto mecânico

Em resposta a estímulos externos ou internos, como mudanças de temperatura, pH ou reações químicas.



Efeitos de fármacos hidrofílicos/hidrofóbicos e as suas propriedades físico-químicas na cinética de contração/dilatação e libertação pulsátil do fármaco a partir de hidrogéis termoresponsivos.

- Fármacos hidrofóbicos retardam a taxa de dilatação do hidrogel.
- As propriedades hidrofílicas aumentam as taxas de dilatação.
- A magnitude e a taxa de contração do hidrogel é proporcional à extensão da dilatação antes da mudança de temperatura.

[1] Patil, S. and Shahiwala, A., 2014. Patented pulsatile drug delivery technologies for chronotherapy. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 24(8), pp.845-856.

[2] Pandit V, Kumar A, Ashawat MS, Verma CP, Kumar P. Recent Advancement and Technological Aspects of Pulsatile Drug Delivery System - A Laconic Review. Curr Drug Targets. 2017;18(10):1191-1203.