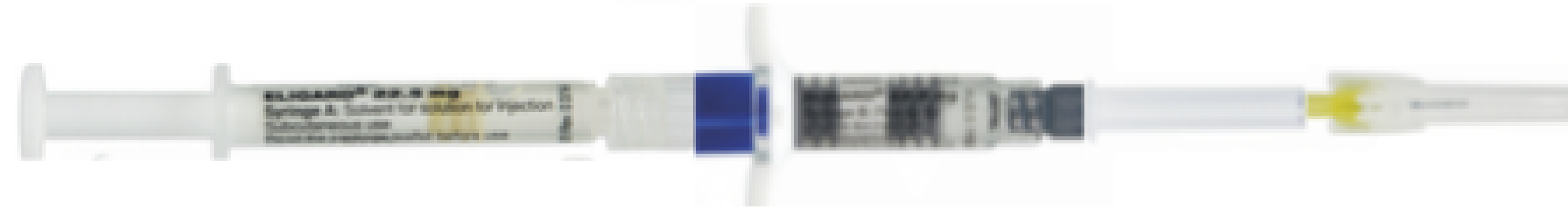


Formulação e libertação de fármacos a partir de implantes *in situ*

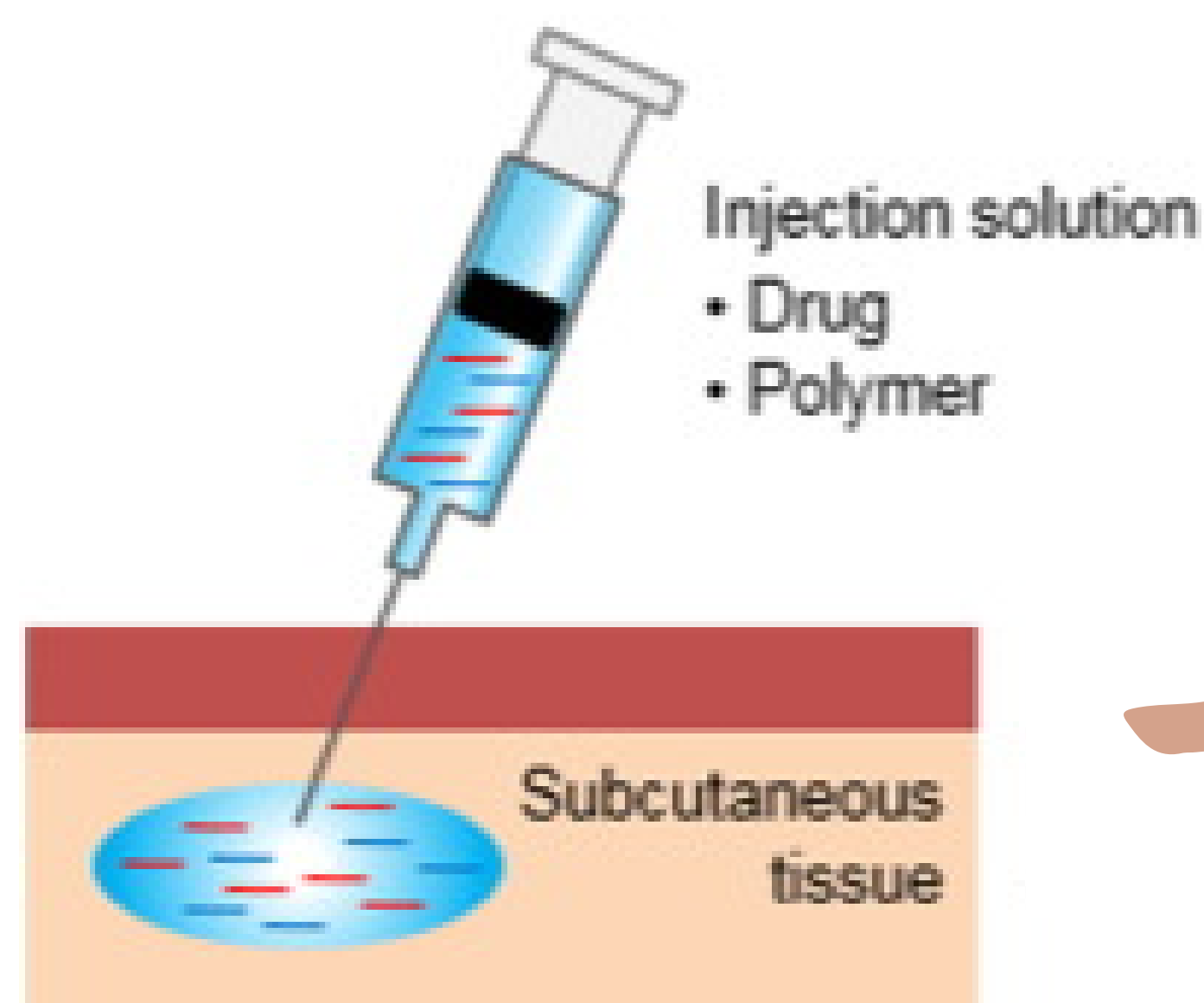


Sara Domingos, Afonso Oliveira, Margarida Fernandes, Matilde Conceição e Ana I Fernandes
Egas Moniz School of Health and Science - Instituto Universitário Egas Moniz, Caparica, Almada, Portugal

Implantes *in situ*



- Sistema de injeção e implante
- **Constituição:** Fármaco, polímero biodegradável insolúvel em água (PLGA) para controlar a libertação do fármaco e solvente orgânico para dissolver o polímero e veicular o fármaco, na forma de solução ou suspensão
- Após injeção, o polímero solidifica por contacto com os fluidos corporais, formando um sistema *depot*

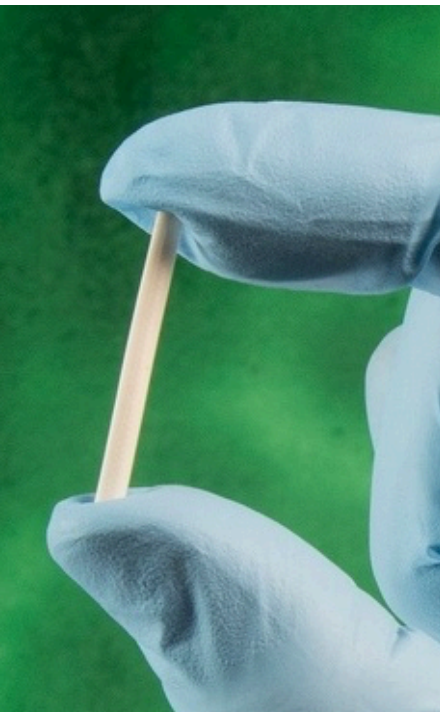


Promotores da solidificação do implante

Fatores que influenciam a lenta libertação do fármaco

Implantes convencionais

- Implantes sólidos pré-formados
- Implantação cirúrgica ou de agulhas de grande diâmetro



- Massa molecular do polímero
- Local de injeção e o ambiente circundante
- Presença de proteínas, sais e ácido
- Difusão do solvente
- Troca solvente/não solvente

Fatores fisiológicos

- Teor de água
- Pressão mecânica
- Iões
- pH
- Temperatura e Enzimas

Parâmetros de formulação

- Tipo e concentração do polímero
- Solvente
- Efeitos do fármaco no implante
- Aditivo
- Esterilização

Implantes *in situ* comerciais

Atridox, Eligard, Sublocade e Perseris

Vantagens

- **Administração sistémica** do fármaco ou no local afetado
- Uso de doses menores e menos efeitos adversos
- Libertação sustentada ou controlada do fármaco
- Evitar injeções repetidas, de forma a aumentar a adesão à terapêutica
- Libertação intermitente possível
- Menos invasivo, comparando com os implantes clássicos

Desvantagens

- Possibilidade de falha do sistema
- Limitado a fármacos potentes
- Questões relativas a não biocompatibilidade e possibilidade de reações adversas no local de implante

Elevada libertação inicial de fármaco pode resultar numa quantidade de fármaco superior à margem de segurança recomendada e consequentemente, pode causar irritação dos tecidos, dor e toxicidade

Estratégias para contornar a limitação

- Aumentar a densidade do polímero
- Polimerização da molécula do fármaco
- Modificação da hidrofobia do injetável
- Melhoria da resposta a estímulos

Referências

- Wang X, Burgess DJ. Drug release from in situ forming implants and advances in release testing. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Nov;178:113912. doi: 10.1016/j.addr.2021.113912. Epub 2021 Aug 5. PMID: 34363860.
- Suh MS, Kastellorizios M, Tipnis N, Zou Y, Wang Y, Choi S, Burgess DJ. Effect of implant formation on drug release kinetics of in situ forming implants. *Int J Pharm.* 2021 Jan 5;592:120105. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.120105. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33232755.

Conclusão

Os implantes formados *in situ* permitem a administração minimamente invasiva, a veiculação localizada, adaptação perfeita ao local de aplicação e a libertação prolongada de fármacos, que varia de dias a meses