

Adesivos transdérmicos fotorreativos à base de acrílico contendo metacrilato de isobornila: uma alternativa sustentável

DOI: 10.5281/zenodo.13050356

Victoria Pires da Silva^{a*}

Transdermal Drug delivery (TDDS) is an alternative to oral and injectable administration of less invasive drugs, more efficient and with fewer side effects. However, transdermal adhesives are produced by polymerization of copolymers with organic solvents and from fossil resources, such as petroleum, both characteristics that cause a great environmental impact. Contemplating this, Ossowicz-Rupniewska, *et al.* investigates the feasibility of producing pressure-sensitive adhesives based on photoreactive polyacrylate with the addition of the biocomponent isobornyl methacrylate, in order to bring greater sustainability to the manufacture of these adhesives and compare their properties with those of commercial adhesives.

A liberação transdérmica de fármacos (TDDS) é uma alternativa a administração oral e injetável de fármacos menos invasiva, mais eficiente e com menos efeitos colaterais. Contudo, os adesivos transdérmicos são produzidos por meio da polimerização de copolímeros com solventes orgânicos e advindos de recursos fósseis, tais como o petróleo, ambas características que acarretam um grande impacto ambiental. Contemplando isso, Ossowicz-Rupniewska *et al.* investiga a viabilidade da produção de adesivos sensíveis à pressão à base de poliacrilato fotorreativo com a adição do biocomponente metacrilato de isobornila, com o intuito de trazer uma maior sustentabilidade para a fabricação desses adesivos e comparar suas propriedades com as dos adesivos comerciais.

^aUniversidade de Brasília (UnB). Campus Darcy Ribeiro. Instituto de Química (IQ/UnB).

*E-mail: vickiprs@gmail.com

Palavras-chave: Adesivo; transdérmico; metacrilato de isobornila; matriz; biocomponente.

Aceito em 27 de maio de 2024,

Aprovado em 16 de julho de 2024,

Publicado em 31 de julho de 2024.

Introdução

O uso de fármacos é uma prática recorrente na história da humanidade, que sempre esteve suscetível a diversas enfermidades. A evolução nas formas de administração desses medicamentos possibilitou a redução dos efeitos colaterais e maior eficiência e controle da ação medicamentosa. O sistema de administração transdérmica de fármacos, ou *transdermal drug delivery systems* (TDDS), é uma alternativa à administração oral, com alta abrangência de efeitos colaterais, e à injetável, caracterizada por ser dolorosa e invasiva.² Contudo, a indústria responsável pela fabricação desses adesivos utiliza ainda matéria-prima advinda de depósitos fósseis e solventes orgânicos voláteis no processo de polimerização, ambos são produtos que contribuem com o aumento da poluição.³

A administração de fármacos por meio de adesivos transdérmicos possui diversas vantagens em relação à aplicação oral, tais como o desvio da pré-eliminação sistêmica, também conhecido como metabolismo de primeira passagem. Esse é responsável pela diminuição da biodisponibilidade sistêmica ou eficácia do medicamento, a redução da concentração da substância no plasma sanguíneo, o que diminui os efeitos secundários, a diminuição da dose

diária, obtendo-se o mesmo resultado esperado, além de evitar consequências como a irritação gastrointestinal causada pela absorção oral de determinados fármacos. Já em relação a administração por injeção, a maior vantagem é o procedimento não invasivo e não doloroso.^{4,5,1}

Os adesivos transdermais possuem diversas vantagens que os tornam excelentes substitutos às injeções e comprimidos, porém sua fabricação e uso é alvo de preocupação devido aos impactos ambientais decorrentes. Contemplando essa realidade, Ossowicz-Rupniewska *et al.*¹ investigam sobre a viabilidade da produção de adesivos transdérmicos TDDS fotorreativos à base de acrilato que contenham biocomponentes e sejam sensíveis à pressão, com o intuito de buscar alternativas sustentáveis aos adesivos comerciais à base de recursos fósseis.¹

Metodologia

Ossowicz-Rupniewska *et al.*¹ produziu os adesivos transdérmicos em acetato de etila com 50% de polímeros, utilizando quatro copolímeros de acrilato, sendo eles: acrilato de 2-etilhexila, acrilato de etila, metacrilato de isobornila, ácido acrílico e 2-hidroxietil acrilato. Foi utilizado 80% de 2-acrilato de etilhexila como monômero adesivo, foram utilizados 15% de acrilato de etila e do biocomponente

metacrilato de isobornila, visando o aumento da temperatura de transição vítrea do copolímero, também foram utilizados 5% dos monômeros ácido acrílico e 2-hidroxietil, pois ambos possuem grupos funcionais. Além desses componentes, foi adicionado 0,5% do fotoiniciador 4-acriloiloxibenzofenona. Durante o processo de polimerização, o processo de adição e mistura dos monômeros durou 2 horas e após a reação adicionou-se 0,1% de azobisisobutironitrila a 78° C por 5 horas. O copolímero sintetizado foi submetido a testes para caracterizá-lo e avaliá-lo em relação ao copolímero comercial. Foi obtida sua viscosidade e seu teor de peso sólido.¹

Figura 1. Fórmula estrutural do acrilato de 2-etilhexila.

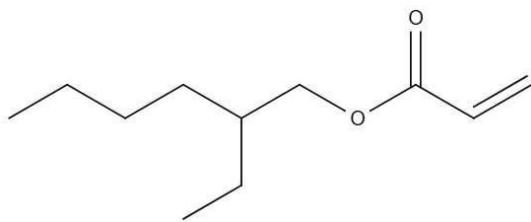


Figura 2. Fórmula estrutural do acrilato de etila.

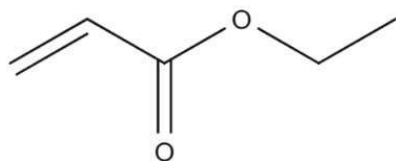


Figura 3. Fórmula estrutural do metacrilato de isobornila.

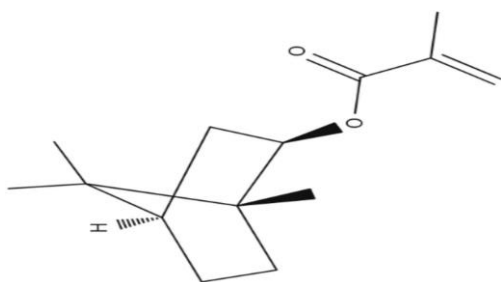


Figura 4. Fórmula estrutural do ácido acrílico.

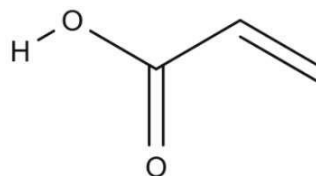


Figura 5. Fórmula estrutural do 2-hidroxietil acrilato.

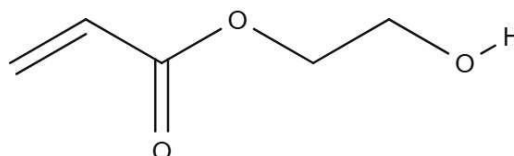
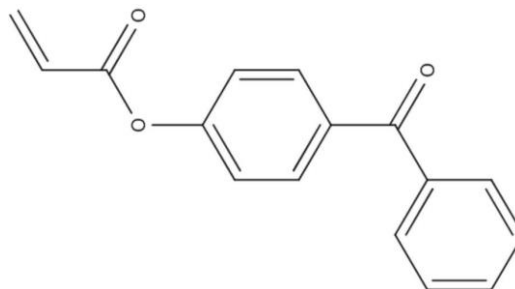


Figura 6. Fórmula estrutural do 4-acriloiloxibenzofenona.



Após a polimerização, os filmes adesivos foram preparados com o copolímero obtido e o copolímero comercial, foram reticulados sob radiação UV e, por fim, cobertos com papel de liberação siliconizado. Posteriormente, esses foram submetidos a testes e seu peso de revestimento foi obtido, sua temperatura de transição vítrea, sua estabilidade térmica e suas propriedades adesivas em diversas temperaturas, tais como a resistência ao cisalhamento, a facilidade de remoção e a aderência.¹

Para avaliar o contato do adesivo com a pele, foram feitos testes em uma pele de porco. Por meio desses testes, foi possível obter a permeação e o fluxo de entrada do medicamento na pele, assim como o acúmulo do fármaco na mesma. Por último, uma análise estatística dos dados obtidos nos experimentos foi feita.¹

Resultados e discussão

Atualmente, os adesivos transdérmicos são conhecidos por sua alta eficiência e facilidade de uso, alguns exemplos de uso são o Duragesic, para o tratamento de dores crônicas com fentanil, o Ortho Evra, método contraceptivo medicamentoso com Norelgestromin, e o Nicoderm, para a interrupção do fumo com doses de nicotina.⁶

Os componentes básicos de um TDDS são uma matriz polimérica ou reservatório de fármacos, o próprio fármaco que será administrado, potenciadores de permeação, adesivo sensível à pressão (PSA), laminados de apoio e outros materiais aditivos como papel de liberação, solventes, excipientes e plastificantes.⁷ A matriz polimérica, no caso de um sistema adesivo de matriz, consiste no polímero em que a droga é dispersa uniformemente. No caso de um sistema adesivo de reservatório ou membrana, o reservatório de fármacos é um núcleo cercado por uma membrana polimérica onde a droga estará contida.⁸ Tanto a matriz polimérica quanto a membrana polimérica devem ser biocompatíveis com o fármaco utilizado e com as outras substâncias presentes no dispositivo.⁷

São diversos os fármacos que podem ser administrados por meio dos adesivos transdérmicos. Entretanto, eles requerem certas características para um melhor funcionamento, tais como ser substâncias não-iônicas, com peso molecular e ponto de fusão baixos, uma considerável solubilidade em solventes polares e apolares e devem ser potentes.⁷

Os potenciadores de permeação são responsáveis por aumentar a atividade termodinâmica do fármaco por meio de suas propriedades físico-químicas, aumentando o fluxo de entrada ou absorção do mesmo na pele e consequentemente a permeabilidade do fármaco, esses potenciadores podem ser químicos ou físicos. Os PSAs são compostos adesivos utilizados para garantir a adesão entre o dispositivo e a pele, visto que para o funcionamento, o contato entre ambos deve ser alto e efetivo, esses materiais devem aderir facilmente à pele quando submetidos a uma pequena pressão e devem manter essa aderência, além disso, devem ser facilmente removíveis e biocompatíveis com os outros elementos do adesivo, de forma a não influenciar na liberação do fármaco.⁷

A camada ou laminados de apoio são quimicamente inertes e conferem uma proteção do medicamento, uma vez que auxilia na flexibilidade e oclusividade do dispositivo.⁹ O papel de liberação é um componente que protege o adesivo transdérmico durante o armazenamento, quando o dispositivo

é utilizado, é necessário retirar esse papel e descartá-lo.⁷ Os outros componentes que podem ser inseridos nos adesivos são os solventes, utilizados para dissolver o medicamento, os plastificantes, que conferem flexibilidade e maleabilidade ao dispositivo, e os excipientes, que são substâncias diversas tais como conservantes e antioxidantes.¹⁰

Os adesivos podem ser divididos em quatro tipos: o de camada única, de múltiplas camadas, de reserva e os de matriz. O adesivo de matriz é o objeto de estudo do artigo de Ossowicz-Rupniewska *et al.*¹, esse sistema consiste na dispersão do medicamento em uma matriz polimérica que pode ser hidrofílica ou lipofílica, e utiliza a pele para controlar a taxa de permeação do fármaco, porém o sistema pode ter também uma membrana de controle entre o material adesivo e a matriz polimérica. Esse tipo de adesivo é vantajoso, pois possui um *design* simples e facilidade de produção.¹⁰

A fabricação de um adesivo com TDDS cuja matriz adesiva tenha como base copolímeros de poliácrlato fotorreativos com a adição de metacrilato de isobornila como biocomponente possui alto potencial devido não somente à eficiência do método, mas também à sua sustentabilidade e à sua biodegradabilidade. Os copolímeros de acrilato são comumente utilizados na indústria de adesivos sensíveis à pressão, eles possuem abrangentes propriedades mecânicas e térmicas, boa solubilidade das substâncias utilizadas e alto equilíbrio das propriedades de adesão, forças que mantêm a matéria unida, coesão, resistência interna do adesivo e resistência à água.^{11, 12, 4}

Comparando as propriedades dos adesivos comerciais, tais como o DURO-TAK 387-2516, e o adesivo produzido com o copolímero sintetizado com adição de metacrilato de isobornila, a resistência ao cisalhamento, a adesão e a coesão, propriedades essenciais na fabricação dos adesivos, apresentaram-se maiores devido à adição do biocomponente. Outras propriedades observadas e comparadas dado o TDDS com ibuprofeno foram a quantidade acumulada de substância que foi permeada ou transferida após 24 horas (CM) em $\mu\text{g}/\text{cm}^3$, o fluxo em estado estacionário (Jss) em $\mu\text{g}/\text{cm}^3\text{h}$, o coeficiente de permeabilidade (Kp) em cm/h , tempo de resposta (L) em minutos, o coeficiente de difusão na pele (D) em cm^2/h , o coeficiente de partição na pele (Km) multiplicado por 1000 e o percentual de permeação da droga em 24 horas (Q).

Tabela 1. Propriedades do copolímero comercial e do sintetizado. Extraído da referência 1.

Copolímeros	CM	Jss	Kp	L	D	Km	Q
Copolímero com metacrilato de isobornila	54.098 ± 0.596	5.338	3.737	14.079	0.036	5.261	3.787
Copolímero comercial	28.817 ± 2.158	5.226	3.658	5.226	0.143	1.276	2.017

Com base na tabela apresentada, é possível inferir que a taxa de substância permeada, ou medicamento transferido para a pele, foi maior no adesivo com o copolímero sintetizado, que apesar de um maior tempo de resposta, apresentou uma maior estabilidade e uma taxa gradual. Além disso, a taxa de acúmulo do medicamento na pele após 24 horas também foi testada e demonstrou que o acúmulo do medicamento nos adesivos comerciais foi cerca de 40 µg/g, maior do que no adesivo sintetizado que foi cerca de 30 µg/g.

Conclusões

O sistema de administração transdérmica de fármacos é uma evolução no que tange à administração de medicamentos, uma vez que possui maior eficiência do que a administração oral e é menos invasiva que a administração injetável. Contudo, a matriz da fabricação dos adesivos é feita com polímeros, esses que muitas vezes advêm de recursos fósseis que causam diversos impactos ambientais.

Como uma alternativa aos adesivos comerciais, Ossowicz-Rupniewska *et al.*¹ sintetizou um adesivo sensível à pressão com copolímeros poliacrilatos fotorreativos e com a adição do biocomponente metacrilato de isobornila. Essa adição trouxe diversos benefícios ao adesivo e ocasionou a melhora de propriedades que afetam diretamente o bom funcionamento do dispositivo e sua permeação com a pele. Isso demonstra que o uso de materiais sustentáveis, tais como o adesivo com o metacrilato de isobornila, são alternativas que causam um menor impacto ao meio ambiente, mas também que possuem maior eficiência e qualidade.

Contribuições por Autor

O artigo e a inclusão de algumas observações são de Victoria Pires.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Ao grupo PET-Química/IQ/UnB/MEC, à Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (SeSU/MEC) e ao Decanato de Ensino de Graduação (DEG/UnB) pelo apoio ao Programa de Educação Tutorial pela bolsa concedida. Ao Instituto de Química (IQ/UnB) e à Universidade de Brasília pelo suporte e espaço fornecidos.

Notas e referências

- 1 P. Ossowicz-Rupniewska, P. Bednarczyk, M. Nowak, A. Nowak, W. Duchnik, Ł. Kucharski, J. Rokicka, A. Klimowicz and Z. Czech, Sustainable UV-Crosslinkable Acrylic Pressure-Sensitive Adhesives for Medical Application, *IJMS*, 2021, **22**, 11840.
- 2 M. R. Prausnitz and R. Langer, Transdermal drug delivery, *Nat Biotechnol*, 2008, **26**, 1261–1268.
- 3 M. A. Driesbeke, A. Simula, J. M. Asua and F. E. D. Prez, Biosourced terpenoids for the development of sustainable acrylic pressure-sensitive adhesives via emulsion polymerisation, *Green Chem.*, 2020, **22**, 4561–4569.
- 4 G. M. Shingade, REVIEW ON: RECENT TREND ON TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM, *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **2**.
- 5 A. K. Shakya, B. O. Al-Najjar, P. K. Deb, R. R. Naik and R. K. Tekade, in Dosage Form Design Considerations, R. K. Tekade, Academic Press, 2018, 259–286.
- 6 O. A. Al Hanbali, H. M. S. Khan, M. Sarfraz, M. Arafat, S. Ijaz and A. Hameed, Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery, *Acta Pharmaceutica*, 2019, **69**, 197–215.
- 7 A. A., M. K., D. V. K., Prathap. M., S. S., S. A. and S. M., Transdermal Drug Delivery System: A Review, *JCPR*, 2010, **1**, 70–81.

- 8 L. Li, C. Lee, D. F. Cruz, S. A. Krovi, M. G. Hudgens, M. L. Cottrell and L. M. Johnson, Reservoir-Style Polymeric Drug Delivery Systems: Empirical and Predictive Models for Implant Design, *Pharmaceuticals*, 2022, **15**, 1226.
- 9 A. R. Dias, Dissertação de Mestrado, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2013.
- 10 S. Lobo, S. Sachdeva and T. Goswami, Role of Pressure-Sensitive Adhesives in Transdermal Drug Delivery Systems, *Ther. Deliv.*, 2016, **7**, 33–48.
- 11 Structure-Property-Morphology Relationships of Crosslinked Acrylates, <https://www.proquest.com/openview/d328170d06124319030b62dde0632ec0/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750&diss=y>, (accessed 27 May 2024).
- 12 E. M. M. S. M. Malateaux Souza, W. da Costa, H. Wiebeck and José Roberto Martinelli, in PROPRIEDADE DE ADESÃO DA SILICONA EM FUNÇÃO DA SÍLICA ATIVA, Associação brasileira de polímeros, Porto de Galinhas, PE, Brasil, 2014, 4.