

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE  
NÚCLEO DE PESQUISA E INOVAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**FRANCISCO JOSÉ RAPOSO**

**DESENVOLVIMENTO DE UM DISPOSITIVO TECNOLÓGICO PARA A  
FABRICAÇÃO DE FILMES TRANSDÉRMICOS: POSSÍVEIS APLICAÇÕES PARA  
A TERAPÊUTICA INDIVIDUALIZADA COM TADALAFILA.**

**Juiz de Fora**

**2016**

**FRANCISCO JOSÉ RAPOSO**

**DESENVOLVIMENTO DE UM DISPOSITIVO TECNOLÓGICO PARA A  
FABRICAÇÃO DE FILMES TRANSDÉRMICOS: POSSÍVEL APLICAÇÃO PARA A  
TERAPÊUTICA INDIVIDUALIZADA COM TADALAFILA.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos de obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Orientador: Prof. Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão

Co-orientador: Prof. Dr. Hudson Caetano Polonini

**Juiz de Fora**

**2016**

Raposo, Francisco José.

Desenvolvimento de um dispositivo tecnológico para a fabricação de filmes transdérmicos: possível aplicação para a terapêutica individualizada com tadalafila. / Francisco José Raposo. -- .  
96 f. : il.

Orientador: Marcos Antônio Fernandes Brandão

Coorientador: Hudson Caetano Polonini

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, .

1. Inovação. 2. Tadalafila. 3. Adesivo transdérmico. I. Brandão, Marcos Antônio Fernandes , orient. II. Polonini, Hudson Caetano , coorient. III. Título.

**FRANCISCO JOSÉ RAPOSO**

**DESENVOLVIMENTO DE UM DISPOSITIVO TECNOLÓGICO PARA A  
FABRICAÇÃO DE FILMES TRANSDÉRMICOS: POSSÍVEL APLICAÇÃO PARA A  
TERAPÊUTICA INDIVIDUALIZADA COM TADALAFILA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora

Aprovada em 28 de Outubro de 2016.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

---

Prof. Dr. Paulo Rogério Araújo Guimarães  
Instituto Federal Sudeste MG

---

Prof. Dr. Geraldo Sérgio Farinazzo Vitral  
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este projeto como forma de gratidão a minha esposa e aos meus pais pela compreensão nos momentos difíceis, pela dedicação de parte de suas vidas para a minha formação.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus pela presença constante por me dar força interior para superar os desafios e sabedoria para concluir esta etapa.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão pelos ensinamentos, dedicação, amizade e compreensão.

Ao Prof. Dr. Hudson Caetano Polonini pela co-orientação, disponibilidade e contribuições durante a realização deste trabalho.

A Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF e Faculdade de Farmácia, seu corpo docente, direção e administração por esta oportunidade.

Aos funcionários do Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, pelo auxílio e amizade.

Agradecimento aos amigos do Núcleo de Pesquisa e Inovação na Saúde – (Nupics), pela amizade, dedicação e auxílio fundamental para realização de etapas deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Rafael Cypriano Dutra pelos comentários e sugestões no trabalho.

Aos alunos da turma do Mestrado, principalmente aqueles do nosso grupo de estudo pela paciência e companheirismo.

À empresa Ortofarma e seus colaboradores Adelino e Anderson, a parceira científica no desenvolvimento deste trabalho.

À empresa Becton Dickinson e a diretora Ana Paula Santiago, pelo apoio para a realização deste trabalho.

Agradeço ao meu tio e professor Venâncio por sua ajuda na revisão gramatical desta dissertação e de seus ensinamentos.

Em especial a minha esposa Nádia, pois sem o seu amor, presença, dedicação, estímulo e incentivo, esse trabalho não seria possível.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, pela preocupação, pelo amor e compreensão nos momentos de minha ausência.

A todos que direta e indiretamente colaboraram na execução deste trabalho.

## RESUMO

A intensidade das atividades de pesquisa, aprimoramento e inovação que as empresas do setor farmacêutico desenvolvem e a oferta de novas terapias e medicamentos fomentam a introdução de novos produtos e rotas alternativas de administração de fármacos como opção de novos tratamentos para muitas patologias. A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade persistente de obter e manter uma ereção suficiente para uma função sexual satisfatória. Embora não seja uma ameaça à vida, ela pode ter um efeito negativo no relacionamento interpessoal e comprometer o bem-estar e a qualidade de vida do indivíduo e do casal. Os recentes avanços farmacológicos no tratamento da DE têm despertado crescente interesse de profissionais da saúde nesta disfunção sexual, gerando uma demanda crescente por formas farmacêuticas com maior aceitação pelo paciente e/ou vias alternativas de administração dos fármacos, dentre eles a tadalafila. Portanto, este estudo teve como objetivo desenvolver um dispositivo tecnológico capaz de fabricar filmes poliméricos (*patches*) que propiciem a individualização das dosagens e a administração transdérmica de fármacos. Para criar o dispositivo mecânico, desenhos técnicos foram criados utilizando o *software Solidworks/Premium 2015*, e atendendo aos requisitos de ergonomia, de fabricação e de custo para o setor Saúde. Posteriormente, um protótipo funcional foi construído em aço inox 316L e a formulação farmacêutica, contendo a tadalafila (10 mg cm<sup>-2</sup> de adesivo) como princípio ativo, foi preparada. Foi desenvolvido e validado um método analítico (cromatografia líquida de alta eficiência) para a quantificação do fármaco, conforme a resolução RE 899. Os parâmetros avaliados foram: robustez, especificidade, linearidade, limites de detecção e de quantificação, precisão e exatidão. Os adesivos foram avaliados quanto o peso médio (n=10) e o valor médio encontrado foi de 241,01mg (desvio padrão=3,41 e valor de aceitação=12,40); na uniformidade de conteúdo para preparações em doses unitárias (n=10) o percentual foi de 108,93 % (desvio padrão=0,82 e coeficiente de variação=0,75 %) e o teor de tadalafila intra-adesivo (n=40), foi verificada uma distribuição uniforme da mesma (coeficiente de variação médio < 2 %). A permeação *ex vivo* da tadalafila, a partir de sua formulação, foi determinada em células de Franz (n=6) equipadas com pele humana e mantida 12 horas em contato com o adesivo contendo a formulação e empregando o método de *tape stripping*. O método otimizado apresentou limites de confiança aceitáveis e dentro dos preconizados pela RE 899 e considerado validado para a aplicação em estudos de permeação *ex vivo* com filmes poliméricos contendo tadalafila. A tadalafila foi capaz de permear para a epiderme viável e derme, com um percentual de 5,7 %. Assim, o dispositivo criado foi capaz de produzir filmes poliméricos homogêneos de tadalafila sendo possível o emprego desta inovação tecnológica para ser empregada na terapêutica individualizada da DE.

**Palavras-chave: 1. Inovação 2. Tadalafila. 3. Adesivo transdérmico.**

## **ABSTRACT**

The great amount of activities the pharmacy industry develops in terms of research, improvement and innovation, as well as the new therapies and drugs made available encourage the introduction of new products and alternative routes for drug administration as an option in new treatments for many diseases. Erectile dysfunction (ED) is defined as the persistent inability to attain and maintain an erection sufficient for a satisfactory sexual function. Although not life threatening, the ED can have a negative effect on interpersonal relationships, compromising one's well-being and quality of life, both individually and as a couple. Recent pharmacological advances in the treatment of ED have aroused growing interest among health professionals towards sexual dysfunction, generating an increasing demand for pharmaceutical forms with greater acceptance by the patient and/or alternative routes for drug administration, including tadalafil. Therefore, this study aimed at developing a technological device capable of making polymeric films (patches) which might enable drug dosage individualization and transdermal administration. In order to create such mechanical device, technical drawings were made by using the software Solidworks/Premium 2015 and taking into account ergonomic, manufacturing and cost requirements for the health sector. Subsequently, a functional prototype was built in 316L stainless steel and a pharmaceutical formulation containing tadalafil (10 mg cm<sup>-2</sup> adhesive) as active ingredient was prepared. An analytical method (high-performance liquid chromatography) was developed and validated for drug quantification, according to resolution RE 899. The parameters evaluated were: robustness, specificity, linearity, detection and quantification limits, precision and accuracy. The adhesives were assessed regarding average weight (n = 10) and the average weight value was of 241.01 mg (standard deviation = 3.41 and acceptance value = 12.40); the content uniformity for preparations in unit doses (n = 10) the percentage was 108.93 % (standard deviation = 0.82 and coefficient of variation = 0.75 %) and intra adhesive tadalafil content (n = 40) a uniform distribution of the same (mean coefficient of variation < 2 %) was observed. Then, the *ex vivo* permeation of polymeric films containing tadalafil was determined in Franz cells (n = 6) equipped with human skin and kept for 12 hours in contact with the adhesive containing the formulation and by using the tape stripping method. The optimized method showed acceptable confidence limits and within the recommended by RE 899, being validated for use in *ex vivo* permeation studies with polymer films containing tadalafil. Tadalafil was able to permeate to the viable epidermis and dermis, with a percentage of 5.7 %. Thus, the created device was able to produce homogeneous polymer films of tadalafil, showing such technological innovation to be feasible in the individualized therapy for the ED treatment.

**Keywords: 1. Innovation 2. Tadalafil. 3. Transdermal Adhesive.**



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. Equipamento industrial para fabricação de adesivos (*patches*) em larga escala.
- Figura 2. Foto do adesivo (*patch*) fabricado em larga escala.
- Figura 3. Desenho esquemático de célula de difusão vertical.
- Figura 4. Processo de desenvolvimento de produto de acordo com a ISO 11442.
- Figura 5. Definição de um produto acabado por meio de um desenho em CAD 2D obtido a partir de um modelo virtual gerado em CAD 3D, de acordo com a ISO 29845.
- Figura 6. Processo de laminação do filme transdérmico.
- Figura 7. Desenho técnico em 2D de cada componente do dispositivo laminador para a confecção de filmes e *patches*.
- Figura 8. Desenho técnico em 3D do dispositivo laminador para a confecção de filmes e *patches*.
- Figura 9. Laminador (protótipo funcional) criado para o preparo de filmes poliméricos.
- Figura 10. Etapas envolvidas na preparação do adesivo transdérmico, empregando o laminador criado.
- Figura 11. Cromatograma da tadalafila nas condições experimentais validadas.
- Gráfico 1. Teor de tadalafila encontrado em cada fração do adesivo.
- Gráfico 2. Quantificação de tadalafila permeada nas camadas da pele.
- Quadro 1. Efeitos calculados no planejamento experimental realizado no estudo da robustez do método analítico para a tadalafila.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Dosagens disponíveis comercialmente de iF5 para o tratamento da disfunção erétil.

Tabela 2. Formulação transdérmica contendo a tadalafila como princípio ativo.

Tabela 3. Resultados do estudo dos limites de detecção e de quantificação para a tadalafila.

Tabela 4. Resultados do teste de especificidade do método analítico para a tadalafila.

Tabela 5. Resultados obtidos na análise dos parâmetros / recuperação do método.

Tabela 6. Resultados obtidos na análise dos parâmetros / precisão do método.

Tabela 7. Resultados do estudo da linearidade do método para a quantificação de tadalafila.

Tabela 8. Resultado dos testes de uniformidade de doses unitárias.

Tabela 9. Concentração de fármaco nos fragmentos do adesivo.

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
ACN	Acetonitrila
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANOVA	Análise de Variância
CAD	Desenho auxiliado por computador (do inglês <i>Computer Aided Design</i> )
CADD	Sistemas de concepção e desenho assistidos por computador (do inglês <i>Computer Aided Design and Drafting</i> )
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CYP3	Citocromo P450
CV	Coeficiente de Variação
BPF	Boas Práticas de Fabricação
DAC	Desenho Assistido por Computador
DE	Disfunção erétil
2D	Duas Dimensões
3D	Três Dimensões
EC	Estrato córneo
eF5	Enzima fosfodiesterase tipo 5
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMP <sub>c</sub>	Monofosfato cíclico de guanosina
GMP	<i>Good Manufacturing process</i>
iF5	Inibidores da fosfodiesterase tipo 5
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
ISO	Organização Internacional para Padronização (do inglês <i>International Organization for Standardization</i> )
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
ODF	<i>Oral Dissolvable Films</i>
P&D&I	Pesquisa, desenvolvimento e inovação
PEO	Poli(óxido de etileno)
PGE1	Prostaglandina E1

PRN	<i>Pro re nata</i>
PSA	Antígeno prostático específico
PSAs	Adesivos sensíveis à pressão (do inglês <i>Pressure- Sensitive Adhesives</i> )
PVA	Poli(álcool vinílico)
PVP	Copovidona
STTs	Sistema Terapêutico Transdérmico
TEWL	Perda de água trans-epidermal (do inglês <i>Trans-epidermal water loss</i> )
TFA	Ácido trifluoracético
TMS	<i>Transdermal Manufacturing System</i>
UCN	Uso conforme a necessidade
UDD	Uma dose diária
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
VA	Valor de Aceitação
µL	Microlitro
nm	Nanometro
mL	Mililitro
°C	Graus Celsius
CV	Coefficiente de variação
%	Percentual
±	Mais ou menos
≤	Menor e igual
>	Maior
cm <sup>2</sup>	Centímetro quadrado
ng	Nanograma
mg	Miligrama

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 DISFUNÇÃO ERÉTIL	18
2.1.1 Conceito	18
2.1.2 Etiologia	18
2.1.3 Fatores de risco	19
2.1.4 Diagnóstico	19
2.1.5 Tratamento	20
2.1.5.1 Tratamento oral	21
2.1.5.2 Outros tratamentos	22
2.2 TADALAFILA	23
2.3 ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS	26
2.3.1 A estrutura da pele	31
2.3.1.1 Epiderme	32
2.3.1.2 Derme	33
2.3.1.3 Hipoderme	33
2.3.2 Rotas de permeação	34
2.3.3 Estudos de permeação	35
2.4 INOVAÇÃO TECNOLÓGICA	37
2.5 DESENVOLVIMENTO E DESIGN DE PRODUTOS	45
2.6 AÇO INOXIDÁVEL COMO MATÉRIA-PRIMA PARA O SETOR SAÚDE	45
3 OBJETIVOS	48
3.1 GERAL	48
3.2 ESPECÍFICOS	48
4 MATERIAL E MÉTODOS	49
4.1 DESENHO TÉCNICO	49
4.2 PROTÓTIPO FUNCIONAL	49
4.3 ADESIVO TRANSDÉRMICO	49
4.3.1 Formulação	49
4.3.2 Procedimento de laminação	51
4.4 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO	52

4.4.1 Condições cromatográficas	52
4.4.2 Validação analítica	53
4.4.2.1 Robustez	53
4.4.2.2. Especificidade	54
4.4.2.3 Linearidade	54
4.4.2.4 Limite de detecção (LD) e Limite de quantificação(LQ)	54
4.4.2.5 Precisão	55
4.4.2.6 Exatidão	55
4.5 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS	55
4.6 ENSAIO DE PERMEAÇÃO EX VIVO	56
4.6.1 Preparo da pele humana	56
4.6.2 Características do ensaio	57
4.6.3 Quantificação do fármaco não permeado e permeado	58
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
5.1 Uniformidade de doses	76
6 CONCLUSÃO	81
7 REFERÊNCIAS	82
8 ANEXOS	96

## 1 INTRODUÇÃO

O setor farmacêutico é associado ao dinamismo tecnológico em razão da intensidade das atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação (P&D&I) que as empresas que o constituem realizam. A oferta de seus principais produtos, os medicamentos, no país pode ser considerada um indicador de qualidade dos serviços de saúde (SHINZATO, 2015). Em face da estrutura do mercado, pode-se afirmar que a atividade inovativa no setor farmacêutico tem caráter estratégico, visto que a competição ocorre essencialmente com a introdução de novos produtos (BASTOS, 2005; BRADFILD; EL-SAYED, 2009; RADAELLI, 2008). Na Lei nº13.243, de 11 de Janeiro de 2016, temos o conceito de inovação:

*“introdução de novidade ou aperfeiçoamento no ambiente produtivo e social que resulte em novos produtos, serviços ou processos ou que compreenda a agregação de novas funcionalidades ou características a produto, serviço ou processo já existente que possa resultar em melhorias e em efetivo ganho de qualidade ou desempenho”.*

Rotas alternativas de administração de fármacos têm se tornado um assunto importante, seja para complementar os medicamentos já aprovados, ou para possibilitar o uso daqueles que apresentam alguma dificuldade em ser administrados por via oral ou parenteral; e as principais opções disponíveis são as vias transdérmica, intranasal, bucal/sublingual e pulmonar (MATHIAS *et al.*, 2010). O crescimento destes estudos está relacionado à evolução da tecnologia farmacêutica e de produtos, os quais possibilitam uma maior facilidade no delineamento de novas formulações e a utilização de outras vias de administração (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2008). Como resultado desta tendência, novas tecnologias têm surgido com foco no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas para fármacos já existentes, com a melhora mútua na segurança e eficácia e obtenção de formas farmacêuticas de maior valor agregado (HIRANI *et al.*, 2009).

A via de administração transdérmica é definida como sendo aquela em que se administra um medicamento topicamente, e seu princípio ativo se libera da formulação, difundindo-se através das camadas da pele, atingindo então a circulação sistêmica para exercer seu efeito terapêutico (ABDOU *et al.*, 2004; ANVISA, 2011). Essa forma farmacêutica inclui os adesivos, géis, pomadas, loções, cremes, géis-cremes, emplastro, unguentos e qualquer outra formulação que permita que sua substância ativa permeie pelas camadas da pele, seja para fins terapêuticos

ou cosméticos (ALLEVATO, 2007).

A administração transdérmica, quando comparada a outras vias de administração mais tradicionais, apresenta algumas vantagens como a taxa de liberação controlada, que torna a duração da ação mais prolongada, e diminui a frequência de dosagem para aqueles fármacos com meia vida curta (PONTRELLI, 2014); é uma importante alternativa para aqueles fármacos que sofrem metabolismo de primeira passagem, perda ou diminuição da eficácia com a alteração de pH do trato gastrointestinal, e provocam muitos efeitos adversos (BORTOLON *et al.*, 2008; WIEDERSBERG *et al.*, 2014). Ademais, esta via oferece vantagem sobre as vias intravenosa e intramuscular, pois é indolor, não invasiva e de simples aplicação, não necessitando da ajuda de profissionais e sendo autoadministrados, o que melhora muito a adesão do paciente ao tratamento (BADRAN *et al.*, 2009; PRAUSNITZ *et al.*, 2008); possui rápida interrupção da administração em casos de ocorrência de efeitos adversos (JAMPILEK, 2013).

A disfunção erétil (DE) é definida como sendo a incapacidade permanente de um homem em alcançar e/ou manter a ereção peniana o suficiente para permitir uma relação sexual satisfatória (HORNUNG *et al.*, 2012; NIH, 1993). Quando esse sintoma persiste por, no mínimo, três meses, é estabelecido o diagnóstico de DE (MONTORSI *et al.*, 2010). Essa disfunção não é uma ameaça à vida do homem, porém, pode comprometer o bem-estar e a qualidade de vida do indivíduo, uma vez que afeta a autoestima, o relacionamento com a (o) parceira (o), filhos e amigos (ABDO *et al.*, 2006).

O principal tratamento para a DE é o uso oral de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (iF5), em que os principais são o citrato de sildenafil (Viagra<sup>®</sup>), a tadalafila (Cialis<sup>®</sup>) e o cloridrato de vardenafila (Levitra<sup>®</sup>). Esses fármacos são bem tolerados pela maioria dos pacientes; no entanto, podem ocorrer efeitos adversos, como cefaleia, rubor, congestão nasal e dispepsia. São contraindicados para pacientes em uso de medicamentos contendo nitratos (como propatilnitrato, isossorbida, nitroglicerina e dinitrato de isossorbitol), podendo levar o paciente à morte, possivelmente pela potencialização dos efeitos desses inibidores (FREITAS *et al.*, 2008; KLONER *et al.*, 2003; PORST *et al.*, 2012). Outros tratamentos podem ser empregados, caso não haja melhora com o uso desses inibidores, como a vacuoterapia e implante de prótese peniana.



A tadalafila foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2001 para o tratamento de DE (SMITH *et al.*, 2013) e, recentemente, para ser administrada em doses únicas e diárias de 2,5 ou 5 mg (KIM *et al.*, 2014; MAGHRABY *et al.*, 2009). É um fármaco mais seletivo à enzima fosfodiesterase tipo 5 (eF5) quando comparado aos outros inibidores (BRIGANTI *et al.*, 2005; WASHINGTON *et al.*, 2010). É comercializada nas dosagens de 2,5; 5; 10; e 20 mg.

Observando-se as principais características e as vantagens obtidas com a administração transdérmica de um fármaco; levando-se em consideração que a tadalafila é um dos fármacos de primeira escolha para o tratamento da DE e a demanda crescente por técnicas farmacêuticas com maior conveniência e aceitação pelo paciente como modo de aumentar a adesão ao tratamento, este estudo teve como objetivo desenvolver um dispositivo tecnológico (laminador) para criar filmes poliméricos (*patches*) que propiciem a absorção transdérmica de fármacos (neste caso a tadalafila), os quais foram avaliados por testes de permeação *ex vivo*. A investigação da *performance* desta nova ferramenta tecnológica poderá contribuir para a introdução de uma alternativa farmacêutica ao tratamento individualizado da DE.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 DISFUNÇÃO ERÉTIL

#### 2.1.1 Conceito

O “ciclo de resposta sexual completo” foi descrito em quatro fases, fase de excitação, fase do platô, fase do orgasmo, fase de resolução ou detumescência. Quando ocorrem dificuldades em uma das fases da resposta sexual, constata-se o que denominamos de disfunção sexual (MARQUES *et al.*, 2008). No homem, quando ocorre uma disfunção na fase de excitação, frequentemente a resposta é a manifestação da DE.

Em 1993, O consenso do *National Institute of Health* (NIH) sobre Impotência, definiu a DE como sendo a incapacidade permanente de um homem em alcançar e/ou manter a ereção peniana o suficiente para permitir uma relação sexual satisfatória. Embora essa disfunção não seja uma ameaça à vida, esta pode comprometer o bem-estar e a qualidade de vida do indivíduo, uma vez que afeta a autoestima, o relacionamento com a parceira, filhos e amigos (ABDO *et al.*, 2006).

#### 2.1.2 Etiologia

A origem da DE pode ser classificada em psicogênica, orgânica e mista. A de origem psicogênica é aquela cujas causas estão relacionadas com o psicológico do paciente, isto é, o estresse emocional, os problemas de relacionamento, o emprego e situação financeira, além da depressão e da insatisfação com a vida. Já na DE de origem orgânica, as causas podem ser as doenças neurológicas, crônicas e endócrinas bem como o uso de alguns medicamentos e estilo de vida, tais como: sedentarismo, tabagismo e etilismo. Na DE mista, as causas envolvem tanto a de origem psicogênica como a orgânica (CABRINI, 2011; PORST *et al.*, 2012).

O grau desse distúrbio pode variar desde uma redução parcial da rigidez peniana (DE mínima), ou uma incapacidade em manter a ereção (DE moderada) ou até mesmo, a completa falta de ereção (DE completa) (ANVISA, 2012).

### 2.1.3 Fatores de risco

A idade avançada é o principal fator de risco para o desenvolvimento de DE e, geralmente, o paciente desenvolve a DE completa (AYTAÇ *et al.*, 1999; HORNUNG *et al.*, 2012; MONTORSI *et al.*, 2003). No entanto, outros fatores também estão relacionados, como a pré-existência de doenças cardíacas, níveis elevados de colesterol e triglicerídeos plasmáticos, *diabetes mellitus*, hipertensão, depressão e tabagismo. Além desses, o uso contínuo de algumas classes de fármacos, principalmente os que afetam a atividade de neurotransmissores, podem também desencadear o desenvolvimento de DE, já que a ereção envolve uma ação coordenada do sistema nervoso autônomo, onde esses fármacos podem interferir na divisão simpática e parassimpática. O mecanismo da DE induzida por fármacos pode ser neural, endócrina, ou simplesmente desconhecida. Os mais frequentemente associados são os anti-hipertensivos, principalmente beta bloqueadores e diuréticos, antidepressivos e hormônios (GRATZKE *et al.*, 2010; NIH, 1995; THOMAS, 2002).

### 2.1.4 Diagnóstico

O diagnóstico é feito com o objetivo de identificar a origem da DE. Inicialmente, realiza-se uma avaliação clínica no paciente com o objetivo de conhecer sua situação sexual e/ou psicológica e/ou social e/ou de saúde. Posteriormente, é de extrema importância indagar-lhe sobre antecedentes de radioterapia, cirurgias, traumas perineais e pélvicos (MONTORSI *et al.*, 2010).

Muitas vezes, apenas com a avaliação clínica não é possível um diagnóstico conclusivo, por conseguinte, recomenda-se uma avaliação física, que inclui a análise de caracteres sexuais secundários, do sistema cardiovascular (como pressão arterial), dos sistemas nervoso e reprodutivo (principalmente testículos e pênis) e endócrino (MONTORSI *et al.*, 2010).

Exames laboratoriais irão auxiliar o médico no diagnóstico de doenças causadoras de DE (diabetes, dislipidemia e hipogonadismo). Os exames mais recomendados são: glicemia de jejum, colesterol total e suas frações e dosagem de testosterona. O exame de antígeno prostático específico (PSA) também pode ser

solicitado para pacientes com mais de 50 anos e com histórico familiar de câncer de próstata (MARTIN-MORALES *et al.*, 2004; MONTORSI *et al.*, 2010).

Se ao final de todos os testes realizados ainda assim não for possível obter um diagnóstico conclusivo, podem-se realizar exames específicos para a DE, como o teste de intumescência peniana noturna, cujo objetivo é medir a qualidade e quantidade de ereções durante sono, permitindo ao médico diagnosticar a DE de origem psicológica. O *ecodoppler* peniano é outro recurso que pode ser utilizado visto que ele avalia o fluxo arterial e identifica possíveis obstruções penianas (ANVISA, 2012; MARTIN-MORALES *et al.*, 2004).

A estimulação visual torna-se importante uma vez que a observação de filmes eróticos, com frequência, permite a ereção na maioria dos homens. Para avaliar o sistema neurológico, o teste de potenciais evocados somatossensoriais possibilita a determinação do tempo de condução de um estímulo aplicado periféricamente ao pênis até a sua percepção pelo córtex (ANVISA, 2012; MARTIN-MORALES *et al.*, 2004).

### **2.1.5 Tratamento**

Os tratamentos para DE incluem desde a psicoterapia até os tratamentos cirúrgicos. Orientações e informações ao paciente sobre a DE precisam ser esclarecidos a fim de se evitarem possíveis fatores de risco. Problemas de saúde causadores da DE podem ter sua origem no estilo de vida do paciente, por exemplo, o tabagismo exagerado bem como uma alimentação com elevado teor de colesterol e triglicérides (AFIF-ABDO, 2007).

A psicoterapia e terapia sexual são indicadas não só ao paciente portador de DE, como também para sua parceira, com o objetivo de melhorar os aspectos psicossociais do casal (JÚNIOR *et al.*, 2010).

Nos anos 70, além da psicoterapia, também eram utilizadas próteses de pênis e bombas à vácuo. Já na década de 1980, surgiu o tratamento fármaco-induzido, e em 1998, foi aprovado pelo FDA o primeiro o inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (iF5): o citrato de sildenafil. Esse medicamento administrado por via oral é considerado pelos profissionais de saúde como a primeira linha de tratamento para DE (ANVISA, 2012; TOLEDO, 2013).

### 2.1.5.1 Tratamento oral

Os fármacos utilizados no tratamento oral são os iF5: o citrato de sildenafil (Viagra<sup>®</sup>), tadalafila (Cialis<sup>®</sup>) e cloridrato de vardenafila (Levitra<sup>®</sup>). Esses medicamentos são inibidores competitivos da eF5, e igualmente eficientes, diferenciando apenas em suas propriedades farmacocinéticas. Cada um desses medicamentos apresenta sua vantagem, como o início de ação da vardenafila ser mais rápido, a maior rigidez da ereção com o uso da sildenafil e o tempo de ação mais prolongado no caso do tadalafila (AFIF-ABDO, 2007).

Através da penetração nas células do músculo liso, esses fármacos inibem a eF5 nos corpos cavernosos; enzima responsável em degradar o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). A inibição das eF5 resulta em elevadas concentrações de GMPc, um segundo mensageiro intracelular, e o neurotransmissor chave para iniciar e manter a ereção. Dessa forma, aumenta o relaxamento do músculo liso, e dilatação dos sinusoides corporais, resultando, então, em um aumento do fluxo sanguíneo, permitindo a ereção peniana (MONTORSI *et al.*, 2010; PORST *et al.*, 2012). As dosagens disponíveis comercialmente de cada fármaco encontram-se sob a forma farmacêutica de comprimidos. Esses fármacos, utilizados no tratamento da DE, estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Dosagens disponíveis comercialmente de iF5 para o tratamento da disfunção erétil.

PRINCÍPIO ATIVO	DOSAGENS			
Citrato de sildenafil	25 mg	50 mg	100 mg	
Tadalafila	2,5 mg	5 mg	10 mg	20 mg
Cloridrato de vardenafila	5 mg	10 mg	20 mg	

Fonte: Calixto, S.L., 2016

Esses inibidores são biotransformados no fígado pela via do citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4 - enzima pertencente ao grupo das heme-proteínas que estão ancorados na bicamada lipídica do retículo endoplasmático liso dos hepatócitos e são responsáveis pela metabolização da maioria das drogas no homem. Ritonavir, saquinavir e outros fármacos desta classe farmacológica que inibem este citocromo, aumentam os níveis plasmáticos de iF5. A rifampicina, um indutor seletivo desse

citocromo, pode reduzir os níveis de iF5. O uso de alfa bloqueadores (indoramina, prazosina, terazosina, doxazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, tansulosina) concomitante com iF5 deve ser evitado, pois pode produzir efeito hipotensor (ABDO *et al.*, 2007; DELATE *et al.*, 2004). Os iF5 são contraindicados para pacientes em uso de medicamentos contendo nitratos (como propatilnitrato, isossorbida, nitroglicerina e dinitrato de isossorbitol), pois podem interagir com os mesmos, amplificando a ação vasodilatadora destes últimos e acarretando hipotensão grave, zpotencialmente fatal (GUIMARÃES *et al.*, 1999; KLONER *et al.*, 2003).

Cuidados devem ser tomados ao administrar esses inibidores em pacientes com problemas cardiovasculares, como insuficiência cardíaca, angina e cardiomiopatia, ou alguma doença pré-existente, como problemas no fígado, rins, anemias falciforme e mieloma múltiplos, pois esses podem ser afetados pela propriedade vasodilatadora sistêmica dos inibidores, resultando então em uma diminuição transitória da pressão sanguínea (DELATE *et al.*, 2004; PORST *et al.*, 2012). Esses fármacos são bem tolerados pela maioria dos pacientes portadores de DE, no entanto, podem ocorrer efeitos adversos, como cefaleia, rubor, congestão nasal e dispepsia (ABDO *et al.*, 2007; FREITAS *et al.*, 2008).

#### 2.1.5.2 Outros tratamentos

Incluso na primeira linha de tratamento, constata se a vacuoterapia, que consiste na produção de vácuo em um cilindro onde o pênis é introduzido, permitindo sua ereção. Após a ereção, um anel de plástico é colocado na base do pênis, funcionando como um torniquete, impedindo então o retorno venoso, e assim a ereção é mantida durante o ato sexual. Esse anel deve ser removido dentro de 30 minutos, pois efeitos adversos como dor peniana, equimose, e atraso na ejaculação podem ocorrer (MARTIN-MORALES *et al.*, 2004; MESSINA, 2002).

A segunda linha de tratamento inclui a ereção fármaco-induzida, realizada através de injeção intracavernosa de prostaglandinas, papaverina, fentolamina ou clorpromazina. Esses fármacos podem ser injetados isoladamente ou em combinação entre eles. Eles são utilizados em pacientes que não responderam a um único fármaco, e servem também para reduzir os efeitos adversos de fármacos isolados, como a dor no caso da PGE1, fibrose e ereção prolongada no caso da papaverina (MARTIN-MORALES *et al.*, 2004). É obrigatória a realização de um teste

de resposta ao fármaco usado pelo paciente ainda no consultório médico. É da competência do médico orientar o paciente sobre o modo certo de aplicar, já que esse tratamento é feito por autoinjeção minutos antes da relação sexual, obtendo a ereção dentro de 5 a 15 minutos após a aplicação. Aplicações inadequadas podem ocasionar equimoses, hematomas, infecções e fibroses e os principais efeitos adversos incluem priapismo, dor peniana e fibrose (AFIF-ABDO, 2007; MARTIN-MORALES *et al.*, 2004).

A terceira linha de tratamento é a indicação de implante de prótese peniana para aqueles pacientes portadores de DE com origem orgânica grave como, pós-radioterapia, cirurgias pélvicas ou perineal, e portadores da doença de Peyronie, e quando os tratamentos menos invasivos não surtiram efeitos. Esse tratamento é contraindicado na presença de importantes sintomas obstrutivos, infecção no local e lesões tumorais adjacentes (CAGNIN, 2012). Existem três tipos de prótese: as semirrígidas, próteses infláveis de dois volumes, e de três volumes (CAGNIN, 2012; MARTIN-MORALES *et al.*, 2004).

## 2.2 TADALAFILA

Cialis® nome comercial do produto, desenvolvido pela empresa Eli Lilly, apresentado na forma de comprimidos revestidos, para administração exclusivamente oral. Os comprimidos são de cor amarela, com formato de amêndoas identificados em uma das faces pelo código "C20". Segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), a tadalafila pertence à Classe Biofarmacêutica II, um fármaco que apresenta alta permeabilidade nas membranas biológicas e baixa solubilidade aquosa (AMIDON *et al.*, 1995, GUPTA *et al.*, 2005). Podem ser encontrados nas dosagens de 2,5, 5, 10 e 20 mg. Além do uso no tratamento de DE aprovado em 2001 pela FDA (EL-BADRY, 2014; SMITH II *et al.*, 2013), é também utilizada para tratar casos de hiperplasia benigna da próstata e hipertensão pulmonar (BULA CIALIS®; HOETTE *et al.*, 2010).

Após a administração da tadalafila, ela é rapidamente absorvida e atinge a concentração plasmática máxima em 2 horas, mas o início da ação pode ocorrer dentro 20 minutos após a administração. O consumo de alimentos e bebidas alcoólicas não interferem na absorção desse medicamento, diferente dos outros iF5 que podem ter o início da ação retardado, ou até mesmo, redução da sua atividade

quando administrado junto com refeições de alto teor de gordura (FORGUE *et al.*, 2005; SMITH II *et al.*, 2013; WASHINGTON *et al.*, 2010).

No plasma, 94 % desse inibidor se encontram ligados às proteínas, as quais não afetam os pacientes com insuficiência renal. O tempo de meia-vida da tadalafila é de 17,5 horas. Devido a essa meia-vida prolongada, e à baixa depuração sistêmica, os efeitos farmacológicos desse medicamento podem persistir por até 36 horas após a sua administração. Esse fármaco sofre, predominantemente, metabolismo hepático pela via do CYP450, isoforma 3A4, gerando o glicuronídeo metilcatecol, principal metabólito circulante e inativo. O fármaco metabolizado é excretado principalmente nas fezes e na urina (FORGUE *et al.*, 2005; SMITH II *et al.*, 2013; WASHINGTON *et al.*, 2010).

A farmacocinética em indivíduos saudáveis é linear em relação ao tempo e às doses prescritas (2,5 mg a 20 mg). Vários estudos determinaram que o estado de equilíbrio é atingido em 5 dias de administração diária, com uma concentração plasmática cerca de 1,6 vezes maior em relação a uma dose única (SMITH II *et al.*, 2013; WASHINGTON *et al.*, 2010).

É importante ressaltar que, como os outros iF5, a tadalafila é contraindicada para pacientes em uso de medicamentos contendo nitratos. Outros pontos importantes são que não há necessidade de ajuste de dose com base na idade do paciente e para que ocorra a ereção é necessário estímulo sexual (FORGUE *et al.*, 2005; PORST, 2012).

Vem se discutindo, há muito tempo, cientificamente, maneiras de se promover o desenvolvimento da ciência médica sexual com o objetivo principal de propiciar a implantação dos aspectos práticos das evoluções da sexualidade e das novas terapêuticas em Urologia como, por exemplo, o uso diário de tadalafila.

Baseado em alguns estudos (McMAHON, 2004; McMAHON, 2005; PORST *et al.*, 2006; PORST *et al.*, 2008; RAJFER *et al.*, 2007), em 2008, o FDA aprovou a administração de doses diárias de 2,5 ou 5 mg para o tratamento de DE com a tadalafila e, atualmente, está aprovado tanto o uso conforme a necessidade (UCN), termo também conhecido pelos médicos como PRN (do latim *pro re nata*), com dosagens de 10 ou 20 mg ou a terapia de única dose diária (UDD), com dosagens de 2,5 ou 5 mg (DONATUCCIA *et al.*, 2008; KIM *et al.*, 2014, PORST *et al.*, 2006; PORST *et al.*, 2012; WASHINGTON *et al.*, 2010; WRISHKO *et al.*, 2009).



Donatuccia e colaboradores (2008) compararam os efeitos adversos em decorrência da UDD de tadalafila 2,5 ou 5 mg com aqueles em decorrência do uso de tadalafila 10 ou 20 mg UCN. De maneira geral, os efeitos adversos foram os mesmos, porém em proporções diferentes, como a frequência do relato de cefaleia foi de 3-4 % na terapia de UDD, e 12-15 % com terapia de UCN. Estudos farmacocinéticos mostraram que a terapia de UDD com tadalafila de 5 mg *versus* 20 mg UCN, resultariam em uma menor exposição total, o que ajuda a explicar a menor frequência de alguns efeitos adversos.

Rubio-Aurioles e colaboradores (2012) demonstraram que a tadalafila 5 mg, administrada uma vez ao dia, é uma opção segura e eficaz para o tratamento da DE e que a dose diária mostrou vantagens psicossociais (melhora significativa na autoconfiança sexual após 8 semanas de tratamento) sobre a PDE-5 de duração curta.

Burns e colaboradores (2015) compararam a satisfação de pacientes e suas parceiras submetidos ao tratamento de UDD de tadalafila de 5 mg, após uma resposta parcial para a terapia do UCN com dosagem máxima de um iF5, com pacientes submetidos apenas ao placebo. Os homens tratados com tadalafila 5 mg e suas parceiras relataram maiores níveis de satisfação quando comparados aos tratados com placebo e suas parceiras. A terapia de UDD com tadalafila 5 mg permite um padrão de atividade sexual mais natural, espontânea, e isso pode ter afetado positivamente a satisfação em relação ao tratamento. Vale ressaltar que a satisfação da parceira é um importante contribuinte para a satisfação desses homens que estão em tratamento para a DE.

Observando-se as principais características e as vantagens obtidas com a administração transdérmica de um fármaco, pode-se propor a utilização desta via de administração no tratamento da DE. Vale destacar que recentemente (14 de março de 2014), foi publicado um pedido de depósito de patente pela empresa *Strategic Science & Technologies, Llc* (WO 2014152382 A1 - *Transdermal delivery of sildenafil and other phosphodiesterase type 5 inhibitors*), o qual trata da administração transdérmica de sildenafil e outros iF5 sob a forma farmacêutica de gel, creme e loção. Portanto, levando-se em consideração que a tadalafila é um dos fármacos de primeira escolha para o tratamento da DE e que a mesma foi liberada para uso diário pela FDA, torna-se interessante formulá-la em sistema transdérmico de liberação (*patch*) e realizar o estudo de sua permeação *ex vivo*,

verificando-se, assim, a viabilidade da aplicação deste novo sistema no tratamento desta patologia.

### 2.3 ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS

Rotas alternativas de administração de fármacos têm se tornado um assunto importante, seja para complementar os medicamentos já aprovados, ou para possibilitar o uso daqueles que apresentam alguma dificuldade em ser administrados por via oral ou parenteral, e as principais opções são as vias intranasal, bucal/sublingual, pulmonar e transdérmica (MATHIAS *et al.*, 2010).

A administração via transdérmica é uma alternativa para aqueles pacientes que necessitam de injeções frequentes, ou que faziam uso de medicamentos administrados por via oral que provocavam fortes efeitos adversos ou diminuição da eficácia devido ao metabolismo de primeira passagem (JAMPILEK *et al.*, 2012; MATHIAS *et al.*, 2010).

A forma farmacêutica transdérmica é definida como aquela em que se administra um medicamento topicamente, e seu princípio ativo se libera da formulação, difundindo-se através das camadas da pele, atingindo então a circulação sistêmica para exercer seu efeito terapêutico (ABDOU *et al.*, 2004). Essa forma farmacêutica inclui os adesivos, géis, pomadas, loções, cremes, géis-cremes, emplastro, unguentos e qualquer outra formulação que permita que sua substância ativa permeie pelas camadas da pele, seja para fins terapêuticos ou cosméticos (ALLEVATO, 2007).

Para uma administração por essa via, o fármaco deve que possuir algumas características físico-químicas, que incluem o pequeno tamanho da molécula; sua estabilidade; boa solubilidade tanto em óleo e água; peso molecular inferior a 500 Da, pois as moléculas de alto peso molecular têm maior dificuldade em ser administrado por esta via; lipofilicidade equilibrada (logP entre 1 e 3 - o logP da tadalafila é 1,7, o pKa estimado 0,85 e ela é praticamente insolúvel em água.), pois os fármacos em sua forma não-iônica tem maior capacidade de permeação que os na forma dissociada; capacidade de adesão do fármaco à pele; permeação (passagem através da pele); reabsorção no sangue; e não causar qualquer irritação na pele (JAMPILEK *et al.*, 2012; WIEDERSBERG *et al.*, 2014).

Outros fatores também podem interferir na permeabilidade, tais como: i) o pH da formulação, porque dependendo do valor, pode ocorrer ionização de ácidos e bases fracas, e são as substâncias neutras que apresentam maior facilidade de permeação (HAFGRAFT *et al.*, 2000); ii) o pH da pele (cerca de 6 em adultos), uma vez que este pode interferir no grau de ionização do composto (VILLARINO *et al.*, 2006);iii) enzimas presentes na pele que podem metabolizar os fármacos durante seu percurso, provocando, algumas vezes, reações de inativação do fármaco ou mudança em sua ação pretendida (RAMACHANDRAN *et al.*, 2000); iv) e temperaturas do sistema transdérmico e da pele, uma vez que a temperatura corporal tem ação sobre o grau de hidratação cutânea, que influencia no fluxo de moléculas pela pele, pois quanto maior o grau de hidratação, melhor a permeação. Além disso, a probabilidade de a molécula ser absorvida é maior quando há um aumento da circulação periférica na região de aplicação da formulação (AKOMEAH *et al.*, 2004).

Após a aplicação de uma formulação transdérmica, é necessário que o princípio ativo se libere dos demais componentes da formulação para que este exerça seus efeitos sistêmicos. Logo após a liberação, deve ocorrer a difusão pelo estrato córneo, que é a camada mais externa e resistente. Uma vez que a substância ativa atravessou essa camada, a difusão nas camadas inferiores da epiderme ocorre em um tempo relativamente menor quando comparada ao tempo de difusão pelo estrato córneo. Após o fármaco atravessar os estratos epidérmicos até alcançar a derme, ocorre a penetração nos capilares sanguíneos, alcançando então a circulação sistêmica (DANIELS, 2014; LANE, 2013; PONTRELLI, 2014).

Na maioria das vezes, respostas terapêuticas eficazes e seguras são conseguidas administrando-se medicamentos tradicionais. Outras vezes, o regime terapêutico ideal requer a administração de um sistema de liberação de fármacos e/ou de sistemas de desempenho terapêutico considerado avançado (VILLANOVA *et al.*, 2010). Nos medicamentos inovadores, os polímeros são componentes essenciais, já que exercem ação direta na liberação dos fármacos (AULTON, 2005; SWARBRICK, 2007). Neste contexto, polímeros bioadesivos podem ser empregados e representam materiais capazes de se ligarem a substratos biológicos de duas maneiras: aderindo à camada mucosa (mucoadesivos) ou à membrana celular (citoadesivos). A bioadesão é uma propriedade explorada como estratégia para aumentar o tempo de permanência de um medicamento no organismo. Em

consequência, a biodisponibilidade dos fármacos pode ser melhorada e o número de doses tomadas, diariamente, pode ser reduzido. Outra vantagem é que a bioadesão pode ser modulada para ocorrer em sítios específicos, diminuindo a toxicidade e aumentando a efetividade terapêutica dos fármacos (ANDREWS *et al.*, 2009; ASANE *et al.*, 2008).

Os Sistemas Terapêuticos Transdérmicos (STTs) são medicamentos preparados para aplicação sobre a pele, visando ação sistêmica do fármaco, que podem ser apresentados como adesivos (*patches*) (ALLEN *et al.*, 2005; GENNARO, 2005). De modo geral, os adesivos contêm o fármaco disperso em um reservatório ou em uma matriz. O sistema é composto por duas camadas poliméricas: a externa, que previne a perda de fármaco e sua exposição ao ambiente e a interna, que controla a liberação. Ainda, pode haver um camada adesiva responsável por fixar o sistema na pele (BRACHT, 2000). Os diferentes polímeros disponíveis para uso originam membranas conformáveis com diferentes graus de adesividade, translucência e capacidade oclusiva, além de níveis de transmissão de vapor-d'água e taxa de liberação do fármaco variáveis (KANDAVILLI *et al.*, 2002; PRAUSNITZ *et al.*, 2004). Adesivos conhecidos como sensíveis à pressão (*Pressure-Sensitive Adhesives* – PSAs) são materiais especiais utilizados na preparação de *patches*, uma vez que aderem rápida e permanentemente às superfícies, com uma leve pressão. Nos sistemas transdérmicos, os PSAs são usados para garantir o contato efetivo entre o STT e a área de aplicação, pois, apresentam boas propriedades adesivas inicial e à longo prazo, fácil remoção, flexibilidade e compatibilidade com a pele (TAN e PFISTER, 1999; VENKATRAMAN e GALE, 1998; WOKOVICH *et al.*, 2006).

Já os filmes dissolvíveis apresentam desintegração e dissolução rápidas, quando administrados pelas vias bucal, sublingual, oftálmica, vaginal ou tópica. Os polímeros usados na preparação desses filmes são hidrossolúveis, tais como, éteres de celulose, polissacarídeos, poli(álcool vinílico) (PVA), poli(óxido de etileno) (PEO), PVP e copovidona (HARIHARAN e BOGUE, 2009).

A indústria de produção de sistemas terapêuticos transdérmicos é crescente em todo o mundo, representando mais de 12 % do comércio global de sistemas de liberação de fármacos e o mercado, em 2015, foi estimado em US\$ 31,5 bilhões. As empresas farmacêuticas e de biotecnologia continuam buscando novas aplicações para a administração transdérmica de fármacos, incluindo tratamentos para a

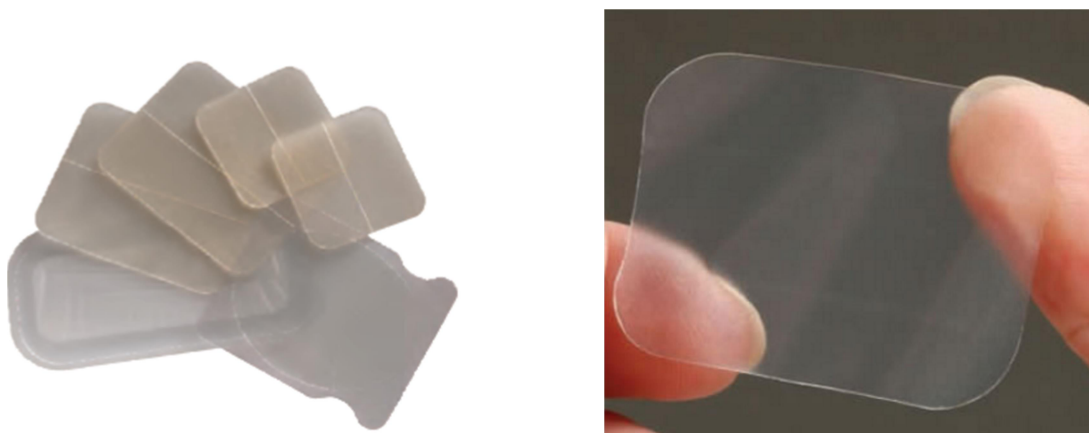
enxaqueca, osteoporose, acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer, dentre outras. Para atender ao mercado em expansão, existem equipamentos para a produção em larga escala dos adesivos transdérmicos (TMS – *transdermal manufacturing system*) (Figura 1) e para adesivos e filmes (ODF – *oral dissolvable films*) para a indústria farmacêutica (Figura 2).

Figura 1. Equipamento industrial para fabricação de adesivos (*patches*) em larga escala.



Fonte: Em < <https://www.optima-packaging.com/en/packaging-solutions/manufacturing-and-packaging-line-optima-tdc300>>. Acesso em: 10 Jul. 2016.

Figura 2. Foto do adesivo (*patch*) fabricado em larga escala.



Fonte: Em: < <https://www.optima-packaging.com/en/life-science/transdermal-patches-and-oral-film-strips?cp%5B0%5D=4&kw%5B0%5D=624&page=1>>. Acesso em: 10 Jul. 2016.

Fonte: Em: <<http://www.specialtypharma.com/Main/Back-Issues/Transdermal-Topical-Subcutaneous-NonInvasive-Deliv-5.aspx>>. Acesso em: 14 Nov. 2016.

Geralmente, empresas desenvolvedoras de máquinas para a produção de adesivos e filmes em grandes volumes transferem o *know-how* e licenças (ou dossiês) completos para o desenvolvimento de produtos. Algumas máquinas possuem capacidade produtiva de 750 adesivos por minuto, com baixas perdas e com capacidade de produzir diferentes tamanhos de adesivos, porém em lotes distintos e com um baixo tempo de troca de produto (*Changeover*) (<https://www.optima-packaging.com/en/packaging-solutions>). Estas linhas de produção podem incluir ou não sistemas automáticos de inspeção, os quais são responsáveis por rejeitar as peças defeituosas e atender aos requisitos de BPF. A automação de processos produtivos é relevante em todos os tipos de cadeia de produção e certamente tem sua importância neste setor. Ela gera redução de perdas, diminuição de custos de produção, menor tempo de produção e maior homogeneidade de produtos. Ainda, as linhas de produção ficam situadas em ambientes de clausura, atingindo a classificação de sala limpa 10.000, com recirculação de ar por meio de filtros HEPA, para evitar o contato com o meio externo (<https://www.optima-packaging.com/en/packaging-solutions>). Com toda esta necessidade de infraestrutura e aporte tecnológico, o elevado custo de equipamentos modernos e automatizados se torna um dos principais desafios para o desenvolvimento de fórmulas mais diferenciadas e sustentáveis, em termos de

adoção das novas tecnologias por empresas com limitação de recursos. (GLENN *et al.*, 2012).

É importante sempre avaliarmos a possibilidade de utilizarmos tecnologias recentes no desenvolvimento de novos produtos para que o consumidor final possa usufruir cada vez mais de conceitos e benefícios advindos de modernas formulações ou de novas formas de administrá-las. Vivemos em um mundo em transformação, onde já é possível prescrever formulações personalizadas de acordo com as necessidades e carências de cada pessoa. Além disso, se tornou possível fazer alterações de caráter sensorial nas formulações, visando a modificações de cor, velocidade de ação e praticamente qualquer outra propriedade para atender exatamente aos desejos/necessidades pessoais dos consumidores exigentes. No entanto, novas fronteiras de evolução da área tecnológica ou barreiras críticas precisam ser solucionadas para o seu avanço (SILVA, 2006).

Por outro lado, a utilização de tecnologias inovadoras e formulações com adaptação de técnicas, ingredientes e equipamentos é um desafio para a individualização terapêutica, por isso requer uma produção em microescala. Para tanto, há a necessidade de readequação da lógica e dos sistemas e equipamentos de produção. Vale ressaltar que o desenvolvimento para produção em microescala vem crescendo junto à tendência de personalização dos produtos (CUNHA, 2009).

Segundo Buss e Cunha (2001), uma maior orientação ao mercado, com a inserção das necessidades, desejos e preferências do cliente em todas as fases e etapas do processo de desenvolvimento de produtos é uma grande fonte de vantagem competitiva sustentável.

### **2.3.1 A estrutura da pele**

A pele constitui um dos maiores órgãos humano, revestindo as superfícies corporais, representando 16 % do peso corporal (JUNQUEIRA *et al.*, 2004). A pele apresenta importantes funções, a principal delas é a de proteção contra perda de água e contra atrito, porém outras funções também são desempenhadas, tais como defesa de agentes externos; proteção contra os raios ultravioleta, participação da regulação térmica do organismo através de seus capilares sanguíneos, tecido adiposo e glândulas; funções sensoriais (dor, tato, percepção de temperatura); funções endócrinas (como síntese da vitamina D) e colabora na excreção de

substâncias pelo suor (BARRY, 2001; VILLARINO *et al.*, 2006). A pele é uma barreira por excelência, portanto não é considerada um órgão isolado, pois se encontra associada a muitos outros sistemas: o músculo-esquelético, o neurológico, o circulatório, o endócrino e o imunitário (SIMÕES, 2001).

A estrutura da pele é complexa, formada pela epiderme, de origem ectodérmica, derme, de origem mesodérmica. A hipoderme ou tecido celular subcutâneo encontra-se em contato com a derme, não fazendo parte da pele, apenas unindo-a aos órgãos subjacentes. Os anexos também fazem parte da pele, sendo eles os pelos, as unhas e as glândulas (JUNQUEIRA *et al.*, 2004).

### 2.3.1.1 Epiderme

A epiderme é a camada mais externa da pele e histologicamente é constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e não é vascularizada. (JUNQUEIRA *et al.*, 2004; SIMÕES, 2001; VILLARINO *et al.*, 2006).

O EC, também chamado de camada córnea, é a camada mais externa da epiderme, e é considerada a principal barreira para a passagem de substâncias químicas do meio externo para o interior do organismo, incluindo os fármacos.

Geralmente é constituída por 15 a 20 camadas de corneócitos, podendo atingir 100 camadas na palma das mãos e pés (SIMÕES, 2001). Além dessas células, têm os corneodesmossomos, que possuem a função de unir os corneócitos, proporcionando estabilidade estrutural. Esse estrato possui uma bicamada lipídica intercelular, composta por ceramidas, ácidos graxos, colesterol e ésteres de colesterol que formam uma estrutura comparada a uma parede de tijolos, onde os corneócitos são os tijolos e, essa bicamada, a argamassa (ALEXANDER *et al.*, 2012). Este é um estrato que é renovado frequentemente, uma vez que há uma grande quantidade de células-tronco epiteliais na camada basal da epiderme, que provê corneócitos substitutos em um período de 2 a 4 semanas (ALEXANDER *et al.*, 2012; VILLARINO *et al.*, 2006).



### 2.3.1.2 Derme

A derme está logo abaixo da epiderme, tecido conjuntivo que sustenta a epiderme, servindo como elo de união entre esta e a hipoderme.

É uma camada muito vascularizada e inervada, possuindo uma grande quantidade de vasos sanguíneos, linfáticos e terminações nervosas. Os vasos sanguíneos são responsáveis por transportarem nutrientes, pela termorregulação corporal e ainda pela absorção de substâncias que atravessam a barreira epidérmica. Já os vasos linfáticos contribuem na absorção transdérmica de sistemas coloidais, uma vez que esses vasos apresentam um endotélio com fenestras que permite a passagem entre elas (GAO *et al.*, 1998; VILLARINO *et al.*, 2006). Ao se comparar a epiderme e derme, observa-se que a derme apresenta menos células, porém mais fibras do que a epiderme (ALEXANDER *et al.*, 2012). Os folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas, apesar de serem considerados anexos epidérmicos, são encontrados na derme e por manterem uma comunicação entre a derme e a superfície corporal, evitando assim a transposição do EC, esses anexos são considerados como vias alternativas para a absorção de fármacos transdérmicos (PRAUSNITZ *et al.*, 2008).

### 2.3.1.3 Hipoderme

A hipoderme, ou tecido celular subcutâneo, é formada por tecido conjuntivo frouxo, e é responsável por fixar a derme às estruturas subjacentes. Essa camada participa do isolamento térmico, da proteção mecânica do organismo, além de modelar o corpo de acordo com a quantidade de gordura que possui e servir de reserva energética. Não possui um papel na absorção percutânea, porque é localizada abaixo do sistema vascular (EL MAGHRABY, 2008; LANE, 2013).

A administração transdérmica, quando comparada a outras vias de administração mais tradicionais, apresenta algumas vantagens como a taxa de liberação controlada, que torna a duração da ação mais prolongada e diminui a frequência de dosagem para aqueles fármacos com meia vida curta (PONTRELLI, 2014); é uma importante alternativa para aqueles fármacos que sofrem metabolismo de primeira passagem, perda ou diminuição da eficácia com a alteração de pH do

trato gastrointestinal e provocam muitos efeitos adversos (WIEDERSBERG *et al.*, 2014); é não invasiva e de simples aplicação, não necessitando da ajuda de profissionais e, sendo autoadministrados melhorando a adesão do paciente ao tratamento (PONTRELLI, 2014; PRAUSNITZ *et al.*, 2008); possui rápida interrupção da administração em casos de ocorrência de efeitos adversos (JAMPILEK, 2013). Porém, apresenta algumas desvantagens como a possibilidade de irritação na pele e a variedade da absorção interindividual, pois essa é dependente das condições da pele e do local da aplicação (estrutura e espessura da pele) (JAMPILEK, 2013); o uso prolongado dessa administração pode danificar a pele, pois pode causar alterações na microbiota e enzimas presentes na pele (BALL *et al.*, 2008), impossibilidade de administração de fármacos que requeiram altas doses (TANNER *et al.*, 2008) e preços elevados quando comparados com formas mais usuais (JAMPILEK, 2013; BALL *et al.*, 2008).

### **2.3.2 Rotas de permeação**

Os principais meios de penetração através do estrato córneo para substâncias transdérmicas são as vias transepidérmica ou direta, e a anexial. A via transepidérmica pode ocorrer pelo meio intracelular ou intercelular. Para alguns autores, existe também a via mista, que seria aquela onde a substância utiliza mais de uma via para penetrar. A eleição de uma dessas vias é condicionada pela estrutura química da molécula do fármaco, pelo volume e a polaridade da referida molécula. Pode-se dizer que essas vias são complementares, uma vez que a anexial permite uma penetração mais rápida, porém, na transepidérmica a quantidade de fármaco penetrado é maior, no entanto, mais lenta. O fato de a superfície apendicular ser pequena (cerca de 0,1 % da superfície epidérmica total), é uma possível explicação do porquê da quantidade penetrada ser menor na via anexial (SANTOS, 1995; VILLARINO *et al.*, 2006).

Na via intracelular, também chamada de transcelular, as moléculas se difundem célula a célula nas camadas da epiderme, e a barreira limitante é a bicamada lipídica (BUCK, 2004; PATZELT *et al.*, 2008). Outro entrave a esta via é o EC, que por ser rica em queratina, substância hidrofílica, diminui a possibilidade de absorção de substâncias apolares, logo, as moléculas que utilizam essa via são predominantemente hidrofílicas (RAMTEKE *et al.*, 2012). Esta via pode ser restrita

pela presença das junções epiteliais que se encontram, principalmente, no estrato granuloso (PROW *et al.*, 2011; WARD *et al.*, 2000).

A via intercelular é descrita como a rota predominante de permeação, especialmente para as moléculas lipofílicas. Nesta via, as moléculas interagem com a matriz lipídica, sem penetrar através das células, ou seja, elas se difundem pelos espaços entre as células, como se seguisse por desvios (ARAYACHUKEAT *et al.*, 2011; KORTING *et al.*, 2010). A penetração nesta via se dá de forma mais lenta quando comparada a via intracelular (SANTOS, 1995).

Na via anexial, as moléculas se difundem por meio dos apêndices da pele, tais como glândulas sebáceas, sudoríparas, e, principalmente, pelos folículos pilosos. Normalmente, são macromoléculas, íons e fármacos de baixo peso molecular que permeiam por essa via (PATZELT *et al.*, 2008). Uma maior concentração de folículos pilosos pode aumentar a probabilidade de absorção, porém, os pelos podem funcionar como uma barreira física à passagem de substâncias. Assim, regiões com grande densidade de pelos grossos apresentam baixo potencial de penetrabilidade (RIVIERE *et al.*, 2001).

### **2.3.3 Estudos de permeação**

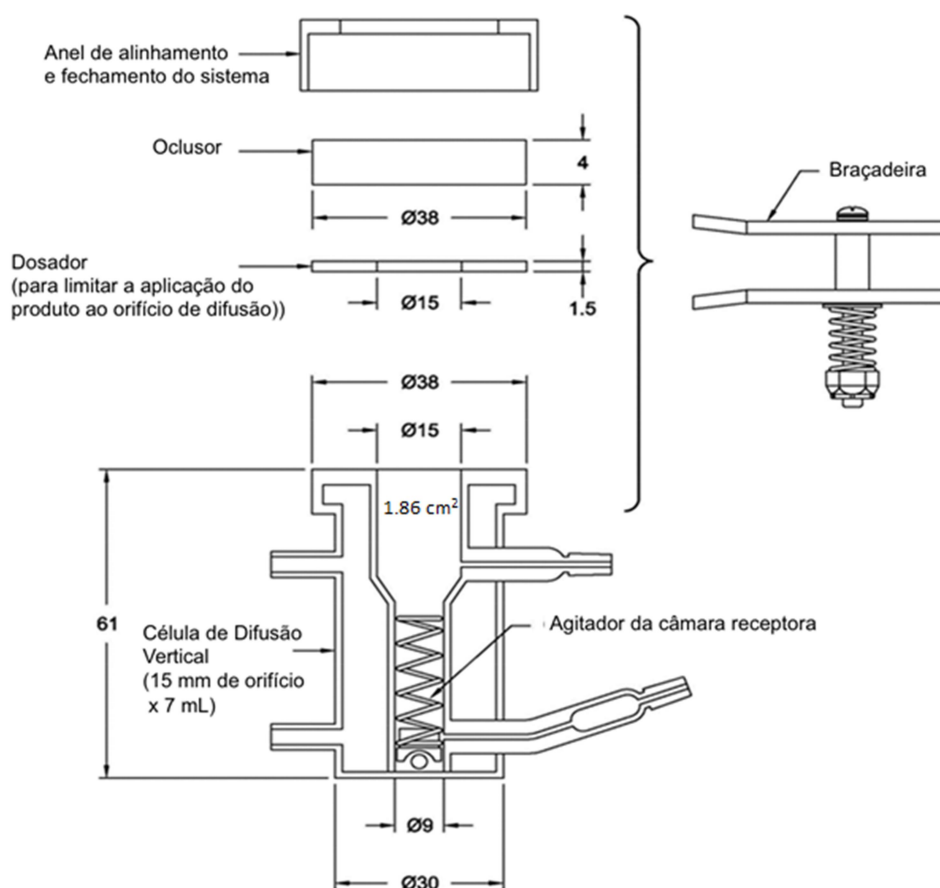
Nos produtos transdérmicos, espera-se que a retenção do fármaco nas membranas seja baixa, enquanto o fluxo através das mesmas seja grande. É necessário que o princípio ativo seja liberado da formulação, em concentrações adequadas, e em seguida penetre pelas camadas da pele para produzir o efeito farmacológico desejado. Desta forma, o teste de permeação transdérmica é usado para avaliação do controle de qualidade de produtos transdérmicos (ANTONIO, 2007).

O estudo de permeação transdérmica, também denominado de teste de absorção percutânea, avalia a capacidade da formulação transdérmica de se difundir pelos estratos da epiderme. Neste estudo, é interessante que a membrana seja a mais próxima do real e, por isso, é utilizada a pele humana. Muitos estudos fazem uso da orelha de porco, pois esta é de fácil obtenção e muito semelhante à pele humana. É considerado um teste *ex vivo*, uma vez que faz uso de membranas biológicas (POLONINI, 2014a). O principal problema no uso destas membranas é o

fato de estarem sujeitas a alterações, já que a pele dessecada apresenta diferenças em relação à pele viva, podendo até mesmo o estrato córneo, que é um tecido formado por células mortas, sofrer alterações anatômicas em virtude da degradação que ocorre na epiderme viável após excisão (SILVA *et al.*, 2010).

O método aprovado pelo FDA para testes de permeação de preparações tópicas utiliza a célula de difusão vertical, também denominada de célula de Franz (SILVA *et al.*, 2010) (Figura 3).

Figura 3. Desenho esquemático de célula de difusão vertical.



Fonte: adaptado de USP (2014).

A célula de difusão vertical é composta de um compartimento superior, chamado de doador, e de um inferior, o receptor. Esses compartimentos são separados pela membrana, sintética ou biológica. A formulação é aplicada no compartimento superior, e após um determinado tempo, realiza-se a coleta automática de uma alíquota do meio receptor, onde será feito o doseamento do

quanto de fármaco se difundiu para o mesmo (MACCARI, 2011; POLONINI, 2014a). Este meio receptor simula, no teste, a corrente sanguínea, onde o fármaco necessita chegar para que ocorra o efeito farmacológico desejado. É muito importante que tenha um controle de temperatura do meio receptor durante todo o experimento, e por isso tem-se um banho termostaticado que circula através de uma jaqueta que envolve o compartimento receptor, além de barras magnéticas controladas por agitadores magnéticos externos que permitem a distribuição homogênea da temperatura na solução receptora. Além disso, a célula de Franz conta com um suporte para oclusão, a qual minimiza efeitos de evaporação da amostra (PRAÇA, 2010). A maior vantagem desse equipamento é a aplicabilidade da Primeira Lei de Fick na sua forma mais simples (SILVA *et al.*, 2010). A quantidade de fármaco a ser analisada nesses ensaios normalmente é muito pequena, por isso requer métodos analíticos seletivos e de alta sensibilidade. Por conseguinte, a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) tem sido muito empregada como método analítico em muitos estudos de permeação e liberação (SILVA *et al.*, 2010).

## 2.4 INOVAÇÃO TECNOLÓGICA

Fala-se à exaustão, que o século XXI é o século do conhecimento e que este será o insumo diferencial da competição entre os países. Partindo-se dessa premissa, não é difícil associar melhores pesquisas, melhores talentos e melhores inovações ao desenvolvimento econômico e à prosperidade (COALDRAKE; STEDMAN, 2013). Qualquer país desenvolvido, econômica e socialmente falando, só o é quando tem uma sólida e robusta plataforma científica e tecnológica. Portanto, é estratégico e fundamental para o nosso país definir políticas que venham a fomentar o desenvolvimento tecnológico. Isso seria representado pelo incentivo e apoio à inovação, que contribui para transformar o conhecimento gerado nas universidades e centros de pesquisa em novos produtos e processos, que transformem o Brasil em um país competitivo e contribuam para a geração de riqueza, pois aperfeiçoa a indústria nacional, conseqüentemente, melhora a qualidade de vida da população (MEDEIROS, 2012).

O Brasil, desde 1996, vem discutindo e passando por transformações em sua legislação para a implementação, difusão e disseminação da cultura de propriedade intelectual. A partir desse ano, foram sancionadas a Lei Federal nº 9.279/1996 (Lei

de Propriedade Industrial), Lei Federal nº 9.606/1998 (Lei de Programas de Computador), Lei Federal nº 9.610/1998 (Lei de Direitos Autorais), Lei Federal nº 9.456/1997 (Lei de Proteção de Cultivares) e Decreto Federal nº 2.553/1998 (que dispõe sobre a obrigatoriedade de premiação aos inventores de instituições públicas). Nesse cenário de sinergia imprescindível para consolidar a inovação, é possível perceber que investir recursos públicos para financiar a inovação é iniciativa recente no nosso país e só foi possível após a aprovação da Lei nº 10.973, de 2 de Dezembro de 2004, a qual estabeleceu medidas de incentivo à inovação e à pesquisa científica e tecnológica no ambiente produtivo, com vistas à capacitação tecnológica, ao alcance da autonomia tecnológica e ao desenvolvimento do sistema produtivo nacional e regional do país. Atualmente, a mesma foi alterada pela Lei nº 13.243, de 11 de Janeiro de 2016. Nela, temos o conceito de inovação:

*“introdução de novidade ou aperfeiçoamento no ambiente produtivo e social que resulte em novos produtos, serviços ou processos ou que compreenda a agregação de novas funcionalidades ou características a produto, serviço ou processo já existente que possa resultar em melhorias e em efetivo ganho de qualidade ou desempenho”.*

O setor farmacêutico é associado ao dinamismo tecnológico em razão da intensidade das atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação (P, D & I) que as empresas que o constituem realizam. A oferta de seus principais produtos, os medicamentos, no país pode ser considerada um indicador de qualidade dos serviços de saúde (SHINZATO, 2015). Em face da estrutura do mercado, pode-se afirmar que a atividade inovativa no setor farmacêutico tem caráter estratégico, visto que a competição ocorre essencialmente com a introdução de novos produtos (BASTOS, 2005; BRADFILD; EL-SAYED, 2009; RADAELLI, 2008).

O Brasil detém aspectos estruturais e conjunturais capazes de alavancar o desenvolvimento do setor farmacêutico: forte base científica, abundância de recursos naturais, crescimento e envelhecimento da população e ascensão e milhões de brasileiros à classe média, aumentando o consumo e o acesso aos serviços de saúde. No entanto, capitalizar em cima desses fatores demandará uma atitude pró-ativa e coordenada de agentes públicos e privados e, especialmente, visão de longo prazo – fundamental para a construção de uma indústria robusta e inovadora de ciências da vida (RMPI, 2012).

A disponibilidade de recursos financeiros é um dos pilares para o crescimento do setor farmacêutico devido ao longo ciclo de desenvolvimento dos produtos e elevado custo envolvido, especialmente para aplicações na área de saúde humana.

As políticas públicas devem, essencialmente, prover um ambiente propício que estimule o crescimento da economia e o investimento privado. Neste sentido, a ação mais estratégica e impactante para o setor saúde consiste no aprimoramento dos marcos regulatórios e a promoção de maior clareza, agilidade e eficiência nos processos de análise e aprovação (FILHO *et al.*, 2012).

Os produtos farmacêuticos apresentam algumas características únicas que determinam o desenho e a dinâmica de seu mercado como: demanda derivada, visto que os pacientes compram os remédios devido ao seu efeito de tratamento e não porque desejam consumi-los; escolha do produto é realizada por um intermediário (médico); preço dos medicamentos bastante elevado ou inacessível para a maioria dos pacientes, mas que frequentemente são adquiridos pelo governo e não pelo consumidor final (BASTOS, 2005); ambiente de teste clínico muito diferente do ambiente real de uso e longo período para colocar um produto novo no mercado) - entre 9 e 14 anos - se comparado às demais indústrias (RADAELLI, 2012). A interação com o setor produtivo será crucial para alinhar oferta e demanda, assim como para assegurar uma formação que contemple processos de transformação do conhecimento científico em tecnologias e produtos.

O entendimento da evolução recente do setor farmacêutico é essencial para que os gestores públicos possam delinear políticas (industrial, de saúde e de inovação) mais efetivas à realidade nacional. Não somente os insumos e medicamentos, mas também a maior parte da tecnologia necessária para promover a inovação na área de saúde é de origem estrangeira, especialmente de grandes conglomerados industriais com sede em países desenvolvidos. Desse modo, apenas uma pequena parte das inovações tem origem no país, como algumas vacinas, fármacos, hemoderivados e equipamentos médico-hospitalares (DUARTE *et al.*, 2011). Por conseguinte, há impactos econômicos, haja vista que a importação de fármacos representa cerca de 30 % dos gastos do complexo econômico da saúde (VARGAS *et al.*, 2010).

## 2.5 DESENVOLVIMENTO E *DESIGN* DE PRODUTOS

A atividade de projeto de produtos industriais pode ser resumida como um processo evolutivo/recursivo, que visa transformar um conjunto de parâmetros estabelecidos em uma solução tridimensional para o problema/necessidade, gerando um produto (NAVEIRO, 1993).

A formulação de um problema constitui o ponto de partida e a motivação para o desencadeamento do processo de desenvolvimento e, nesta etapa, procura-se estabelecer, com clareza, os requisitos do projeto e suas principais restrições, resultando num conjunto de parâmetros projetuais que irão direcionar toda a atividade de projeto.

O resultado dessa atividade é a definição de uma estrutura funcional, onde o produto é representado por várias funções e por soluções capazes de realizar essas funções. Assim, é gerado o *layout* esquemático do produto (KEINONEN, TAKALA, 2010).

O projeto básico consiste na transformação das ideias em formas concretas, com parâmetros globais de desempenho. É feito um esboço do produto através do delineamento das formas geométricas dos elementos funcionais, gerados na etapa anterior. No esboço, são dimensionadas as cotas principais dos elementos, elaborados cálculos estruturais, levantados aspectos preliminares de fabricação e montagem, selecionados os materiais a serem empregados e definidos os componentes a serem comprados no mercado. Também são levados em consideração os aspectos relacionados à ergonomia e ao *design* industrial. Quanto mais preciso for o projeto básico de um produto menor será o trabalho em detalhá-lo. O resultado final desta etapa é a elaboração de desenhos explodidos de conjunto do produto, feito em escala e seguindo a normatização do desenho técnico (ANDRADE, 2013).

Como o desenvolvimento do projeto de um produto é um processo evolutivo, muitas modificações podem ser incorporadas ao detalhamento do projeto básico. Em várias situações, torna-se necessária a construção de protótipos e/ou modelos, a partir dos desenhos técnicos gerados nesta etapa, de modo a avaliar o desempenho do produto através de testes de campo ou em laboratórios. O resultado final desta etapa é a elaboração dos desenhos técnicos dos componentes e da lista de peças que compõem o produto (FERNANDES, KOLTERMANN, 2013). O *designer* é aquele



que não só sabe desenhar e se expressar através do desenho, como também possui a habilidade de gerar conhecimento, transformar o contexto e projetar novas soluções para os problemas da sociedade em que vive (GOMES, 1996).

Para Baxter (2000), *design* é a atividade que promove criação e mudança em novos produtos. A *Internacional Council Societies of Industrial Design* (ICSID) define *design* de uma forma mais abrangente: *design* é uma atividade criativa cujo objetivo é estabelecer as qualidades multifacetadas de objetos, processos, serviços e seus sistemas em ciclos de vida completos. Portanto, *design* é o fator central da humanização inovadora de tecnologias e o fator crucial do intercâmbio cultural e econômico (MOZOTA, 2011).

Pelos conceitos apresentados, pode-se perceber, então, que *design* é uma atividade crucial ao homem. Ao longo dos séculos, ele evoluiu enormemente, acompanhando as mudanças da sociedade. Diferente dos limitados e raros produtos de antigamente, hoje, para produzir um produto, são necessários inúmeros conhecimentos e domínios de diferentes técnicas (CARDOSO, 2012). Isto se deve às complexas relações de forma, função e significado criadas entre o produto e o usuário (LÖBACH, 2001). A prática do desenho vem a contribuir para o desenvolvimento destes novos produtos voltados para esse mercado de necessidades complexas. Isto porque o desenho está presente tanto na produção, quanto na idealização e, também, na comunicação dos objetos. O desenho é, portanto, o vínculo entre aquilo que será produzido e a imagem mental orientadora que, inicialmente, ainda não está totalmente formulada (POEIRAS, 2009).

No *design* nacional de produtos destinados ao setor de Saúde, é preciso ressaltar o trabalho do Centro de Tecnologia Hospitalar e de Engenharia de Reabilitação do Instituto Sarah Kubitscheck (Instituto Nacional de Medicina do Aparelho Locomotor), de natureza multidisciplinar, que se preocupou tanto com o *design* de equipamentos como as “camas-maca” quanto com o projeto dos hospitais que desenvolveu (FRANZATO, 2011).

Outro exemplo, a pesquisa em bioengenharia do Instituto do Coração, do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, também merece destaque, pois conta com um conjunto significativo de produtos de interesse médico (SANTOS, 1988).

Na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pode-se citar a participação pioneira no desenvolvimento de equipamentos e produtos para a área

de Oftalmologia: estesiômetro, crioextrator de catarata com seringa plástica e espiral e ponta de fio de cobre, vitreóforo, diatermo coagulador bipolar (SUZUKI *et al.*, 1995a) e gancho de íris (SUZUKI *et al.*, 1995b) para dilatação mecânica da pupila, implante valvular para tratamento cirúrgico do glaucoma e o crioextrator para cirurgia de catarata aperfeiçoado com caneta de polipropileno e bloco interno e ponta de cobre, equipamento de geração e registro de pressão intraocular (BONATTI *et al.*, 1997), oftalmoscópio binocular indireto (CAVALCANTE, 1991) e vídeo ceratoscópio (OLIVEIRA *et al.*, 1992).

Para a realização do *design* relacionado à saúde, é de fundamental importância a definição do problema (DORFLES, 1968; MUNARI, 2002). O *design* se manifesta, principalmente, através de duas qualidades: funcionalidade e estilo (VIEIRA, 2004). Para tal, a correta aplicação dos conceitos multidisciplinares é de grande importância para a definição de parâmetros projetuais (acessibilidade, antropometria, *design* universal, ergonomia e usabilidade) para a produção de produtos e equipamentos voltados a públicos específicos, garantindo-lhes o bem-estar, devido à possibilidade de abranger diversos fatores, que seriam facilmente mascarados por apenas uma área do conhecimento. Martins (2004) acrescenta que o papel dos profissionais é, antes de tudo, ouvir o usuário.

Produtos desenvolvidos com qualidade, funcionalidade, conforto, segurança e beleza requerem investimento e um importante instrumento para o sucesso destes chama-se *design*, uma ferramenta útil para que as empresas possam se destacar em âmbitos nacional e internacional e conquistar novos mercados gerando produtos com qualidade, conforto, segurança, ergonomia e outras qualidades que possam diferenciá-los da grande similaridade de artefatos lançados a cada dia (SANTOS e CLAUDINO, 2009). Dados da Confederação Nacional da Indústria indicam que 75 % das empresas que investiram recentemente em *design* registraram aumentos em suas vendas, sendo que 41 % destas empresas também conseguiram reduzir os seus custos (ABRE, 2016).

O desenho técnico tem um papel importante no desenvolvimento científico e tecnológico da humanidade. Ao longo dos séculos, os desenhos foram aprimorados e novas técnicas de representação foram surgindo, conforme a complexidade das peças e produtos iam se desenvolvendo. No final do século XVIII, Gaspard Monge (1746-1818) utilizando os conhecimentos existentes e técnicas, sistematizou um método de projeções de objeto em dois planos de projeções ortogonais, método

diédrico, denominado “*Géometrie Descriptive*”, editado em 1798/99, estabelecendo as bases do desenho técnico moderno. Este método permitiu representar qualquer objeto no espaço com as suas dimensões reais. Ainda, este sistema permitiu resolver, graficamente todos os problemas espaciais utilizando os dois planos de projeção. O italiano Gino Loria (1862-1954) utilizou um terceiro plano de projeção descritiva e o desenho técnico passou a utilizar 6 planos de projeção (ALMACINHA, 2016).

Na década de 60, apareceram os primeiros sistemas de Desenho Assistido por Computador (DAC) ou CAD (do inglês: *computer aided design*) e com a popularização dos computadores pessoais, surgiram os sistemas de concepção e desenho assistidos por computador (CADD – “*Computer aided design and drafting*”) de baixo custo e fácil utilização, permitindo trabalhar em um espaço bidimensional (2D). Na década de 90, os sistemas CAD passaram a englobar a modelação tridimensional (3D) paramétrica com capacidade de resolver a representação de problemas espaciais diretamente no ambiente 3D e documentar projetos/desenhos técnicos (ALMACINHA, 2016; ANDRADE, 2012).

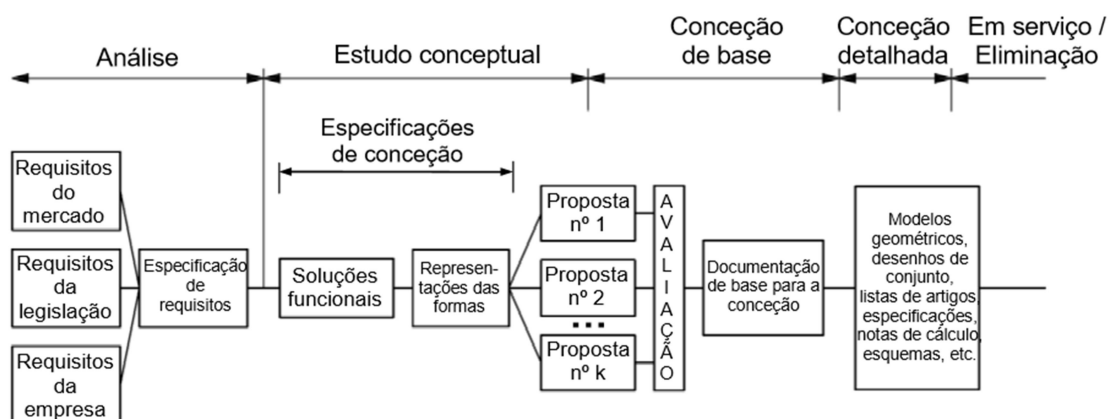
*Softwares* de desenho em 3D são sistemas de desenho automatizados onde se pode desenhar rascunhos ou ideias substituindo o rascunho manual por um processo automatizado, utilizando dimensões e, conseqüentemente, produzindo modelos e desenhos detalhados com conceitos e terminologias usadas no desenho em 3D, facilitando o trabalho de criação.

A capacidade dos sistemas de CAD modernos incluem: criação de geometria em *wire frame*; funções paramétricas 3D para modelagem de sólidos; modelação de superfícies *free form*; desenhos automáticos de conjuntos de peças; reutilização de *design* de componentes; facilidade na modificação do *design* do modelo e produção de múltiplas versões; simulação de *design* sem a necessidade do protótipo físico; importação/exportação de dados com outros formatos de diferentes programas; saída de modelos diretamente para a fabricação; manter as livrarias de peças e conjuntos criados; lista de materiais; etc.

O desenvolvimento de um produto pode ser definido como um conjunto completo de atividades que começa com uma ideia e necessidade e termina com a sua produção. Os processos de desenvolvimento começam com os requisitos definidos pelo cliente em especificações funcionais e em seguida as especificações de concepção detalhada. A função do produto dependerá da geometria, das

propriedades materiais e das condições de operação. As atividades desenvolvidas durante o processo de desenvolvimento do produto podem ser separadas como: análise, estudo conceitual, concepção de base, concepção detalhada (Figura 4).

Figura 4. Processo de desenvolvimento de produto de acordo com a ISO 11442.

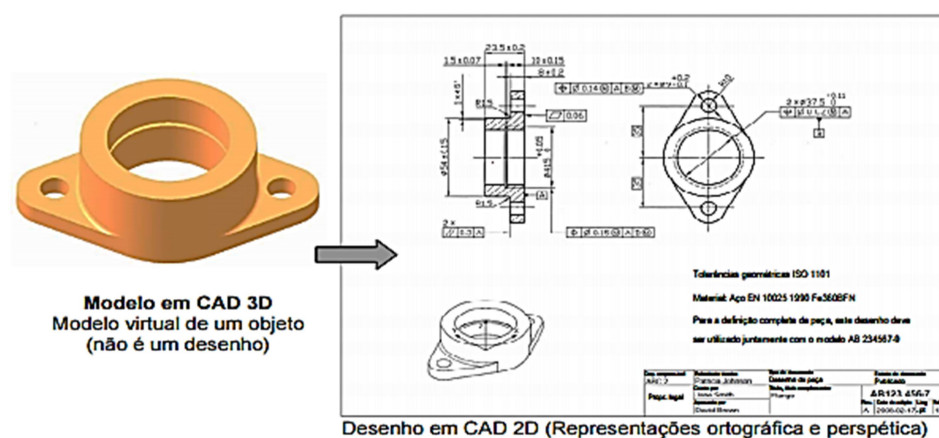


Fonte: Almacinha, J. A. (2016).

Em cada atividade são elaborados os documentos técnicos, como especificações, esquemas, modelos geométricos, desenhos, listas, folhas de cálculo, instruções, planos relatórios, etc., com vista a permitir a comunicação e o entendimento entre as partes envolvidas em todas as fases de desenvolvimento do projeto.

A utilização dos sistemas CAD 3D, os modelos virtuais sólidos tornaram-se responsáveis pela definição da geometria dos produtos, que passou a ser função secundária dos desenhos de engenharia. No entanto, os desenhos 2D gerados a partir de modelos 3D, como por exemplo na Figura 5, são muito utilizados a nível industrial, atendendo a limites da integração das fases de concepção, fabricação e verificação (MELTON, 2008).

Figura 5. Definição de um produto acabado por meio de um desenho em CAD 2D obtido a partir de um modelo virtual gerado em CAD 3D, de acordo com a ISO 29845.



Fonte: Barbedo, A (2013).

A partir do exposto, fica clara a necessidade de agentes inovadores no setor saúde que entendam as questões e as tecnologias para desenvolver novos e melhores dispositivos, capazes de gerar ideias e produzir *designs* para produtos, equipamentos e serviços de saúde eficazes. Em termos do produto, todos os dispositivos finais utilizados no setor da saúde, desde os equipamentos até aos sistemas informatizados, têm um impacto importante na qualidade dos serviços de prevenção, diagnóstico e cuidado dos doentes, bem como nas condições de trabalho para os médicos, farmacêuticos, dentistas e demais profissionais técnicos.

## 2.6 AÇO INOXIDÁVEL COMO MATÉRIA-PRIMA PARA O SETOR SAÚDE

A plasticidade, a resistência e a durabilidade proporcionada pelos produtos em aço inoxidável são qualidades indispensáveis pelos fabricantes de produtos para a saúde. O grande desafio tecnológico enfrentado pela indústria para a fabricação de dispositivos para o setor farmacêutico é, sem dúvida, a procura por materiais de modo a evitar a contaminação de uma matéria-prima pela outra e baixo custo. Ainda, o decreto nº 12.342 de 27/09/78, que especifica as normas de promoção, preservação e recuperação de saúde, condena a utilização materiais que não sejam lisos e impermeáveis, em aplicações nos estabelecimentos farmacêuticos, de produtos biológicos, cosméticos e congêneres, estabelecimentos comerciais e indústria de gêneros alimentícios.

O aço inoxidável está presente no nosso dia-a-dia por ser prático, versátil, e oferece um excelente desempenho e desta forma conquista novos segmentos de mercado. O seu uso em aplicações cirúrgicas iniciou-se em 1926 no momento que Strauss patenteou o aço inoxidável 18Cr-8Ni contendo de 2 a 4 % de molibdênio e um pequeno percentual de carbono e desta forma a resistência à corrosão para o implante no corpo humano. O cromo (Cr) é o responsável pela resistência a corrosão, que adicionado ao aço em uma proporção acima de 11 % em peso tem a capacidade de gerar uma película aderente de óxidos na superfície do aço inoxidável que o protege ou o passiva em muitos meios corrosivos. Logo, os aços inoxidáveis são ligas de ferro-cromo (CASTRO, 2012).

As propriedades mecânicas de uma liga metálica são aquelas que descrevem a habilidade do material em ser comprimido, esticado, dobrado, riscado, vincado ou quebrado. Os aços inoxidáveis são divididos, de acordo com a sua microestrutura, sendo as principais as dos aços austeníticos, ferríticos e martensíticos (MANUAL TÉCNICO DE AÇO INOXIDÁVEL, 2011).

Os aços austeníticos são ligas não-magnéticas de ferro-cromo-níquel contendo tipicamente 8 % de níquel, com baixo teor de carbono (C). Apresentam boas propriedades mecânicas, boa soldabilidade, trabalhabilidade a frio e resistência à corrosão (TERADA, 2008).

Os aços ferríticos correspondem a ligas ferro-cromo contendo de 12-17 % de Cr com baixo teor de C. Não são endurecíveis por tratamento térmico. São magnéticos e apresentam boa resistência à corrosão em meios menos agressivos, boa ductilidade, razoável soldabilidade (RÊGO, 2005).

Os aços martensíticos compreendem as ligas de ferro-cromo contendo de 12-14 % de Cr e com alto teor de C. São endurecíveis por tratamentos térmicos e magnéticos. Quando temperados são muito duros e pouco dúcteis, e é nesta condição que são resistentes à corrosão. Quando recozidos não apresentam bom comportamento frente à corrosão atmosférica. Em termos de aplicabilidade no setor de Saúde, o aço inoxidável austenítico (304 e 306) é o mais indicado e possui vários tipos e aplicações (MANUAL TÉCNICO DE AÇO INOXIDÁVEL, 2011).

Diante do exposto acima e das necessidades do setor farmacêutico por produtos fabricados com materiais que possuam qualidade, atendam as necessidades dos clientes deste setor; o aço inoxidável foi escolhido como o material para a construção de um dispositivo para a fabricação de filmes e adesivos.

Esta escolha também baseia-se nos critérios de segurança e combina características estéticas e comprovada resistência do aço aos diferentes compostos químicos hostis, para os quais os produtos farmacêuticos (fármacos) necessitam de máxima proteção, tanto para evitar a interação entre os componentes quanto para prevenir a ocorrência de contaminação (ARAÚJO e COUTO, 2002).

Por conseguinte, este trabalho vislumbra desenvolver um aparato inovador, simples e funcional para a fabricação de filmes transdérmicos e orais permitindo a flexibilização das dosagens e sua individualização.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

Desenvolver um dispositivo inovador (laminador) para a elaboração de filme adesivo (*patch*) contendo tadalafila como princípio ativo, visando a permeação transdérmica da mesma para o tratamento da disfunção erétil.

#### 3.2 ESPECÍFICOS

- Criar um dispositivo mecânico capaz de produzir um filme (*patch*) de espessura controlada para liberação do fármaco por via transdérmica;
- Elaborar desenhos técnicos do dispositivo farmacêutico, com os quais seja possível a criação de um protótipo funcional;
- Elaborar um filme adesivo (*patch*) contendo tadalafila.
- Otimizar e validar o método analítico para a quantificação da tadalafila.
- Quantificar o teor de tadalafila e a uniformidade de conteúdo nos *patches*.
- Avaliar o perfil de permeação do fármaco através do ensaio de permeação *ex vivo*, utilizando pele humana como modelo experimental.



## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 DESENHO TÉCNICO

O dispositivo foi desenvolvido utilizando *software Solidworks / Premium 2015*, x64 edição *SP 0.0*, de desenho CAD para o dimensionamento e tolerâncias de montagem das partes constituintes e suas funcionalidades.

### 4.2 PROTÓTIPO FUNCIONAL

Um dispositivo mecânico foi construído em aço inoxidável ASTM A 240 - 316L como protótipo funcional, visando à realização dos testes com os filmes (*patches*). Este protótipo foi fabricado por uma indústria mecânica na cidade de Juiz de Fora, MG.

### 4.3 ADESIVO TRANSDÉRMICO

#### 4.3.1 Formulação

A formulação farmacêutica contendo a tadalafila como princípio ativo, foi preparada de forma que se encontrasse uma concentração de 10 mg de tadalafila em cada  $\text{cm}^2$  de adesivo. A formulação ainda está em fase de aprimoramento e passível de patenteamento, portanto somente as classes dos constituintes foram indicadas na Tabela 2.

Tabela 2. Formulação transdérmica contendo a tadalafila como princípio ativo.

<b>Ingredientes</b>
Tadalafila
Agente suspensor
Agente permeante
Agente plastificante
Agente emulsificante
Veículo

Para o preparo do adesivo transdérmico, o princípio ativo foi pesado em balança digital (AY220, *Shimadzu*, Japão) e reservado, bem como os agentes permeante, suspensor e emulsificante foram pesados exatamente e vertidos para um béquer de vidro. Posteriormente, o veículo foi adicionado aos compostos anteriores e todo o conteúdo foi homogeneizado. A seguir, foi adicionado o agente plastificante e homogeneizado até a total solubilização. Então, a formulação foi envasada em frasco de vidro âmbar e fechada.

Antes do procedimento de laminação propriamente dito, foi necessário cortar ao meio uma folha de papel laminado e prender as extremidades da mesma sobre uma bancada de superfície lisa e plana com auxílio de uma fita adesiva, de forma a manter a folha esticada para o processo de laminação. O papel laminado foi sanitizado com solução de etanol 70 %. Após a secagem em temperatura ambiente, o papel foi reservado até o momento do uso.

Os cálculos para determinação do peso do filme seco e da concentração do ingrediente farmacêutico ativo por área de superfície na camada de suporte (*backing*) foram previamente realizados utilizando um retângulo de papel alumínio com 6cm x 5cm e pesado sem a formulação e com a formulação. Após fazer a diferença entre eles temos o peso do filme depositado no papel alumínio.

Tamanho do papel alumínio (6 cm x 5 cm) = 30 cm<sup>2</sup>

Peso do papel alumínio-----0,142 g

Peso do filme + papel alumínio-----0,283 g

Diferença do papel alumínio com filme – papel alumínio sem filme

= 0,283 - 0,142 = 0,141 g (peso do filme depositado sobre o papel)

Considerando a formulação com peso de 2,49 g possui 0,2 g de ativo, através de regra de três simples, determinamos a quantidade de ativo presente no adesivo. Conforme exemplo descrito abaixo:

2,49 ----- 0,2

0,141 ----- x

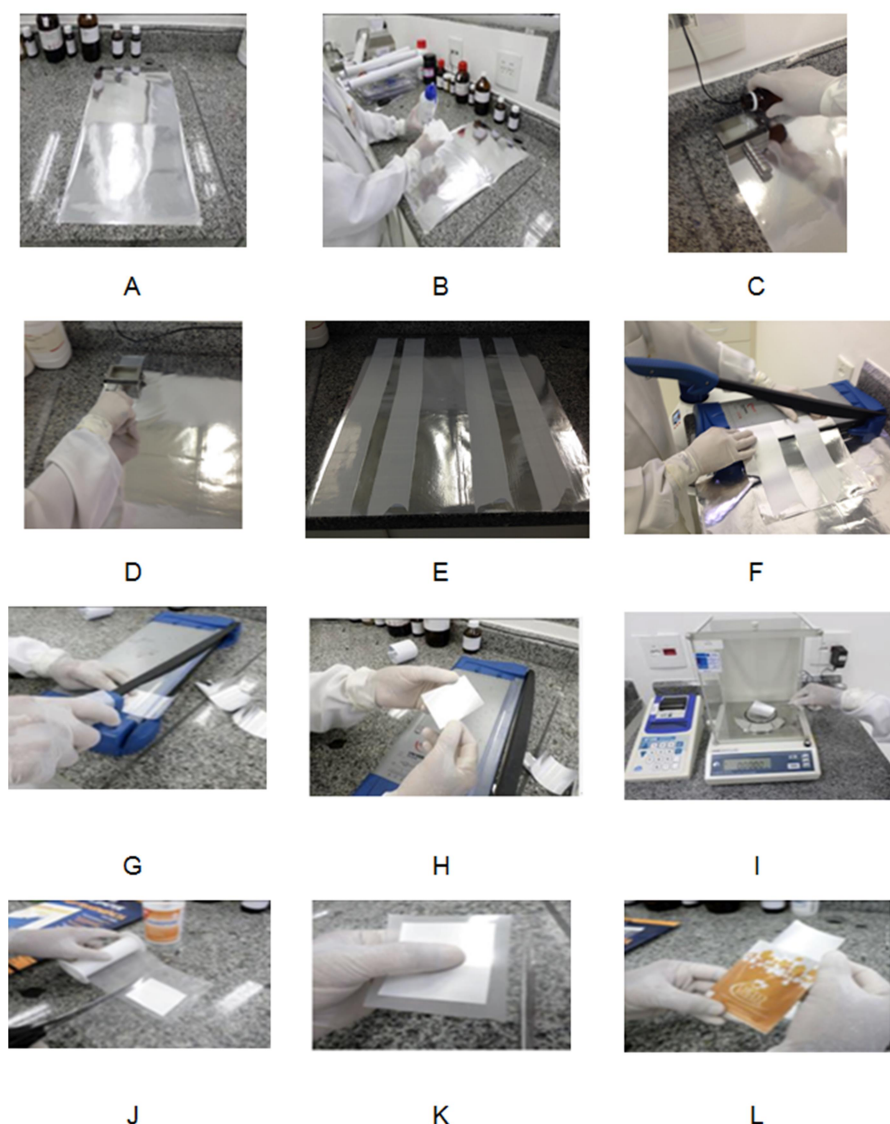
X= 11,3 mg

O cálculo da concentração de ativo por área de superfície do filme foi realizado em relação ao peso do filme seco. Para fins de cálculo, foi necessário considerar somente o peso dos ingredientes não-voláteis presentes na formulação da suspensão para laminação. O peso do *backing* sem o filme foi estabelecido e, posteriormente, com o filme após prévia secagem e considerando uma mesma área de superfície. Assim, pode ser calculada a quantidade de ingrediente farmacêutico ativo/cm<sup>2</sup> no filme seco. O ajuste de dose pode ser realizado em função da área (cm<sup>2</sup>) do *patch* ou da concentração de ingrediente farmacêutico ativo na suspensão de laminação, conforme descrito anteriormente.

#### **4.3.2 – Procedimento de laminação**

Este procedimento foi realizado com cautela e seguindo os passos a seguir: a) posicionado o dispositivo (laminador) em uma das extremidades da folha fixada e ajustada a face do laminador correspondente à espessura desejada do filme; b) vertidos no laminador cerca de 5 mL da suspensão contendo o ingrediente ativo; c) movimentado de forma lenta e contínua o laminador, até a outra extremidade da folha ou até o completo esgotamento da suspensão veiculada; d) repetida a operação em outras áreas da folha; e) a suspensão foi mantida em temperatura ambiente para secar até atingir peso constante e, com auxílio de uma guilhotina, cortada a camada de suporte (*backing*) contendo o filme seco no tamanho desejado (conforme cálculos); e) colada a face isenta de filme da camada de suporte na fita adesiva hipoalergênica e f) recortado com auxílio de uma tesoura; g) colocada a folha de poliacetato sobre a face contendo o filme, permitindo que excedentes das margens laterais da folha de poliacetato ultrapassem um pouco a área da camada de suporte e que tenham contato com a cola adesiva da fita adesiva hipoalergênica; h) envasados os *patches* individualmente em sachês de alumínio previamente rotulado.

Figura 6 – Processo de laminação do filme transdérmico



Legenda: A) fixação do papel laminado; B) assepsia do papel do papel laminado; C) vertendo formulação no laminador; D) processo de laminação; E) laminação concluída; F) corte transversal do adesivo; G) corte do adesivo; H) adesivo cortado; I) verificação do peso do adesivo; J) aplicação da fita adesiva no verso do adesivo; H) adesivo pronto; L) embalagem do adesivo.

#### 4.4 DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DO MÉTODO ANALÍTICO

##### 4.4.1 Condições cromatográficas

As análises por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram realizadas em um sistema cromatográfico qualificado e calibrado Young Ling (Coreia) composto por bomba quaternária (YL 9110), desgaseificador (YL 9101), detector de arranjo de

fotodiodos (PDA) (YL 9160), injetor automático (YL 9150) e software de controle (Clarity). A separação cromatográfica foi obtida utilizando coluna C18 (150 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, com tamanho médio de partículas de 5  $\mu\text{m}$  - Agilent, Brasil). A coluna foi conectada com uma pré-coluna C18 (4,0 mm de comprimento e 3,0 mm de diâmetro interno, com tamanho médio de partículas de 5  $\mu\text{m}$  - Phenomenex, EUA). A fase móvel foi constituída por uma mistura de acetonitrila (ACN) e solução de ácido trifluoracético (TFA) 0,001 % (450 : 550, v/v). A eluição foi realizada empregando sistema isocrático com fluxo de fase móvel a 1,5  $\text{mL min}^{-1}$  e detecção por ultravioleta em comprimento de onda fixo de 285 nm. A fase móvel foi filtrada a vácuo em filtro de celulose de 0,45  $\mu\text{m}$  (Sartorius, Alemanha) e degaseificada com o auxílio de ultrassom (Cristófoli, Brasil), por 30 minutos antes do uso.

#### **4.4.2 Validação analítica**

Após a otimização do método analítico, o mesmo foi validado conforme a Resolução RE nº 899 (2003), que regulamenta a validação de métodos analíticos no Brasil. Os parâmetros avaliados foram: robustez, especificidade, linearidade, limites de detecção (LD) e de quantificação (LQ), precisão, exatidão e estabilidade das soluções analíticas. Os testes também seguiram as diretrizes do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) (2005) e do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO) (2003).

##### **4.4.2.1 Robustez**

Para avaliar a robustez da metodologia, foi utilizado o teste proposto por Youden e Steiner (YODEN e STEINER, 1975). Este teste permite avaliar a robustez e também ordenar a influência de cada uma das variações nos resultados finais, indicando qual o tipo de influência que cada variação exerce.

#### 4.4.2.2 Especificidade

A especificidade foi avaliada pela comparação das áreas dos picos ( $n = 6$ ) obtidos para a tadalafila padrão e para tadalafila na formulação, na concentração de trabalho. Através dessas determinações, foi calculado o grau de discrepância entre as áreas obtidas utilizando a equação (a).

$$(a) \quad \frac{\bar{X}_A - \bar{X}_P}{\bar{X}_P} \quad \% \text{ discrepância}$$

na qual  $\bar{X}_A$  é a média das áreas da tadalafila na amostra e  $\bar{X}_P$  é a média das áreas da tadalafila padrão. O critério de aceitação foi definido como uma porcentagem de discrepância inferior a 2 % (POLONINI *et al.*, 2014b). Com a finalidade de confirmar a especificidade do método, foram ainda comparados os cromatogramas da tadalafila padrão, da formulação e do placebo (excipientes da formulação).

#### 4.4.2.3 Linearidade

Para a determinação da linearidade, três curvas analíticas foram plotadas a partir de cinco concentrações de tadalafila ( $n = 3$  para cada nível de concentração), no intervalo de 70 a 130 % em relação à concentração da solução de trabalho.

O método dos mínimos quadrados foi aplicado para a determinação da curva analítica e de seu coeficiente de determinação. Com a finalidade de avaliar estatisticamente a linearidade e o ajuste do modelo, os dados de cada nível de concentração foram avaliados através da Análise de Variância (ANOVA).

#### 4.4.2.4 Limite de detecção (LD) e Limite de quantificação(LQ)

Os limites foram determinados a partir das três curvas analíticas obtidas na linearidade da amostra e calculados a partir das Equações b e c a seguir:

$$(b) \quad LD = S \frac{3}{\alpha}$$

(c) 
$$LQ = S \frac{10}{\alpha}$$

nas quais  $S$  é o desvio padrão do intercepto com o eixo  $Y$  e  $\alpha$  é a média dos coeficientes angulares das curvas analíticas.

#### 4.4.2.5 Precisão

O teste de precisão objetivou avaliar o grau de dispersão entre uma série de medidas obtidas por um mesmo analista em um único dia (precisão intracorrída, repetibilidade,  $n_{\text{total}} = 6$ ) e entre dois analistas em dois dias diferentes (precisão intercorrída, precisão intermediária,  $n_{\text{total}} = 24$ ), para soluções na concentração de trabalho.

A precisão pode ser expressa como desvio padrão relativo ou coeficiente de variação (CV) de uma série de medidas, sendo valores menores ou iguais a 5 % considerados satisfatórios (ANVISA, 2003).

#### 4.4.2.6 Exatidão

A exatidão foi avaliada através do teste de recuperação, equivalentes a 70, 100 e 130 % da concentração de trabalho do analito de interesse. A área do pico cromatográfico atribuída somente ao padrão foi calculada através da diferença entre a área do padrão e a área do ativo na formulação. O resultado foi expresso em porcentagem de recuperação, relacionando a concentração média determinada experimentalmente, oriunda da curva analítica do padrão, com a concentração teórica correspondente. Resultados compreendidos entre 98 e 102 % foram considerados satisfatórios (ICH, 2005).

### 4.5 UNIFORMIDADE DE DOSES UNITÁRIAS

Para a uniformidade de dose unitária, foram realizados dois testes: o primeiro teste foi realizado conforme descrito na *The United States Pharmacopeia (2011)*. O método de uniformidade de conteúdo para preparações em doses unitárias baseou-se no doseamento do conteúdo individual do componente ativo de 10 unidades do

*patch* e avaliado o peso médio de cada unidade, verificando a quantidade de componente ativo nas nestas amostras individuais do lote e se estas estavam uniformes nas unidades testadas.

Para calcular a quantidade dispensada por unidade e o valor de aceitação (VA) a partir da Equação d, a seguir:

$$(d) \quad VA = |M - x| + ks$$

onde: M = valor de referência; X = média dos conteúdos individuais expressa como porcentagem da quantidade declarada; k = constante de aceitabilidade; s = desvio padrão da amostra.

Visando a uma avaliação da distribuição do fármaco na área do adesivo, um segundo teste foi realizado denominado intra-adesivo. Para o teste foram utilizadas 10 unidades do *patch* separadas e foram fragmentadas em 4 partes iguais (n = 40) e o teste foi conduzido de maneira individual, e utilizando a mesma fórmula acima para determinar a uniformidade em cada fragmento.

## 4.6 ENSAIO DE PERMEAÇÃO *EX VIVO*

### 4.6.1 Preparo da pele humana

O tecido utilizado no ensaio foi excisado da região abdominal de um paciente do sexo feminino (58 anos) que realizou cirurgia de abdominoplastia e sem doenças cutâneas prévias. Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Juiz de Fora (aprovação n°. 151.275, ANEXO A).

O tecido foi coletado imediatamente após a cirurgia e avaliada visualmente quanto à integridade. O transporte foi realizado em recipiente isotérmico a 4 °C e com duração inferior a 30 minutos. Posteriormente, a gordura subcutânea e o tecido conectivo foram removidos com auxílio de bisturi. A amostra biológica foi então lavada com água corrente, dermatomizada (Nouvag, Suíça) a 500 µm de espessura, embrulhada em parafilme, seguido de papel alumínio e armazenada à temperatura -80 °C até sua utilização (período de armazenamento inferior a 1 mês).

Para o experimento, as peles foram retiradas do *freezer* 10 minutos antes do uso e cortadas em discos circulares de 25 mm de diâmetro. As mesmas foram



posicionadas sobre as células de Franz de maneira aleatória. Estudos de integridade cutânea foram realizados antes e após os experimentos, através da avaliação da perda de água transepidermal (*trans-epidermal water loss*, TEWL) utilizando vapômetro (Delfin, EUA).

#### 4.6.2 Características do ensaio

Para a verificação da permeação da tadalafila a partir de sua formulação, foram utilizadas células de difusão vertical volumétricas (células de Franz) de 7 mL e área de difusão total de 1,86 cm<sup>2</sup>, com coleta automática, prateleira agitadora com capacidade para agitação calibrada de seis células simultaneamente e banho de aquecimento com a mesma capacidade (Microette Plus, Hanson Research, EUA).

O compartimento receptor foi preenchido completamente com o meio receptor adequado, que consistiu em tampão fosfato salino pH 7,4 em etanol 50 % (v/v) contendo 0,5 % de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina. As membranas utilizadas (discos de pele) foram posicionadas entre os dois compartimentos, certificando-se de que não houvesse ar entre o meio e as membranas, com o estrato córneo (EC) voltado para cima. As peles ficaram 30 minutos em contato com o meio receptor para equilíbrio da temperatura, e após este período posicionou-se o adesivo de tadalafila no compartimento doador. Durante o experimento, as células foram mantidas fechadas, e braçadeiras foram utilizadas para manter os sistemas fixos. O meio receptor permaneceu a  $32 \pm 2$  °C durante todo o experimento e agitação constante a 600 rpm por meio de uma barra magnética, exceto nos períodos de coleta.

Alíquotas de 1 mL do meio receptor foram coletadas, diretamente em *vials* para CLAE, em intervalos regulares de tempo (0,5, 1, 2, 4, 8 e 12 horas) após a aplicação do produto, e as células de difusão foram imediatamente repostas com o mesmo volume de meio, na mesma temperatura. A tubulação do sistema foi rinsada com 1,5 mL de meio 30 segundos antes de cada coleta para evitar interferência das anteriores, período no qual a agitação era interrompida. As concentrações de tadalafila foram devidamente corrigidas em cada coleta em relação às diluições ocasionadas pela rinsagem e pela reposição do meio. A concentração de tadalafila em cada tempo foi determinada utilizando a CLAE, sendo a quantidade permeada de tadalafila no tempo  $t$  ( $Q_{real,t}$ ) calculada usando a equação é:

$$(e) \quad Q_{real,t} = C_{mensurado,t} \cdot V_r \cdot V_a \cdot \sum_{i=1}^{n-1} C_a$$

na qual  $C_{mensurado,t}$  é a concentração calculada no tempo  $t$ ,  $V_r$  é o volume da célula de difusão,  $V_a$  é o volume da alíquota coletada e  $C_a$  é a concentração da alíquota.

Para a determinação do modelo cinético adequado, quantidades cumulativas da tadalafila ( $\mu\text{g}$ ) liberadas por unidade de área de superfície ( $\text{cm}^2$ ) foram plotadas em função do tempo (hora). Foram aplicados modelos matemáticos para a determinação da cinética de liberação. Para avaliar se a liberação seguia cinética de ordem zero, foram plotadas quantidades cumulativas de tadalafila liberadas por área ( $\mu\text{g cm}^{-2}$ ) *versus* tempo (hora); para cinética de pseudoprimeira ordem (modelo de Higuchi), quantidades cumulativas de tadalafila liberadas por área ( $\mu\text{g cm}^{-2}$ ) *versus* a raiz quadrada do tempo ( $\sqrt{t}$ ); e o log das quantidades cumulativas de tadalafila liberada por área ( $\log \mu\text{g cm}^{-2}$ ) *versus* tempo (hora) para cinética de primeira ordem. Para estes, o fluxo em estado estacionário ( $J_s$ ) foi determinado a partir do coeficiente linear da curva plotada para a quantidade cumulativa de tadalafila *versus* tempo. O tempo de latência ( $T_L$ ) representa o tempo necessário para que se atingisse o fluxo em estado estacionário.

#### 4.6.3 Quantificação do fármaco não permeado e permeado

Para a quantificação da tadalafila não permeada, isto é, retida no EC, foi utilizado o método de *tape stripping*, que utiliza fitas adesivas para a remoção do EC. Para cada disco de pele foram utilizados 12 quadrados de fita adesiva. As fitas adesivas referentes a cada disco de pele foram colocadas em tubos cônicos de polipropileno (Eppendorf, Alemanha) preenchidos com 5 mL de fase móvel. Para a quantificação do fármaco retido na epiderme viável e derme, os discos de pele foram cortados em pequenos pedaços, e colocados em tubos cônicos de polipropileno, preenchidos com 5 mL de fase móvel. Todos os tubos utilizados foram agitados mecanicamente e submetidos a banho de ultrassom, por 1 hora. Em seguida, a parte líquida de cada tubo foi individualmente filtrada em filtros de celulose de  $0,45 \mu\text{m}$  e

transferida para *vials* de CLAE para quantificação do fármaco em solução. As concentrações foram corrigidas de acordo com as diluições realizadas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O dispositivo (laminador) foi desenvolvido para a fabricação de filmes e adesivos para a individualização de doses unitárias, considerando a facilidade de uso e de fabricação como características fundamentais para o usuário e para o processo produtivo. Utilizando o *software* CAD, *Solidworks*, foi possível desenhar o dispositivo de forma a atender os requisitos de ergonomia, de fabricação e de custo (competitividade) para o setor Saúde.

A evolução tecnológica observada nas últimas décadas representa a materialização da criatividade humana no desenvolvimento de ambientes, produtos e sistemas, os quais trouxeram muitos benefícios, com destaque para o aumento na economia global, o aumento na expectativa de vida das pessoas, as possibilidades de comércio, interações e comunicações, entre outros (FRANZATO, 2011). Mas essa mesma evolução também vem resultando em alguns problemas, os quais preocupam tecnólogos, pesquisadores e entidades de proteção aos consumidores sob, pelo menos, dois aspectos bastante pragmáticos: o impacto negativo de muitas dessas tecnologias sobre o meio ambiente e os problemas das interfaces tecnológicas, as quais geram constrangimentos, acidentes e frustração aos consumidores e usuários. De acordo com Paschoarelli e Menezes (2009), este segundo aspecto está em discussão desde o final do século passado, quando os termos ergonomia, usabilidade, acessibilidade e *design* universal tomaram conta das questões científicas em torno do *design* de produtos e sistemas. Para que as empresas possam se colocar em condições de disputar o mercado de consumo com indústrias internacionais, faz-se imprescindível que focalizem suas atenções na racionalização da produção e consequente redução do custo de seus produtos. Além de produzirem produtos com atrativo diferenciado para seus consumidores, a redução de desperdício em função de gastos com matéria-prima adequada é um fator de fundamental importância tanto financeira quanto ambiental.

Qualidade, eficiência e melhores práticas são importantes em todo processo produtivo e, nesse contexto, o desenho técnico (padronização) do laminador (Figura 7) teve caráter essencial, promovendo a redução de tempo de projeto e produção do protótipo funcional (Figura 8), visto que permitiu a prestação de informações corretas e precisas, bem como possibilitou a economia de matéria-prima (nele consta não só a lista bem como a especificação de materiais).

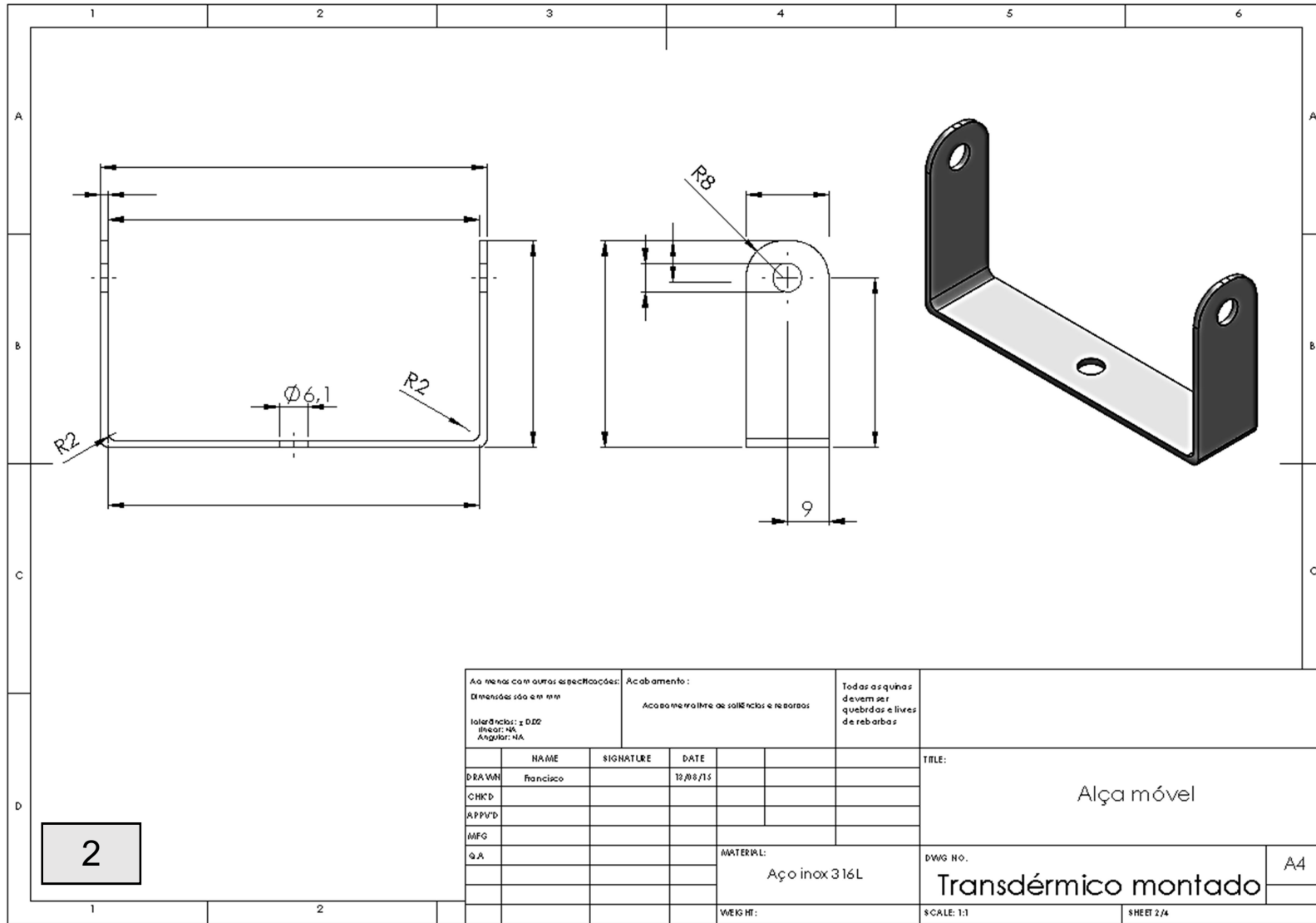
Nas Figuras 7 e 8, é possível visualizar o desenho técnico em 2D e o desenho em 3D do laminador, segmentado em suas 4 partes.

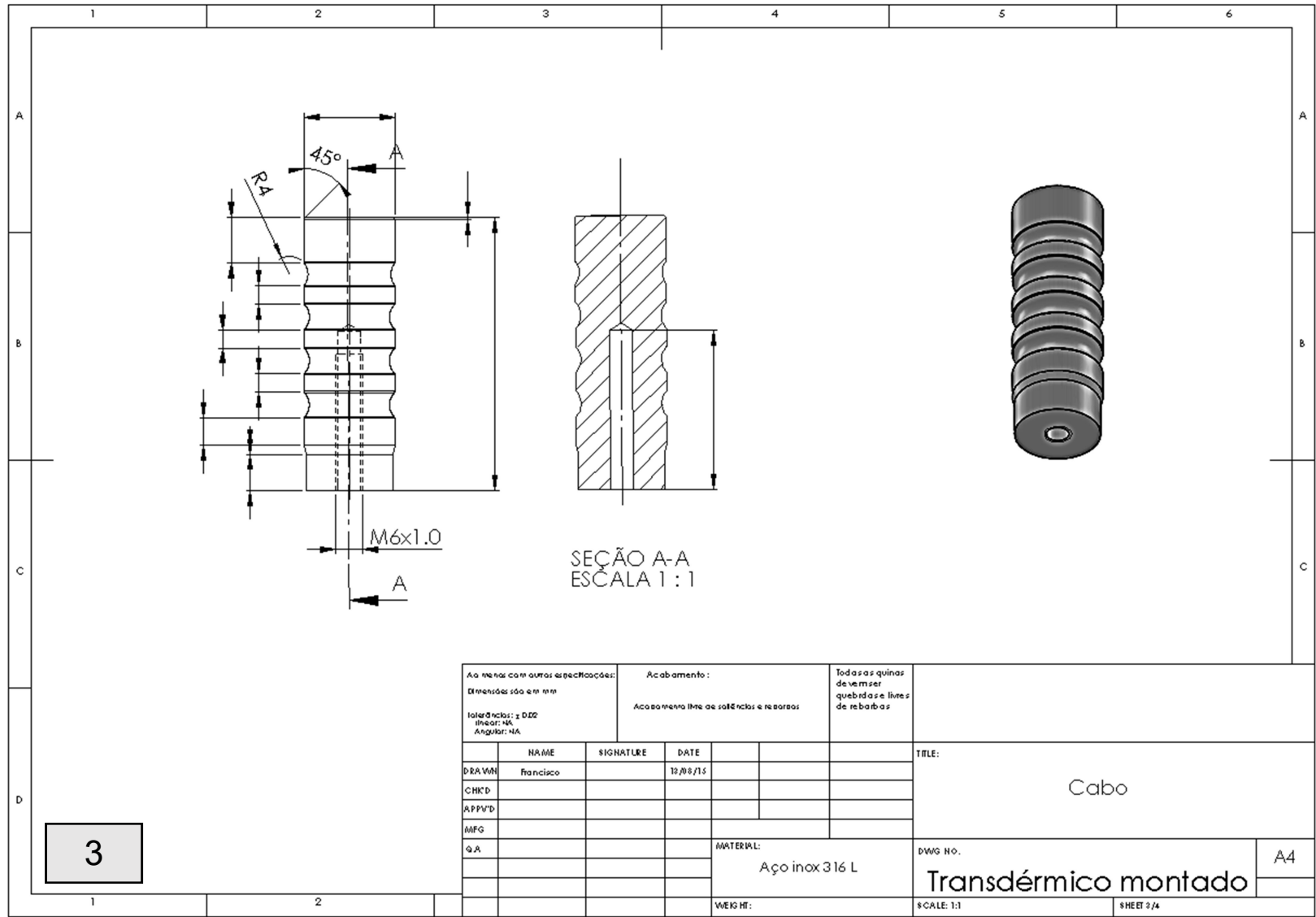
Figura 7. Desenho técnico em 2 D do dispositivo contendo as peças (1- laminador, 2 – alça móvel, 3 – cabo e 4 – parafuso e arruela) para a confecção de filmes e *patches*.

Gravar em cada face a dimensão do rebaixo correspondente. Letra 3mm altura

Rebaixo A	xxx mm
Rebaixo B	xxx mm
Rebaixo C	xxx mm
Rebaixo D	xxx mm

Ao menos com outras especificações:		Acabamento:			
Dimensões dda em mm		acabamento polido livre de saliências e rebarbas			
Tolerâncias: ± D22				TITLE:	
linear: H6				Laminador	
Angular: H6					
NAME	SIGNATURE	DATE			
DRAWN Francisco		12/08/15			
CHK'D					
APPV'D					
MFG					
Q.A.				MATERIAL:	DWG NO.
				Aço inox 316 L	Transdérnico montado
				WEIGHT:	A4
				SCALE: 1:1	SHEET 1/4





Ao desenhar com outras especificações: Dimensões são em mm		Acabamento: Acabamento livre de soldas e resacas		Todas asquinas dever ser quebradas e livres de rebarbas	
Tolerâncias: ± DDD Linear: NA Angular: NA				TITLE:  Cabo	
NAME	SIGNATURE	DATE			
DRAWN Francisco		12/08/15			
CHKD					
APPV'D					
MFG					
Q.A				MATERIAL: Aço inox 316 L	DWG NO. A4
				WEIGHT:	Transdérnico montado
					SCALE: 1:1
					SHEET 2/4

3



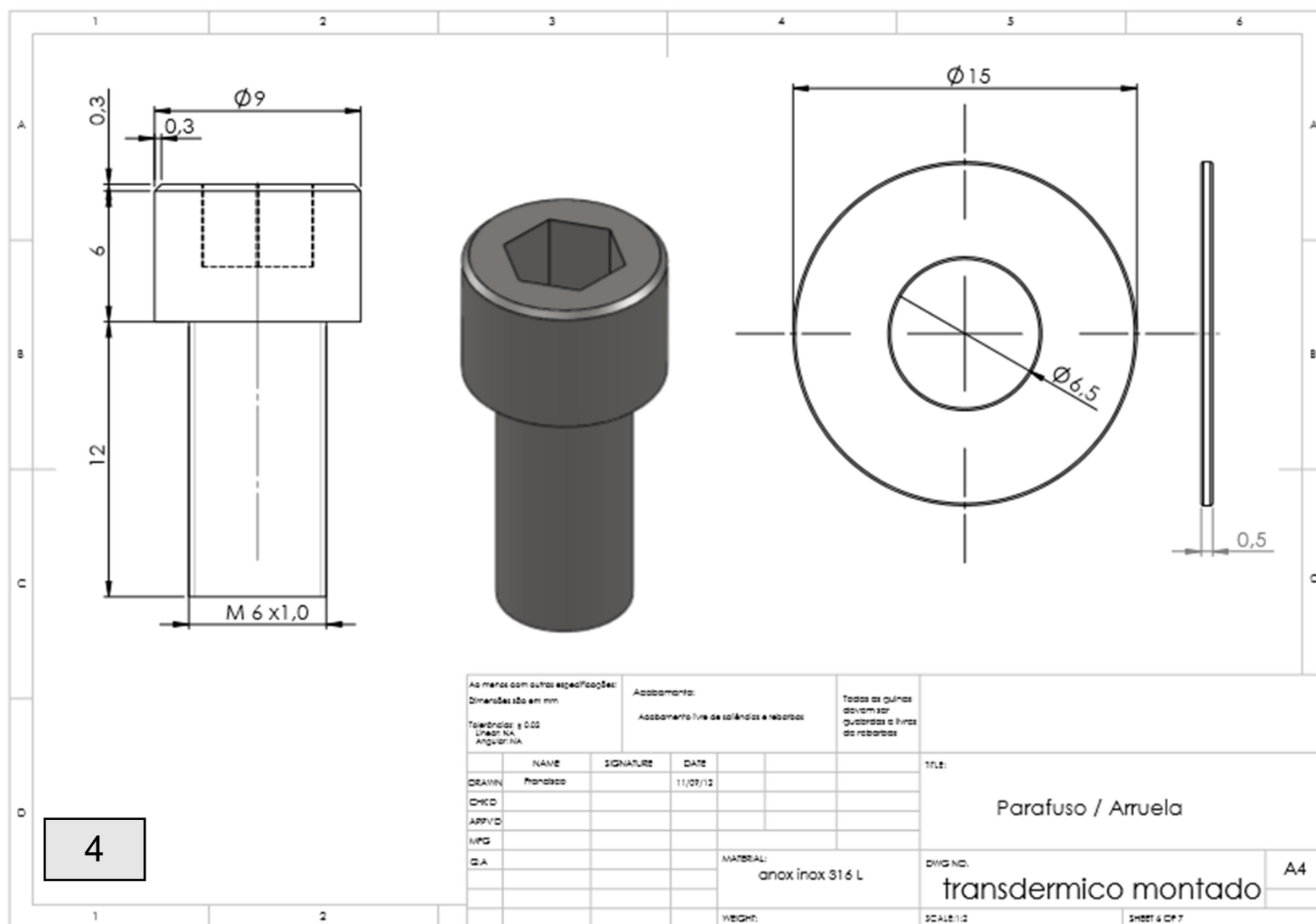
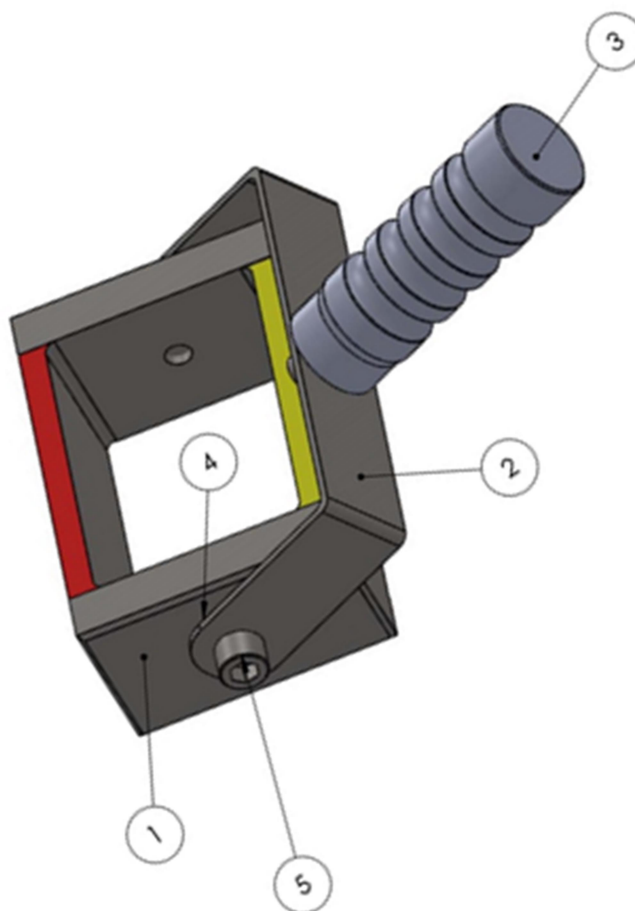


Figura 8. Desenho técnico em 3D do dispositivo laminador para a confecção de filmes e *patches*.

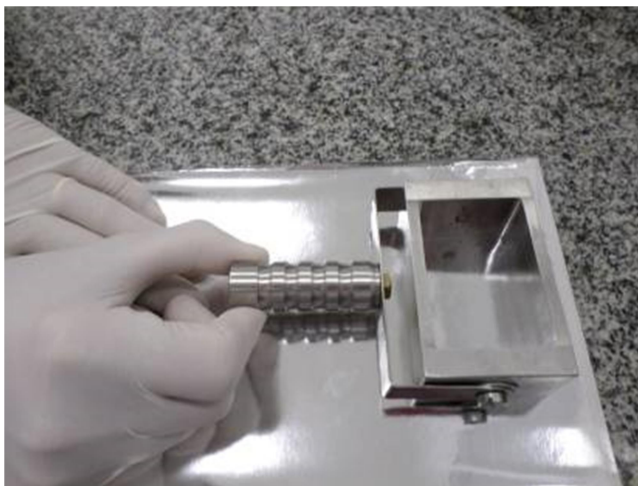


Legenda: 1 – Laminador; 2- Alça móvel; 3- Cabo; 4- Arruela; 5-Parafuso.

Nesse sentido, o desenho técnico atua como agente de melhorias das relações comerciais e de promoção da qualidade em termos de segurança, confiabilidade, eficácia e custo.

O dispositivo foi criado em aço inox 316 L, baseado na ISO 7153-1:2016 que é uma referência para os fabricantes de produtos para a saúde. Um desafio tecnológico enfrentado por este setor para a fabricação de dispositivos é, sem dúvida, a procura por materiais que evitem a contaminação de uma matéria-prima pela outra e o baixo custo desejável. Embora construído inteiramente em aço inoxidável, esse dispositivo apresenta uma interessante relação custo/benefício, visto que as dimensões projetadas são as mínimas tecnicamente úteis. Na Figura 9, tem-se a foto do protótipo funcional do laminador.

Figura 9. Laminador (protótipo funcional) criado para o preparo de filmes poliméricos.



O laminador é a parte principal do dispositivo, criado a partir de um bloco maciço de aço, evitando soldas e reentrâncias, nas quais um acúmulo de resíduos poderia comprometer as boas práticas de fabricação. Os raios internos foram idealizados para facilitar a limpeza e, ainda, são considerados aspectos importantes para o processo produtivo (usinagem). De acordo com a ISO citada acima sugere materiais que não sejam lisos e impermeáveis, em aplicações nos estabelecimentos farmacêuticos, de produtos biológicos, cosméticos e congêneres, estabelecimentos comerciais e indústria de gêneros alimentícios. Adicionalmente, a forma construtiva adotada, tanto a largura dos filmes/*patches* quanto a presença de 4 faces de espessuras distintas neste bloco, possibilitam a ampla aplicação do dispositivo. Ou seja, não só distintas apresentações farmacêuticas podem ser contempladas, tais como filmes orais e/ou adesivos, mas também para aplicações diferenciadas (farmacêuticas, odontológicas, cosmecêuticas, alimentícias, nutracêuticas). No segmento de higiene oral, por exemplo, nossa equipe solicitou o depósito de patente de uma formulação para o combate à halitose (filme oral - BR 102016012523-5), em parceria com a Faculdade de Odontologia da UFJF, no qual o laminador foi empregado.

O cabo foi desenvolvido baseado nos critérios/normas de ergonomia (FILHO, 2006), nos quais os rebaixos com arestas arredondadas facilitam a empunhadura e o escorregamento, uma vez que o operador estará utilizando luvas (equipamento de proteção individual obrigatório) durante a execução do procedimento de laminação. Prezar pela qualidade como um diferencial competitivo do seu produto implica mais do que ter criatividade e flexibilidade para atender às expectativas dos clientes. O

uso de normas técnicas do setor saúde torna a vida mais segura, mais saudável e muito mais fácil, tanto para as empresas como para os consumidores.

A alça móvel é a peça que permite a união entre o cabo e o laminador, sendo fixado através de parafusos. A presença de uma arruela lisa entre o laminador e a alça móvel permite a rotação em torno do laminador, facilitando assim a escolha da face de interesse (espessura necessária a cada tipo de produto a ser produzido).

Segundo Andrade (2013), é de fundamental importância projetar objetos seguros, inteligíveis e agradáveis por meio de um *design* consciente em termos sociais, econômicos e ambientais. Através do *design*, foi desenvolvido o laminador, o qual possui, além do benefício funcional, qualidades estética e ergonômica que podem contribuir para facilitar o seu uso.

A solução encontrada para atender as especificidades projetuais deste dispositivo só foi possível graças à participação de uma equipe multiprofissional, composta por engenheiro e farmacêuticos, a qual possibilitou abranger diversos fatores, os quais seriam facilmente mascarados por apenas uma área do conhecimento. Berman (2008) informa que o papel dos profissionais é, antes de tudo, ouvir o usuário, visando tornar o ambiente construído acessível ao maior número de indivíduos possível. No que se refere ao laminador, foi necessário considerar não só as necessidades do usuário, mas também os requisitos para atendimentos aos aspectos regulatórios envolvidos. Por seu caráter inédito, foi requerido o depósito de patente no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (número do registro: MU91025486, título: "Dispositivo para formação de filmes").

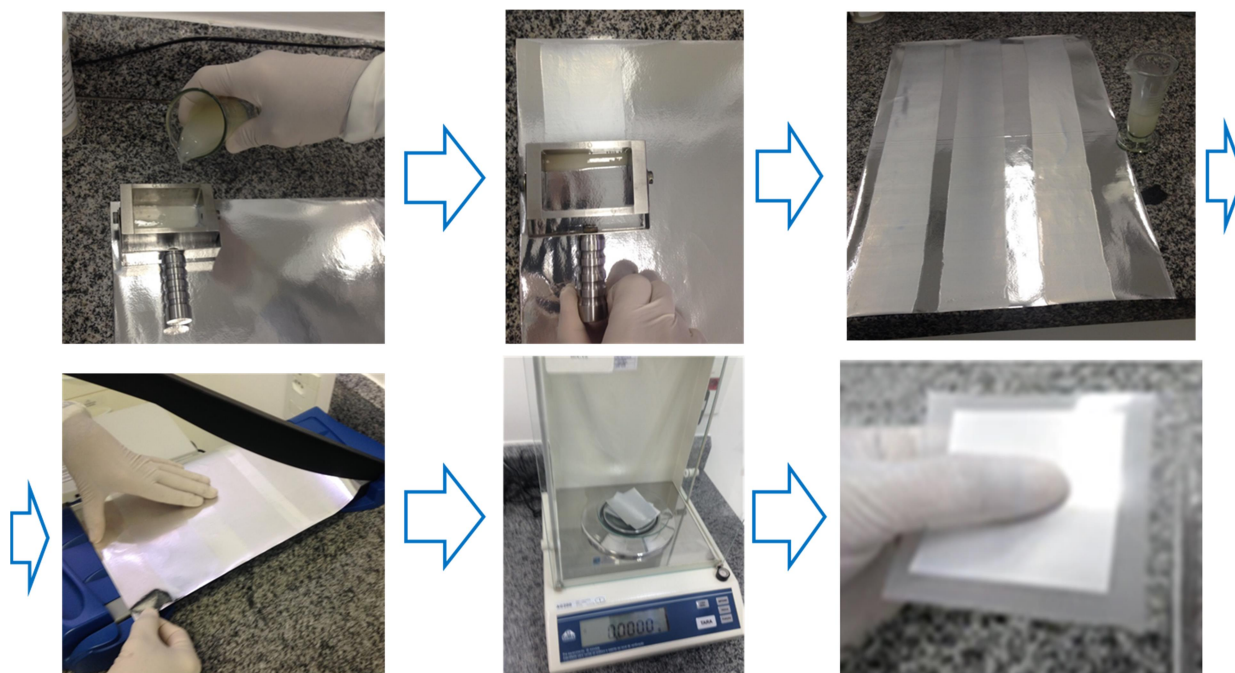
Resumidamente, este dispositivo possui características consideradas importantes para o setor a que se destina, como o uso simples e intuitivo, fácil e independente de experiência ou conhecimento dos usuários; flexibilidade de uso, capaz de produzir filmes poliméricos para atender o tratamento de doses individualizadas, mas também com possibilidade de outros usos (cosmético e alimentício); informação perceptível, o laminador possui 4 faces que transmite a informação de forma efetiva ao usuário, permitindo seu uso apropriado; baixo esforço físico, o laminador foi projetado para ser usado com eficiência, conforto e fadiga mínima; tamanho e espaço adequados para acesso, uso e manipulação das peças; compatibilidade, o uso de aço inoxidável 316L impede, à luz dos conhecimentos atuais, interações danosas entre o material e as substâncias manipuladas; custo acessível e boas práticas de manufatura.

Atualmente, vemos o acirramento da competitividade porque a dinâmica dos mercados está cada vez mais complexa e os ciclos de inovação são cada vez mais reduzidos. Tecnologias são rapidamente desenvolvidas e disseminadas, novos comportamentos e valores emergem como fenômenos que confrontam o *status-quo* e modelos de negócios disruptivos que falam de valor compartilhado e propósito questionam o *business as usual* (LLABERIA, 2009). Nesse contexto, a customização de produtos parece ser um direcionador essencial para o desenvolvimento de formulação pelo setor farmacêutico e o laminador criado pode ser útil na individualização de doses terapêuticas para o tratamento de diversas patologias, como a elaboração de *patches* de tadalafila para tratamento da DE.

A análise conjunta dos dados da literatura científica fez com que a FDA aprovasse o uso de tadalafila de forma contínua (diariamente) por pacientes em tratamento da DE, desde que acompanhados por um médico, sem causar grandes efeitos colaterais ao organismo. Este fato representa uma mudança de paradigma no tratamento da DE e é encarado como a “4ª onda” de uma abordagem farmacológica e possui uma aceitação maior da parte de homens e mulheres, visto que acaba a necessidade do homem precisar tomar este medicamento momentos antes de praticar uma relação sexual. Desta forma, acredita-se que a administração na forma transdérmica também propiciará uma alternativa de dose para casais que preferem a espontaneidade ao invés da atividade sexual programada ou para aqueles que têm atividade sexual frequente e também a redução de efeitos adversos naqueles pacientes que possuem dificuldades para tolerar doses mais altas.

Dessarte, uma formulação contendo a tadalafila preparada de forma que se encontrasse uma concentração de 10 mg de tadalafila em cada  $\text{cm}^2$  foi vertida no centro do laminador e uma face do mesmo foi escolhida para a fabricação dos adesivos transdérmicos (Figura 10), os quais serviram para avaliar a *performance* do laminador e também empregados no ensaio para o controle de qualidade dos adesivos e de permeação *ex vivo*.

Figura 10. Etapas envolvidas na preparação do adesivo transdérmico, empregando o laminador criado.



Após o procedimento de laminação, os adesivos foram separados para os ensaios de peso médio e de uniformidade de doses unitárias. No entanto, para que estes procedimentos fossem executados, foi necessário desenvolver e validar um método analítico (CLAE) para este analito.

Uma ferramenta importante para o controle de qualidade é a validação analítica. Por meio dela é possível garantir que um método analítico seja exato, específico, reprodutível e robusto dentro de uma faixa de aplicação em que o analito será analisado (VILEGAS; CARDOSO; QUEVEDO, 2009), além de garantir a confiabilidade e a reprodutibilidade dos resultados obtidos em uma análise de rotina nos laboratórios de controle de qualidade (RIBANI *et al.*, 2004).

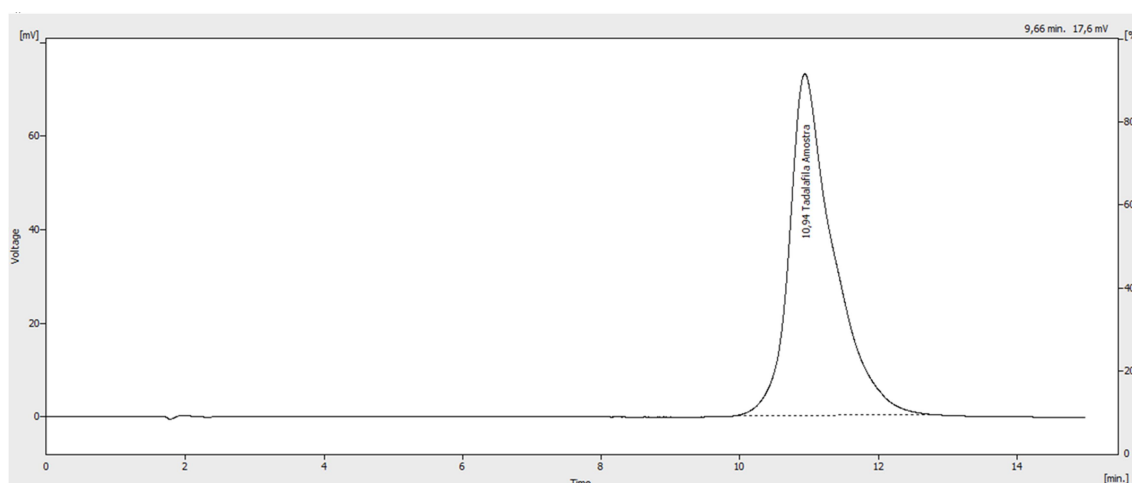
A validação analítica de um método é um processo contínuo que começa no planejamento da estratégia analítica e continua ao longo de todo o seu desenvolvimento e transferência. Os parâmetros para a validação de métodos têm sido definidos em diferentes grupos de trabalho de organizações nacionais e internacionais, tais como a *International Conference on Harmonisation* (ICH), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO), a *International Union of*

*Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) e outros. No Brasil, os dois órgãos que regulamentam a validação de métodos analíticos são a ANVISA e o INMETRO (RIBANI *et al.*, 2004).

A resolução número 899 (RE nº 899) de 29 de maio de 2003 da ANVISA (ANVISA, 2003) e a norma Q2R1 do ICH (ICH, 2005), determinam que, para a validação analítica de um método, é necessário avaliar os seguintes parâmetros: limites de detecção e de quantificação, precisão, exatidão, robustez, especificidade e linearidade.

Para o desenvolvimento da metodologia analítica foi utilizada uma coluna C18 que contribuiu para a obtenção de pico cromatográfico simétrico. O tempo de retenção foi de 9,66 minutos para a tadalafila, conforme mostra a Figura 11.

Figura 11. Cromatograma da tadalafila nas condições experimentais validadas.



Os LD ( $1,93 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e LQ ( $6,42 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) foram calculados a partir das três curvas analíticas obtidas (Tabela 3) e forneceram a comprovação de que os intervalos de concentrações de trabalho escolhidos são capazes de detectar e quantificar a tadalafila com precisão e exatidão aceitáveis.

Tabela 3. Resultados do estudo dos limites de detecção e de quantificação para a tadalafila.

	Intercepto	Inclinação da reta
Curva 1	34,43	20,67
Curva 2	12,03	20,29
Curva 3	10,47	20,56
Média	18,98	20,51
Desvio-padrão	13,40	0,19

A análise dos resultados de robustez (Quadro 1) evidenciou que não houve variações estatisticamente significativas a 95 % de confiança para os valores de teor de tadalafila, indicando a confiança na utilização do método para fins quantitativos, mesmo que pequenas e deliberadas variações nos parâmetros analíticos ocorram no decorrer da análise. Os dados também demonstram que os valores de C e D são significativos e para um controle efetivo do processo eles devem ser monitorados.

O cálculo da porcentagem de discrepância (Tabela 4) forneceu um valor  $<2\%$ , indicando que não há diferença significativa entre a quantificação da tadalafila padrão e na amostra e que o método apresenta especificidade adequada. No estudo de especificidade não foi detectada interferência de outros componentes de uso comum na formulação durante a corrida cromatográfica no comprimento de onda utilizado.



Quadro 1. Efeitos calculados no planejamento experimental realizado no estudo da robustez do método analítico para a tadalafila.

Área	Experimentos						
	1	2	3	4	5	6	7
	A	A	A	A	a	a	a
	B	B	B	b	B	B	b
	C	C	C	c	C	c	C
	D	D	D	d	d	d	D
	3577957	1781998	8481194	4754258	5793111	2735797	1819584

Efeitos			Intervalo de confiança (95 %)	
	A	1793940,25	-288089,00	3875969,50
	B	-559331,75	-2641361,00	1522697,50
	C	2332159,75	250130,50	4414189,00
	D	-3378416,75	-5460446,00	-1296387,50
	Média	3751881,63		
	Desvio-padrão	2490007,61		
	t <sub>critical</sub> (0,025;7)			
	2,37			

A: fluxo da fase móvel ( $\text{mL min}^{-1}$ ) – valor nominal 1 e variação 1,5;

B: temperatura do compartimento da coluna ( $^{\circ}\text{C}$ ) - valor nominal 35 e variação 60;

C: comprimento de onda (nm) - valor nominal 285 e variação 254;

D: volume de injeção ( $\mu\text{L}$ ) - valor nominal 20 e variação 50.

Tabela 4. Resultados do teste de especificidade do método analítico para a tadalafila.

Réplicas	Áreas		Discrepância
	Padrão	Amostra	
1	2964,58	2957,57	-0,24
2	2971,63	2873,12	-3,31
3	2961,72	2944,96	-0,57
4	2948,23	2887,26	-2,51
5	3005,90	2834,00	-4,31
6	2992,19	2947,05	-0,50
<b>Média</b>	2974,04	2907,33	<b>-1,91</b>
Desvio-padrão	21,25	49,94	
CV (%)	0,71	1,72	
$\pm$ Incerteza	12,27	28,83	

CV = coeficiente de variação

O percentual de recuperação média obtido para o método (Tabela 5) encontra-se dentro da especificação (entre 98 e 102 %), enfatizando a capacidade do método de fornecer resultados próximos ao valor verdadeiro.

Adicionalmente, os procedimentos apresentaram respostas precisas e exatas em todos os níveis de concentração estudados, confirmados através do coeficiente de variação de  $\leq 5\%$ . Os resultados obtidos para os parâmetros de precisão e exatidão inter e intracorrída estão demonstrados na Tabela 6.

A linearidade da curva analítica na faixa de 70 a 130  $\mu\text{g mL}^{-1}$  para tadalafila foi obtida a partir do ajuste de regressão linear (equação da reta). Segundo a ANVISA, 2003, o coeficiente de correlação linear deve ser igual ou superior a 0,98 para validação de métodos bioanalíticos, porque quanto mais próximo de 1,0 for, menor será a dispersão do conjunto de pontos experimentais e, conseqüentemente, menor será a incerteza dos coeficientes de regressão estimados. O valor obtido para o coeficiente de correlação ( $R^2$ ) através do método dos mínimos quadrados foi maior que o valor especificado pela legislação ( $R^2 > 0,99$ ). O teste de significância da regressão forneceu valores de  $F_{\text{calculado}}$  maiores que o  $F_{\text{crítico}}$  e, o teste da falta de ajuste, valores de  $F_{\text{calculado}}$  menores que o  $F_{\text{crítico}}$  (3,39 e 3,71). Assim, pode-se afirmar, com 95 % de confiança, que existe uma relação linear entre as variáveis e que não existe falta de ajuste no modelo para a faixa de concentração estudada. Dessa forma, o método pode ser considerado linear para a faixa de concentração estudada (70 a 130 %) (Tabela 7).

Portanto, o método desenvolvido apresenta limites de confiança aceitáveis e dentro dos preconizados pela RE899 e considerado validado para a aplicação em estudos de permeação *ex-vivo* com filmes poliméricos contendo tadalafila. O tempo de retenção da tadalafila na amostra foi de 10,94 minutos, além de não sofrer interferência de outros componentes de uso comum na formulação, comprovando sua especificidade, precisão, exatidão e robustez.

Tabela 5. Resultados obtidos na análise dos parâmetros / recuperação do método.

Concentração (%)	Concentração real ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	Área do pico	Concentração calculada ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	Recuperação (%)
70	71,40	1424,32	70,04	98,09
	71,40	1419,80	69,82	97,79
	71,40	1471,11	72,32	101,29
100	102,00	2112,59	103,60	101,57
	102,00	2104,84	103,22	101,20
	102,00	2130,78	104,49	102,44
130	132,60	2717,85	133,12	100,39
	132,60	2647,23	129,67	97,79
	132,60	2740,03	134,20	101,20
			Média	100,20

Tabela 6. Resultados obtidos na análise dos parâmetros / precisão do método.

Parâmetro	n	Valor (formulação)	Especificação
<b>Repetibilidade</b>	6	0,23	$\leq 5 \%$
<b>Precisão Intermediária</b>			
CV <sub>intra-dia</sub> , primeiro dia	12	0,25	
CV <sub>intra-dia</sub> , segundo dia	12	0,21	$\leq 5 \%$
CV <sub>inter-dia</sub>	24	0,97	

CV = coeficiente de variação

Tabela 7. Resultados do estudo da linearidade do método para a quantificação de tadalafila, análise de variação (ANOVA)

Fonte	Soma dos quadrados	D.F.	Média dos quadrados	Fcalculado	Fcrítico
Modelo	2953387,05	1	2953387,05	2460,64	4,67
Resíduo	15603,19	13	1200,25		
Falta de ajuste	5461,79	3	1820,6	1,8	3,71
Erro	10141,39	10	1014,14		
Total	2968990,3	14	212070,74		

D.F. Grau de liberdade

Método	Intercepto	Inclinação da reta	R2	Fcalculado	Fcrítico
Formulação	20,507283	-11,994022	0,99475	1061,62	4,67

R<sup>2</sup>: coeficiente de correlação linear

O peso médio dos adesivos (n = 10) foi calculado com valor nominal de 241,01 mg (desvio-padrão = 3,41 e CV = 1,42 %). Assim, o valor encontrado demonstrou que as amostras estão em conformidade com a descrição da Farmacopéia Brasileira Edição V (2010), na qual admite-se uma variação de peso de  $\pm 10,0$  % para as formulações com peso médio de até 300,0 mg. O ensaio de determinação de peso permite verificar se existe homogeneidade de peso entre as unidades de um mesmo lote. Aqueles que apresentarem pesos com grandes variações podem possuir teores de ativo também variáveis, podendo comprometer a qualidade do medicamento (ANSEL *et al.*, 2000). A amostra de tadalafila analisada apresentou peso dos adesivos dentro dos limites de variação e o baixo coeficiente de variação encontrado é um importante indicativo da distribuição homogênea do analito na etapa de produção.

### 5.1 Uniformidade de doses

O teor médio de tadalafila encontrado nas 10 unidades dos adesivos avaliados (108,93 %) encontra-se na Tabela 8 e indica uma distribuição uniforme do fármaco nos mesmos e a provável manutenção de concentração terapêutica. O valor de aceitação encontrado foi de 12.40, sendo o limite máximo de 15, valor preconizado pela *United States Pharmacopeia* (2011). A determinação de teor e uniformidade de

conteúdo presumem adequado processo de mistura e distribuição do ativo nos adesivos durante o processo de manipulação.

Tabela 8. Resultado dos testes de uniformidade de doses unitárias

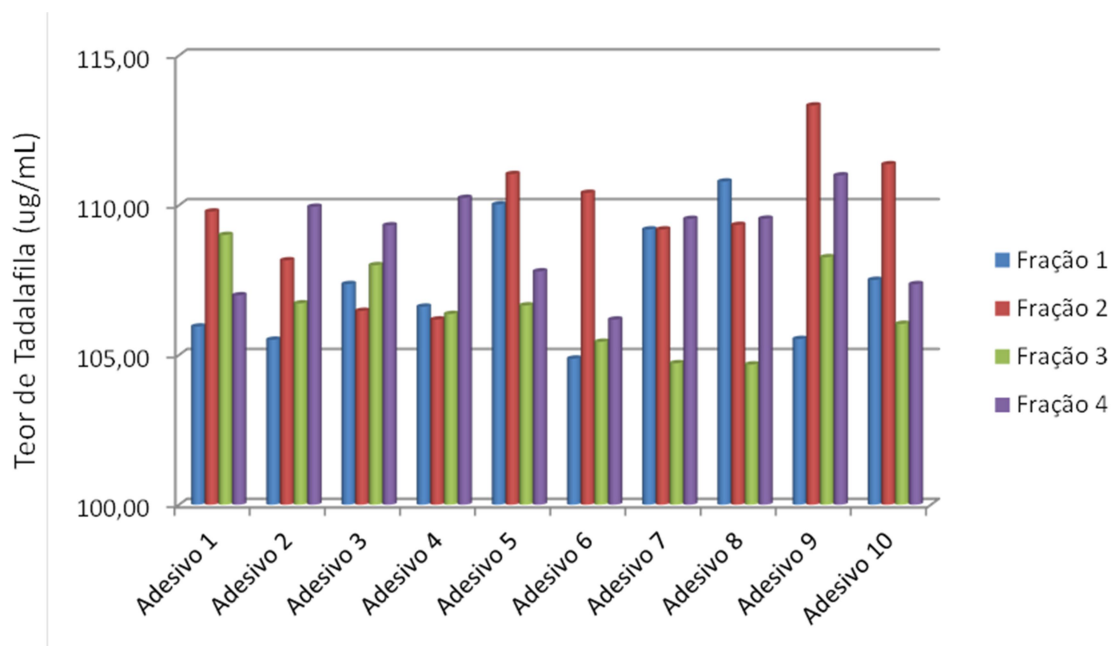
Amostra	Concentração (%)
1	108,08
2	108,74
3	107,86
4	109,96
5	108,21
6	109,52
7	109,35
8	108,54
9	108,80
10	110,29
Média	108,93
Desvio padrão	0,82
Coefficiente de variação	0,75

Para avaliar a distribuição do fármaco na superfície do adesivo, um novo teste foi realizado com mais 10 unidades do *patch*. Cada unidade foi dividida em 4 partes iguais, totalizando 40 amostras. O teor de tadalafila foi quantificado em cada fração e as médias estão indicadas na Tabela 9. Os resultados apresentam uma distribuição uniforme do fármaco por toda superfície do adesivo conforme identificado no Gráfico 1.

Tabela 9. Concentração de fármaco nos fragmentos do adesivo.

	Fragmento 1	Fragmento 2	Fragmento 3	Fragmento 4
Média % concentração	107,34	109,53	106,59	108,79
Desv.Padrão	2,05	2,20	1,47	1,59
Coefficiente de variação	1,91	2,01	1,38	1,46

Gráfico 1. Teor de tadalafila encontrado em cada fração do adesivo.



O ensaio de permeação é uma ferramenta que auxilia no desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos e avalia a capacidade do fármaco em atravessar as barreiras para que seja absorvido em quantidade e velocidade adequadas para o alcance do efeito terapêutico desejado.

Uma das ideias centrais em torno do conceito de transdérmicos é a de alcançar o sistema circulatório a partir de uma aplicação externa. Neste processo de permeação, o medicamento entra em contato inicialmente com a epiderme e, mais especialmente com o estrato córneo que, por ser altamente queratinizado, representa a barreira mais ativa à permeação. Então, se por um lado esta forma de apresentação está em direto contraste com outras formas de uso tópico como pomadas, cremes e géis (formulados para que o medicamento permaneça acumulado nas camadas mais externas da pele), por outro lado vemos que o medicamento só alcança o seu objetivo depois de ter permeado completamente a epiderme e assim atuar de forma similar às aplicações de uso tópico convencionais (SERAFIM *et al.*, 2013).

Para determinar a quantidade de ativo foi capaz de atravessar a barreira da pele, as amostras coletadas no teste de permeação foram encaminhadas para análise cromatográfica para que os valores de permeação pudessem ser estimados de forma mais precisa.

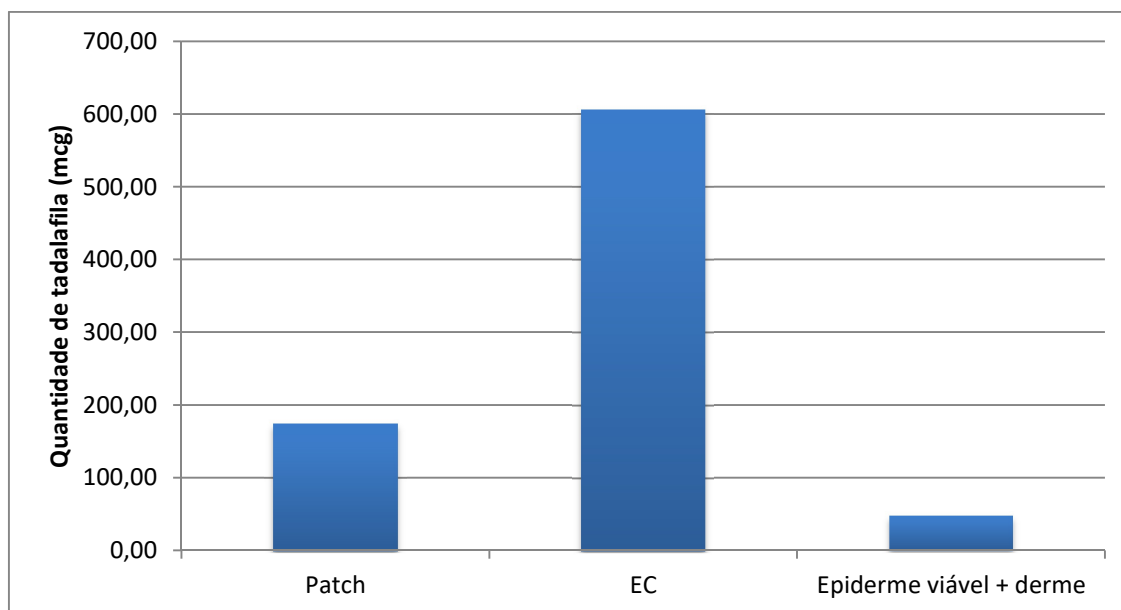
No estudo de permeação, a quantidade de fármaco que permeia através da pele é representada não somente pela quantificação do princípio ativo no meio receptor, mas também pela quantidade retida na derme, região vascularizada e, assim, o fármaco é capaz de atingir a corrente sanguínea e exercer seu efeito farmacológico (VILLARINO *et al.*, 2006). No entanto, as quantidades retidas no EC não são consideradas passíveis de absorção, não contribuindo para a dose sistêmica (OECD, 2004). Para tanto, neste estudo foi definida a quantidade permeada como a soma do fármaco retida nas camadas da pele viável (epiderme e derme, excluindo o estrato córneo) e no meio receptor.

O Gráfico 2 apresenta os resultados da permeação onde houve uma retenção média de 606,38  $\mu\text{g}$  no extrato córneo, uma média de 174, 24  $\mu\text{g}$  presente no adesivo e na epiderme viável foi constatada um valor médio de 47,03  $\mu\text{g}$ . A tadalafila não atingiu o meio receptor, portanto não foi possível determinar o modelo cinético adequado, porque quantidades cumulativas da tadalafila não foram liberadas por unidade de área de superfície ( $\text{cm}^2$ ). Desta forma, plotar a curva em função do tempo (hora) não foi realizado. Devido a não detecção no receptor, os modelos matemáticos para a determinação da cinética de liberação, não foram calculados.

Porém, o resultado demonstra que o princípio ativo da formulação foi capaz de permear as camadas da pele e atingir a epiderme viável com um percentual de 5,7 % de tadalafila disponível.

Informações sobre a quantidade inicial de fármaco adicionada no compartimento doador, a quantidade final presente nas soluções doadora e receptora, e a quantidade retida nas diferentes camadas da pele permitem calcular os percentuais de recuperação e de perdas experimentais, através do balanço de massa que, para o ensaio, uma quantidade aplicada de tadalafila de 0,74 mg, obteve-se uma recuperação de 0,83 mg, o que representa 111,24 %, sendo a taxa de recuperação aceitável de 85 % a 115 %.

Gráfico 2. Quantificação de tadalafila permeada nas camadas da pele.



O resultado encontrado através da CLAE foi quantificado na epiderme viável em 47  $\mu\text{g}$ . Estudos realizados por Ying-Lu Guo e colaboradores (2009) utilizando doses de tadalafila de 10 mg ou 20 mg, mostram que os pacientes obtiveram melhorias na função erétil independentemente das características como idade, tabagismo, e condições médicas (diabetes, hipertensão, doença cardiovascular). Segundo Ching-Ling Cheng e colaboradores (2005) em ensaios realizados com a administração de 20 mg de tadalafila na forma oral em pacientes saudáveis, foram detectados concentrações máximas no plasma de 378  $\text{ng mL}^{-1}$ .

Entretanto, o resultado de 47  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , não permite afirmar que a concentração de tadalafila utilizada no adesivo transdérmico poderia ser uma opção de tratamento para a DE somente através de mais estudos poderíamos afirmar os efeitos terapêuticos desejados.

Para examinar os efeitos terapêuticos de diferentes doses e concentrações de tadalafila em novos estudos, deve-se observar se o aumento da dosagem de tadalafila seria suficiente para alcançar os efeitos terapêuticos ou o uso de promotores de permeação na formulação seriam necessários para aumentar a permeação da tadalafila a níveis desejados para o tratamento da DE.



## 6 CONCLUSÃO

Diante do exposto, é possível concluir que:

- a) Foi possível desenvolver um dispositivo inovador (o laminador) de aço inox e compatível com as exigências técnicas do setor farmacêutico para a elaboração de filmes adesivos;
- b) Foi desenvolvido e validado um método para as análises de controle de qualidade e de permeação que atendeu aos critérios de validação estabelecidos pela RE 899;
- c) As análises de controle de qualidade dos *patches* demonstraram que o dispositivo foi capaz de criar adesivos de tadalafila com uniformidade de conteúdo adequada;
- d) O ensaio *ex-vivo* em pele humana demonstrou capacidade de permeação em um percentual de 5,7 %. Com intuito de aumentar a quantidade de ativo disponível na epiderme viável e derme, aprimoramentos na formulação serão realizados;
- e) É importante o desenvolvimento de outros ensaios para demonstrar a eficácia e segurança do tratamento utilizando tadalafila na forma de adesivo transdérmico;
- f) Outras aplicações para o processo de produção de filmes e adesivos estão em curso nas áreas farmacêuticas, odontológicas, cosméticas, alimentícias;
- g) O laminador foi patenteado no INPI (número do registro: MU91025486, título: "Dispositivo para formação de filmes");
- h) O laminador foi empregado no desenvolvimento de um filme oral para o combate à halitose (filme oral - BR 102016012523-5), em parceria com a Faculdade de Odontologia da UFJF. (Trabalho de conclusão de curso de Régis Apolinário).

## 7 REFERÊNCIAS

ABDO, C.H. N.; JR, W. M. O.; SCANAVINO, M. T.; MARTINS, F. G. Erectile dysfunction: results of the Brazilian Sexual Life Study. *Revista Associação de Medicina do Brasil*, v. 52, p.424-429, 2006.

ABDO, C. N.; BERTERO, E. B.; FARIA, G. E.; TORRES, L. O.; GLINA, S. Disfunção erétil: tratamento com drogas inibidores da fosfodiesterase tipo 5. *Revista Associação de Medicina do Brasil*, v. 53, p. 95-107, 2007.

ABDOU, H.M., HANNA, S., MUHAMMAD, N. Dissolution In: Genaro A.R., ed. *Remington: The science and practice of pharmacy*. 20. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, p.654-666, 2000.

AFIF-ABDO, J. Diagnóstico e Tratamento da disfunção erétil. *Medicina sexual*, v. 12, p. 192-195, 2007.

AKOMEAH, F.; NAZIR, T.; MARTIN, G. P.; BROWN, M. B. Effect of heat on the percutaneous absorption and skin retention of three model penetrants. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 21, p. 337-345, 2004.

ALEXANDER, A.; DWIVEDI, S.; AJAZUDDIN; GIRI, T. K.; SARAF, S.; TRIPATHI, D. K. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, v. 164, p. 26–40, 2012.

ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G. & ANSEL, H. C. *Ansel's pharmaceutical dosage forms*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005.

ALLEVATO, M. Sistemas terapéuticos transdérmicos. *Actualizaciones Terapéuticas Dermatológicas y Estéticas*, v. 30, p. 154-166, 2007.

ALMACINHA, J. A. Modelação em cad 3D e a especificação técnica no desenvolvimento de produtos. Parte 1: Visão geral sobre a evolução da documentação técnica para a definição e a especificação de produtos. Disponível em: <[http://inegi.inegi.up.pt/instituicao/ons/pdf/25\\_jasa-6.pdf](http://inegi.inegi.up.pt/instituicao/ons/pdf/25_jasa-6.pdf)>. Acesso em: 13 Jun. 2016.

ALMEIDA P. A. de. Taxifolina: quantificação do flavonoide no extrato seco da casca de *Pinus pinaster* e avaliação da liberação in vitro e permeação vaginal ex vivo. 2015. 141 f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2015.

AMIDON, G.L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V.P.; CRISON, J.R. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product

dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v.12, n.3, p.413-420, 1995.

ANDRADE, P. D. Análise do uso do design no processo de desenvolvimento de produtos em empresas desenvolvedoras de bens de consumo. Dissertação (mestrado em design), Programa de pós graduação em Design. Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS, 2013.

ANDREWS, G. P.; LAVERTY, T. P.; JONES, DAVID S.. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007.

ANDREWS, G. P.; LAVERTY, T. P. & JONES, D. S. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, p.505, 2009.

ANTONIO, M. E. C. O. Permeação cutânea in vitro como ferramenta auxiliar para o estudo de formulações semi-sólidas de cetoconazol para aplicações tópicas. 2007. Dissertação (Mestrado), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2007.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, ANVISA. Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência, RDC nº 37, de 03 de Agosto de 2011.

Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/medicamentos/produtos/bioequivalencia-e-biodisponibilidade/legislacao>>. Acesso em: 12 mar. 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução nº 899, de 29 de maio de 2003. Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos. Diário Oficial da União, 02 de junho de 2003b. Seção 1, p. 47.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Disfunção erétil, saúde & economia, Ano IV nº 07, Janeiro de 2012. Disponível em: <<http://anvisa.gov.br>>. Regulação Econômica>>Boletim Saúde e Economia>. Acessado em: 20 jul. 2015.

ARAYACHUKEAT, S.; WANICHWECHARUNGRUANG, S. P.; TREE-UDOM, T. Retinyl acetate-loaded nanoparticles: Dermal penetration and release of the retinyl acetate. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 404, p. 281–288, 2011.

ASANE G. S.; NIRMAL, S. A.; RASAL, K. B., NAIK, A.A.; MAHADIK, M. S.; MADHUSUDAN; Y. R. Polymers for Mucoadhesive Drug Delivery System: A Current Status. *Journal Drug Development and Industrial Pharmacy*. Page 1246-1266. Published online: 20 Oct 2008.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMBALAGEM (ABRE) VALOR DO DESIGN, Disponível em: <<http://www.abre.org.br/comitesdetrabalho/design/valor-do-design/>>. Acesso em: 25 Mai. 2016.

AULTON, M. E. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2° ed., Porto Alegre: Artmed, 677p, 2005.

AYTAÇ IA, MCKINLAY JB, KRANE RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. BJU International. V. 84(1), p. 50-56, 1999.

BADRAN, M. M.; KUNTSCHE, J., FAHR, A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller®) in vitro: Dependency on needle size and applied formulation. European Journal of Pharmaceutical Sciences.,v 36, n. 4-5, p.511-523, 2009.

BALL, A.; SMITH, K. Optimizing transdermal drug therapy. American Journal of Health-System Pharmacy, Bethesda, v. 65, p. 1337-1346, 2008.

BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I.S.; BRUNS, R.E. Como fazer experimentos: pesquisa e desenvolvimento na ciência e na indústria. Porto Alegre: Bookman, p. 414, 2010.

BARRY, B. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 14, p. 101-114, 2001.

BASTOS, V. D. Inovação farmacêutica: padrão setorial e perspectivas para o caso brasileiro. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 22, p. 271-296, 2005. Disponível em: <<https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/2686>>. Acesso em: 15 Abr. 2016.

BAXTER, M. Projeto de produto: guia prático para o design de novos produtos. 2a ed. São Paulo: Blucher, 2000.

BERMAN, D.B. Do Good Design: How Design Can Change Our World. Ed. Peachpit Press. 2008. 192. ISBN 0132104245. 9780132104241

BONATTI, J.A.; SUZUKI H.; JOSÉ N.K.; MATHEUS L.C.A. Desenvolvimento de equipamento de geração e registro de pressão intra-ocular suportada por perfuração corneana colada com fibrina. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. V. 60(5), p. 514-5, 1997.

BORTOLON, F.F.; SATO, M.E.; ANDREAZZA, R.C.S.; BRESOLIN, T.M.B. Effect of enhancers on the in vitro percutaneous absorption of piroxicam from compounding formulations. Revista Brasileira de Farmácia.; 44(3):433-49, 2008.

BRACHT, S. Innovations in Pharmaceutical Technology. V. 5, p.91, 2000.

BRADFIELD, R; EL-SAYED, H. Four scenarios for the future of the pharmaceutical industry. *Technology Analysis & Strategic Management*, v.21, n.2, p.195-212; 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/09537320802625280>>. Acesso em 05 Jun. 2015.

BRIGANTI A.; SALONIA A.; GALLINA A. Drug Insight: oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Nature Clinical Practice Urology*, v. 2:239–47, 2005.

BUCK, P. Skin barrier function: effect of age, race and inflammatory disease. *The International Journal of Aromatherapy*, v. 14, p. 7076, 2004.

BULA CIALIS® - Tadalafila. LILLY. D. C. B. 08253. CDS 13 Ago 2014. Disponível em: <[https://lilly.com.br/Inserts/Patients/Bula\\_Cialis\\_CDS13AUG2014\\_Pac\\_v7\\_15MAI15.pdf](https://lilly.com.br/Inserts/Patients/Bula_Cialis_CDS13AUG2014_Pac_v7_15MAI15.pdf)>. Acesso em: 25 Jul. 2015.

BURNS, P. R.; ROSEN, R. C.; DUNN, M.; BAYGANI, S. K.; PERELMAN, M. A. et al. Treatment Satisfaction of Men and Partners Following Switch from On-Demand Phosphodiesterase Type 5 Inhibitor Therapy to Tadalafil 5 mg Once Daily. *The Journal of Sexual Medicine*, p. 720–727, 2015.

BUSKIRK, G. A. V.; ARSULOWICZ D.; BASU, P.; et al. Passive Transdermal Systems Whitepaper Incorporating Current Chemistry, Manufacturing and Controls CMC Development Principles - AAPS American Association of Pharmaceutical Scientists, v. 13, no. 1, 2012.

BUSS, C. O.; CUNHA, G. D. Modelo referencial para o processo de desenvolvimento de novos produtos. In: *Simpósio de gestão da inovação tecnológica*, 22, 2002, Salvador. Anais... Salvador, BA, 2002.

CABRINI, M. Especialização em saúde da família. Fundamentação Teórica: Disfunção Erétil. Universidade Federal de São Paulo, 2011. Disponível em: <[http://www.unasus.unifesp.br/biblioteca\\_virtual/esf/1/casos\\_complexos/Samuel/Complexo\\_07\\_Samuel\\_Disfuncao.pdf](http://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/1/casos_complexos/Samuel/Complexo_07_Samuel_Disfuncao.pdf)>. Acesso em: 18 Jul. 2015.  
CAGNIN, L. C. M. Prótese peniana. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, NT 14/2012.

CALIXTO, L. S. Tadalafila transdérmica: Uma alternativa para o tratamento da disfunção erétil. Monografia. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, 2016.

CARDOSO, R. Design para um mundo complexo. São Paulo. Cosac Naify, 2012.

CAVALCANTE, I. Ataque à miopia com raio laser. *Jornal da USP*. V.5, p 171-12, 1991.

CHENG, CHING-LING; CHOU, CHEN-HSI. Determination of tadalafila in small volumes of plasma by high-performance liquid chromatography with UV detection. *Journal of chromatography B*, v. 822, p. 278-284, 2005.

COALDRAKE, P; STEDMAN, L. Raising the Stakes: Gambling with the future of universities. *UQP*, 288 p. 2013.

CUNHA, M. A. Relatório de acompanhamento setorial Número 2: Equipamentos médicos, hospitalares e odontológicos. Agência Brasileira de Desenvolvimento industrial. 2009.

DANIELS, R. Strategies for Skin Penetration Enhancement. *Cosmetic Web*. Disponível em: <<http://www.skin-care-forum.basf.com/en/author-articles/strategies-for-skin-penetration-enhancement/2004/08/12?id=5b9a9164-6148-4d66-bd84-6df76bd6d111&mode=Detail>>. Acesso em: 14 Set. 2015.

DANTAS, N. M. A competitividade e a inovação – uma questão de capacidade? In. *Pequenos Negócios: Desafios e Perspectivas: Inovação*. SEBRAE, v.3, p. 59-71, 2012.

DELATE, T.; SIMMONS, V. A.; MOTHERAL, B. R. Patterns of use of sildenafil among commercially insured adults in the United States: 1998–2002. *International Journal of Impotence Research*, v. 16, p. 313-318, 2004.

DONATUCCIA, C. F.; WONG, D. G.; GIULIANO, F.; GLINA, S. DOWSETT, S. A.; WATTS, S.; SORSABURU, S. Efficacy and safety of tadalafil once daily: considerations for the practical application of a daily dosing option. *Current Medical Research and Opinion*, v. 24, p. 3383–3392, 2008.

DORFLES G. *El diseño industrial y su estética*. Barcelona: Editorial Labor; c1968.

DUARTE; R.; PEREIRA, D.; SCHIAVOM, P.; RAMOS, D.; PEREIRA; G.; RODRIGUES, J. C.. Padrão de incorporação de fármacos antiretrovirais pelo Sistema Público de Saúde no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 14, n. 4, p. 541-547, 2011.

EL MAGHRABY, G. M.; BARRY, B. W.; WILLIAMS, A. C. Liposomes and skin: from drug delivery to model membranes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.34, p.203-222, 2008.

EL-BADRY, M.; HAG, N.; FETIH, G.; SHAKEEL, F. Measurement and Correlation of Tadalafil Solubility in Five Pure Solvents at (298.15 to 333.15) K. *Journal of Chemical & Engineering Data*, v. 59, p. 839–843, 2014.

FERNANDES, K. A. Prática do desenho e seu papel no desenvolvimento de projeto de produto. *Graphica 13*, XXI Simpósio nacional de geometria descritiva e desenho técnico, X international conference on graphics engineering for arts and design. Florianópolis, SC. 2013.

FERNANDES, S. V. D. H.; SILVA, T. L. K. A prática do desenho e seu papel no desenvolvimento de projeto de produto. 2013. Dissertação (Mestrado em Design). Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS, 2013.

FORGUE, S. T.; PATTERSON, B. E.; BEDDING, A. W.; PAYNE, C. D.; PHILIPS, D. L.; WRISHKO, R. E.; MITCHELL, M. I. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. *British Journal of clinical Pharmacology*, v. 61, p. 280–288, 2005.

FREITAS, V. M.; MENEZES, F. G.; ANTONIALLI, M. M. S.; NASCIMENTO, J. W. L. Frequência de uso de inibidores de fosfodiesterase-5 por estudantes universitários. *Revista de Saúde Pública*, v. 42, p. 965-967, 2008.

GAO, S.; SINGH, J. Effect of oleic acid/ethanol and oleic/propylene glycol on the in vitro percutaneous absorption of 5-fluorouracil and tamoxifen and the macroscopic barrier property of porcine epidermis. *International Journal of Pharmaceutics*, p. 45-55, 1998.

GENNARO, A.R. Remington: A ciência e a prática da farmácia. 20 ed. Rio de Janeiro: Guanabara/Koogan, p.830, 2004.

GOMES, L. V. N. Desenhismo. 2a ed. Santa Maria: ed. da Universidade Federal de Santa Maria, 1996.

GRATZKE C.; ANGULO J.; CHITALEY K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*; V. 7, Issue 1, Part 2, p. 445–475, 2010.

GUIMARÃES, A. C.; MALACHIAS, M.V.B.; COELHO, O. R.; ZILLI, E.C., LUNA, R. L. Sildenafil em pacientes com doença cardiovascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 1999, v.73, n.6, p. 515-520.

GUO, YING-LU; VISWANATHAN, V. P.; CHIANG, HAN-SUN; CHOI, H. K.; YIP, A. W. C.; SHEN, W; KOPERNICKY, V. Efficacy and safety of tadalafil taken as needed for the treatment of erectile dysfunction in Asian men: results of na integrated analysis. *Asian Journal of Andrology*. v.11: p 423-433, 2009.

- GUPTA M.; KOVAR A.; MEIBOHM B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *Journal of clinical pharmacology*. v. 45, p987–1003, 2005.
- HAFGRAFT, J.; VALENTA, C. pH, pKa and dermal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 200, p. 243-247, 2000.
- HARIHARAN M.; BOGUE A. Orally dissolving film strips (ODFS): the final evolution of orally dissolving dosage forms. *Drug Delivery Technology*. V. 139(3), p. 24–29. 2009
- HIRANI, J.J.; RATHOD, D.A. & VADALIA, K.R. Orally Disintegrating Tablets: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 8, p.161-172, 2009.
- HOETTE, S.; JARDIM, C.; SOUZA, R. Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar: uma atualização. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 36, p. 795-811, 2010.
- HORNUNG, M.; HALILA, G. C.; BARBOSA, V. Prevalência de universitários que fazem uso de medicamentos para tratamento de disfunção erétil. *Visão Acadêmica*, v. 13, p.27-32, 2012.
- INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, PADRONIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL (INMETRO). Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaio Químicos, DOQ-CGCRE-008. 2003.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, ICH. Guideline on Validation of Analytical Procedure Methodology (Q2BR1), Geneva, 2005.
- JAMPILEK, J. Transdermal Application of Drug and Techniques Affecting Skin Barrier. *Journal of bioequivalence & bioavailability*, v. 5, p. 233-235, 2013.
- JÚNIOR, A. N.; REIS, R. B.; CAMPOS, R. S. M. MANU - Manual de Urologia. Ed. Planmark, 2010.
- JUNQUEIRA, L.; CARNEIRO, J. Pele e Anexos. *Histologia Básica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 359-370,2004.
- KANDAVILLI, S.; NAIR, V.; PANCHAGNULA, R. Polymers in transdermal drug delivery systems. *Pharmaceutical-technology*, v. 26, p.62 (2002).
- KIM, E. D.; SEFTEL, A. D.; GOLDFISCHER, E. R.; NI, X.; BURNS, P. A Return to Normal Erectile Function with Tadalafil Once Daily after an Incomplete Response to



As-Needed PDE5 Inhibitor Therapy. *The Journal of Sexual Medicine*, v. 11, p. 820-830, 2014.

KLONER, R. A.; MITCHELL, M; EMMICK, J. T. Cardiovascular effects of tadalafil. *American Journal of Cardiology*, v. 92, p. 37–46, 2003.

KORTING, H. C; SCHAFER-KORTING, M. Carriers in the Topical Treatment of Skin Disease. *Drug Delivery, Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 197, p. 437-460, 2010.

LANE, M. E. Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 447, p. 12–21, 2013.

LÖBACH, B. *Design Industrial*. São Paulo: Edgard Blücher. 2001, 206 pp.

MACCARI, F. L. R. Avaliação da atividade antiproliferativa in vitro, liberação, permeação e retenção cutânea in vitro e estabilidade de emulsões contendo (-) - terpinen-4-ol. 2011. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, São Paulo.2011.

MANUAL TÉCNICO DE AÇO INOXIDÁVEL, Rev. 09. 2011. Disponível em: <http://www.kloecknermetals.com.br/pdf/3.pdf>. Acesso em: 10 Fev. 2015.

MARQUES, F. Z. C; CHEDID, S. B; EIZERIK, G. C. Resposta sexual humana. *Revista de Ciências Médicas*, v. 17, p. 175-183, 2008.

MARTIN-MORALES, A.; RODRÍGUEZ-VELA, L.; MEIJIDE, F.; ARRONDO, J. L.; CORTADA, J. Specific aspects of erectile function in urology/andrology. *International Journal of Impotence Research*, v. 16, p. 18-25, 2004.

MARTINS, R. F. F. A gestão de design como estratégia organizacional: um modelo de integração do design em organizações. 2004. 202f. Tese (Doutorado em Engenharia de Produção). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2004.

MATHIAS, N. R.; HUSSAIN, M. A. Non-invasive Systemic Drug Delivery: Developability Considerations for Alternate Routes of Administration. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 99, p. 4215–4227, 2010.

MCMAHON, C. Efficacy and safety of daily tadalafil in men with erectile dysfunction previously unresponsive to on-demand tadalafil. *The Journal of Sexual Medicine.*, v. 1(3), p. 292-300, 2004.

MCMAHON, C. Comparison of efficacy, safety, and tolerability of on-demand tadalafil and daily dosed tadalafil for the treatment of erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine* . v. 2(3), p. 415-425, 2005.

MELTON, D.W; STEWARDSON, G. The American Drafter: Why use 1st Angle Projection in a 3rd Angle World? *Technology Interface Journal*, v. 9, No 1. 2008. Disponível: <[http://technologyinterface.nmsu.edu/fall08/10\\_Melto/index.pdf](http://technologyinterface.nmsu.edu/fall08/10_Melto/index.pdf)>. Acesso em: 01 Jul. 2016.

MESSINA, L. E. Disfunção erétil. *Revista da Faculdade Ciências Médicas de Sorocaba*. v. 4, n. 1-2, p. 13 -16, 2002.

MONTORSI P.; MONTORSI F.; SCHULMAN C. C. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *European urology*, v. 44 (3), 352-4, 2003.

MONTORSI, F.; ADAIKAN, G.; BECHER, E.; et al. Summary of the Recommendations on Sexual Dysfunctions in Men. *Journal of Sexual Medicine*, v. 7, p. 3572-3588, 2010.

MOZOTA, B. B. Gestão do design: usando o design para construir valor de marca e inovação corporativa. Porto Alegre: Bookman, 2011.

MUNARI, B. Das coisas nascem coisas. São Paulo, Ed.Martins Fontes; 2002.

NAVEIRO, D. M. O Projeto de Equipamentos Médico-Odonto-Hospitalares: Uma Comparação Internacional. 1993. Dissertação (mestrado Engenharia de Produção). Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE. p. 115. 1993.

NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH). Consensus Conference. Impotence. *Journal of the American Medical Association*, v. 270, p. 83-90, 1993.

NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES, DIGESTIVE, KIDNEY DISEASES. National kidney and urologic diseases information clearing-house. NIH Publication no. 95-3923, 1995.

OLIVEIRA, A.C.; YASUOKA, F. M. M.; TONISSI, J. R. S. A, CANSIAN A. M., RAMOS, J. E. B; ROMÃO, A. C. et al. Construção de um vídeo keratoscópio para análise topográfica da córnea [abstract]. In: XV Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada, 1992; Caxambu. Programa e Resumos. XV Encontro Nacional de Física da Matéria Condensada; 1992.

OPTIMA Packaging Machinery PLC. Manufacturing and Packaging Line OPTIMA TDC300. Disponível em: <<https://www.optima-packaging.com/en/life->

science/transdermal-patches-and-oral-film-strips?cp%5B0%5D=4&kw%5B0%5D=624&page=1> . Acesso em: 10 Out. 2015.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). Guidance document for the conduct of skin absorption studies, n. 28, 2004.

PALMEIRA FILHO, P. L.; PIERONI, J. P.; ANTUNES, ADELAIDE; BOMTEMPO, J. V. O desafio do financiamento à inovação farmacêutica no Brasil: a experiência do BNDES Profarma. Revista do BNDES, v. 37, 2012.

PASCHOARELLI, L. C.; MENEZES, M. S. Design e ergonomia: aspectos tecnológicos [online]. Editora UNESP; São Paulo: Cultura acadêmica, 2009.

PATZELT, A.; ANTONIOU, C.; STERRY, W.; LADEMANN, J. Skin penetration from the inside to the outside: a review. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms, v. 5, p. 229, 2008.

POEIRAS, F. Práticas do desenho em design II: a não coincidência entre a ideia e a imagem no "exercício" de desenho. Leiria: ESAD.CR, 2009. Disponível em: <<https://iconline.iplleiria.pt/handle/10400.8/201>>. Acesso em: 18 Fev. 2013

POLONINI, H. C.; Permeação transdérmica de formulações tópicas contendo hormônios sexuais e eco toxicidade aquática de micro e nano partículas de titanato de bário. Tese (Doutorado) Programa de pós-graduação em saúde – Faculdade de Medicina, Universidade de Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2014a.

POLONINI, H.C.; SOLDATI, P.P.; OLIVEIRA, M.A.L. de; BRANDÃO, M.A.F.; CHAVES, M. das G.M.; RAPOSO, N.R.B. Transdermal formulations containing human sexual steroids: development and validation of methods and in vitro drug release. Química Nova, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 720-727, 2014b.

PONTRELLI, G.; DE MONTE, F. A two-phase two-layer model for transdermal drug delivery and percutaneous absorption. Mathematical Biosciences, v. 257, p. 96–103, 2014.

PORST, H.; GIULIANO, F.; GLINA, S.; RALPH, D.; CASABÉ, A. .R; ELION-MBOUSSA, A.; SHEN, W.; WHITAKER, J. S.. .Evaluation of the efficacy and safety of once-a-day dosing of tadalafil 5mg and 10mg in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. European urology. v. 50(2):351-9, 2006

PORST, H.; RAJFER, J.; CASABÉ, A.; FELDMAN, R.; RALPH, D.; VIEIRALVES, L. F.; ESLER, A.; WOLKA, A. M.; KLISE, S. R.; PORST et al., 2008; Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction. Journal of Sexual Medicine. v. 5(9):2160-9, 2008

PORST, H.; HELL-MOMENI, K.; BÜTTNER, H. Chronic PDE-5 inhibition in patients with erectile dysfunction -- a treatment approach using tadalafil once-daily. *Expert Opinion Pharmacotherapy*, v. 13, p. 1481-1494, 2012.

PRAÇA, F. S. G. Liberação e permeação in vitro de produtos transdérmicos: um estudo metodológico de aparatos e de condições experimentais. 2010. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2010.

PRAUSNITZ, M. R., MITRAGOTRI, S.; LANGER, R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nature Reviews*, New York, v. 3, p.115-124, 2004.

PRAUSNITZ, M. R.; LANGER, R. Transdermal drug delivery. *Nature biotechnology*, v. 26, p. 1261–1268, 2008.

PROW, T. W.; GRICE, J. E.; LIN, L. L.; FAYE, R.; BUTLER, M.; BECKER, W.; WURM, E. M.; YOONG, C.; ROBERTSON, T. A.; SOYER, H. P.; ROBERTS, M. S. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 63, p. 470–491, 2011.

RADAELLI, V. A Nova Conformação Setorial da Indústria Farmacêutica Mundial: redesenho nas pesquisas e ingresso de novos atores. *Revista Brasileira de Inovação*, Rio de Janeiro, v.7, n.2, p.445-482, 2008.

RADAELLI, V. Trajetórias Inovativas do Setor Farmacêutico Brasileiro no Brasil: Tendências recentes e desafios futuros. 2012. 287f. Tese (Doutorado) em Política Científica e Tecnológica. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.

RAJFER, J.; ALIOTTA, P.J.; STEIDLE, C. P.; FITCH, W. P. 3RD; ZHAO, Y.; YU, A. Tadalafil dosed once a day in men with erectile dysfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in the US. *International Journal of Impotence Research - Nature*. v. 19(1), p. 95-103, 2007.

RAMACHANDRAN, C.; FLEISHER, D. Transdermal delivery of drugs for the treatment of bone diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 42, p. 197-223, 2000.

RAMTEKE, K. H.; DHOLE, S. N.; PATIL, S. V. Transdermal drug delivery system: a review. *Journal of Advanced Scientific Research*, v. 3, p. 22-35, 2012.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C.B.G.; COLLINS, C.H.; JARDIM, I.C.S.F.; MELO, L.F.C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Química Nova*, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 771-780, 2004.

RIVIERE, J.; PAPICH, M. Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 50, p. 175-203, 2001.

ROMEIRO FILHO, E. Projeto do Produto - Apostila do Curso. Segundo semestre de 2006. 8ª Edição. Belo Horizonte: LIDEP/DEP/EE/UFMG, 2004.

RUBIO-AURIOLES, E.; PORST, H.; KIM, E. D.; MONTORSI, F.; HACKETT, G.; MORALES, A. M.; STUCKEY, B.; BÜTTNER, H.; WEST, T. M.; HUYNH, N. N.; LENERO, E.; BURNS, P.; KOPERNICKY, V. A randomized open-label trial with a crossover comparison of sexual self-confidence and other treatment outcomes following tadalafil once a day vs. tadalafil or sildenafil on-demand in men with erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*. v. 9, p. 1418–1429, 2012.

SANTOS, M. B.; CLAUDINO, S. V. DESIGN: Sua importância em todos os aspectos. Fundação Educacional São José, 2009.

SANTOS, M. C. L. Por um design para a vida. *Design & Interiores*. v. 1(6), p. 54-8, 1988.

SANTOS, D. F. G. Absorção percutânea - geles de carbopol contendo fentiazac. 1995. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia do Porto – Universidade do Porto, Porto, 1995.

SERAFIM, M. C.; GOBBI, C. M. S.; MILANESE, F. E.; BARBOSA, L. H.; MILANESE, M. E. B. A utilização da forma farmacêutica transdérmica como possibilidade terapêutica na medicina antroposófica. *Arte Médica Ampliada* v. 33, 2013.

SHINZATO, K. Y.; POLLI, M; PORTO, G. S. Tendências recentes do setor farmacêutico no Brasil: desempenho financeiro e operacional, fluxos de comércio exterior e atividades desempenhadas em inovação tecnológica.

RACEF – Revista de Administração, Contabilidade e Economia da Fundace. v. 6, n. 1, p. 20-128, 2015.

SILVA, J. A. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas, *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 31, p. 125-131, 2010.

SILVA, R. F.; NASCIMENTO FILHO, A. P.; MENDONÇA, D. C. Estratégias competitivas no mercado farmacêutico brasileiro: Uma abordagem sobre o setor magistral. In. XIII SIMPEP - Bauru, SP, Brasil, 6 a 8 de Novembro de 2006.

SIMÕES, S.I. Veiculação Transdérmica de Fármacos: I A pele humana II Liberação Transdérmica. *Revista Brasileira de Clínica e Terapêutica*, v. 27, p. 200- 216, 2001.  
SMITH II, W. B.; McCASLIN, I. R.; GOKCE, A.; MANDAVA, S. H.; TROST, L.; HELLSTROM, W. J. PDE5 inhibitors: considerations for preference and long-term adherence. *International Journal of Clinical Practice*, v. 67, p. 768-778, 2013.  
STEDMAN, Raising the Stakes: Gambling with the future of universities. UQP, 2013.

SUZUKI, H.; SUZUKI, R.; SUZUKI, C. R. Diatermo coagulador bi-polar coaxial: modo de construção. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. v. 58(3):175-6, 1995.

SUZUKI, H.; SUZUKI, R.; SUZUKI, C. R. Gancho de íris para dilatação mecânica da pupila: modo de construção. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. v. 58(5), p. 367-8, 1995.

SWARBRICK, J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Informa Healthcare, England, 2007.

TAN, H.S.; PFISTER, WR. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, v.2, n.2, p.60-69, 1999.

TANNER, T.; MARKS, R. Delivering drugs by the transdermal route: review and comment. *Skin Research and technology*, v. 14, p. 249, 260, 2008.

THOMAS, J. A. Pharmacological Aspects of Erectile Dysfunction. *The Japanese Journal of Pharmacology*, v. 89, p. 101-112, 2002.

TOLEDO, A. C. T. Efeito da tadalafila na prevenção de alterações do corpo cavernoso após lesão vasculho-nervosa do feixe periprestático. Estudo experimental em ratos, 2013. Tese (doutorado). Universidade Estadual de São Paulo. São Paulo, 2013.

UNITED STATES PHARMACOPEIA, (USP). 37. Ed. Rockville: United States, Pharmacopeial Convention, 2016.

VARGAS, M. A.O; GADELHA, C. A. G.; MALDONADO, J. M. S.; BARBOSA, P. R. Reestruturação na indústria farmacêutica mundial e seus impactos na dinâmica produtiva e inovativa do setor farmacêutico brasileiro. 24f. 2010. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/profile/Marco\\_Vargas4/publication/267179584\\_Reestruturacao\\_na\\_industria\\_farmacautica\\_mundial\\_e\\_seus\\_impactos\\_na\\_dinamica\\_produtiva\\_e\\_inovativa\\_do\\_setor\\_farmacautico\\_brasileiro/links/560c8b1108ae6c9b0c42c695.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Marco_Vargas4/publication/267179584_Reestruturacao_na_industria_farmacautica_mundial_e_seus_impactos_na_dinamica_produtiva_e_inovativa_do_setor_farmacautico_brasileiro/links/560c8b1108ae6c9b0c42c695.pdf)>. Acesso em: 04 Out. 2015.

VENKATRAMAN, S.; GALE, R. Skin adhesives and skin adhesion. 1. Transdermal drug delivery systems. *Biomaterials*. V. 19, p.1119, 1998.

VIEIRA, E. A importância do design para as empresas e indústrias... o valor do design. Design em dia, Rio de Janeiro, 2004a. Disponível em: < [http://www.guiasobredesign.com.br/?page\\_id=66](http://www.guiasobredesign.com.br/?page_id=66)>. Acesso em: 25 Mai. 2016.

VILEGAS, W.; CARDOSO, C.A.L.; QUEVEDO, A.E.P. Controle químico de qualidade de fitoterápicos e plantas medicinais. In: YUNES, R.A.; FILHO, V.C. (Org.). Química de produtos naturais, novos fármacos e a moderna farmacognosia. 2. ed. Itajaí: Universidade do Vale do Itajaí, p. 163-188, 2009.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S.. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. Polímeros: Ciência e Tecnologia, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.

VILLARINO, N.; LANDONI, M. Administración transdérmica de fármacos: uma alternativa terapêutica. *Analecta Veterinaria*, v. 26, p. 28-37, 2006.

WARD, J.H.; GOMEZ, R.; BASHIR, R.; PEPPAS, N.A. UV free-radical polymerization for micropatterning poly(ethylene glycol)-containing films. *Proc. SPIE*, 4097, p. 221–228, 2000.

WASHINGTON, S. L.; SHINDEL, A. W. A once-daily dose of tadalafil for erectile dysfunction: compliance and efficacy. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 4, p. 159–171, 2010.

WIEDERSBERG, S.; GUY, R. H. Transdermal drug delivery: 30+ years of war and still fighting! *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, v. 190, p. 150–156, 2014.

WOKOVICH, A. M.; PRODDUTURI, S.; DOUB, W. H.; HUSSAIN, A. S.; BUHSE, L. F. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute Review Article. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, V. 64, p. 1-8, 2006.

WRISHKO, R.; SORSABURU, S.; WONG, D.; STRAWBRIDGE, A.; MCGILL, J. Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Overview of Low-Dose Daily Administration of Tadalafil. *The Journal of Sexual Medicine*, v. 6, p. 2039–2048, 2009.

YOU DEN, W. J.; STEINER, E. H. Statistical manual of AOAC – Association of Official Analytical Chemistry. Washington: AOAC. p. 88, 1975.

## 8- ANEXOS

## A- Parecer consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
JUIZ DE FORA/MG

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Determinação do fluxo de permeação cutânea de fármacos administrados por via transdérmica

**Pesquisador:** NÁDIA REZENDE BARBOSA RAPOSO

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 01147112.5.0000.5147

**Instituição Proponente:** Faculdade de Farmácia (UFJF)

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 151.275

**Data da Relatoria:** 22/11/2012

**Apresentação do Projeto:**

O projeto possui pertinência e valor científico.

**Objetivo da Pesquisa:**

Os objetivos estão claros e são passíveis de serem executados.

**Endereço:** JOSE LOURENÇO KELMER S/N  
**Bairro:** SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788 **E-mail:** cep.propesq@ufjf.edu.br