

INFORME CIENTÍFICO

VERSAPRO™
Medisca/Canada



INFORME CIENTÍFICO

VersaPro™ (Medisca / Canadá)

Excelentes propriedades de penetração transdérmica que combinam ciência e inovação.

INCI Name: *Aloe Barbadensis Leaf Juice, Cyclopentasiloxane, Disodium EDTA, Emulsifying Wax NF, Ethylhexyl Stearate, Phenoxyethanol and Ethylhexylglycerin, Sorbitol, Tocopheryl Acetate, Water.*

Dose Usual: VersaPro™ é uma base pronta utilizada como veículo para formulações transdérmicas. É necessário o envase da formulação em embalagens *air less* com válvula dosadora (*pump*) para a aplicação correta das dosagens definidas de fármacos, de acordo com a prescrição médica.

Certificações:



BSE
FREE



Atualmente, as principais opções de administração de fármacos são pela via oral e parenteral. Contudo estas formas de administração nem sempre favorecem a adesão e o bem-estar do paciente, pois apresentam algumas desvantagens críticas que influenciam diretamente no tratamento do mesmo. A via oral, por exemplo, apesar de ser a mais utilizada, apresenta desvantagens como:

- Necessidade de maiores doses de medicamento, pois os mesmos são metabolizados na parede do trato gastrointestinal e na sua primeira passagem pelo fígado;
- Problemas relacionados com a dificuldade de deglutição;
- Alterações de pH estomacal e/ou intestinal;
- Interação do fármaco com outros fármacos e/ou alimentos.

Entretanto, a via transdérmica, que consiste na absorção de fármacos através da pele vem sendo cada vez mais adotada por profissionais da saúde, já que apresenta benefícios como:

- Permite a administração de fármacos como hormônios, analgésicos, anestésicos e anti-inflamatórios;
- Não causa desconforto estomacal/intestinal;
- Necessita de doses menores que a terapia oral, pois, após absorvido, o fármaco não sofre com o metabolismo de primeira passagem hepático. (Atinge diretamente a corrente sanguínea);
- Maior adesão ao tratamento, visto que não se observam desvantagens presentes na via oral, além de ser uma via de administração não invasiva e de fácil aplicabilidade.

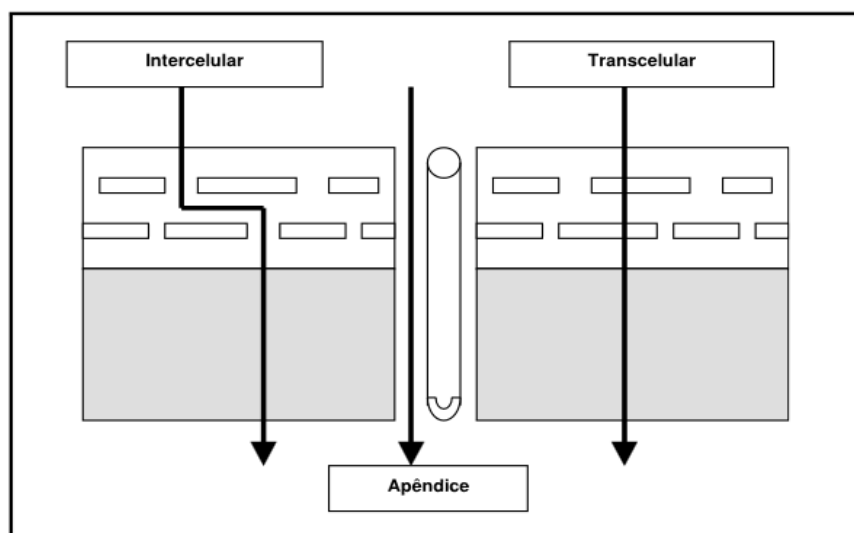
A pele, onde se dá a permeação de medicamentos na via transdérmica, é um órgão extenso que recobre o exterior do corpo. Sua estrutura varia de um local para outro, de acordo com suas funções específicas que incluem proteção contra agentes externos; termorregulação; sensibilidade (tato, calor, pressão, dor); secreção de lipídeos protetores, dentre outras.

INFORME CIENTÍFICO

Em condições normais, a permeação de substâncias na pele é muito difícil, dependendo não apenas das propriedades físico-químicas do fármaco, mas também do seu comportamento quando colocado em um veículo farmacêutico e da condição da pele.

Os possíveis mecanismos de permeação de um fármaco pela pele são:

- Transcelular: entre os lipídios do estrato córneo;
- Intercelular: pelos lipídios do estrato córneo;
- Transpendicular: através de glândulas e folículos.



Caminhos de permeação do fármaco pela pele.

Recentemente, a via transdérmica de administração de medicamentos vem sendo amplamente empregada na terapia de reposição hormonal (TRH) no climatério, menopausa e andropausa.



DEFINIÇÃO DO ATIVO

VersaPro™ é uma base transdérmica pronta que se apresenta na forma de emulsão óleo em água. Além de possuir um sofisticado sensorial, livre de pegajosidade, é hipoalergênica, sem parabenos e possui caráter não-iônico, o que assegura sua compatibilidade, cientificamente comprovada, com ativos de diferentes características químicas.

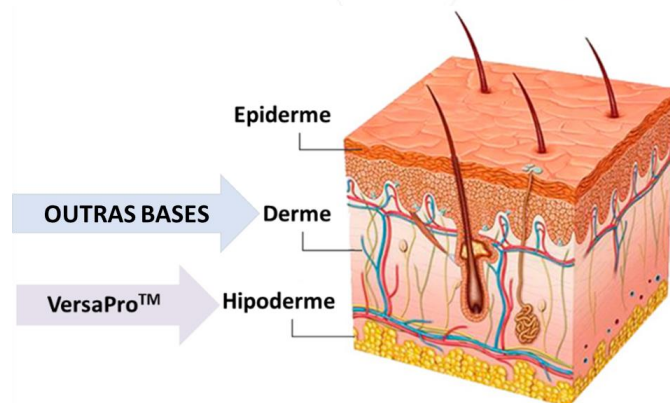


MECANISMO DE AÇÃO

As células epiteliais estão fortemente ligadas umas às outras através de *tight junctions* dificultando a penetração de substâncias entre as células. Além disso, devido às características da membrana celular, há uma grande dificuldade de permeação de compostos através das mesmas. A presença de promotores de permeação em **VersaPro™** permite que fármacos, tanto lipofílicos quanto hidrofílicos, sejam capazes de

INFORME CIENTÍFICO

atravessar as principais barreiras da pele (estrato córneo, epiderme, derme e hipoderme) atingindo assim a corrente sanguínea.



Liberação transdérmica promovida por VersaPro™



ESTUDOS IN VITRO

Combinação de hormônios na base transdérmica VersaPro™ (Estabilidade físico-química e microbiológica – 180 dias)

Nesse estudo, avaliou-se a estabilidade físico-química e microbiológica de duas formulações contendo uma combinação de hormônios em baixas ou elevadas concentrações, em base VersaPro™:

Formulação 1 (Baixas concentrações):

Estradiol (0,01%) + Estriol (0,04%) + Progesterona (1,0%) + Testosterona (0,025%) + DHEA (0,2%);

Formulação 2 (Altas concentrações):

Estradiol (0,2%) + Estriol (0,8%) + Progesterona (20,0%) + Testosterona (0,5%) + DHEA (4,0%);

As formulações foram armazenadas em recipientes bem vedados e em temperaturas controladas. Durante 180 dias, os protótipos foram avaliados quanto ao teor de fármacos, pH, viscosidade e estabilidade microbiológica. As análises ocorreram nos dias: 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180.

Tempo	BAIXAS CONCENTRAÇÕES					ALTAS CONCENTRAÇÕES				
	E2	E3	P	T	DHEA	E2	E3	P	T	DHEA
	0.01%	0.04%	1%	0.025%	0.2%	0.2%	0.8%	20%	0.5%	4%
Concentração de Hormônios (%)*										
Início	100 ± 0.00	100 ± 0.00	100 ± 0.00	100 ± 0.00	100 ± 0.55	100 ± 0.25	100 ± 0.19	100 ± 0.10	100 ± 0.01	100 ± 0.13
30 dias	99.25	99.53	99.07	99.78	100.14	101.03	101.43	100.04	100.98	101.11
60 dias	95.25	96.09	95.33	95.44	96.60	98.94	99.78	98.17	99.64	99.74
90 dias	96.32 ± 0.00	97.32 ± 0.00	94.75 ± 0.00	96.94 ± 0.01	97.51 ± 0.12	100.75 ± 0.05	101.00 ± 0.06	99.25 ± 0.02	100.66 ± 0.49	100.45 ± 1.22
120 dias	97.81 ± 0.00	98.52 ± 0.01	96.54 ± 0.00	99.56 ± 0.01	99.32 ± 0.10	102.19 ± 0.07	102.49 ± 0.01	100.83 ± 0.03	102.79 ± 0.80	102.24 ± 2.42
150 dias	97.11 ± 0.00	97.86 ± 0.01	96.25 ± 0.00	99.06 ± 0.04	99.23 ± 0.16	101.89 ± 0.28	102.17 ± 0.10	100.34 ± 0.05	102.41 ± 1.38	101.98 ± 3.19
180 dias	96.09 ± 0.00	96.69 ± 0.00	96.35 ± 0.00	97.54 ± 0.08	97.46 ± 0.04	99.99 ± 0.02	101.23 ± 0.00	99.89 ± 0.04	101.39 ± 1.29	100.93 ± 3.32

Estabilidade em Testosterona

INFORME CIENTÍFICO

Resultados: Como pode se observar na tabela, não houve variação significativa na concentração dos fármacos veiculados na base **VersaPro™**, mesmo quando estes foram adicionados em elevadas concentrações, demonstrando que a base assegura a viabilidade dos mesmos. Não foi notada oscilações significativas quanto pH ou viscosidade nas formulações.

Testosterona (0,02-25%) na base transdérmica VersaPro™ (Estabilidade físico-química e microbiológica – 180 dias)

Nesse estudo, avaliou-se a estabilidade físico-química e microbiológica de duas formulações contendo Testosterona em diferentes concentrações e na base **VersaPro™**:

Formulação 1 (Baixas concentrações):

Testosterona (0,02%);

Formulação 2 (Altas concentrações):

Testosterona (25%);

As formulações foram armazenadas em recipientes bem vedados e em temperaturas controladas. Durante 180 dias, os protótipos foram avaliados quanto ao teor de fármaco, pH, viscosidade e estabilidade microbiológica. As análises ocorreram nos dias: 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180.

Tempo	Testosterona (0,02%) (Baixa concentração)	Testosterona (25%) (Alta concentração)
	0.02%	25%
Concentração de Testosterona (%)		
Início	100 ± 0.03	100 ± 4.60
30 dias	99.90 ± 0.03	99.93 ± 0.63
60 dias	98.84 ± 0.05	97.12 ± 3.68
90 dias	95.78 ± 0.10	100.78 ± 1.29
120 dias	101.03 ± 0.08	97.44 ± 1.59
150 dias	97.44 ± 0.05	105.68 ± 1.75
180 dias	100.60 ± 0.16	100.14 ± 1.40

Estabilidade em Testosterona

Resultados: Como pode se observar na tabela, não houve variação significativa na concentração do fármaco veiculado na base **VersaPro™**, mesmo quando este foi adicionado em elevadas concentrações, demonstrando que a base assegura a viabilidade dos mesmos. Não foi notada oscilações significativas quanto pH ou viscosidade nas formulações.

Progesterona (1-40%) na base transdérmica VersaPro™ (Estabilidade físico-química e microbiológica – 180 dias)

Nesse estudo, avaliou-se a estabilidade físico-química e microbiológica de duas formulações contendo Progesterona em diferentes concentrações e na base **VersaPro™**:

INFORME CIENTÍFICO

Formulação 1 (Baixas concentrações):

Progesterona (1%);

Formulação 2 (Altas concentrações):

Progesterona (40%);

As formulações foram armazenadas em recipientes bem vedados e em temperaturas controladas. Durante 180 dias, os protótipos foram avaliados quanto ao teor de fármaco, pH, viscosidade e estabilidade microbiológica. As análises ocorreram nos dias: 0, 30, 60, 90, 120 e 180.

Tempo	Progesterona (Baixa concentração)	Progesterona (Alta concentração)
	1%	40%
Concentração de Progesterona (%)		
Início	100 ± 0.11	100 ± 0.08
30 dias	103.95 ± 0.17	97.34 ± 0.01
60 dias	103.74 ± 0.00	101.66 ± 0.03
90 dias	100.81 ± 0.05	97.35 ± 0.06
120 dias	103.98 ± 0.08	95.52 ± 0.03
180 dias	101.89 ± 0.01	98.29 ± 0.09

Estabilidade em Progesterona

Resultados: Como pode se observar na tabela, não houve variação significativa na concentração do fármaco veiculado na base **VersaPro™**, mesmo quando este foi adicionado em elevadas concentrações, demonstrando que a base assegura a viabilidade dos mesmos. Não foi notada oscilações significativas quanto pH ou viscosidade nas formulações.

Estradiol (0,01-10%) na base transdérmica VersaPro™ (Estabilidade físico-química e microbiológica – 180 dias)

Nesse estudo, avaliou-se a estabilidade físico-química e microbiológica de duas formulações contendo Estradiol em diferentes concentrações e na base **VersaPro™**:

Formulação 1 (Baixas concentrações):

Estradiol (0,01%);

Formulação 2 (Altas concentrações):

Estradiol (10%);

As formulações foram armazenadas em recipientes bem vedados e em temperaturas controladas. Durante 180 dias, os protótipos foram avaliados quanto ao teor de fármaco, pH, viscosidade e estabilidade microbiológica. As análises ocorreram nos dias: 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180.

INFORME CIENTÍFICO

Tempo	Estradiol (Baixa concentração)	Estradiol (Alta concentração)
	0.01%	10%
Concentração de Estradiol (%)		
Início	100 ± 0.00	100 ± 0.01
30 dias	104.08 ± 0.00	101.48 ± 0.43
60 dias	109.18 ± 0.00	101.22 ± 0.14
90 dias	107.65 ± 1.53	102.11 ± 0.34
120 dias	103.57 ± 0.51	95.41 ± 0.14
150 dias	109.69 ± 0.51	97.88 ± 0.34
180 dias	105.05 ± 0.05	98.20 ± 0.10

Estabilidade em Estradiol

Resultados: Como pode se observar na tabela, não houve variação significativa na concentração do fármaco veiculado na base **VersaPro™**, mesmo quando este foi adicionado em elevadas concentrações, demonstrando que a base assegura a viabilidade dos mesmos. Não foi notada oscilações significativas quanto pH ou viscosidade nas formulações.

Diclofenaco de Sódio (1-15%) na base transdérmica VersaPro™ (Estabilidade físico-química e microbiológica – 180 dias)

Nesse estudo, avaliou-se a estabilidade físico-química e microbiológica de duas formulações contendo Diclofenaco de Sódio em diferentes concentrações e na base **VersaPro™**:

Formulação 1 (Baixas concentrações):

Diclofenaco de Sódio (1%);

Formulação 2 (Altas concentrações):

Diclofenaco de Sódio (15%);

As formulações foram armazenadas em recipientes bem vedados e em temperaturas controladas. Durante 180 dias, os protótipos foram avaliados quanto ao teor de fármaco, pH, viscosidade e estabilidade microbiológica. As análises ocorreram nos dias: 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180.

Tempo	Diclofenaco de Sódio (Baixa concentração)	Diclofenaco de Sódio (Alta concentração)
	1%	15%
Concentração de Diclofenaco de Sódio (%)		
Início	100 ± 0.02	100 ± 0.01
30 dias	98.78 ± 0.01	98.02 ± 0.05
60 dias	103.98 ± 0.04	97.96 ± 0.00
90 dias	103.04 ± 0.02	100.13 ± 0.02
120 dias	100.24 ± 0.01	98.19 ± 0.01
150 dias	101.86 ± 0.22	99.46 ± 0.01
180 dias	100.63 ± 0.13	98.34 ± 0.02

Estabilidade em Diclofenaco de Sódio

INFORME CIENTÍFICO

Resultados: Como pode se observar na tabela, não houve variação significativa na concentração do fármaco veiculado na base **VersaPro™**, mesmo quando este foi adicionado em elevadas concentrações, demonstrando que a base assegura a viabilidade dos mesmos. Não foi notada oscilações significativas quanto pH ou viscosidade nas formulações.

Estudo de estabilidade de VersaPro™ em diferentes classes de fármacos

VersaPro™ foi formulado com diferentes hormônios, anti-inflamatórios e analgésicos para se avaliar a estabilidade da formulação e demonstrar que a base é eficiente e adequada para diferentes classes de fármacos em concentrações variadas.

Todas as seguintes formulações foram acompanhadas a temperatura ambiente e a 4°C, por, no mínimo, 60 dias.

FORMULAÇÕES	Potência do fármaco conservada (%) em:				
	Tempo Zero	30 dias a Temp. Amb	30 dias a 4°C	60 dias a Temp. Amb	60 dias a 4°C
Hidrocortisona 2%	98,50	99,50	99,50	99,50	96,00
Lidocalina HCl 5%	106,40	92,80	91,60	96,00	94,00
Tretacaina HCl 4%	95,00	97,00	98,00	98,50	98,75
Benzocaina 20%	94,25	93,80	95,90	99,00	98,90
Ciclobenzaprina HCl 1%	106,00	104,00	106,00	100,00	100,00
Cetamina HCl 8,625%	102,55	99,30	101,50	98,50	98,80
Gabapentina 6%	94,90	97,70	95,30	104,50	97,70
Cetoprofeno 10%	99,22	102,20	97,40	98,30	105,90

Estabilidade em diferentes classes de fármacos

Resultados: **VersaPro™** demonstrou manter a estabilidade dos fármacos por tempo suficiente para sua utilização, assegurando que os mesmos não estejam degradados ou tenham perdido sua eficácia. A potência de fármaco conservada ficou, em todos os casos, entre 90% e 110%, atendendo parâmetro estabelecido pelos mais rigorosos métodos analíticos.



ESTUDOS EX VIVO

Capacidade de permeação transdérmica - Progesterona (VersaPro™ x Base Lipossomal x Base Não Lipossomal PLO)

Estudo realizado pela Medisca em parceria com a Dow Pharmaceutical Sciences Inc., avaliou a permeação percutânea de Progesterona marcada (14C - Progesterona) a partir de três diferentes bases transdérmicas. O estudo foi conduzido utilizando células do tecido epitelial humano, obtido da região abdominal de um doador que realizou cirurgia estética.

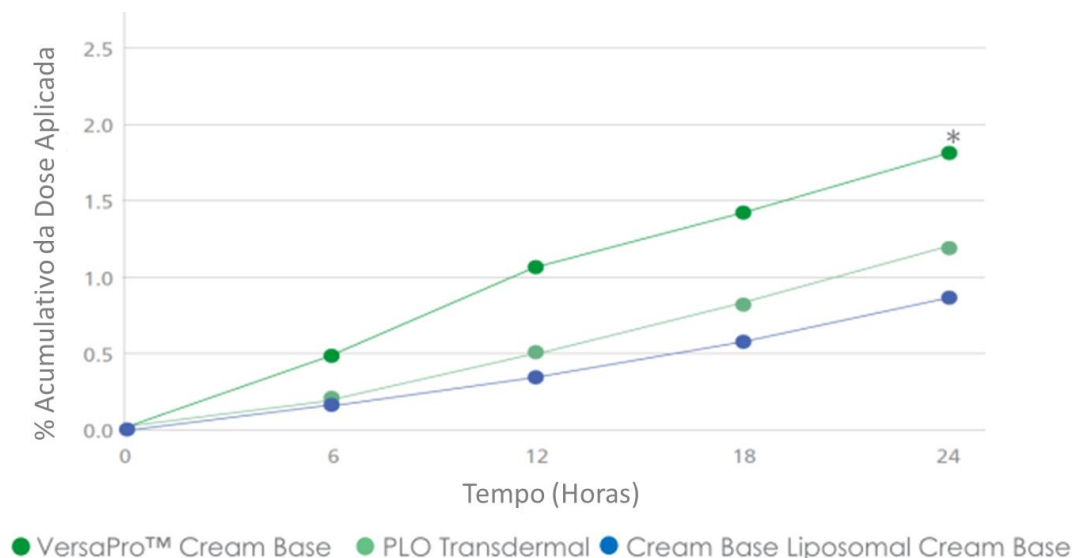
INFORME CIENTÍFICO

Método:

No estudo, o fármaco foi incorporado em **VersaPro™**, em gel transdérmico PLO (*Pluronic Lecithin Organogel*) e em uma base Lipossomal comum no mercado.

Todas as formulações foram igualmente preparadas com ^{14}C - Progesterona, em uma dose que corresponde a $1.0\mu\text{Ci}/3.2\text{mg}$ por célula de difusão e a aplicação tópica correspondeu a 5mg da formulação por cm^2 de tecido.

As diferentes fórmulas foram aplicadas no tecido e mantidas sem perturbações, enquanto o fluido que banhava a porção inferior do tecido foi coletado a cada seis horas para a quantificação da substância (^{14}C – Progesterona). Com os dados obtidos plotou-se uma curva para avaliar o perfil de permeação.



Perfil de permeação de ^{14}C -Progesterona utilizando **VersaPro™** em comparação com outras bases

Resultados: **VersaPro™** apresentou os melhores resultados para a permeação transdérmica de progesterona em comparação a outras bases transdérmicas disponíveis no mercado.

BENEFÍCIOS

- Possui estudos de estabilidade com diversos fármacos;
- Assegura a integridade de formulações hormonais;
- Possui estudos de permeação cutânea – Absorção do ativo comprovada;
- Sensorial agradável para maior conforto e adesão ao tratamento;
- Tolerar altas concentrações de ativos na composição;
- Não irritante, hipoalergênico e livre de parabenos;
- Não iônica e estável em uma ampla faixa de pH;
- Alternativa para contornar os efeitos adversos das vias de administração convencionais;
- Contém Aloe Vera e Vitamina E;

INFORME CIENTÍFICO

- Altamente hidratante;
- Alta capacidade de evanescência, evitando contaminações cruzadas;
- Não requer a utilização de promotores de permeação, como o Transcutol P;
- Fácil adaptação ao tratamento e manipulação das doses;
- Pode ser usado na mucosa vaginal;
- Libera os fármacos lentamente, evitando picos plasmáticos de concentração dos ativos;
- Aumenta a adesão ao tratamento devido à facilidade de aplicação.



APLICAÇÕES

Recomenda-se **VersaPro™** como base transdérmica para a permeação de diferentes classes terapêuticas de fármacos com até 500 DA, incluindo anti-inflamatórios, analgésicos e hormônios, entre outros.

VersaPro™ é indicado para pacientes que não conseguem deglutir, que possuam aversão a procedimentos invasivos, pacientes terminais e sensíveis a outras vias de administração de fármacos. É uma excelente alternativa também para pacientes que realizam multi terapia (Utilizam diversos ativos e fármacos) assim associando-se as formas de administração para o conforto e comodidade do paciente.

VersaPro™ pode ser aplicado na parte interna de antebraço e da coxa, nádegas, abdômen e em regiões locais, além disso também pode ser aplicado em mucosas, por exemplo via transvaginal, pois é uma base pronta não irritante e hipoalergênica.



CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

- Aspecto: Creme viscoso;
- Coloração: Branco;
- Odor: Inodoro;
- pH de estabilidade: 2 a 12;
- Não-lônico;
- Não é uma Base Lipossomal.



RECOMENDAÇÕES FARMACOTÉCNICAS

VersaPro™ é uma base pronta transdérmica não iônica que possui compatibilidade hidrofílica e lipofílica e permite altas concentrações de fármacos como hormônios e anti-inflamatórios.

Todos os testes envolvendo a estabilidade físico-química de diversos fármacos na base **VersaPro™**, bem como estudos que asseguram sua efetividade em promover a permeação dos mesmos, seguiram etapas

INFORME CIENTÍFICO

farmacotécnicas fundamentais que incluem a pré-dispersão do fármaco em propilenoglicol e/ou Transcutol CG, antes da incorporá-los na **VersaPro™**.

Em testes realizados pelo **NITEC** (Núcleo de Inovação e Tecnologia da Galena), obtivemos melhores resultados com a utilização de **Transcutol CG** (*Ethoxydiglycol*), sendo essa a melhor forma para a adição de fármacos e hormônios na base **VersaPro™**.

Desaconselha-se a utilização de álcool para a solubilização de ativos, pois este solvente reduz a estabilidade da **VersaPro™**.



SUGESTÕES DE FÓRMULAS

TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NA MENOPAUSA

Progesterona base micronizada 100 mg

VersaPro™ qsp 1 mL

Aplicar 1 mL (1 pump dosador) no local desejado conforme prescrição médica.

TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE ESTROGÊNIOS EM MULHERES

Estriol base micronizada 4 mg

Estradiol base micronizada 1 mg

VersaPro™ qsp 1 mL

Aplicar 1 mL (1 pump dosador) no local desejado conforme prescrição médica.

REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA EM MULHERES

Testosterona base micronizada 10 mg

VersaPro™ qsp 1 mL

Aplicar 1 mL (1 pump dosador) no local desejado conforme prescrição médica.

REPOSIÇÃO DE TESTOSTERONA EM HOMENS

Testosterona base micronizada 40 mg

VersaPro™ qsp 1 mL

Aplicar 1 mL (1 pump dosador) no local desejado conforme prescrição médica.

DOR REUMATOLÓGICA

Cetoprofeno 20 mg

Ciclobenzaprina 10 mg

VersaPro™ qsp 1 mL

Aplicar 1 mL (1 pump dosador) no local desejado conforme prescrição médica

As fórmulas apresentadas acima são apenas sugestões e requerem testes preliminares. A Galena se exime de qualquer responsabilidade quanto a problemas que, eventualmente, possam ocorrer pela não realização de testes complementares em formulações manipuladas.



REFERÊNCIAS

- 1 - Literatura do fabricante - Medisca (Canadá).
- 2 - Bronaugh R., Stewart R. Methods for In Vitro Percutaneous Absorption Studies IV: The Flow-Through Diffusion Cell. 1984.
- 3 - CHORILLI, M. et al. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. Revista Brasileira de Farmacologia, v. 88, n.1, p. 7-13, 2007.
- 4 - GIACOMINI, D.R.; MELLA, E. A. C. Reposição Hormonal: vantagens e desvantagens. Ciências Biológicas e Saúde, Londrina, v. 27, n. 1, p. 71-92, 2006.
- 5 - Martins M., Veiga F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. 2002.
- 6 - MOLLEA, A. C. M. et al. Fatores psicofisiológicos na terapia de reposição hormonal em homens. Ciênc. cogn., v. 3, p. 04-09, 2004. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-58212004000300003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 23/06/17.
- 7 - Praça F., Bentley M. Liberação e permeação in vitro de produtos transdérmicos: um estudo metodológico de aparatos e de condições experimentais. FCFRP/USP. 2010.
- 8 - RANADE, V.V. Drug Delivery Systems.6.Transdermal Drug Delivery. The Journal of Clinical Pharmacology, n.31, p.401-441, 1991.
- 9 - SUHONEN T., URTTI J. Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. 1999.
- 10 - ZAHAR, S.E.V. et al, Qualidade de Vida em Usuárias e em não usuárias de terapia de reposição hormonal. Revista Associação Medica Brasileira, v. 51, n. 3, p. 133-138, 2005.

Propaganda exclusiva para profissionais da Saúde

Atualização nº002 – 17/11/2022

GD & FS & AB

