

O Veículo Transdérmico do Mercado Magistral com Maior Embasamento Científico



Pentravan®

A escolha do veículo ideal depende exclusivamente do alvo de ação e das características físico-químicas do ingrediente ativo farmacêutico (IFA) em questão. Devido a suas características, o **Pentravan**® é o veículo ideal para o carreamento do IFA até a corrente sanguínea.

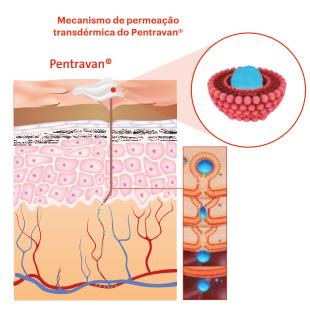
Veículo transdérmico para permeação de IFA em pele íntegra e em mucosa

O **Pentravan**® é um veículo transdérmico promotor de permeação cutânea na forma de matriz fosfolipídica formada por biolipídeos em bicamada lamelar desenvolvida por tecnologia lipossomal com formação de partículas nanossomais.

Atua aumentando a permeação cutânea de IFAs com elevada compatibilidade celular.

Apresenta permeação cutânea cientificamente comprovada, além de eficácia e segurança garantida.

É o único veículo transdérmico clinicamente testado com resultados publicados e apresentados em conferências médicas nacionais e internacionais.



Pentravan® atravessa a bicamada lipídica do estrato córneo facilitando a liberação transdérmica de fármacos sem danificála, como fazem alguns promotores de permeação, que agem dissolvendo a bicamada lipídica.

Diferenciais do Pentravan®





Nanotecnologia no Pentravan®

O **Pentravan**[®] foi especialmente desenhado para incorporar ativos com características hidro e lipossolúveis, pois além de possuir a forma lipossomal conta com a nanotecnologia.

Estudos demonstram que a incorporação de IFAs em veículo transdérmico lipossomal em escala nanométrica facilita a permeação, assim há maior aproveitamento do IFA aplicado.

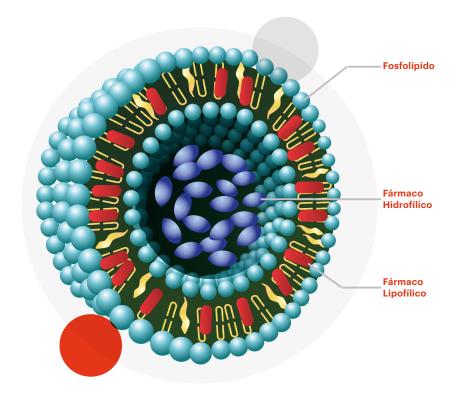
Foi realizado um ensaio com **Pentravan**® no equipamento Zetasizer. Esse equipamento avalia de forma sensível e precisa a estabilidade de emulsões (Potencial Zeta) e tamanho de partícula.

No resultado obtido foi verificado que o **Pentravan**[®] possui um tamanho médio dos lipossomas em **180,40nm**.

Em outro ensaio realizado com **Pentravan®** com incorporação de testosterona base micronizada foi possível obter um tamanho médio em **141,20nm**. Nesse ensaio, a testoterona base micronizada incorporada ao **Pentravan®** passou pelo processo de nanoestruturação no **nanoEstruturador FagronLab™**.

O nanoEstruturador é um equipamento capaz de reduzir o tamanho de partícula em escala nanométrica.

Assim, é possível concluir que utilizar a combinação de Pentravan® com o equipamento nanoEstruturador garante maior permeação do IFA a partir das micelas lipossomas.



Permeação Comprovada Cientificamente

O **Pentravan**[®] é um veículo transdérmico com estudos de permeação *ex vivo* através de câmaras de difusão que garantem uma similaridade com corpo humano. A escolha por **Pentravan**[®], que possui superioridade em relação a outros veículos transdérmicos, é fundamental, pois garante maior aproveitamento da dose aplicada e resultado ao tratamento proposto.

Estudo de permeação comparativo entre três veículos transdérmicos

Este estudo único compara a absorção através da pele de três preparações de testosterona 1% em três diferentes veículos promotores de permeação transdérmica: **Pentravan**®, Veículo B e Veículo I.

Através de um modelo de absorção percutânea *ex vivo* em pele humana (Célula de Franz), as três preparações foram avaliadas comparativamente, em iguais condições de obtenção de amostra e parâmetros de análise.

Os resultados demonstram que **Pentravan**® apresenta permeação significativamente superior quando comparado ao Veículo B e ao Veículo I. Esta superioridade, cientificamente comprovada, representa maior resposta clínica e efeito terapêutico na modulação hormonal, quando comparado ao veículo B e ao veículo I.

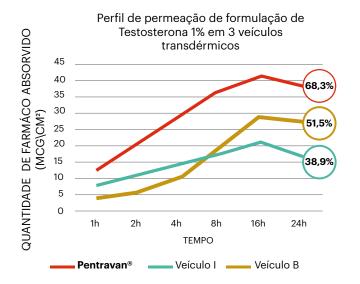


Tabela 1. Estudos de permeação realizados com Pentravan®.

Insumo ativo	Concentração	Membrana	Resultado
Testosterona	10% (100 mg/g) 0,3% (3 mg/g) 5% (50 mg/g) 1% (10 mg/g)	Pele humana Mucosa vaginal suína Pele humana Pele humana	1,7 vezes superior comparado com PLO Permeação de 44,07% (24h) Permeação de 55% (48h) Permeação de 68,3% (24h)
Progesterona	5% (50 mg/g) 5% (50 mg/g)	Mucosa vaginal suína Pele humana	Permeação de 42,9% (24h) Permeação de 68,31% (24h) e 76,8% (48h)
Estradiol	0,1% (1 mg/g)	Pele humana	Permeação de 86,33% (24h) e 99,9% (48h)
BIEST -(E2 + E3)	E2: 0,1% (1 mg/g) E3: 0,4% (4 mg/g)	Pele humana	Permeação de E2: 73,53% (24h) e 84,7% (48h) Permeação de E3: 43,67% (24h) e 49,9 (48h)
Gestrinona	0,5% (5 mg/g)	Mucosa vaginal suína	Permeação de 61,4% (24h)
Dienogeste	0,2% (2 mg/g)	Mucosa vaginal suína	Permeação de 76,8% (24h)
Oxandrolona	2% (20 mg/g)	Pele humana	Permeação de 25,9% (24h)
Nimesulida	5% (50 mg/g)	Mucosa vaginal suína	Permeação de 58,87% (24h)
Piroxicam	2% (20 mg/g)	Mucosa vaginal suína	Permeação de 59,25% (24h)
Cetoprofeno	10% (100 mg/g)	Pele humana	3,8 vezes superior comparado com PLO
Trans-resveratrol	2% (20 mg/g) 2% (20 mg/g)	Pele humana Mucosa vaginal suína	Permeação de 64,96% (24h) Permeação de 89,22% (24h)
Metformina HCl	10% (100 mg/g)	Pele humana	Permeação de 46,7% (24h)
SiliciuMax® Líquido	30% (300 mg/g)	Pele humana	Permeação de 60% (24h)
Ondansetrona	1,6%	Pele de orelha de porco	Permeação média de 40% (7,5h)
Tadalafila	0,5% (5 mg/g)	Pele humana	Permeação de 89,07%(12h)

O **Pentravan**[®] é o único veículo transdérmico no mercado magistral com evidências clínicas, que confirmam os achados de permeação já realizados e comprovam sua elevada performance.

Insuficiência androgênica feminina

Em um estudo preliminar, 26 pacientes na pós-menopausa com sintomas relacionados a deficiência androgênica (fadiga, falta de libido e depressão) apresentando níveis plasmáticos de testosterona abaixo do desejável, receberam testosterona na região vulvar na dose de 3 mg/mL, em **Pentravan®**.

- Foi observada elevação plasmática em pulso nas primeiras 3 horas;
- Percebeu-se que o rápido retorno aos níveis basais em 12h pode evitar o excesso de estimulação no receptor androgênico;
- Melhora nos sintomas de deficiência androgênica foi reportada pela maioria das pacientes (88%), sem alterações nos níveis sistêmicos de estradiol.

Níveis séricos de testosterona após administração de testosterona em Pentravan® por via vulvar



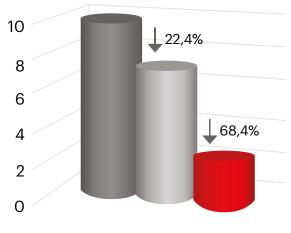
■Níveis séricos de testosterona

Danazol na Endometriose em Pentravan®

Em um estudo clínico preliminar, 14 pacientes em tratamento para endometriose severa e ainda com sintomas, apresentando dor refratária mesmo após inserção de dispositivo intrauterino, receberam Danazol em dose baixa em **Pentravan**®.

O tratamento demonstrou ser eficaz especialmente no controle da dor pélvica e da dismenorreia com reduzidos efeitos adversos.

Redução da dor após adição de Danazol em Pentravan® ao tratamento de endometriose profunda

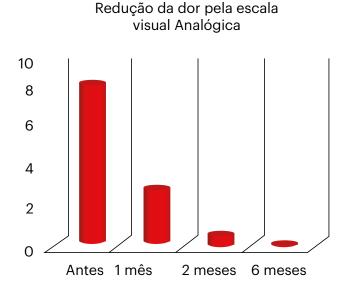


- ■Sem tratamento
- Dispositivo intrauterino contraceptivo (DIU)
- Dispositivo intrauterino contraceptivo (DIU) + Danazol

Gestrinona na Endometriose em Pentravan®

Em dois estudos clínicos preliminares, 15 pacientes e 47 pacientes com endometriose profunda e refratárias a tratamentos hormonais anteriores foram tratadas com 5 mg de gestrinona em **Pentravan**® por via vaginal.

No segundo grupo, foram selecionadas pacientes já tratadas com progestágenos isolados ou contraceptivos orais combinados. Ambos os estudos apresentaram como resultado a redução dos índices EVA de 9 para ausência de dor em 3 meses de tratamento e amenorreia foi atingida em 80% das pacientes no segundo mês de tratamento e 100% em 6 meses.



Gestrinona dose baixa na Endometriose em Pentravan®

Em um estudo clínico observacional aberto, com 20 pacientes diagnosticadas com endometriose profunda e apresentando quadro de dor severa, as pacientes foram divididas em dois grupos:

Grupo A, foi iniciado após inserção do levonorgestrel em DIU e após constatação de que essas pacientes não estavam respondendo adequadamente ao tratamento com o progestágeno.

Grupo B, as pacientes iniciaram o tratamento simultaneamente com o levonorgestrel em DIU.

O efeito da gestrinona na expressão da aromatase foi também investigado por imunohistoquímica em todas as pacientes. Após dois meses de tratamento combinado, a expressão da aromatase no endométrio permaneceu positiva em apenas três pacientes.

Baseado nos resultados apresentados por este estudo, podemos concluir que o uso concomitante de doses baixas de gestrinona em **Pentravan**® por via vaginal com levonorgestrel em DIU é um tratamento efetivo para dor pélvica relacionada à endometriose

Miodesin® na Miomatose Uterina e na Endometriose em Pentravan®

Em um estudo clínico com 42 pacientes diagnosticadas com endometriose associada ao mioma, apresentando dor e presença de menorragia, três grupos foram divididos:

Grupo A recebeu Gestrinona Fagron;

Grupo B recebeu Miodesin® alternando com Gestrinona Fagron;

Grupo C recebeu Miodesin®.

As formulações foram feitas em Pentravan® para administração por via vaginal.

Gráfico 1 - Redução (%) do volume uterino em pacientes com mioma e endometriose.

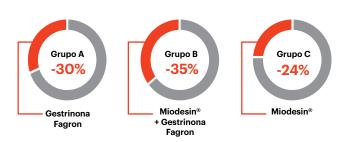
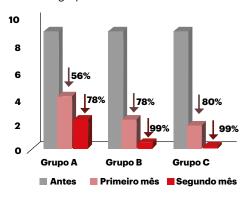


Gráfico 2 - Acompanhamento da escala visual analógica de dor nos três grupos de tratamento.



O **Miodesin®** e a **Gestrinona Fagron** em **Pentravan®** por via vaginal, usados isoladamente ou de forma associada, provaram ser um tratamento eficaz na redução do volume uterino e da dor pélvica em pacientes com endometriose e mioma. No entanto, o uso associado apresentou um resultado significante superior em comparação ao uso isolado.

Miodesin® na Endometriose Profunda e na Adenomiose em Pentravan®

Em um estudo clínico foi demonstrada a eficácia do **Miodesin®** em **Pentravan®** no tratamento da endometriose profunda da adenomiose em pacientes que não respoderam ao dienogeste e levonorgestrel.

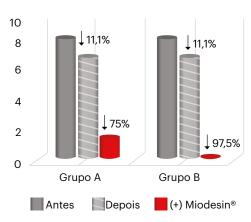
Neste estudo, 18 pacientes com endometriose foram divididas em dois grupos de acordo com o seguinte esquema de tratamento:

Grupo A, pacientes usavam dienogeste e iniciaram o tratamento com **Miodesin®** em **Pentravan®** por via vaginal, concomitantemente;

Grupo B, pacientes usavam levonorgestrel e iniciaram o tratamento com **Miodesin®** em **Pentravan®** por via vaginal, concomitantemente.

Os resultados demonstraram significativa redução na dor pélvica nas pacientes após iniciarem o tratamento com **Miodesin®.**

Redução da dor pela escala visual Analógica



Miodesin® na Endometriose Profunda em Pentravan®

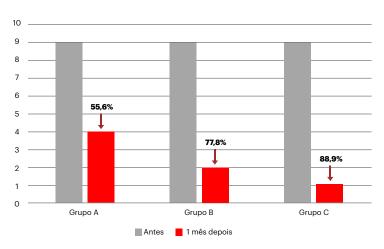
Este estudo avaliou o uso de gestrinona isolada ou em combinação com uma dose maior (500 mg) ou menor (170 mg) de Miodesin®, a fim de tratar a dor pélvica em pacientes com endometriose profunda.

40 pacientes com endometriose profunda e dor intensa foram inscritos para este estudo. As pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com o esquema de tratamento. No Grupo A (n = 11), elas foram tratados com gestrinona vaginal (2,5 mg, duas vezes por semana); no Grupo B (n = 17) as pacientes receberam gestrinona (2,5 mg, duas vezes por semana) e Miodesin® (500 mg, cinco vezes por semana); no Grupo C (n = 12) as pacientes foram tratados com uma dose diária de gestrinona (1 mg, diariamente) associada com Miodesin® (170 mg, diariamente). Todos os medicamentos foram dispensados por via vaginal usando Pentravan® como veículo.

Os escores médios de dor foram significativamente menores nas pacientes que fizeram uso de Miodesin® (Grupos B e C), quando comparados aos que fizeram uso de gestrinona isolada (Grupo A). Neste último, embora os escores de dor tenham diminuído significativamente após o primeiro mês de tratamento, eles ainda eram maiores do que nos outros dois grupos.

Os escores de dor pós-tratamento nos grupos B e C não diferiram significativamente, apesar de uma tendência para pontuações mais baixas no grupo C.

Pontuação da escala visual analógica



Os resultados mostraram que uma dose mais baixa de Miodesin® vaginal (170 mg) fornece efeitos comparáveis à dose mais alta, além de ser mais cômodo para paciente na aplicação, então a dose mais baixa deve ser preferida.

Afinal quando utilizar o Pentravan®?

- · Quando o objetivo principal é o carreamento do IFA até a corrente sanguínea;
- Quando o IFA possuir característica hidrossolúvel (exemplos: Miodesin®, trans-resveratrol, metformina, etc) ou lipossolúvel (exemplos: Gestrinona, Testosterona, Progesterona, etc);
- · Quando o embasamento científico e eficácia for prioridade na escolha do veículo;
- Quando o local de aplicação for em pele íntegra ou em mucosa;
- · Quando a segurança e qualidade for primordial;
- Quando o paciente for alérgico;
- · Quando desejar fazer uso da nanotecnologia;
- Quando o médico o farmacêutico buscam padronização na escolha de um veículo transdérmico.

Sugestões de Formulações

Saúde feminina

Tratamento da miomatose uterina e da endometriose por via vaginal

Miodesin®	170 mg
Pentravan®	qsp1g
Aviar tratamento para 60 dias.	

Posologia: Aplicar 1 g via vaginal (aplicador vaginal), à noite, por até 2 meses.

Tratamento da endometriose por via vaginal

Gestrinona Fagron	2,5 mg ou 5 mg
Pentravan®	qsp1g
Aviar tratamento para 60 dias.	

Posologia: Aplicar 1 g através da via vaginal (aplicador vaginal), 3 vezes por semana.

Tratamento da deficiência androgênica feminina por via transdérmica

Testosterona Fagron Micro	0,5 mg a 5 mg
Pentravan®	qsp1mL
Aviar tratamento para 60 dias	

Posologia: Aplicar 1 mL (pump dosador) em região com poucos pelos e pouco tecido adiposo, como pulsos e antebraços, 1 vez ao dia ou em dias alternados.

Tratamento da deficiência androgênica feminina por via vulvar

Testosterona Fagron Micro	3 mg
Pentravan®	qsp1mL
Aviar tratamento para 60 dias.	

Posologia: Aplicar 1mL na região vulvar (pump dosador) 1 vez ao dia ou em dias alternados.

Alívio de sintomas climatéricos por via transdérmica

Pentravan®	qsp1mL
Estriol	2 a 8 mg
17-β Estradiol	0,25 mg a 2 mg

Aviar tratamento para 60 dias.

Posologia: Aplicar 1 mL (*pump* dosador) ao dia por 25 dias ao mês com intervalo de 5 dias, em região com poucos pelos e pouco tecido adiposo, como pulsos e antebraços.

Proteção do endométrio

Progesterona	20 mg a 80 mg
Pentravan®	qsp1g
Aviar tratamento para 60 dias.	

Posologia: Aplicar 1 g por via vaginal (aplicador vaginal dosador) à noite nos últimos 13 a 15 dias do mês.

Estimulante sexual feminino uso vulvar

Citrato de sildenafila	0,25%
Pentravan®	qsp1g
Aviar tratamento para 60 dias.	

Posologia: Aplicar 1 mL na região dos lábios vaginais 30 minutos antes da relação sexual.

Alívio da vulvodínia

PEA BioActive™	10 mg
Baclofeno	50 mg
Pentravan®	qsp 1 mL
Aviar tratamento para 60 dias.	

Posologia: Aplicar 1 mL (frasco dosador) nas áreas afetadas, 1 a 2 vezes ao dia.

Mastalgia cíclica

Danazol	50 mg
Pentravan®	qsp1g
Aviar tratamento para 60 dias.	

Posologia: Aplicar 1mL (1 *pump*) na mama, 1x/dia ou conforme orientação médica.

Transtorno da excitação sexual feminina por via vulvar

Alprostadil Fagron	100 mg	
Pentravan®	qsp 0,5 mL	
Aviar na embalagem Topi-CLICK	[®] Micro com vazão calibarada	

Posologia: Aplicar 5 a 10 Clicks na ponta do dedo indicador e massagear a área vulvar 5 minutos antes da atividade sexual. Considerar que cada Click contém 100 mcg de Alprostadil Fagron.

Sugestões de Formulações

Longevidade

Modulação do AMPK para longevidade

Metformina HCl Fagron Micro	50 mg a 100 mg
Pentravan®	qsp1mL
Aviar tratamento para 60 dias.	

Posologia: Aplicar 1 mL (1 pump), 2 vez ao dia em região com poucos pelos.

Preventivo de flacidez e envelhecimento cutâneo com estriol para mulheres

SiliciuMax® Líquido	5%
Estriol	0,3%
<i>Trans</i> -Resveratrol	3%
Pentravan®	qsp1mL
Aviar tratamento para 60 dias	

Posologia: Aplicar 1 mL (pump dosador) no rosto e pescoço 1 vez ao dia.

Saúde Masculina

Terapia de Modulação da Testosterona associada a inibidor de aromatase

Pentravan®	qsp1mL
<i>Trans</i> -Resveratrol	50 mg
Testosterona Fagron Micro	50 mg

Aviar tratamento para 60 dias

Posologia: Aplicar 1 mL (1 pump), 1 vez ao dia em região com poucos pelos e pouco tecido adiposo, como pulsos, antebraços ou ombros.

Tratamento para Disfunção Erétil - uso sob demanda

Alprostadil Fagron	100 mcg / 1 pump
Pentravan®	qsp 50 pump
Airless Pen	 1 un.

Posologia: Aplicar o número de pumps indicado (entre 5 e 10 pumps) no mínimo 3 vezes por semana, podendo ser utilizado de 5 a 30 minutos antes da atividade sexual

Terapia de Modulação de Testosterona associada a inibidores de fosfodiesterase - 5 - uso diário

Testosterona Fagron Micro	50 mg
Tadalafila	5 mg
Pentravan®	qsp 1mL

Aviar tratamento para 60 dias

Posologia: Aplicar 1 mL (1 pump), 1 vez ao dia em região com poucos pelos e pouco tecido adiposo, como pulsos, antebraços ou ombros

Testosterona transdérmica em Declínio Androgênico Masculino

Testosterona Fagron Micro	40 mg a 90 mg
Pentravan®	qsp1mL
Aviar tratamento para 60 dias	

Posologia: Aplicar 1 mL (1 pump), 1 vez ao dia em região com poucos pelos e pouco tecido adiposo, como pulsos, antebraços ou ombros.

Tratamento para Disfunção Erétil

Alprostadil Fagron	100 mcg / 1 pump
Mesilato de fentolamina	4 mg / 1 pump
Pentravan®	qsp 50 pump
Airless Pen	1 un.

Posologia: Aplicar o número de pumps indicado (entre 5 e 10 pumps) no mínimo 3 vezes por semana, podendo ser utilizado de 5 a 30 minutos antes da atividade sexual. Manter um intervalo de 24 horas entre as aplicações. Considerar que cada pump contém 100 mcg de Alprostadil Fagron e 4 mg de Mesilato de Fentolamina.

Sugestões de Formulações

Sarcopenia

Oxandrolona transdérmica em sarcopenia e ganho de peso

Oxandrolona	10 mg
Pentravan®	qsp1mL
Aviar tratamento para 60 dias	
Posologia: Aplicar 1 ml (1 pump), 1 vez ao dia em região com	

poucos pelos.

Referências Bibliográficas

POLONINI, H.C. et al. Evaluation of percutaneous absorption performance for human female sexual steroids into Pentravan cream. Int J Pharm Compd. 2014 Jul-Aug;18(4):332-40.

POLONINI, H.C. et al. Transdermal formulations containing human sexual steroids: development and validation of methods and in vitro drug release. Quím. Nova vol.37 no.4 São Paulo, 2014.

POLONINI, H.C. et al. Permeation profiles of resveratrol cream delivered through porcine vaginal mucosa: Evaluation of different HPLC stationary phases. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2015 Oct 1;1002:8-12.

POLONINI, H.C. et al. Transdermal Delivery of Metformin Hydrochloride from a Semisolid Vehicle. Int J Pharm Compd. 2019 Jan-Feb;23(1):65-69.

POLONINI, H.C. et al. Transdermal Oxandrolone: Ex Vivo Percutaneous Absorption Study. Curr Drug Deliv. 2017;14(5):696-700.

MAIA JR, H. et al. Clinical Experience with Vaginal Gestrinone in Pentravan® in the Treatment of Endometriosis Pain. Austin J Reprod Med Infertil. 2015; 2(4):

MAIA JR, H. et al. Pulsatile administration of testosterone by the vaginal route using Pentravan. 17th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI). November 8-11, 2012. Lisbon, Portugal.

MAIA JR, H. et al. Is endometrial inflammation important for the development of endometriosis? Centro de Pesquisas e Assistênciaem Reprodução Humana (CEPARH), Salvador, Bahia, 2014

MAIA JR. H. et al. Effect of vaginal gestrinone in Pentravan® on endometriosis patients using Mirena®: A preliminary report. Clin Obstet Gynecol Reprod Med, Volume 2(2): 157-160, 2016.

MAIA JR, H. et al. The Effects of Vaginal Gestrinone with Histone Deacetylase Inhibitors on Endometriosis-Related Pain and Endometrial Proliferation - A Short Study Instituto da Mulher, Itaigara Memorial Day Hospital, Salvador, Bahia, Brasil, 2017.

LAQUE, L.C. et al. Ex Vivo Evaluation of Intravaginal Progesterone and Testosterone to Treat the Luteal-phase Deficiency and Vaginal Atrophy. Int J Pharm Compd. 2019 Jan-Feb;23(1):77-81.

BOURDON, F. et al. Evaluation of Pentravan®, Pentravan® Plus, Phytobase®, Lipovan® and Pluronic Lecithin Organogel for the transdermal administration of antiemetic drugs to treat chemotherapy-induced nausea and vomiting at the hospital. Int J Pharm. 2016

ALMEIDA, P.A. et al. Studies with Emulsion Containing trans-resveratrol: in vitro Release Profile and ex vivo Human Skin Permeation. Current Drug Delivery, 2015, 12, 157-165

MAIA JR., H. et al. Treatment of Endometriosis and Leiomyoma with the Association of Miodesin and Gestrinone in Pentravan Through the Vaginal Route Vol. 3, Issue 7. J Clin Rev Case Rep, 2018

MAIA JR., H. et al. Effect of Vaginal Miodesin™ in Pentravan™ on the Response to Progestin Therapy in Patients with Deep Endometriosis and Adenomyosis. Vol. 4, Issue 1. J Clin Rev Case Rep, 2019

MAIA, H. et al. Short Term Effects of the Vaginal Administration of Gestrinone and Miodesin™ on Endometriosis Pain. J Clin Rev Case Rep, Volume 4, Issue 8,

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

Juntos, nós criamos o futuro da medicina personalizada.



















Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105 - 27º andar Edificio Berrini One – 04571-010 São Paulo – Brazil T + 11 2050-2300 / 0800 771-1974 www.fagron.com



contato@fagron.com.br fagron.com.br

