

PERSPECTIVAS DOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO COLO-ESPECÍFICOS

Oswaldo Albuquerque Cavalcanti*
Nilza Cristina Büttow**

CAVALCANTI, O. A.; BÜTTOW, N. C. Perspectivas dos sistemas de liberação colo-específicos. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*. 3(3): 227-238, 1999.

RESUMO: A pesquisa e o desenvolvimento de novos dispositivos para liberação de fármacos com elevado grau de especificidade, constituem estímulo e justificativas constantes na continuidade dos investimentos realizados nas últimas décadas em tecnologia farmacêutica. Neste contexto, várias pesquisas foram direcionadas à obtenção de sistemas terapêuticos apresentando elevado grau de seletividade para liberação de fármacos em regiões específicas do trato gastrointestinal. Dentre esses, os sistemas terapêuticos colo-específicos destinados a via oral, voltados ao tratamento de afecções locais, aliado às perspectivas de administração oral de peptídeos para absorção e ação sistêmica, apresentam elevada posição de destaque. O colo devido as suas particularidades (elevado tempo de residência e baixa atividade enzimática) tem sido amplamente explorado como ambiente adequado e promissor tanto para o tratamento local, como para a liberação e otimização da biodisponibilidade de fármacos: corticosteróides, contraceptivos, hormônio do crescimento e insulina.

PALAVRAS-CHAVE: sistemas colo-específicos; liberação modificada; via oral.

PERSPECTIVES FOR THE COLON-SPECIFIC DRUG DELIVERY SYSTEMS

CAVALCANTI, O. A.; BÜTTOW, N. C. Perspectives for the colon-specific drug delivery systems. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*. 3(3): 227-238, 1999.

ABSTRACT: The research and the development of new drug-delivery systems with high degree of specificity constitute a constant stimulus and justification for the continuous investment made in the last decades in pharmaceutical technology. In this context, much research was addressed at the obtention of drug-delivery systems presenting high degree of seletivity for specific regions of the gastrointestinal tract. Among these, the oral colon-specific therapeutic systems, aimed at the treatment of local affections, in addition to the perspectives for oral administration of peptides for absorption and systemic action, have a prominent position. The colon, due to its peculiarities, has been explored thoroughly as an appropriate and promising environment either for local treatment or for the release and otimizao of the biodisponibility of drugs: corticosteroids, contraceptives, growth hormone and insulin.

KEY WORDS: colon-specific systems; modified release; oral route.

Introdução

Durante vários anos as pesquisas refletiram o elevado interesse e grandes investimentos na descoberta e síntese de novos fármacos, visando maior eficácia contra diferentes doenças que afligem a humanidade. Todavia, há aproximadamente três décadas, novos desafios foram lançados. Vários grupos de pesquisas, industriais e acadêmicos têm manifestado crescente e constante direcionamento ao desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos habilitados na promoção da liberação modificada, garantindo vetorização passiva e ativa de

fármacos (TALUKDAR *et al.*, 1998; VERVOORT *et al.*, 1998).

Existem muitos quadros patológicos fracamente acessíveis aos fármacos. O tratamento destas doenças exige elevadas doses e frequentes administrações dos agentes terapêuticos. Estes procedimentos promovem manifestações indesejáveis, e em alguns casos, efeitos tóxicos. As principais vantagens dos dispositivos de liberação modificada (sustentada, prolongada ou controlada) consistem na tentativa da manutenção de concentrações plasmáticas do fármaco em níveis terapêuticos, restringindo as flutuações da

* Docente da disciplina Tecnologia Farmacêutica e Coordenador do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Medicamentos e Cosméticos – LEPENC da Universidade Estadual de Maringá

** Docente do Departamento de Ciências Morfofisiológicas da Universidade Estadual de Maringá.

Endereço para correspondência: Oswaldo Albuquerque Cavalcante, LEPENC, UEM. Av. Colombo, 5790, Bloco P02. 87020-900. Maringá-PR. oaacavalcanti@uem.br ou ncbutter@uem.br

dose administrada e eliminando a necessidade do cumprimento dos esquemas posológicos convencionais (KUMAR & BANKER, 1996).

Resultado da pesquisa biotecnológica, uma variedade de peptídeos e proteínas (insulina, hormônios do crescimento, citoquinas) oferecem vasta disponibilidade de recursos terapêuticos. Todavia, o aproveitamento efetivo desses produtos encontra-se dependente do desenvolvimento de novos sistemas de liberação adequados às exigências desses princípios ativos (fácil degradação no ambiente estomacal, vulnerabilidade ao ataque enzimático) e dos meios biológicos onde serão lançados. Dentre as diversas estratégias terapêuticas desenvolvidas neste final de década, os sistemas de liberação colônica representam elevado destaque nas perspectivas voltadas ao desafio de viabilizar a administração oral de vários fármacos peptídeos e proteínas necessárias ao tratamento de uma série de patologias (WATTS & ILLUM, 1997).

Nas duas últimas décadas, devido às particularidades fisiológicas do intestino grosso, dispositivos colo-específicos (concebidos para via oral) foram amplamente sugeridos, desenvolvidos e indicados ao tratamento das várias afecções locais, havendo inclusive perspectivas para a absorção de fármacos peptídeos (SAFFRAN *et al.*, 1986, VAN DEN MOOTER, *et al.*, 1995, FERNÁNDEZ-HERVÁS & FELL, 1998).

Desenvolvimento

Formas farmacêuticas de liberação modificada – uso oral

Apesar das exigências fisiológicas inerentes ao trato gastrointestinal (TGI), a administração oral de fármacos tem sido empregada como a principal via para o tratamento de diferentes patologias, sendo amplamente utilizada tanto para formulações convencionais orais como aos novos dispositivos de liberação modificada, voltados aos tratamentos sistêmicos e/ou local. Existem duas sugestivas justificativas desta consagração, a comodidade da administração e a satisfatória e tradicional aceitação pelo paciente (JANTZEN & ROBINSON, 1996).

Várias são as alternativas tecnológicas inovadoras disponíveis na literatura que tratam do desenvolvimento de novos sistemas

terapêuticos para liberação de fármacos. Dentre a variedade de sistemas de liberação modificada de fármacos, os dispositivos propostos para utilização pela via oral detêm elevado destaque, devido a sua relativa facilidade de fabricação e custos reduzidos, quando comparados aos outros modelos de liberação modificada. A bomba osmótica (Alza, Palo Alto, EUA) corresponde ao sistema precursor e de maior sucesso tecnológico e comercial, apresentando uma verdadeira cinética de ordem-zero. Destacando-se ainda, os sistemas controlados por pressão hidrodinâmica; controlado pela permeabilidade da membrana; por difusão (matrizes gelificantes); pelo pH (revestimento), e controlados por trocas iônicas (complexo fármaco - resina), CHIEN (1992).

Podem ser atribuídos como desafios aos novos produtos farmacêuticos candidatos para uso oral de liberação modificada, a garantia da manutenção e o controle dos níveis terapêuticos plasmáticos por longo período de tempo dos fármacos. Desse modo, existirá efetivo controle sobre as diferentes taxas de liberação localizadas do fármaco durante toda a trajetória da forma farmacêutica no trato gastrointestinal. Para tanto, vale salientar que o ambiente do trato gastrointestinal apresenta várias limitações de absorção dos fármacos (especialmente no caso de peptídeos e proteínas), devido a elevada atividade enzimática digestiva, associada às extremas flutuações das faixas de pH, além da presença dos tensoativos (sais biliares). Todo este conjunto de fatores atuam freqüente e simultaneamente na destruição ou complexação de várias moléculas de fármacos dotados de elevado potencial terapêutico (MRSNY, 1992).

O sucesso no desenvolvimento de novos dispositivos para uso oral (formulações revestidas, matrizes, suspensões e emulsões), capazes de serem denominados: sistemas de liberação prolongada e / ou controlada, geralmente é dependente de três aspectos a serem considerados:

- (1) conhecimento aprofundado das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos;
- (2) domínio dos aspectos anatômicos e fisiológicos do trato gastrointestinal, e em alguns casos específicos, conhecimento das alterações fisiológicas em quadros patológicos; e,

- (3) fenômenos responsáveis pelo controle do mecanismo de liberação dos agentes terapêuticos a partir dos dispositivos/sistemas, os quais deverão ser caracterizados físico - mecanicamente, padronizados e reprodutíveis (CHIEN, 1992).

Vários fatores e condições ambientais fisiológicas inerentes ao trato gastrointestinal (Tabela 1) poderão estabelecer elevadas restrições, limitando a liberação e absorção de fármacos; entretanto, servem de estratégias específicas no estudo da pesquisa e

desenvolvimento de novos dispositivos. Assim, poderemos considerar relevante: o tempo de trânsito, faixas de pH compartimental específicas, elevada atividade enzimática (pepsina, lipase, renina, tripsina, amilase, peptidases, etc.) e a presença de microfloras específicas. Estas particularidades deverão naturalmente ser exploradas e usadas para o efetivo sucesso aos constantes desafios no desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos (ex.: dispositivos bioadesivos, flutuantes, revestimentos entéricos, pró-fármacos e revestimentos biodegradáveis) (ROUGE *et al.*, 1996).

TABELA 1 - Dinâmica e valores de pH no trato gastrointestinal para formas farmacêuticas de pequeno diâmetro. Adaptada de VAN DEN MOOTER & KINGET (1995).

	Tempo de trânsito (h)		pH	
	Cheio	Vazio	Cheio	Vazio
Estômago	> 3	< 1	1,5 - 3,0	3,0 - 4,0
Intestino delgado	3 - 4		± 5,0 Segmento proximal; ± 7,5 Junção íleocecal	
Intestino grosso	20 - 30		± 6,4 Segmento proximal; ± 7,0 Segmento distal	

Estrutura e Função Intestino Grosso

O intestino grosso situado no intervalo compreendido entre a junção íleocecal até o ânus, corresponde ao apêndice; ceco; colo ascendente, transverso e descendente; colo sigmóide e reto (incluindo o canal anal). Em humanos adultos, o intestino grosso tem aproximadamente 1,5 m de comprimento, apresentando diâmetro médio de 6,5cm (9cm no ceco e 2cm no colo sigmóide) Figura 1, "A" e "B" (Haeberlin & Friend *apud* FRIEND (1992). Histologicamente, a parede do colo é constituída por quatro proeminentes camadas denominadas: serosa, muscular, tela submucosa e mucosa (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1995) (Figura 1, "C").

As três maiores funções fisiológicas do colo são: a) absorção de água a partir do lúmen e absorção e excreção de eletrólitos (esta progressiva absorção de fluídos leva a solidificação da massa, com conseqüente formação das fezes); b) criação de ambiente favorável ao crescimento de microorganismos

específicos à flora local; e c) expulsão do conteúdo residual em tempo apropriado. Compatível com estas funções, o epitélio do intestino grosso contém células colunares de absorção (similares aquelas encontradas no epitélio do intestino delgado), e células caliciformes muco - secretoras, responsáveis pela lubrificação necessária à passagem das fezes endurecidas. Os resíduos alimentares não absorvidos e não digeridos no intestino delgado são por ação do peristaltismo produzido pela muscular externa, empurrados para o intestino grosso em estado ainda semifluido (EROSCHENKO, 1996).

Atividades propulsivas significativas são encontradas nesta região associadas à defecação e efetuada pelos músculos longitudinais que se congregam em três faixas espessas denominadas tênias do colo. Movimentos retrógrados são comuns na porção proximal do colo e servem para aumentar a retenção da massa fecal no colo ascendente e ceco (CORMACK, 1991).

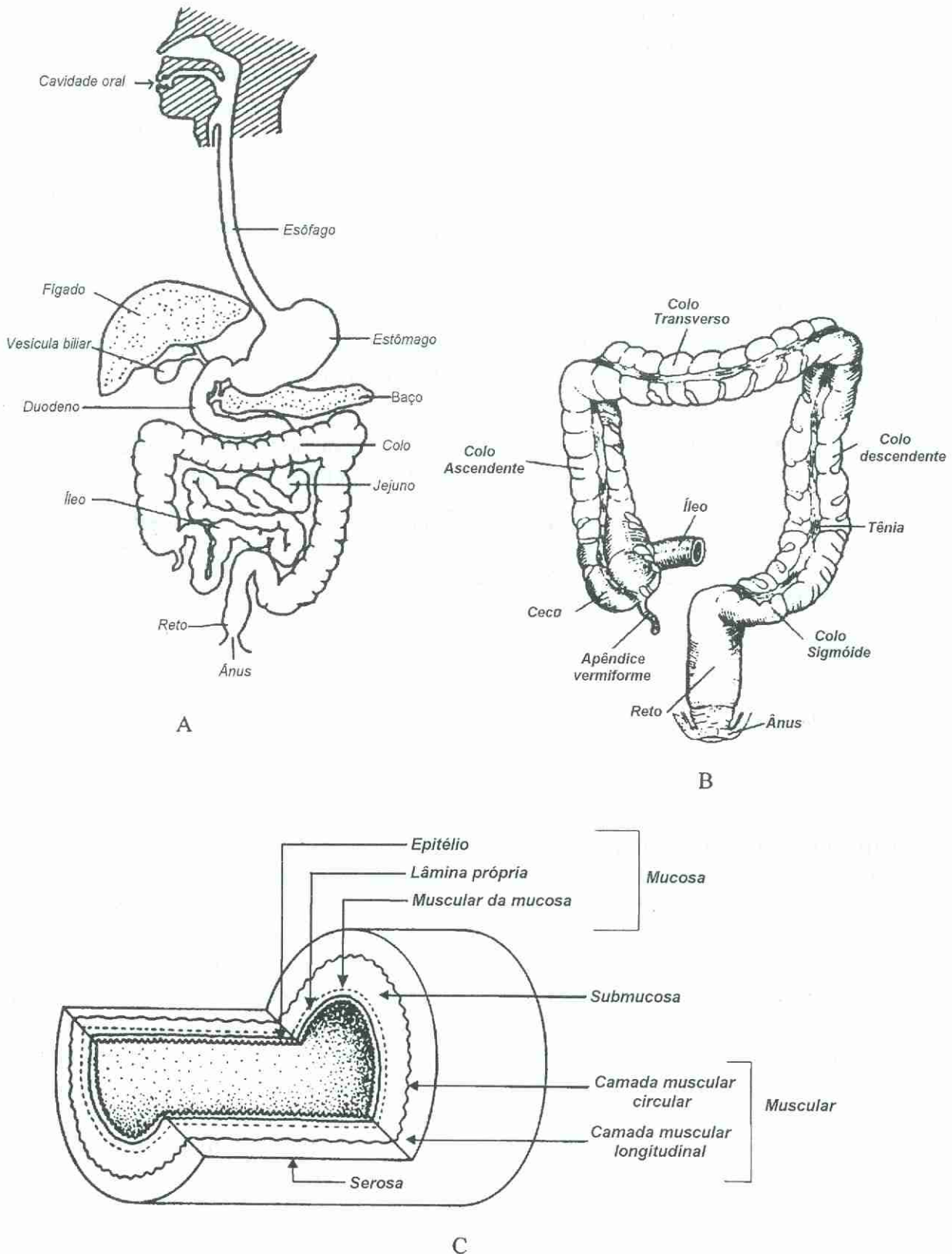


FIGURA 1 – Esquemas representativos do TGI (A); colo (B) e parede colônica (C). Adaptada de Haerberlin & Friend *apud* FRIEND (1992).

Microflora Intestinal

Aproximadamente 30% do peso das fezes secas consiste em bactérias. O duodeno, também denominado segmento proximal, apresenta microflora similar ao estômago (concentração de

bactérias 10^3 a 10^4 unidades formadoras de colônias – ufc / mL). Particularmente nesta região, encontramos baixa presença de bactérias, sendo as espécies predominantes gram - positivas e aeróbicas. As bactérias comumente isoladas

são: *Streptococcus*, *Stafilococcus*, *Lactobacilos* e vários fungos. Esta região é caracterizada pela dificuldade de proliferação dos microorganismos, devido a fatores químicos, como o suco biliar e a lisozima, e também o constante peristaltismo (VAN DEN MOOTER, 1994).

Todavia, no segmento terminal do intestino delgado (junção íleocecal), o número de bactérias tende a aumentar, apresentando uma concentração de bactérias próxima a 10^5 a 10^7 ufc/mL, prevalecendo as bactérias gram negativas. Nestas regiões distais do TGI, encontramos um conjunto de condições que favorecem uma elevada proliferação de bactérias específicas, apresentando a região colônica concentrações de 10^{11} a 10^{12} ufc / mL. Sendo considerados como fatores condicionantes ao aumento da população bacteriana: a) o aumento da faixa de pH; b) início da redução da velocidade do trânsito; c) tempo prolongado de permanência da massa digestiva residual no colo. A associação desses fatores representam as condições imprescindíveis à criação do ambiente satisfatório e necessário ao desenvolvimento adequado da microflora colônica (Haeberlin & Friend *apud* FRIEND, 1992).

Aproximadamente 400 espécies de bactérias são encontradas na população microbiana desta região distal do TGI, predominando as anaeróbicas: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Propionibacterium*, *Veillonella* e *Clostridium*, apresentando ainda a *Escherichia coli* e *Lactobacillus* como bactérias facultativas ao intestino grosso (VAN DEN MOOTER & KINGET, 1995). O conjunto da flora microbiana existente no trato gastrointestinal está representado na Tabela 3.

Perspectivas da liberação colo-específica

O colo é dividido em: ascendente, transversal, descendente e sigmóide, apresentando-se ainda como parte integrante do trato gastrointestinal promissora às diferentes inovações destinadas ao tratamento de afecções locais e sistêmicas. Estes segmentos anatômicos geralmente só podem ser alcançados com maior eficácia e facilidade através da administração oral, restringindo a via retal a liberação de fármaco nas regiões mais distais. Algumas formas farmacêuticas, a exemplo dos enemas e

supositórios, podem servir de opção inicial ao tratamento terapêutico de parte destas áreas do trato gastrointestinal. Entretanto, devido a algumas restrições relacionadas à limitação de distribuição, dependência do volume, desconforto aos pacientes e limitado tempo de retenção, essas formas farmacêuticas apresentam-se exclusivamente adequadas aos tratamentos de doenças inflamatórias locais da porção distal do colo (OTTEN *et al.*, 1997).

Portanto, o acesso para tratamento das lesões locais situadas nas regiões proximais do colo (segmentos ascendente e transversal, em especial), pode apresentar-se limitado, podendo ser realizado particularmente a partir de diferentes tecnologias em investigação, e de raras disponíveis no mercado (ex.: Pentasa[®], Asacol[®], Claversal[®]). Estas abrangem: sistemas revestidos com polímeros pH dependentes e azopolímeros; pró-fármacos, matrizes e hidrogéis ativados e degradáveis em nível colônico. Todavia, estes recursos terapêuticos originários de inovações farmacêuticas são totalmente vulneráveis às variações fisiológicas decorrentes do “estado da doença” (WIKBERG *et al.*, 1997).

Segundo Rubenstein, *apud* VAN DEN MOOTER (1994) as principais vantagens da liberação colo-específica são:

- Redução da incidência dos efeitos adversos sistêmicos;
- Possibilidade da redução da dose administrada;
- Manutenção da integridade do fármaco através do TGI;
- Perspectiva da utilização dos produtos oriundos da biotecnologia.

Quanto à superfície de absorção, o intestino grosso diferencia-se do delgado pela ausência de vilosidades e seu comprimento relativamente curto. Entretanto, considerando-se as condições fisiológicas hostis representadas pelos segmentos proximais do trato gastrointestinal (especialmente no estômago e intestino delgado), onde ocorrem ataques enzimáticos (enzimas digestivas) significativos sobre princípios ativos, o colo tem sido frequentemente sugerido como via mais adequada à liberação de fármacos. Este argumento das vantagens de liberação e/ou absorção colônica, está vinculado às características fisiológicas do colo, relacionadas ao tempo de trânsito particularmente longo (baixo nível de

motilidade), e baixa atividade enzimática, podendo viabilizar uma absorção e/ou ação terapêutica satisfatória (RUBINSTEIN *et al.*, 1993).

Além dos produtos oriundos da pesquisa biotecnológica, fármacos convencionais indicados aos tratamentos de afecções locais de segmentos distais do trato gastrointestinal, também podem apresentar favorecimento terapêutico, desde que sejam liberados especificamente nos seus respectivos locais de ação, contribuindo substancialmente para aumento da concentração de substâncias ativas especialmente nos tecidos comprometidos (KOPECEK *et al.*, 1992).

Quadros patológicos inerentes às doenças inflamatórias do intestino grosso, devem ser tratados preferencialmente por terapias de ação local, apresentando elevada eficácia terapêutica, além de menor extensão dos efeitos colaterais habituais das terapias sistêmicas (formas farmacêuticas clássicas). Todavia, esses comprometimentos patológicos relacionados ao trato gastrointestinal poderão favorecer alterações

consideráveis das faixas fisiológicas habituais de pH (ex.: pacientes portadores de colite ulcerativa, pH colônico: $\pm 4,7$), podendo especificamente, inviabilizar a proposta de utilização dos polímeros reconhecidamente pH dependentes, os quais, em geral são solúveis em determinadas faixas de pH alcalinos (WATTS & ILLUM, 1997).

Os corticosteróides representam a classe dos fármacos de escolha ao tratamento das doenças inflamatórias do intestino grosso, entretanto o tratamento sistêmico prolongado a partir das formas farmacêuticas convencionais, poderá acarretar efeitos colaterais extremamente indesejáveis: acne, "face de lua", hipertensão, osteoporose, úlcera péptica, catarata, distúrbios do humor, etc. O uso de dispositivos terapêuticos para liberação específica poderá reduzir a dose administrada e conseqüentemente minimizar as inúmeras reações adversas decorrentes da administração desses fármacos (KENYON *et al.*, 1997). Na Tabela 2, podem ser observadas algumas

TABELA 2 - Abrangências terapêuticas da via colônica (adaptada, ANTONIN *et al.*, 1996; KINGET *et al.*, 1998).

Terapia local	Terapia sistêmica
Colites ulcerativas	Diabetes (insulina)
Doença de Crohn	Hormônios contraceptivos
Diarréias; constipação	Calcitonina (hormônio)
Megacolo chagásico	Hormônio do crescimento
Câncer coloretal	Vacinas orais

TABELA 3 - A flora bacteriana humana (Simon & Gorbach, *apud* VAN DEN MOOTER, 1994).

	Número de bactérias (ufc/mL)			
	Estômago	Jejuno	Íleo	Fezes
Total de bactérias contadas	0 - 10 ³	0 - 10 ⁵	10 ³ - 10 ⁷	10 ¹⁰ - 10 ¹²
Bactérias aeróbicas ou anaeróbicas facultativos				
<i>Enterobacteria</i>	0 - 10 ²	0 - 10 ³	10 ² - 10 ⁶	10 ⁴ - 10 ¹⁰
<i>Streptococos</i>	0 - 10 ³	0 - 10 ⁴	10 ² - 10 ⁶	10 ⁵ - 10 ¹⁰
<i>Stafilococos</i>	0 - 10 ²	0 - 10 ³	10 ² - 10 ⁵	10 ⁶ - 10 ¹⁰
<i>Lactobacilos</i>	0 - 10 ²	0 - 10 ⁴	10 ² - 10 ⁵	10 ⁶ - 10 ¹⁰
<i>Fungos</i>	0 - 10 ³	0 - 10 ²	10 ² - 10 ³	10 ² - 10 ⁶
Bactérias anaeróbicas				
<i>Bacteroides</i>	Raras	0 - 10 ²	10 ³ - 10 ⁷	10 ¹⁰ - 10 ¹²
<i>Fifidobacterias</i>	Raras	0 - 10 ³	10 ³ - 10 ⁵	10 ⁸ - 10 ¹²
<i>Gram-positivas cocos</i>	Raras	0 - 10 ³	10 ² - 10 ⁵	10 ⁸ - 10 ¹¹
<i>Clostrideos</i>	Raras	Raras	10 ² - 10 ⁴	10 ⁶ - 10 ¹²
<i>Eubacterias</i>	Raras	Raras	Raras	10 ⁹ - 10 ¹²

abrangências terapêuticas da via colônica.

As tentativas de vetorizar fármacos especificamente ao colo, a partir da administração oral, podem ser sustentadas basicamente em quatro diretrizes (VERVOORT *et al.*, 1998; SOOZANDEHFAR *et al.* 1995; VAN DEN MOOTER *et al.*,1992):

- (1) Desenvolvimento de sistemas terapêuticos sensíveis às variações das diferentes faixas de pH do TGI, empregando revestimento polimérico pH dependente (revestimentos entéricos);
- (2) viabilizar o desenvolvimento de dispositivos revestidos com polímeros degradáveis (azopolímeros, polissacarídeos) pela população bacteriana do colo, a qual é essencialmente ausente no intestino delgado e estômago;
- (3) desenvolvimento de matrizes e hidrogéis (ex.: inulina) vulneráveis à microflora colônica; e
- (4) uso de pró-fármacos.

Muitos desses argumentos tecnológicos encontram sua consagração graças às reações metabólicas realizadas no ambiente colônico, sendo estas representadas por: hidrólises, dehidroxilação, descarboxilação, desalquilação, redução (azo-bandas, grupos nitro, cetonas), acetilação e esterificação (VAN DEN MOOTER & KINGET, 1995).

Formulações Colo-Específicas

O desenvolvimento de sistema colo-específico de administração oral, capaz de garantir a liberação de fármacos exclusivamente na região colônica poderá ter como propostas básicas: a) "vetorização passiva", utilizando os fenômenos fisiológicos inerentes ao organismo (ex.: liberação controlada e dependente da ativação de pró-fármacos graças à atividade das azo-redutases especificamente encontradas na região colônica); b) revestimentos pH dependentes ou pH independente resistentes, semi-permeáveis, habilitados a proteger os princípios ativos através do trânsito gastrointestinal. Estas particularidades destes dispositivos poderão promover inúmeras vantagens aos tratamentos, reduzindo a dose administrada, com conseqüente redução dos efeitos colaterais, além de possibilitar a liberação do conteúdo das formas farmacêuticas em seus

locais de ação específicos, constituindo argumento decisivo ao implemento e continuidade das inúmeras pesquisas nesta área de investigação (PRASAD *et al.*, 1998; VERVOORT, 1998; VAN DEN MOOTER *et al.*, 1995; FRIEND, 1995; RUBINSTEIN, A. & GLIKO-KABIR, I., 1995; Theeuwes *apud* BIECK, 1993; VAN DEN MOOTER *et al.*,1994).

A sugestão terapêutica para liberação de fármacos no segmento distal do TGI não constitui fato recente, resultados sobre a absorção de fármacos nesta região, especialmente no colo de ratos foram publicados por Schanker (1959) *apud* MRSNY (1992).

Formulações a partir de tecnologias inovadoras para liberação na região colônica têm sido desenvolvidas visando prioritariamente, o tratamento de pacientes portadores de inflamações intestinais, onde a ação tópica do fármaco poderá além de acarretar vantagens adicionais, possibilitar a utilização de princípios ativos que são rapidamente degradados pelas enzimas gastrointestinais. Vários sistemas de liberação colônica têm sido desenvolvidos, seja para o tratamento local das inflamações do intestino, controle do crescimento microbiano e/ou otimização da biodisponibilidade dos polipeptídeos e das proteínas administradas oralmente (GAZZANIGA *et al.* 1994).

Diversas alternativas terapêuticas colo-específicas têm sido propostas e desenvolvidas neste sentido, incluindo o emprego de pró-fármacos, revestimentos degradáveis pela atividade enzimática da flora bacteriana colônica e revestimentos poliméricos pH dependentes (GAZZANIGA *et al.*,1995).

Trabalho de investigação científica clássico voltado à liberação colo-específica, a partir de dispositivos protegidos de ataques das enzimas digestivas foi desenvolvido por SAFFRAN *et al.* (1986), em que foi proposto o desenvolvimento de sistema terapêutico capaz de liberar insulina e outros peptídeos administrados por via oral. Estes pesquisadores propuseram filme para revestimento farmacêutico composto de grupos azoaromáticos, obtido do copolímero de estireno e hidroxietilmetacrilato associados (ligação cruzada) com 4,4'-divinilazobenzeno e *N,N'*-bis(b-estireno sulfonil)-4,4'-diaminoazobenzeno. Com a chegada dos dispositivos (cápsulas de

gelatina ou pellets) no colo, o revestimento com azo-polímero, é degradado pelas azoredutases, ficando o fármaco disponível para absorção (vasopressina e insulina), ou para ação local (ex.: antiinflamatórios).

VAN DEN MOOTER *et al.* (1992; 1993) propuseram síntese de azo-polímeros contendo diferentes taxas de metilmetacrilatos (MMA) e 2-hidroxietil metacrilato (HEMA) destinados à formação de filmes para revestimento colo-específico. Os polímeros obtidos com elevada taxa de HEMA sintetizados em presença de diferentes compostos azo, demonstraram alta vulnerabilidade à degradação colônica (azoredutases bacterianas). Neste trabalho, estes autores concluíram que o equilíbrio (acessibilidade dependente do intumescimento e permeabilidade) hidrofílico e hidrofóbico das associações poliméricas propostas asseguraram efetiva garantia da integridade do sistema aos fluídos gástricos e intestinais, além da elevada susceptibilidade de degradação pela microflora bacteriana.

A mesma equipe, VAN DEN MOOTER *et al.* (1995), posteriormente, prepararam por policondensação, copolímeros do ácido 4-[4[(6-hidroxi-hexil)oxi]fenilazo] benzóico e do ácido 16-hidroxi-hexadecanoico. Realizaram estudos *in vitro* a partir de conteúdo cecal (ceco de ratos) e demonstraram claramente que os polímeros azóicos de baixo peso molecular podem ser degradados pelas azo-redutases bacterianas do rato, permitindo assim a comprovação da viabilidade ao desenvolvimento de sistemas terapêuticos para liberação de princípios ativos especificamente ao nível do colo a base de azopolímeros.

Existe um amplo número de polissacarídeos e suas associações também considerados excelentes candidatos à degradação específica em nível colônico. Recentemente, FERNÁNDEZ-HERVAS & FELL (1998) procurando obter associações com melhores resultados de proteção e baixo peso do revestimento por compressão, propuseram a mistura de pectina / quitosano na proporção 1:10, usando indometacina e paracetamol como fármacos modelo. A avaliação do sistema *in vitro*, apresentou resultados satisfatórios, protegendo a liberação prematura do fármaco, ficando ainda, a pectina disponível para degradação enzimática

em nível colônico (enzimas pectolíticas).

Na tentativa de reduzir as propriedades de intumescimento da goma guar, pesquisadores têm proposto vários derivados, sempre procurando resguardar a vulnerabilidade deste polissacarídeo à degradação pelas enzimas típicas do colo. GLIKO-KABIR *et al.*, (1998) trabalhando com a goma guar, propuseram a formação de ligação cruzada pela adição de glutaraldeído, obtendo assim, sistema hidrogel potencialmente adequado à liberação colo-específica.

Recentemente, VERVOORT *et al.* (1998) propuseram a fabricação de hidrogéis a partir do polissacarídeo inulina (metacrilato derivado de inulina), preparados por polimerização, usando o amônio persulfato e *N,N,N',N'*-tetrametiletilenediamina como sistema iniciador. O metacrilato derivado de inulina foi sintetizado pela reação da inulina com o metacrilato de glicidila na presença do 4- dimetilamoniopiridina. A partir destes hidrogéis foram desenvolvidos dispositivos monolíticos matriciais, os quais demonstraram elevada susceptibilidade à biodegradação quando em contato (*in vitro*) com os meios fecais humanos e de rato. Estes resultados foram considerados promissores para o hidrogel metacrilato derivado de inulina, como dispositivos adequados às terapias destinadas à liberação específica de fármacos na região colônica.

Os hidrogéis do dextrano pertencem a outra classe de polissacarídeos com potencial evidente, são degradados *in vitro* pelas dextranases e *in vivo* no interior do ceco de ratos, representando transportadores potenciais de princípios ativos para à liberação em nível do colo. BRONSTED *et al.* (1995) apresentaram estudo sobre os mecanismos de liberação da hidrocortisona e prednisolona a partir de formas hidrogéis monolíticos à base de dextrano. A liberação da hidrocortisona (fármaco hidrofóbico) foi dependente do processo de difusão e proporcional à densidade de reticulação dos hidrogéis, enquanto que o fosfato de prednisolona sódica (fármaco hidrofílico), foi dependente do processo de intumescimento, e inversamente proporcional à densidade de reticulação, sugerindo uma liberação pelo mecanismo de formação de poros.

WAKERLY *et al.* (1995) propuseram o uso da pectina combinada com dispersão aquosa de etilcelulose (Surelease®) visando desenvolver

revestimento colo-específico com maiores vantagens de insolubilidade do sistema e conseqüente otimização do controle de liberação do fármaco. Esta associação polimérica permitiu maior desempenho das propriedades de controle da liberação do sistema, graças à diminuição da solubilidade do polissacarídeo pectina envolvido na mistura. O processo de liberação foi regido e dependente da concentração de etilcelulose e da espessura do filme, todavia manteve-se a vulnerabilidade da membrana ao ataque pela enzima pectolítica (contida no meio de simulação colônica).

Posteriormente, WAKERLY *et al.* (1997) estudaram o potencial de sistemas desenvolvidos a partir da pectina amidada para liberação colônica. Foram fabricadas matrizes com paracetamol, as quais foram submetidas às condições que mimetizavam o TGI. Avaliando a combinação dos fenômenos de intumescimento e erosão, estabeleceram a influência do cálcio sobre o controle das taxas de dissolução e a hidratação da matriz em duas pectinas com diferentes graus de metoxilação (920 e 4200). Estes pesquisadores obtiveram melhoria na retenção do paracetamol no caso da pectina 920, contudo concluíram que o sistema matricial não era adequado para liberação colônica, tendo em vista a liberação do fármaco em altos níveis, antes da chegada ao colo.

ASHFORD *et al.* (1994) avaliando formulações para liberação colônica utilizando a pectina, correlacionando: concentração enzimática específica, grau de metoxilação do polissacarídeo, vantagens e complexação com o íon cálcio, além do controle da liberação, demonstraram que o polissacarídeo pectina, com baixo grau de metoxilação é mais susceptível à quebra enzimática (pelas pectinases), do que a pectina com alto grau de metoxilação. Nesta mesma linha de pesquisa, outros autores demonstraram promissoras perspectivas à liberação colo-específica, a partir do pectato de cálcio (RUBINSTEIN *et al.*, 1993).

Vários excipientes filmogênicos recentemente sintetizados constituem fortes candidatos à formulação de novos sistemas farmacêuticos colo-específicos. Muitos desses produtos, entretanto, não podem ser utilizados com estes propósitos, pois não são biodegradáveis em nível do ambiente colônico, ou ainda por

apresentarem propriedades filmogênicas insuficientes. Segundo BAUER & KESSELHUT (1995), muitos desses materiais inicialmente propostos foram os: polisobutilenos azoreticulados com diferentes densidades de reticulação, copolímeros constituídos de diisocianatos de açúcares ou de segmentos oligosacarídicos e os derivados polissacarídicos, todos de seqüência biodegradáveis. Estes pesquisadores, avaliando estes compostos, concluíram que uma diminuição da densidade de reticulação ou um aumento do grau de hidratação dos hidrogéis favorece significativamente o aumento da degradação enzimática.

Dentre as diferentes estratégias de liberação colo-específica, diversos trabalhos realizados sugerem o uso dos pró-fármacos os quais dependem das enzimas bacterianas para ativação. Estes têm sido bem sucedidos na vetorização colônica e amplamente comercializados (RUBINSTEIN & SINTOV, 1993). Exemplos clássicos da consagração destas investigações é a sulfasalazina (SAS) indicada no tratamento da colite ulcerativa e na doença de Crohn. Este fármaco consiste no ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) ligado via azobandas à sulfapiridina (SP), ligação esta quebrada por ação das bactérias colônicas (enzimas azoredutoras). A Olsalazina (Dipentium[®]) corresponde a duas moléculas do 5-ASA ligadas entre si por azobandas. Este composto foi desenvolvido visando a liberação do 5-ASA sem a presença da SP, a qual é responsável pelos efeitos colaterais da SAS (KINGET *et al.*, 1998).

Outro forte argumento tecnológico no desenvolvimento de novos dispositivos para liberação de fármacos colo-específicos está representado na formulação de dispositivos em formas sólidas revestidas com polímero(s) pH dependentes. Estes deverão ser capazes de suportarem baixos valores de pH, e serem vulneráveis à desintegração em valores de pH alcalino da junção fleocecal e do intestino grosso. Nesta perspectiva, Lehmann (1975) *apud* VAN DER MOOTER *et al.* (1992) desenvolveram vários estudos com copolímeros do ácido metacrílico e o metilmetacrilato.

Objetivando liberar o agente antiinflamatório, o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), localmente sobre tecidos inflamados do colo, DEW *et al.* (1982) propuseram sistema de

uso oral para liberação colônica, revestido com a resina acrílica - Eudragit[®] S 100. Estes sistemas foram propostos particularmente, para substâncias ativas como o 5-ASA e demais esteróides indicados ao tratamento de pacientes portadores de colites.

RAO & RITSCHER (1995) propuseram a vetorização da insulina e da vasopressina na região colônica. Esses pesquisadores demonstraram inicialmente a viabilidade tecnológica de promover a absorção desses peptídeos a partir de emulsões. Numa segunda fase, desenvolveram dois tipos de vetorização colônica: a) cápsulas contendo a insulina ou vasopressina primeiramente tratadas com formaldeído, posteriormente revestidas por: Eudragit[®] NE 30D, ou por Eudragit[®] S100 ou por acetofalato de celulose; e b) cápsulas duras de insulina revestidas com polímeros azóicos. Neste estudo, estes autores concluíram que, apesar dos baixos níveis de peptidases em nível colônico, poderá ainda haver degradação dos peptídeos, que a presença de matéria fecal e bactérias poderá também interferir na estabilidade e absorção dos mesmos, e finalmente, que a biodisponibilidade de 10 a 20% poderá ser considerada satisfatória nos casos da administração de peptídeos pela via oral.

Apesar das limitações da utilização da via de administração retal na tentativa de liberação colônica, BOU KARAM *et al.* (1995) desenvolveram uma dispersão aquosa de partículas do ácido poliacrílico, revestidas com óleo de silicone e estabilizadas com agentes emulsionantes. Este sistema foi desenvolvido para liberação do 5-ASA administrado pelo reto visando terapias locais distais. Os resultados preliminares evidenciaram que o sistema quando em contato com faixas de pH 7, apresentou intumescimento e neutralização do ácido poliacrílico, além da dissolução do 5-ASA em quantidades capazes de promoverem uma elevada taxa de absorção. Observaram também ausência de efeitos irritantes sobre a mucosa de coelho apesar do pH inicial ácido da preparação.

Outra alternativa visando a liberação colônica foi elaborada por QUADROS *et al.* (1995). Estes pesquisadores trabalhando com cães, desenvolveram formulação/sistema modificando a tecnologia da bomba osmótica oral a partir do revestimento entérico. Este

revestimento permitiu a garantia da integridade do dispositivo durante a passagem através do estômago sem degradação. A absorção do conteúdo deste novo sistema foi comparada àquela obtida a partir de uma solução injetada diretamente no colo. Concluíram, que o sistema terapêutico proposto foi capaz de efetivamente liberar o fármaco em nível colônico de maneira satisfatória.

A validação dessas inúmeras propostas de inovações terapêuticas para liberação colo-específica tem como forte aliado, o método da cintilografia de radiações gama. Esta técnica tem estabelecido um papel fundamental ao desenvolvimento e ao controle dos sistemas à liberação colônica. Além disto, este procedimento de validação permite o monitoramento das formulações de maneira não invasiva ao longo do trato gastrointestinal dentro das condições fisiológicas normais com precisão, fornecendo informações sobre a chegada *in vivo* do princípio ativo aos diferentes sítios do organismo (WILDING, 1995).

Considerações finais

São extremamente atrativas as particularidades do intestino grosso quando comparado com as demais regiões do TGI, em especial, o intestino delgado, estas relacionadas aos baixos níveis de atividade proteolítica, presença de microflora específica e seletiva, elevado tempo de residência da massa digestiva, faixas de pH alcalina. Poderemos sugerir que estas condições existentes exclusivamente na região colônica, correspondem a uma série de fatores e argumentos fisiológicos a serem devidamente explorados na pesquisa e desenvolvimento de novos dispositivos terapêuticos voltados a apresentarem elevado grau de especificidade. O desenvolvimento de sistemas terapêuticos colo-específicos destinados à administração oral, poderão viabilizar tratamentos com elevados níveis de eficácia e eficiência terapêutica, aos processos inflamatórios locais, além da grande perspectiva de administração oral de peptídeos, elevando a biodisponibilidade destes produtos e favorecendo uma efetiva absorção para ação sistêmica. Os recursos tecnológicos disponíveis aliados a uma imensa variedade de técnicas inovadoras e excipientes farmacêuticos adaptáveis as inúmeras

formulações de liberação modificada de fármacos, permitem estabelecer uma expectativa promissora no desenvolvimento e comercialização de novos sistemas. Estes deverão ser capazes de promoverem a liberação de fármacos em locais específicos de ação, reduzindo as necessidades de constantes e elevadas administrações de doses dos princípios ativos decorrentes das formas farmacêuticas convencionais, além de criar expectativa favorável à administração oral de fármacos naturalmente degradados durante o trajeto no trato gastrointestinal.

Referências Bibliográficas

- ANTONIN, K. H. *et al.* The absorption of human calcitonin from the transverse colon of man. *International Journal of Pharmaceutics*. 130: 33-39, 1996.
- ASHFORD, M. *et al.* Studies on pectin formulations for colonic drug delivery. *Journal Controlled Release*. 30: 225-232, 1994.
- BAUER, K. H.; KESSELLHUT, J. F. Novel pharmaceutical excipients for colon targeting. *S.T.P. Pharma Sciences*. 5(1): 54-59, 1995.
- BOU KARAM, M. *et al.* First approach to the development of a colonic stimuli-sensitive delivery system for administration of 5-aminosalicylic acid. *S.T.P. Pharma Sciences*. 5(1): 89-92, 1995.
- BRONSTED, L.; HOVGAARD, L.; SIMONSEN, L. Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. IV. Comparative release study of 2-hydrocortisone and prednisolone sodium phosphate. *S. T. P. Pharma Sciences*. 5(1) 65-69, 1995.
- CHIEN, Y. W. Oral drug delivery and delivery systems. In: Novel drug delivery systems. 2.ed. New York: Marcel Dekker, 1992. p.139-196.
- CORMACK, D. H. *Ham histologia*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 570p.
- DEW, M. J. *et al.* An oral preparation to release drugs in the human colon. *British Journal Clinical and Pharmacology*. 14: 405-408, 1982.
- EROSCHENKO, V. P. *Di Fiore's atlas of histology with functional correlations*. 8.ed. London: Williams & Wilkins, 1996. 362 p.
- FERNÁNDEZ-HERVÁS, M. J., FELL, J. T. Pectin/chitosan mixture as coating for colon-specific drug delivery: an *in vitro* evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 169: 115-119, 1998.
- FRIEND, D. R. Glycoside prodrugs: novel pharmacotherapy for colonic diseases. *S.T.P. Pharma Sciences*. 5: 70-76, 1995.
- GAZZANIGA, A. *et al.* Oral colon-specific drug delivery: design strategies. *S.T.P. Pharma Pratiques*. 4(5): 336-343, 1994.
- GAZZANIGA, A., *et al.* Time - dependent oral delivery systems for colon targeting. *S.T.P. Pharma Sciences*. 5(1): 83-88, 1995.
- GLIKO-KABIR, I. *et al.* Low swelling, crosslinked guar and its potential use as colon-specific drug carrier. *Pharmaceutical Research*. 15(7): 1019-1025, 1998.
- HAEBERLIN, B.; FRIEND, D. R. In: FRIEND, D. R. *Oral colon-specific drug delivery*. Flórida: CRC Press, 1992. p.1-44.
- JANTZEN, G. M., ROBINSON, J. R. Sustained- and controlled-release drug delivery systems. In: BANKER, G. S.; RHODES, C. T. *Modern pharmaceutics*. 3.ed. New York: Marcel Dekker, 1996. p.575-610.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. 433p.
- KENYON, C. J. *et al.* Colonic delivery of dexamethasone: a pharmacoscintigraphic evaluation. *Alimentary and Pharmacology Therapeutics*, 11: 205-213, 1997.
- KINGET, R. *et al.* Colonic drug targeting: review article. *Journal of Drug Targeting*, 6(2): 129-149, 1998.
- KOPECEK, J. *et al.* Polymers for colon-specific drug delivery. *Journal Controlled Release*. 19: 121-130, 1992.
- KUMAR, V.; BANKER, G. Target-oriented drug delivery systems. In: BANKER, G. S.; RHODES, C. T. *Modern pharmaceutics*. 3.ed. New York: Marcel Dekker, 1996. p. 611-680.
- MRSNY, J. R. The colon as a site for drug delivery. *Journal Controlled Release*, 22: 15-34, 1992.
- OTTEN, M. H.; DE HAAS, G.; VAN DEN ENDE, R. Colonic spread of 5-ASA enemas in healthy individuals, with a comparison of their physical and chemical characteristics. *Alimentary and Pharmacology Therapeutics*; 11: 693-697, 1997.
- PRASAD, Y. V. R.; KRISHNAIAH, Y. S. R.; SATYANARAYANA, S. *In vitro* of guar gum as a carrier for colonic-specific drug delivery. *Journal Controlled Release*, 51: 281-287, 1998.
- QUADROS, E. *et al.* Evaluation of a novel colonic drug delivery device in vivo. *S.T.P. Pharma Science*, 5(1): 77-82, 1995.
- RAO, S.; RITSCHER, W. A. Colonic drug delivery of small peptides. *S.T.P. Pharma Sciences*. 5(1): 19-29, 1995.
- ROUGE, N.; BURI, P.; DOELKER, E. Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 136: 117-139, 1996.
- RUBINSTEIN, A., GLIKO-KABIR, I. Synthesis and swelling-dependent enzymatic degradation of borax-modified guar gum for colonic delivery purposes. *S.T.P. Pharma Sciences*. 5(1): 41-46, 1995.
- RUBINSTEIN, A. *et al.* *In vitro* evaluation of calcium pectinate: a potential colon-specific drug delivery carrier. *Pharmaceutical Research*. 10(2): 258-263, 1993.
- RUBINSTEIN, A.; SINTOV, A. Matrices of polysaccharides as potential colonic delivery systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 82(9): 867-867, 1993.
- SAFFRAN, M.; *et al.* A new approach to the oral administration of insulin and other peptide drugs. *Science*. 233: 1081-1084, 1986.
- SOOZANDERHFAR, S. H.; LLOYD, A. W.; HODGES, N. A. Investigation into the mechanism of biological azo reduction. *Journal Pharmaceutics and Pharmacology*. 47(12B): 1120, 1995. [British Pharmaceutical Conference].
- TALUKDAR, M. M. *et al.* *In vivo* evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 169: 105-113, 1998.
- THEEUWES, F. *et al.* In: BIECK, P. *Colonic drug absorption and metabolism*. New York: Marcel Dekker, 1993. p.137-158.
- VAN DEN MOOTER, G.; SAMYN, C.; KINGET, R. Azo polymers for colon-drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 87: 37-46, 1992.
- VAN DEN MOOTER, G.; SAMYN, C.; KINGET, R. Azo polymers for colon-specific drug delivery. II: Influence of the type of azo polymer on the degradation by intestinal microflora. *International Journal of Pharmaceutics*, 97: 133-139, 1993.
- VAN DEN MOOTER, G.; SAMYN, C.; KINGET, R. Characterization of colon-specific azo polymers: a study of the swelling properties and permeability of isolated polymer films. *International Journal of Pharmaceutics*, 111: 127-136, 1994.

- VAN DEN MOOTER, G. Contribution to oral colon-specific drug delivery: synthesis and evaluation of biodegradable azo polymers. Leuven: KUL, 1994. 180p. Tese (Doutorado em Farmácia), Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Katholieke Universiteit Leuven, 1994.
- VAN DEN MOOTER, G.; KINGET, R. Oral colon-specific drug delivery: a review. *Drug Deliver.* 2: 81-93, 1995.
- VAN DEN MOOTER, G. *et al.* Synthesis and evaluation of new linear azo-polymers for colonic targeting. *S.T.P. Pharma Sciences.* 5(1): 36-40, 1995.
- VERVOORT, L. *et al.* Inulin hydrogels. I. Dynamic and equilibrium swelling properties. *International Journal of Pharmaceutics,* 172: 127-135, 1998.
- WAKERLY, Z. *et al.* Pectin as a film coat for colonic drug delivery. *Pharmaceutical Research.* 12(9): 221, 1995.
- WAKERLY, Z. *et al.* Studies on amidated pectins as potential carriers in colonic drug delivery. *Journal Pharmaceutics and Pharmacology,* 49: 622-625, 1997.
- WATTS, P. J.; ILLUM, L. Colonic drug delivery. *Drug Develop. Ind. Pharm.,* 23(9): 893-913, 1997.
- WIKBERG, M.; ULMÍUS, J.; RAGNARSSON, G. Review article: targeted drug delivery in treatment of intestinal diseases. *Alimentary and Pharmacology Therapeutics,* 11(3): 109-115, 1997.
- WILDING, I. R. Scintigraphic evaluation of colonic delivery systems. *S.T.P. Pharma Sciences,* 5(1): 13-18, 1995.

Recebido em: 13/07/99

Aceito em: 22/10/99