

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos e aplicações

Alexa Bizerra¹; Viviane Silva²

1 Instituto Nacional de Telecomunicações; 2 Universidade Federal do ABC.

viviane.viana@ufabc.edu.br

RESUMO

Este artigo aborda as principais características, aplicações, potencialidades e limitações dos sistemas de liberação controlada desenvolvidos nas últimas décadas, bem como os mecanismos que influenciam diretamente a cinética de liberação do agente ativo. Sistemas nanoestruturados apresentam grande potencial para a liberação controlada de fármacos e encapsulação de moléculas bioativas. Os diversos sistemas poliméricos biodegradáveis e não degradáveis descritos ao longo dessa revisão representam também uma nova estratégia para a veiculação de ingredientes ativos. Um sistema de liberação controlada de fármacos possibilita que o perfil de concentração da droga se mantenha constante dentro da faixa terapêutica promovendo dessa forma, aumento do índice terapêutico e da resposta imunológica (no caso de vacinas de DNA) ao paciente e evitando efeitos colaterais adversos quando comparado aos métodos convencionais de administração.

Palavras- Chave: Biodegradável, Nanopartículas, Polímeros, Sistemas de liberação de fármacos.

DRUG DELIVERY SYSTEMS: Mechanisms and Applications

ABSTRACT

This article reports characteristics, applications, potential and limitations of the controlled delivery systems developed in recent decades, as well as the mechanisms that directly influence drug release kinetics. A wide literature review was used as a research tool. Nanostructured materials have a great potential as delivery controlled and bioencapsulation systems. Different biodegradable and non-degradable polymer systems represent also a new strategy for incorporation and release of active ingredients. A controlled drug release system allows the profile of drug concentration remains constant within the therapeutic range, thereby enhancing therapeutic index and immune response (in the case of DNA vaccines), and avoiding adverse side effects in comparison to conventional drug delivery methods.

Key-words: Biodegradable, Nanoparticles, Polymers, Drug delivery system.

SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA: Mecanismos y Aplicaciones

RESUMEN

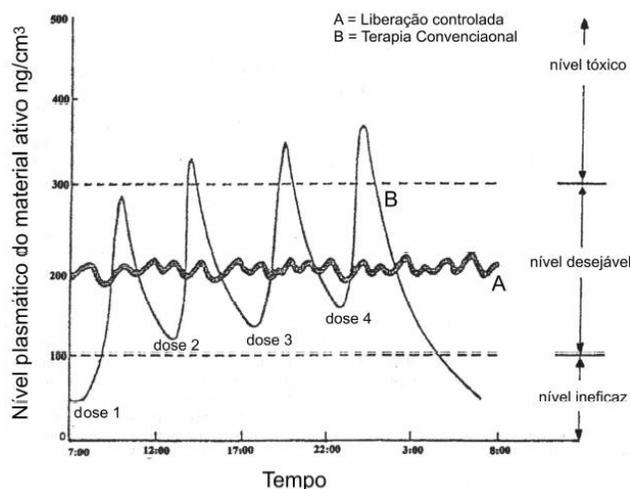
Este artículo describe las características, clave, aplicaciones, capacidades y limitaciones de los sistemas de liberación controlada desarrollados en las últimas décadas, así como los mecanismos que influyen directamente en la cinética de liberación del fármaco. Sistemas nanoestructurados tienen un gran potencial para la liberación controlada de fármacos y la encapsulación de moléculas bioactivas. Los diversos sistemas poliméricos biodegradables y no degradables descritos largo de esta revisión representan una nueva estrategia para la colocación de los ingredientes activos. El sistema de liberación controlada de fármaco permite que el perfil de concentración de fármaco se mantiene constante dentro del rango terapéutico promoviendo así aumento del índice terapéutico y de la respuesta inmune (en el caso de vacunas de ADN) para el paciente, y ausencia de efectos secundarios adversos en comparación con métodos de administración convencionales.

Palabras-clave: Nanopartículas, Polímeros, Sistemas de administración de fármacos biodegradables

INTRODUÇÃO

Os métodos convencionais de administração são desenvolvidos para liberar rapidamente o agente ativo (moléculas bioativas) ou terapêutico (fármaco ou droga). Geralmente são empregados sistemas diluentes solúveis com o intuito de favorecer a dissolução do agente embora manter os níveis de sua concentração dentro da faixa terapêutica ainda seja um grande desafio.¹ Em terapias convencionais de administração (FIG.1), a concentração da droga na corrente sanguínea aumenta até atingir o nível máximo de dissolução (pico) e então declina, sendo requerida a administração de nova dose para manter os níveis de concentração. Elevadas concentrações acima da faixa terapêutica podem conduzir a toxicidade, enquanto concentrações subterapêuticas são ineficazes e podem em alguns casos causar resistência ao fármaco. Com o propósito de minimizar esse efeito, pesquisas recentes e o avanço científico no campo da nanotecnologia tornaram possível o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados de liberação controlada com o objetivo de modular a liberação do fármaco na faixa terapêutica por tempo prolongado utilizando-se dosagem única (FIG. 1).

FIG. 1. Comparação das variações de concentração de fármacos administrados por diferentes métodos: liberação controlada (A) e terapia convencional (B).



Fonte: Graham, 1978.²

Os sistemas poliméricos de liberação controlada representam uma nova estratégia para incorporação de substâncias ativas^{1,3,4-6} tais como: (1) maior controle da liberação do princípio ativo; (2) redução de doses tóxicas e subterapêuticas; (3) monitoramento dos níveis de fármaco no sítio de aplicação; (4) obtenção de altas concentrações de fármaco no local a ser tratado, quando comparadas com os níveis plasmáticos após administração oral; e (5) direcionamento do princípio ativo a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas, representando assim um meio útil de liberar na cavidade oral um fármaco que não é absorvido no sistema gastrointestinal. Além disso, diminui o intervalo de dosagem e reduz efeitos colaterais indesejados uma vez que utiliza uma menor quantidade do princípio ativo, resultando em menor custo.

Determinados sistemas transportadores de drogas apresentam ainda a capacidade de proteção para fármacos, que são instáveis *in vivo* e que normalmente exigem dosagens em

intervalos frequentes.⁷ Diversos trabalhos disponíveis na literatura farmacêutica têm demonstrado a eficácia dos sistemas de liberação controlada de fármacos em relação aos métodos convencionais de tratamento, embora ainda existam algumas dificuldades associadas a esses tipos de sistemas tais como a impossibilidade de interrupção da ação farmacológica em caso de irritação ou a intolerância pelo paciente.⁶ A biodegradação dos compósitos poliméricos influencia também diretamente a cinética de liberação do fármaco. Portanto a integridade da forma farmacêutica é outro fator determinante a ser considerado para se evitar uma degradação prematura. Por fim, os custos mais elevados que o das formulas farmacêuticas convencionais ocorrem em função dos materiais e processos de microencapsulação utilizados. Os sistemas poliméricos utilizados no transporte de fármacos são sintetizados a partir de diferentes polímeros, os quais podem ser de natureza biodegradável ou não degradável.^{8,9} Os compostos poliméricos para serem utilizados em tratamentos de pacientes devem ser obrigatoriamente biocompatíveis, os agentes devem ser quimicamente inertes, não carcinogênicos e hipoalergênicos. Além disso, o material não deve ser fisicamente ou quimicamente alterado pelo tecido local, ou ainda provocar qualquer resposta inflamatória.^{7,10} Efeitos como liberação prematura de fármaco, adesão de plaquetas aos compostos poliméricos, infecção da área circundante, dentre outros fatores indesejados podem ocorrer se os requisitos de biocompatibilidade não forem atendidos.¹¹ Além disso, diferentes tipos de compostos nanoparticulados e sistemas coloidais também podem influenciar a cinética, biodistribuição e a liberação de uma droga, seja ela um fármaco, vacina ou proteínas recombinantes.⁴

MECANISMOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

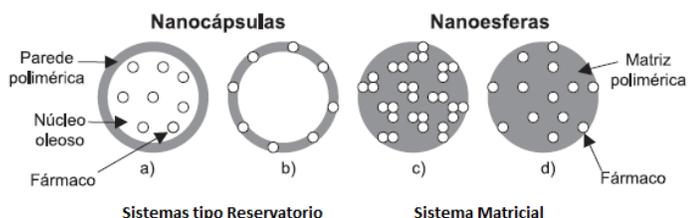
Os principais nanossistemas utilizados para carregamento de fármacos utilizam nanopartículas poliméricas, lipossomas, ciclodextrinas e dendrímeros. As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de fármacos que apresentam diâmetro inferior a 1 microm.¹² As nanopartículas são classificadas em dois tipos de estruturas diferentes: nanocápsulas e nanoesferas.

As nanocápsulas são sistemas do tipo reservatório, sendo essa configuração constituída por um núcleo contendo o fármaco que pode estar no estado sólido ou líquido (FIG.2 a e b). Neste caso, o princípio ativo é revestido por uma membrana polimérica ou parede permeável. As nanoesferas são características dos sistemas matriciais ou monolíticos, nos quais o fármaco se encontra incorporado ou adsorvido homogeneamente na estrutura de um polímero ou de uma união de polímeros, de composição química e propriedades variáveis (FIG. 2 c e d).

O fármaco pode ser liberado no organismo basicamente, a partir de dois diferentes mecanismos: difusão ou erosão (FIG.3). No primeiro, o agente bioativo encontra-se envolvido por um filme ou membrana polimérica (sistema reservatório), ou disperso uniformemente em uma matriz (sistema matricial). Em ambos os casos, a difusão ocorre por meio de gradiente de concentração. Alguns polímeros, entretanto, não são adequados para a veiculação de substâncias hidrossolúveis e de baixa massa molar, uma vez que elas se difundem através da rede polimérica, independente da velocidade de degradação matricial. Entre os principais polímeros desta categoria, destacam-se a gelatina, o colágeno e o álcool polivinílico. No processo de erosão, o controle químico ocorre por meio da degradação da matriz, sendo a taxa de liberação dependente da escolha do polímero. Um terceiro tipo de mecanismo envolve o processo de ativação por solvente. Neste caso as cadeias poliméricas são quebradas pela clivagem de suas ligações intermoleculares, de modo que durante essa degradação ocorre a liberação do agente ativo.^{8,13} O fármaco também pode estar ligado covalentemente ao polímero e ser liberado pela ação de

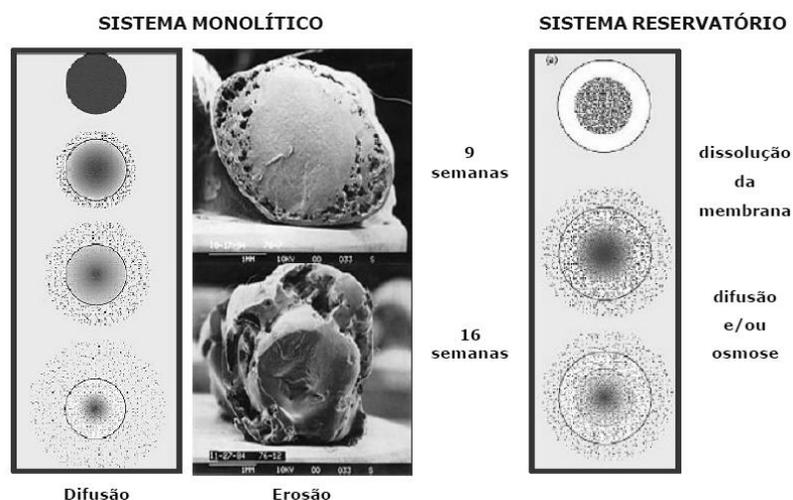
enzimas específicas. Nos sistemas controlados por solvente, o agente ativo está dissolvido ou disperso na matriz polimérica e não se difunde. A matriz pode ser hidrofílica ou hidrofóbica, e a liberação do fármaco pode envolver processos de intumescimento (expansão) do polímero tornando o material mais plástico. A temperatura também pode influir promovendo a expansão ou contração da matriz liberando a substância ativa.

FIG. 2. Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas: a) fármaco dissolvido no núcleo oleoso das nanocápsulas; b) fármaco adsorvido à parede polimérica das nanocápsulas; c) fármaco incorporado na matriz polimérica das nanoesferas; d) fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na matriz polimérica das nanoesferas.



Fonte: Adaptado de Schaffazick, 2003.¹²

FIG. 3. Mecanismos de liberação de substâncias ativas em nanoesferas e nanocápsulas.



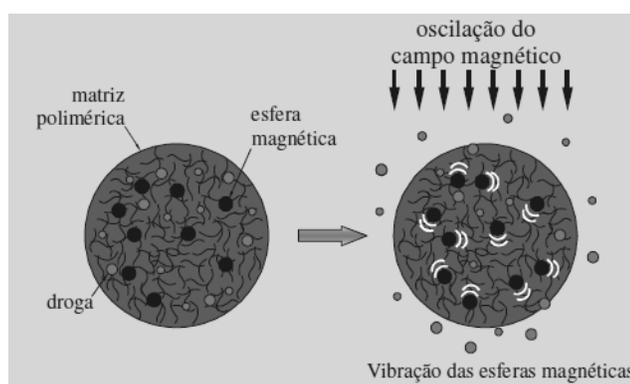
Fonte: Azevedo, 2002.¹

Alguns sistemas podem ser ativados externamente para liberar mais fármaco quando necessário, usando de mecanismos como campos magnéticos (FIG.4). Em um caso particular, quando as nanopartículas magnéticas estão uniformemente dispersas em uma matriz que entra em contato com o sistema biológico, ocorre a difusão normal da droga devido ao gradiente de concentração. Entretanto, sob a exposição de um campo magnético externo oscilante, maior quantidade pode ser rapidamente liberada.⁷ Em uma situação diferente, um campo magnético

externo causa a compressão de gotas magnéticas embebidas em uma matriz, forçando mais droga a sair da matriz. A maior vantagem desse tipo de liberação consiste na capacidade de manipular a cinética de liberação da droga usando estímulos externos e a possibilidade de usar um magneto para guiar a matriz juntamente com a substância ativa para um sítio específico.¹³

Para aplicações *in vivo*, torna-se necessário o uso de revestimentos bem definidos para envolver as nanopartículas e prevenir qualquer agregação. Métodos para prevenir a aglomeração incluem o uso de estabilizadores.¹⁴ As taxas de liberação de sistemas poliméricos podem ser controladas pela natureza e design do material. Sistemas tipo reservatórios são adequados para liberação a taxas quase constantes, enquanto que sistemas matriciais são menos dispendiosos. Os sistemas controlados quimicamente resultam geralmente na degradação total da matriz, enquanto os sistemas ativados por solvente têm taxa de liberação independentes do pH.¹³

FIG 4. Esquemático de um sistema polimérico de liberação controlada magneticamente, aumento da liberação do fármaco após exposição do campo magnético oscilante.



Fonte: Souza. 2007.¹³

A cinética de liberação de fármacos a partir de tais sistemas depende da solubilidade e do coeficiente de difusão da droga no polímero, da carga do agente ativo, bem como da taxa de degradação “*in vivo*” do polímero, em especial, no caso dos sistemas biodegradáveis. Os polímeros biodegradáveis mais utilizados atualmente são os poliésteres, tais como o poli(ϵ -caprolactona), o PLA (ácido poli-lático) e os diferentes tipos de PLGA (ácido poli-lático glicólico), sendo que os dois últimos têm sido amplamente empregados.¹⁵ Os biopolímeros, como a quitosana e albumina, apresentam custo inferior aos polímeros sintéticos, sendo, portanto, mais econômicos. Na TAB. 1 estão representados os principais polímeros utilizados em sistemas de liberação de fármacos.¹⁶

Um modelo matemático elaborado por Peppas¹⁷ (EQ. 1) descreve de forma simplificada os mecanismos de liberação de fármacos a partir de sistemas poliméricos:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad (1),$$

onde M_t representa a quantidade em mg do fármaco ou da substância liberada no tempo t , M_∞ é a quantidade total em mg de fármaco ou substância encapsulada, e K é a constante de difusão, dependendo do modelo cinético usado. O termo n é o expoente da difusão que caracteriza o mecanismo de transporte da liberação do fármaco. Para a cinética de liberação de solutos a partir

de sistemas intumescíveis com geometria esférica, um valor do expoente de liberação de $n \leq 0,43$ indica que o mecanismo de liberação observado é de difusão do soluto através de camadas da matriz, também conhecido como mecanismo de liberação Fickiano ou “Caso I”. Um valor de $n = 0,85$ indica que a liberação do soluto é controlada apenas pelo intumescimento/relaxação da cadeia polimérica, isto é, independente do tempo, mecanismo este, também conhecido como “Caso II” de transporte. Quando $0,43 < n < 0,85$, obtém-se um transporte não-Fickiano ou anômalo, onde ocorre a superposição dos dois fenômenos, sendo que a liberação é controlada pela difusão e intumescimento, simultaneamente. Para valores de $n > 0,85$ tem-se um super-caso II de transporte, no qual ocorre a contribuição simultânea de processos como difusão, intumescimento, relaxação e erosão da matriz polimérica.¹⁸

LIPOSSOMAS

Devido à maior estabilidade nos fluidos biológicos, as nanopartículas constituídas por polímeros biodegradáveis se mostraram particularmente interessantes para aplicações em clínica, em especial os lipossomas. Os lipossomas são definidos como vesículas microscópicas de uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas, separadas por um meio aquoso.

TAB. 1. Polímeros utilizados em sistemas de liberação de fármacos

Classificação	Polímeros
Polímeros Naturais	
Polímeros a base de Proteínas	Colágeno, albumina, gelatina
Polissacarídeos	Agarose, alginato, carragenina, ácido hialurônico, dextran, quitosana, ciclodextrinas
Polímeros Sintéticos Biodegradáveis	
Poliésteres	Poli(ácido lático), poli(ácido glicólico), poli(hidroxibutirato), poli(ϵ -caprolactona), poli(ácido β -málico), poli(dioxanonas)
Polianidridos	Poli(ácido sebácico), poli(ácido adípico), poli(ácido terftálico) e vários copolímeros
Poliamidas	Poli(imino carbonatos), poliaminoácidos
Outros	Poli(ciano acrilatos), poliuretanos, éster poliorto, Polidihidropirans, poliacetais
Polímeros Sintéticos Não Degradáveis	
Derivados de celulose	Carboximetil celulose, etilcelulose, celulose acetato, celulose acetato propionato, hidroxipropil metilcelulose
Silicones	Polidimetilsiloxano, sílica coloidal
Polímeros Acrílicos	Polimetacrilatos, poli(metilmetacrilato), poli hidro(etilmetacrilato)

Fonte: Autoria própria.

Eles podem encapsular substâncias hidrofílicas e/ou lipofílicas, sendo que as primeiras ficam no compartimento aquoso e as lipofílicas inseridas ou adsorvidas na membrana. Por serem biodegradáveis, biocompatíveis e não imunogênicos são altamente versáteis para pesquisa, terapêutica e aplicações analíticas.¹⁹ As principais vias de administração dos lipossomas são a intravenosa, a intraperitoneal, a oftálmica e a subcutânea. Os lipossomas podem conter uma única bicamada lipídica ou bicamadas múltiplas em torno do compartimento aquoso interno sendo, portanto, classificados em unilamelar e multilamelar, respectivamente. Esse tipo de estrutura permite a encapsulação de compostos de naturezas hidrofílicas, hidrofóbicas e anfifílicas, e a liberação controlada do conteúdo encapsulado por difusão e/ou por erosão da vesícula. A farmacocinética e a distribuição *in vivo* podem ser controladas pelo tamanho e pela composição lipídica dos lipossomas. Parâmetros como o tamanho da vesícula determinam a penetração e a meia-vida dessas partículas, enquanto a taxa de encapsulamento da droga a ser veiculada é determinada pelo número de bicamadas e tamanho da vesícula.⁸

Os lipossomas convencionais são compostos de fosfolipídios e colesterol, além de um lipídio com carga negativa ou positiva para evitar a agregação das vesículas, aumentando a estabilidade em suspensão. Lipossomas polimórficos são aqueles que se tornam reativos devido à mudança na sua estrutura desencadeada por uma alteração de pH, temperatura ou carga eletrostática. Por outro lado, lipossomas sítio-específicos utilizam ligantes acoplados em sua superfície que conferem seletividade para distribuir o fármaco encapsulado no sítio de ação desejado.²⁰ O sistema retículo-endotelial representa uma barreira para a administração de lipossomas convencionais devido ao reconhecimento destes pelos macrófagos, sendo os lipossomas capturados e conseqüentemente fagocitados. Além disso, os lipossomas podem também ser absorvidos rapidamente e em grande extensão por células do sistema retículo-endotelial do fígado, do baço, dos nódulos linfáticos, dos pulmões e da medula óssea, o que diminui o seu tempo de semi-vida plasmática a minutos. Este fenômeno de captura condiciona a utilização primordial dos lipossomas no tratamento de doenças relacionadas com os órgãos referidos.²¹ Estratégias promissoras têm sido desenvolvidas para reduzir esse efeito^{1,22}, como a utilização de nanopartículas com superfície de cadeias de polímeros anfifílicos como, por exemplo, o poli(óxido de etileno). A presença desse polímero sobre a superfície da nanopartícula permite ao carregador não ser reconhecido pelas células de defesa do organismo.

TECNOLOGIAS DE MICRO E NANOENCAPSULAÇÃO

Inúmeros métodos permitem microencapsular um material ativo, sendo estes métodos dependentes do tipo do material, da aplicação e do mecanismo de liberação desejado para sua ação. A diferença básica entre esses métodos está no tipo de aprisionamento do material ativo pelo agente encapsulante, sendo que a combinação entre o material e o agente pode ser de natureza física, química ou físico-química.¹⁸ Entre os métodos físicos destacam-se o “spray drying” (secagem de gotículas), “spray cooling” (solidificação de gotículas por resfriamento) e extrusão (modelamento de microesferas por meios mecânicos).²³ Entre os métodos químicos, destacam-se a inclusão molecular (encapsulação de certas moléculas por outras) e polimerização interfacial (reação de polimerização entre duas soluções, uma delas contendo o material ativo em suspensão).²³ Por sua vez, os métodos físico-químicos mais estudados são o de coacervação ou separação de fases (separação do polímero encapsulante de um meio líquido e sua precipitação na superfície do material alvo disperso no mesmo meio) e o de envolvimento lipossômico. As nanopartículas podem ser preparadas por diversos métodos, os quais podem ser classificados em polimerização interfacial de monômeros dispersos e dispersos de polímeros pré-formados.²⁴ Essa

preparação requer o controle de um grande número de variáveis já que a cinética de degradação do polímero *in vivo* deve permanecer constante para que seja obtida uma liberação controlada da droga.⁷ O método de polimerização interfacial de monômeros dispersos apresenta algumas desvantagens como a geração de subprodutos não totalmente biocompatíveis. A dispersão de polímeros pré-formados pode ser distribuída pelos métodos de emulsificação-*evaporação*, *nanoprecipitação*, *salting-out* e *emulsificação-difusão*. Segundo Rodrigues²⁵, no método de *emulsificação-*evaporação** o polímero é dissolvido em solvente volátil em água, clorofórmio (CHCl₃) ou diclorometano (CH₂Cl₂).

O método *emulsificação* consiste na dispersão de um tensoativo apropriado em água. Após a formação da nanoemulsão, o solvente se difunde para a fase externa (extração para a fase aquosa) até saturação da mesma. Com a *evaporação* das moléculas do solvente que atingem a *interfase* fase aquosa-ar, o gradiente de concentração é estabelecido, ou seja, a força motriz para a *difusão* do solvente orgânico das nanogotas para a fase aquosa. Ao ser eliminado o solvente, o polímero precipita levando a formação das *nanoesferas*. O método de *nanoprecipitação* é simples de ser executado, reprodutível e aplicável a muitos polímeros.²⁶ As limitações incluem o emprego de solventes miscíveis em água (em que a razão de *difusão* é suficiente para a produção espontânea da emulsão), a solubilidade das substâncias empregadas (devem ser lipossolúveis) e a quantidade significativa de solvente orgânico utilizado. A técnica *salting-out* é baseada na formação de uma emulsão pela incorporação, sob agitação, de uma solução aquosa saturada de álcool polivinílico (PVA) em uma solução de polímero dissolvido em acetona. O PVA tem o papel de estabilizar a dispersão. A miscibilidade das duas fases é impossibilitada pela saturação da fase aquosa com PVA. A precipitação do polímero ocorre quando uma quantidade adicional de água é adicionada permitindo então a *difusão* da acetona para a fase aquosa. Este método é adequado quando ativo e polímeros são solúveis em solventes polares como acetona ou etanol.²⁵

O método de *emulsificação-difusão* faz uso de solventes parcialmente miscíveis em água, os quais devem ser previamente saturados em água para garantir o equilíbrio termodinâmico entre ambos os líquidos. Álcool benzílico e acetato de etila são solventes empregados nessa técnica. Os constituintes da fase interna (polímero, substância ativa e estabilizador) são dissolvidos no solvente saturado em água, de modo que esta fase é emulsificada sob agitação rigorosa na fase externa constituída de água saturada no solvente e estabilizador. Posteriormente, a adição de água em excesso causa a *difusão* do solvente para a fase externa da emulsão, resultando na formação das nanopartículas. O solvente pode ser eliminado a pressão reduzida, por destilação ou filtração tangencial.²⁷ A maioria dos métodos utilizados na formação de lipossomas inclui a hidratação de um filme lipídico, onde primeiramente os lipídeos são dissolvidos em solvente orgânico, seguido da *evaporação* do solvente com consequente formação do filme lipídico. A hidratação dos filmes lipídicos pode ser efetuada com água ou solução tampão, sob agitação magnética, promovendo a formação da dispersão de lipossomas multilamelares. O fármaco a ser encapsulado pode ser incorporado à solução tampão (hidrofílicos) ou dissolvido na mistura lipídica (lipofílicos).¹⁹

APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

O uso de sistemas de liberação controlada com base em polímeros já é uma realidade. A liberação de esteróides contraceptivos como os implantes de reservatórios subdérmicos compostos de polímeros não degradáveis que liberam a droga por 5 anos, tiveram sua utilização aprovada em diversos países. Além desses, também merecem destaque os implantes subdérmicos ou microesferas injetáveis compostas de materiais degradáveis a base de ácido-lático-ácido glicólico, policaprolactonas ou colesterol, dispositivos intra-uterinos (Progestasert), e sistemas do

tipo reservatório compostos de acetato vinil-etileno que contém suprimento de 3 dias da quantidade de progesterona normalmente usada oralmente. Diversos outros sistemas vêm sendo estudados como, por exemplo, a liberação localizada de difosfonatos para prevenir calcificação da válvula do coração.¹³ Além das matrizes poliméricas, outros sistemas de liberação controlada baseados em diferentes materiais têm sido intensamente estudados nos últimos anos, como biocerâmicas e compósitos porosos. Alguns exemplos são antibióticos, tais como gentamicina, que pode ser liberada a partir de cimentos de fosfato de cálcio e de compósito hidroxiapatita/colágeno, norfloxacin e ciprofloxacina, liberados a partir de compósito de hidroxiapatita/colágeno, e agentes antineoplásicos como cisplatina, liberada a partir de fosfato de cálcio.²⁸

Os efeitos colaterais associados à quimioterapia limitam a dose ou doses cumulativas administradas aos pacientes que podem, entretanto, levar a metástases do tumor e, muitas vezes, o desenvolvimento de resistência contra os fármacos.²⁰ Uma estratégia alternativa para estes inconvenientes é o uso de lipossomas como carreadores de fármacos antineoplásicos, para alcançar a acumulação seletiva do fármaco no tecido onde se encontra o tumor ou nas células tumorais. Carreadores lipossômicos têm sido aceitos clinicamente no tratamento do câncer, visto que eles alteram a farmacocinética e biodistribuição dos fármacos antineoplásicos.¹⁹ Devido às dificuldades no transporte de drogas para o segmento posterior do olho, pesquisas têm sido realizadas para desenvolver sistemas de administração intraoculares que permitam liberar drogas por períodos prolongados evitando o uso freqüente de injeções intraoculares. Nesse contexto, implantes intraoculares preparados com polímeros biodegradáveis são promissores, devido ao fato de não precisarem ser removidos posteriormente. Conforme Fialho⁸, um sistema de liberação de xametasona para o tratamento de inflamação após cirurgia de catarata foi avaliado clinicamente (Surodex). Esse implante foi preparado com PGLA e continha 60µg da droga, sendo capaz de promover a liberação da droga por um período de aproximadamente 7 a 10 dias com boa tolerância e eficácia. Formulações de lipossomas também são utilizadas para tratamento de doenças intraoculares como é o caso do Visudyne indicado para o tratamento de neovascularização em pacientes com degeneração macular. Estudos vêm sendo conduzidos para o tratamento de retinopatia diabética e retinite pigmentosa.

Outra área de potencial para a utilização de sistemas implantáveis bioabsorvíveis é o tratamento de diabetes. A liberação de insulina independentemente da via de administração convencional, ainda constitui um grande desafio no campo de pesquisa de sistemas de liberação controlada de drogas. A insulina é uma macromolécula com um peso molecular superior a 1000 kD. Um copolímero composto de acetato de vinil-etileno (EVA) tem sido desenvolvido para utilização de entrega de drogas macromoleculares como a insulina.⁷ Em odontologia, sistemas de liberação de fármacos intraperiodontal constituem uma categoria especial de liberação local na cavidade oral, sendo geralmente utilizado no tratamento de doenças periodontais. O tempo de permanência de soluções de agentes bacterianos diretamente no interior da bolsa periodontal é curto, mesmo utilizando dispositivos de irrigação adequados.²⁹ Portanto, administrações freqüentes são requeridas para a manutenção das concentrações na bolsa periodontal. Dessa maneira a utilização de sistemas de liberação controlada de fármaco no interior da bolsa periodontal é uma alternativa para minimizar a distribuição deste no organismo e, por conseguinte aumentar a sua concentração no local a ser tratado e diminuir os efeitos adversos indesejados.

Em razão de sua utilidade como adjuvante imunológico, os lipossomas têm sido propostos também como veículos de liberação de antígenos devido a vantagens intrínsecas como fácil preparação, baixa toxicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade, assim como a liberação

lenta de antígenos encapsulados. A utilização de lipossomas na terapia de doenças infecciosas e parasitárias é uma aplicação que utiliza a tendência dos lipossomas de serem capturados pelo sistema fagocitário mononuclear que pode ser uma vantagem no tratamento de várias doenças infecciosas intracelulares. Pesquisas e estudos desenvolvidos em medicina veterinária têm comprovado a eficácia dessa técnica. A busca por alternativas para administração de vacinas impulsionou as pesquisas para aplicação da tecnologia de liberação de fármacos no campo da imunização. As vacinas de DNA representam uma metodologia que se aproxima da infecção natural, alcançando altos níveis da proteção desejada. Para sua produção uma porção de DNA do agente causador da doença é extraída, essa porção representa um gene que codifica um antígeno imunodominante que apresenta potencialidade de induzir o sistema imunológico para produzir anticorpos.³⁰ O conceito da vacina de dose única onde uma formulação composta por microesferas de tamanho, porosidade e composição polimérica diferentes liberaria o antígeno encapsulado em intervalos de tempo substituindo as doses de reforço. Nesse sentido as microesferas de poliésteres PGLA por uma série de vantagens vêm sendo largamente empregadas nesse tipo de aplicação.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aprimoramento dos sistemas de liberação controlada de fármacos disponíveis atualmente e o desenvolvimento de novos compostos poliméricos biodegradáveis constituem uma área de grande potencial devido as mais variadas possibilidades de aplicação em clínica humana. A liberação de fármacos por meio de compósitos magnéticos tem se mostrado um campo ativo de estudos com possibilidades promissoras, entretanto algumas limitações ainda precisam ser superadas.

A versatilidade das formulações lipossômicas tem aumentado a eficiência dos tratamentos em relação às formas de administração convencionais promovendo aumento do índice terapêutico e da resposta imunológica no caso de vacinas de DNA.

Os avanços científicos em nanotecnologia são pontos de contribuição importantes para superação de dificuldades relacionadas ao alto custo de produção dos polímeros biodegradáveis.

REFERÊNCIAS

1. Azevedo MMM. Sistemas poliméricos de liberação controlada utilizando micro e nanopartículas encapsulando violaceína: caracterização, atividade biológica, consequências e perspectivas [tese]. Campinas: Universidade estadual de Campinas. Instituto de Química. Departamento de Físico-Química, 2005.
2. Graham NB. Polymeric inserts and implants for the controlled release of drugs. *British Polymer Journal*. 1978;10(4):260-66.
3. Bruschi ML, et al. Sistemas de liberação de fármaco intrabolsa periodontal. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2006;42(1): 29-47.
4. Rossi-Bergman B. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. *Ciência e Cultura*. 2008; 60(2):54-57.
5. Steinberg D, Friedman M. Sustained release drug delivery devices for local treatment of dental diseases. In: Tyle P, editor. *Drug Delivery Devices*. New York: Marcel Dekker: 1988. p. 491-515.
6. Soskolone WA, Freidman MF. Intra-periodontal pocket drug delivery systems. In: Rathbone MJ, editor. *Oral mucosal drug delivery*. New York: Marcel Dekker: 1996. v. 74, p. 359-79.

7. Dash AK, Cudworth GC. Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. *Journal of pharmacological and toxicological methods*. 1998; 40(1): 1-12.
8. Fialho SL, Cunha Junior AS. Sistemas de transporte de drogas para o segmento posterior do olho: bases fundamentais e aplicações. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2007; 70(1):173-79.
9. Kimura H, Ogura Y. Biodegradable polymers for ocular drug delivery. *Ophthalmologica*. 2001; 215(3), p.143-55.
10. Danckwerts M, Fassihi A. Implantable controlled release drug delivery systems: a review. *Drug Dev Ind Pharm.* 1991;17(11):1465–502.
11. Park H, Park K. Biocompatibility issues of implantable drug delivery systems. *Pharm Res.* 1996; 13(12):1770 –76.
12. Schaffazick SR, et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Química Nova*. 2003(5): 726-37.
13. Souza, KC. Síntese e caracterização de nanocompositos de sílica mesoporosa com partículas magnéticas para dispositivos de liberação controlada de fármacos [dissertação]. Belo Horizonte: Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear. Ciência e Tecnologia da Radiações, Minerais e Materiais, 2007.
14. Bacri J, Perzynski R, Salin D, Cabuil LV, Massart R. Ionic ferrofluids: a crossing of chemistry and physics. *Journal of magnetism and Magnetic Material*. 1990: 85(1): 27-32.
15. Jain R, Shah NH, Malick AW, Rhodes CT. Controlled drug delivery by biodegradable poly(ester) devices: different preparative approaches. *Drug Dev Ind Pharm.* 1998; 24(8): 703-27.
16. Oliveira RB, Lima EM. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2006; 3(1):29-35.
17. Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release: II Fick and anomalous release from swellable devices. *J. Controlled. Release*. 1987; 5(1): 37-42.
18. Valgas S. Desenvolvimento de um novo sistema de liberação controlada do fármaco enrofloxacin a partir de microesferas de malonilquitosana a ser aplicado em medicina veterinária [tese]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina. Pós Graduação em Química, 2005.
19. Batista CM, Carvalho CMB, Magalhães NSS. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2007; 43(2): 167-79.
20. Sapra P, Allen TM. Ligand-targeted liposomal anticancer drugs. *Prog. Lipid Res.* 2003; 42(2): 439-62.
21. Matos CM, Moutinho CG. Interação de fármacos com lipossomas: áreas de aplicação. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*. 2008; 5(1): 182-91.
22. Davda J, Labhsetwar V. Characterization of nanoparticle uptake by endothelial cells. *Int. J. Pharm.* 2002; 233(1):51-9.
23. Pavanetto F, Genta I, Giunchedi P, Conti B. Evaluation of spray-drying as method for polylactide and polylactide - co - glycolide microspheres preparation. *J. Microencapsulation*. 1993;10(4): 487-97.
24. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WEJ. *Controlled Release*. 2001; 70(1): 1-20.
25. Marcato PD. Preparação, caracterização e aplicação em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas. *Revista Eletrônica de farmácia*. 2009; 6(2): 1-37.
26. Legrand P, Barratt G, Mosqueira V, Fessi H, Devissaguet J. Polymeric nanocapsules as drug delivery system. *STP Pharma Sciences*. 1999; 9(5): p.411-18.

27. Domingues GS. Caracterização físico-química e avaliação dos perfis de liberação in vitro de micropartículas revestidas com nanocápsulas poliméricas [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de farmácia, 2006.
28. Martins VCA, Goissi G. Nonstoichiometric hydroxyapatite-anionic collagen composite as support for the double sustained release of gentamicin and norfloxacin/ciprofloxacin. *Artificial Organs*. 2000; 24(2): 224-30.
29. Greenstein G. Effects of subgingival irrigation on periodontal status. *J. Periodontol*. 1987; 58(12): 827-36.
30. Lima AKM, Silva CL, Rodrigues-Junior JM. Microesferas biodegradáveis". *Revista Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento*. 2000; 2(1): 10-13.