

Joana Raquel Tavares Lopes

**NOVOS SISTEMAS FARMACÊUTICOS PARA ADMINISTRAÇÃO
ORAL**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2012

Joana Raquel Tavares Lopes

**NOVOS SISTEMAS FARMACÊUTICOS PARA ADMINISTRAÇÃO
ORAL**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade Ciências da Saúde

Porto, 2012

Joana Raquel Tavares Lopes

**NOVOS SISTEMAS FARMACÊUTICOS PARA ADMINISTRAÇÃO
ORAL**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre
em Ciências Farmacêuticas

RESUMO

A via oral pela sua acessibilidade fisiológica, comodidade e segurança, continua a ser preferida para a administração de fármacos. Contudo, esta via apresenta algumas desvantagens como a hidrólise enzimática, a degradação dos compostos devido à instabilidade do pH gastrointestinal e a necessidade de administração frequente. Novas abordagens tecnológicas têm capturado a atenção dos investigadores a fim de melhorar a performance dos sistemas terapêuticos convencionais e a adesão do doente. Os sistemas de libertação ativados por estímulos aparecem como uma abordagem bastante promissora para modular o tempo e o local de libertação dos fármacos. Nestes sistemas, a libertação de fármaco é ativada através de uma ação ou estímulo externo e facilitada pela energia fornecida externamente. De acordo com a sua natureza ou o tipo de energia aplicada, os estímulos responsáveis pela ativação da libertação podem ser classificados em três tipos: físicos (ex.: campo magnético, elétrico, ultrassom, temperatura e pressão osmótica); químicos (ex.: pH, força iónica); e biológicos (ex.: microrganismos). A presente dissertação apresenta uma visão pormenorizada dos sistemas ativados por estímulos físicos, químicos e biológicos mais significativos e as aplicações mais relevantes na vetorização e libertação controlada de fármacos atendendo à via de administração oral.

ABSTRACT

The oral route because of its physiological accessibility, convenience and safety remains the preferred for drug administration. However, it presents some limitations like enzymatic hydrolyses degradation of the compounds due to the instability of the gastrointestinal pH and the necessity of frequent administration. Novel technological approaches have been captured the attention of researchers in order to improve the performance of conventional therapeutics and patient compliant. Drug delivery systems activated by stimuli appear as a promising approach to modulate the time and the local of drug release. In these systems, the drug release is activated through some action or external stimuli and facilitated by the energy supplied externally. According to their nature or the type of energy applied, the stimuli responsible to active the drug release can be classified into three types: physical (e.g. magnetic field, electric, ultrasound, temperature and osmotic pressure); chemical (e.g. pH, ionic strength); and biological (microorganisms). The present dissertation gives a detailed view of the most significant activated systems by physical, chemical and biological stimuli and the more relevant applications in targeted and controlled drug delivery attending oral route of administration.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, uma fonte de inspiração e apoio diário.

AGRADECIMENTOS

No final de mais uma etapa não quero deixar de lembrar todos aqueles que contribuíram para a minha aprendizagem e sucesso ao longo destes 5 anos.

Em primeiro lugar com muito apreço agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Carla Martins, por toda a disponibilidade, incentivo, sabedoria que me transmitiu diariamente, pelo incansável apoio e paciência ao longo da realização desta dissertação e durante todo o meu percurso académico.

À Professora Fernanda Leal, ao Professor Pedro Barata, à Professora Rita Catarino e à Professora Rita Oliveira, agradeço a ajuda, a confiança que depositaram em mim, todo o conhecimento e conselhos que contribuíram para a minha excelente formação.

Com especial carinho agradeço aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós por todos estes anos ao meu lado, pelo apoio incansável e incondicional que sempre demonstraram. O vosso amor, compreensão, ensinamentos, dedicação e toda a confiança permitiram-me concluir este sonho de ser Farmacêutica. Um muito obrigada pelas vossas palavras de conforto, pela ajuda, por todos os miminhos, e por serem o meu porto seguro sem o qual não saberia viver. Sem vocês todo este caminho teria sido impossível.

Por fim, mas não menos importante agradeço a todos os meus amigos, em especial à Ana Rita Silva, António Azevedo, Catarina Bettencourt, Fabiana Vidrigo, Gory Santos, Joana Soraia e Joana Tavares, pela amizade, paciência, pelo encorajamento e apoio em todos os momentos ao longo desta longa etapa.

A todos com enorme gratidão o meu sincero obrigada!

ÍNDICE GERAL

| | |
|--|------|
| Índice de figuras | VI |
| Índice de tabelas | VIII |
| Lista de abreviaturas | IX |
| 1. Introdução | 1 |
| 2. Novos sistemas farmacêuticos de liberação modificada de fármacos para administração oral | 4 |
| 2.1 Sistema de classificação | 4 |
| 2.2 Sistemas de liberação ativados | 6 |
| 2.2.1 Estímulos físicos | 6 |
| 2.2.1.1 DDS ativados por campo magnético | 6 |
| 2.2.1.2 DDS ativados pela temperatura | 14 |
| 2.2.1.3 DDS ativados pela pressão osmótica | 19 |
| 2.2.2 Estímulos químicos | 29 |
| 2.2.2.1 DDS ativados pelo pH | 29 |
| 2.2.3 Estímulos biológicos | 37 |
| 2.2.3.1 DDS ativados por microrganismos | 37 |
| 2.2.4 Sistemas combinados | 45 |
| 2.2.4.1 DDS ativados por estímulo eletromagnético | 45 |
| 2.2.4.2 DDS ativados por estímulo magnético e pH | 56 |
| 2.2.4.3 DDS ativados por temperatura e pH..... | 57 |
| 2.2.4.4 DDS ativados por microrganismo e pH | 58 |
| 3. Conclusão | 60 |
| 4. Bibliografia | 61 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Níveis plasmáticos de fármaco no organismo após administração por diferentes métodos. Adaptado de Coelho <i>et al.</i> (2010). | 2 |
| Figura 2 - Representação esquemática do mecanismo de ação de um comprimido magnético direcionado para o estômago. | 12 |
| Figura 3 - Representação esquemática de uma cápsula de 6 anéis ferromagnéticos: (a) antes de ativação; (b) após ativação. Adaptado de Richert <i>et al.</i> (2005)..... | 13 |
| Figura 4 – Representação esquemática do mecanismo de ativação dos hidrogeles termosensíveis negativos. | 16 |
| Figura 5 - Composição da bomba osmótica elementar. Adaptado de Malaterre <i>et al.</i> (2009). | 22 |
| Figura 6 - Representação esquemática da bomba osmótica de porosidade controlada: (a) antes da administração; (b) após administração. Adaptado de Mane <i>et al.</i> (2012). | 23 |
| Figura 7 - Bomba osmótica <i>push-pull</i> : (a) constituição; (b) representação esquemática do mecanismo de libertação de fármaco. Adaptado de Mane <i>et al.</i> (2012). | 24 |
| Figura 8 - Representação esquemática do mecanismo de ação do comprimido osmótico em forma de <i>sandwich</i> : (a) antes da administração; (b) após administração. Adaptado de Mane <i>et al.</i> (2012). | 24 |
| Figura 9 - Esquema da cápsula OROS-CT. Adaptado de Ghosh e Ghosh (2011). | 25 |
| Figura 10 - Representação esquemática da cápsula L-OROS <i>softcap</i> : (a) constituição da cápsula; (b) mecanismo de libertação de fármaco. Adaptado de Ghosh e Ghosh (2011). .. | 26 |
| Figura 11 - Esquema da cápsula de membrana assimétrica. Adaptado de Thombre <i>et al.</i> (1999). | 26 |
| Figura 12 - Exemplificação esquemática do mecanismo de libertação de fármaco a partir de um hidrogel aniônico ao longo do trato gastrointestinal..... | 31 |
| Figura 13 - Estrutura do pró-fármaco sulfasalazina. Adaptado de Friend (2005). | 39 |
| Figura 14 - Representação esquemática do mecanismo de ativação da libertação do fármaco em sistemas poliméricos biodegradáveis: (a) com matriz polimérica; (b) com revestimento polimérico. | 41 |
| Figura 15 - Representação esquemática da cápsula de alta frequência. Adaptado de Wilding <i>et al.</i> (2000). | 41 |

| | |
|--|----|
| Figura 16 - Esquema da cápsula telemétrica (Vasconcelos, 2005). | 41 |
| Figura 17 - Esquema da cápsula Intelisite [®] (Vasconcelos, 2005). | 41 |
| Figura 18 - Cápsula InteliSite [®] Companion: A) antes da ativação; B) após ativação; C) corpo e parte superior do dispositivo. Adaptado de McGirr <i>et al.</i> (2009)..... | 41 |
| Figura 19 - Esquema da cápsula Enterion [®] (Vasconcelos, 2005). | 41 |
| Figura 20 - Visualização do trato gastrintestinal por cintilografia. Adaptado de Jones <i>et al.</i> (2008). | 41 |
| Figura 21 - (a) Representação esquemática de uma RCC com um micropropulsor; (b) Representação esquemática do mecanismo de funcionamento da camada protetora deslizante quando o micropropulsor é ativado. Adaptado de Pi <i>et al.</i> (2009). | 41 |
| Figura 22 - Representação esquemática do sistema CODES [™] . Adaptado de Yang <i>et al.</i> (2002). | 41 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Definição das formas farmacêuticas, segundo a Farmacopeia Portuguesa 9.0. .. | 3 |
| Tabela 2 - Fatores responsáveis por alterações da LCST em soluções aquosas de PNIPAAm e os seus efeitos. Adaptado de Eeckman <i>et al.</i> (2001). | 17 |
| Tabela 3 - Exemplos de agentes osmóticos e substâncias plastificantes. Adaptado de Mane <i>et al.</i> (2012) e Verna <i>et al.</i> (2002). | 20 |
| Tabela 4 - Exemplos de sistemas osmóticos comercializados. Adaptado de Ghosh e Ghosh (2011) e Malaterre <i>et al.</i> (2009). | 28 |
| Tabela 5 - Metabolização de pró-fármacos por hidrólise (Friend, 2005; Saltão e Veiga, 2001; Sinha e Kumria, 2003)..... | 40 |

LISTA DE ABREVIATURAS

- 5- ASA - Ácido 5-Aminosalicílico, do inglês *5-aminosalicylic acid*
- 5-FU - 5-fluorouracil
- BSA - Albumina de Soro Bovino, do inglês *Bovine Serum Albumin*
- CPOP - Bomba Osmótica de Porosidade Controlada, do inglês *Controlled Porosity Osmotic Pump*
- CST - Temperatura Crítica de Solução, do inglês *Critical Solution Temperature*
- DDS - Sistemas de Liberação de Fármacos, do inglês *Drug Delivery Systems*
- EOP - Bomba Osmótica Elementar, do inglês *Elementary Osmotic Pump*
- Fe₃O₄ - Magnetita
- HPC-g-AA - Ácido Hidroxipropilcelulose-g-Acrílico, do inglês *Hydroxypropylcellulose-g-acrylic acid*
- HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose
- HPMCP - Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, do inglês *Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate*
- IOPT - do inglês *Inlay Osmotic Pump Tablet*
- LBL - Camada-Por-Camada, do inglês *Layer-By-Layer*
- LCST - Baixa Temperatura Crítica de Solução, do inglês *Lower Critical Solution Temperature*
- L-OROS - OROS Líquida
- MAA - Ácido Metacrílico, do inglês *Methacrylic Acid*
- MEMS - Sistema Microeletromecânico, do inglês *Micro-Electronic Mechanical System*
- MHz - Megahertz
- MMSNs - Nanopartículas de sílica mesoporosa magnéticas, do inglês *Magnetic Mesoporous Silica Nanoparticles*
- MRI - Imagem por Ressonância Magnética, do inglês *Magnetic Resonance Imaging*
- OROS[®] - Sistema Osmótico de Liberação Oral, do inglês *Oral Released Osmotic System*
- PAA - Poli (ácido acrílico), do inglês *Poly(acrylic acid)*
- PAAm - Poliacrilamida, do inglês *Polyacrylamide*
- PABA - Ácido *p*-aminobenzoico, do inglês *p-aminobenzoic acid*
- PAH - Ácido *p*-aminohipurico, do inglês *p-aminohippuric acid*

PETEGA - Poli(acrilato etoxietilenoglicol), do inglês *Poly(ethoxytriethyleneglycol acrylate)*

PMAA - Poli (ácido metacrílico), do inglês *Poly(methacrylic acid)*

PNIPAAm - Poli-*N*-isopropilacrilamida, do inglês *Poly (N-Isopropyl Acrylamide)*

PPOP - Bomba Osmótica *Push-Pull*, do inglês *Push-Pull Osmotic Pump*

RCC - Cápsulas Controladas Remotamente, do inglês *Remote Controlled Capsule*

S.A.M. - Sistemas Ativados por Microrganismos

S.I. - Sistemas Intrínsecos

SOTS - Sistema de Comprimido Oral em Forma de *Sandwich*, do inglês *Sandwiched Osmotic Tablet System*

UCST - Alta Temperatura Crítica de Solução, do inglês *Upper Critical Solution Temperature*

$\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$ - Maghemita

1. INTRODUÇÃO

A via de eleição e a mais conveniente para a administração de fármacos é a oral, particularmente em situações de administração crónica (Gaucher *et al.*, 2010; Moes *et al.*, 2011). Sendo fisiologicamente a “porta” de entrada de substâncias para o organismo, diversas características tornam esta via tão atrativa, como a comodidade e a segurança na administração, baixa invasividade e dor, fácil acesso, possibilidade de auto-administração, e baixo custo. Todos estes fatores contribuem para a melhor adesão terapêutica por parte do doente (Hearnden *et al.*, 2012; Liu, 2003; Peppas e Carr, 2009).

O desenvolvimento de novas entidades moleculares (ex.: proteínas, hormonas peptídicas, produtos biológicos) e potenciais fármacos é cada vez mais emergente. Contudo, apenas uma minoria destes compostos apresenta as características biofarmacêuticas ideais para uma administração oral. Este facto está relacionado com diversos aspetos, nomeadamente (Tao e Desai, 2005; Vasconcelos, 2005): (i) baixa permeabilidade membranar, (ii) baixa solubilidade nos fluidos das mucosas, (iii) elevada hidrólise enzimática e instabilidade no ambiente gastrintestinal, ocorrendo a degradação precoce do composto, e (iv) necessidade de administração frequente. Assim, com o objetivo de ultrapassar estas limitações, nos últimos anos, verificou-se um interesse crescente no desenvolvimento e na otimização de novos sistemas terapêuticos. Desta forma, surge o aprimoramento dos equipamentos de produção, a descoberta de novos materiais biocompatíveis, e a utilização de novas tecnologias (como a engenharia química), no sentido de maximizar as vantagens inerentes às formas farmacêuticas de libertação modificada (Coelho *et al.*, 2010; Lopes *et al.*, 2011). Estas formas farmacêuticas são alternativas às formas convencionais, também designadas por formas farmacêuticas de libertação imediata, e permitem obter uma maior biodisponibilidade e eficácia terapêutica (Abdul *et al.*, 2010; Shibata *et al.*, 2010). Do ponto de vista farmacocinético e farmacodinâmico, estes novos sistemas terapêuticos são vantajosos, permitindo controlar parâmetros como a velocidade de libertação, o período de tempo e o local de libertação do fármaco (Coelho *et al.*, 2010; Dahan *et al.*, 2007). A libertação controlada e consequente absorção de fármaco a nível gastrintestinal minimizam as flutuações da sua concentração a nível plasmático, diminuindo os eventuais efeitos adversos. Com os novos sistemas torna-se ainda possível proteger e direccionar o fármaco para o local alvo (ex.: órgão, tecido ou recetor) e prolongar os seus níveis plasmáticos

efetivos, reduzindo a frequência de administração (Figura 1) (Abdul *et al.*, 2010; Waterman *et al.*, 2011). Estes fatores melhoram significativamente a tolerabilidade, segurança, estabilidade e relação custo-eficácia da terapêutica, refletindo-se numa melhor adesão terapêutica e qualidade de vida do doente (Malaterre *et al.*, 2009; Waterman *et al.*, 2011).

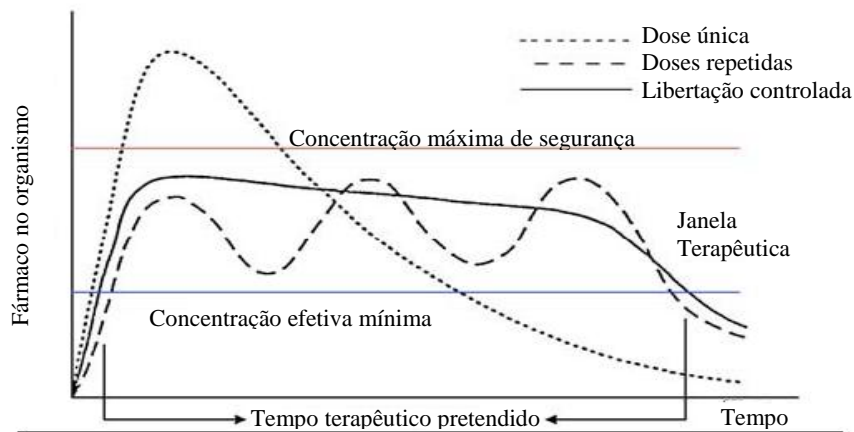


Figura 1 - Níveis plasmáticos de fármaco no organismo após administração por diferentes métodos. Adaptado de Coelho *et al.* (2010).

Segundo a Farmacopeia Portuguesa 9.0, de acordo com as características de libertação do fármaco, as formas farmacêuticas de libertação modificada são classificadas em: formas farmacêuticas de libertação prolongada, formas farmacêuticas de libertação retardada e formas farmacêuticas de libertação sequencial (Tabela 1).

Atualmente, existem diversos sistemas farmacêuticos que promovem uma alteração do perfil de libertação do fármaco. Neste sentido, o presente trabalho de revisão visa compilar o estado de arte dos sistemas de libertação ativados destinados à administração oral de fármacos.

Na primeira parte do trabalho é proposto um sistema de classificação dos diversos sistemas de libertação de fármacos (DDS, *Drug Delivery System*) para administração oral. Este sistema baseia-se no mecanismo ou estrutura responsável pela modulação da libertação do fármaco a partir das formas farmacêuticas, subdividindo-se em sistemas ativados e intrínsecos (S.I.). Na segunda parte, são descritos os avanços mais relevantes dos sistemas de libertação ativados destinados à administração oral. Estes sistemas representam uma área recente, inovadora, direcionada para adaptar o fármaco às necessidades dos doentes,

tendo em conta a variabilidade inter-individual, contudo ainda pouco abordada e compilada. Como tal, e visto ficar demasiado extenso, no domínio desta dissertação não são abordados os sistemas intrínsecos.

Tabela 1 - Definição das formas farmacêuticas, segundo a Farmacopeia Portuguesa 9.0 (2008).

| Definição | |
|--|--|
| Forma farmacêutica de libertação convencional ou imediata | Preparação em que a libertação da(s) substância(s) ativa(s) não foi objeto de uma modificação deliberada resultante de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial. No caso das formas farmacêuticas sólidas, o perfil de dissolução da substância ativa depende essencialmente das suas propriedades intrínsecas. |
| Forma farmacêutica de libertação modificada | <p>Preparação em que a libertação da(s) substância(s) ativa(s) foi objeto, quanto à velocidade e/ou ao local onde ocorre, de uma modificação deliberada resultante de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial, sendo portanto diferente da que se verifica com uma forma farmacêutica de libertação convencional administrada pela mesma via.</p> <p>Forma farmacêutica de libertação prolongada</p> <p>Tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada em que a velocidade de libertação da(s) substância(s) ativa(s) é inferior à que se verifica com uma forma farmacêutica de libertação convencional administrada pela mesma via. A libertação prolongada resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial.</p> <p>Forma farmacêutica de libertação retardada</p> <p>Tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada que se caracteriza por uma libertação retardada da(s) substância(s) ativa(s). A libertação retardada resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial. As formas farmacêuticas de libertação retardada incluem as preparações gastrorresistentes, tal como são definidas nas monografias gerais de formas farmacêuticas sólidas administradas por via oral.</p> <p>Forma farmacêutica de libertação sequencial</p> <p>Tipo especial de forma farmacêutica de libertação modificada que se caracteriza por uma libertação sequencial da(s) substância(s) ativa(s). A libertação sequencial resulta de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial.</p> |

2. NOVOS SISTEMAS FARMACÊUTICOS DE LIBERTAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL

2.1 SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO

A elevada diversidade de novos sistemas terapêuticos orais reflete a necessidade de optar por um sistema de classificação que permita uma compreensão simplificada, organizada, e simultaneamente completa. Existem várias propostas de classificações, contudo nenhuma apresenta uma organização global dos diversos sistemas. Desta forma, neste trabalho de revisão propõe-se um sistema de classificação sistemático e global, baseado no sistema desenvolvido por Delcea *et al.* (2011) e Vasconcelos (2005).

O sistema apresentado baseia-se na estrutura ou no mecanismo que modula a libertação do fármaco a partir do sistema farmacêutico, dividindo-se em dois grupos: os sistemas ativados e os sistemas intrínsecos. Esta divisão assenta no facto da modulação da libertação estar ou não depende do meio exterior.

Os sistemas de libertação ativados respondem a alterações ambientais envolventes. Estes dirigem e ajustam a velocidade de libertação dos fármacos em resposta a uma ação ou um estímulo exterior ao sistema, designado por processo de ativação, que pode ser interno ou externo ao organismo (Vasconcelos, 2005). Nas últimas décadas, o desenvolvimento de novos polímeros macromoleculares biocompatíveis, denominados polímeros “inteligentes” ou de resposta a estímulos, têm tido um contributo importante no progresso da ativação modulada por DDS. Pelas suas características únicas de condutividade, viscoelasticidade e transparência, estes polímeros detêm a capacidade de modificar algumas propriedades (ex.: solubilidade, forma e superfície) como resposta a determinados estímulos (Medeiros *et al.*, 2011). De acordo com a natureza do processo aplicado ou do tipo de energia utilizada, o estímulo responsável pela libertação do fármaco pode ser subdividido em três tipos: físico (ex.: campo magnético, elétrico, ultrassom, temperatura, pressão osmótica), químico (ex.: pH, força iónica) e biológico (ex.: microrganismos) (Delcea *et al.*, 2011). Com base na potencial relevância em aplicações farmacêuticas, várias estratégias e sistemas têm sido formulados na busca de DDS modulados por ativação.

Pelo contrário, nos sistemas intrínsecos apenas a estrutura e/ou a composição do próprio sistema farmacêutico condiciona a libertação do fármaco. A interação entre o fármaco e os restantes constituintes da formulação permite controlar a libertação. Segundo a localização do agente ou estrutura responsável pela modificação da libertação de fármaco, os sistemas intrínsecos podem ser divididos em (Vasconcelos, 2005): (i) S.I. de componentes homogeneamente distribuídos, (ii) S.I. do tipo reservatório, (iii) S.I. do tipo barreira, e (iv) S.I. complexos.

2.2 SISTEMAS DE LIBERTAÇÃO ATIVADOS

2.2.1 ESTÍMULOS FÍSICOS

2.2.1.1 DDS ativados por campo magnético

Os sistemas magnéticos são sistemas formados pela combinação de um transportador (ex.: comprimidos, nanopartículas) e por materiais com a capacidade de resposta quando aplicado um campo magnético (ex.: magnetita (Fe_3O_4), maghemita ($\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$), ferro, cobalto, níquel, samário-cobalto) (Sun *et al.*, 2008). A principal atração dos sistemas magnéticos é a capacidade destes utilizarem propriedades magnéticas para direcionar o fármaco para uma região específica e/ou ativar a sua libertação no local de ação por aplicação remota de um campo magnético (Bajpai *et al.*, 2008; Corchero e Villaverde, 2009; Gröning *et al.*, 1998; Medeiros *et al.*, 2011; Nyberg *et al.*, 2007; Paasonen, 2010). Estes sistemas apresentam a vantagem de prolongar o tempo de retenção no local de ação, o que permite modificar a extensão da libertação e absorção do fármaco, otimizando a sua biodisponibilidade, sem causar efeitos tóxicos nos tecidos adjacentes ou em todo o organismo (Corchero e Villaverde, 2009; Häfeli, 2004).

As vantagens referidas tornam os sistemas magnéticos bastantes promissores para diversas aplicações terapêuticas e de diagnóstico, como na libertação controlada de fármacos, na terapia génica (Ortner *et al.*, 2012; Pan *et al.*, 2008; Prijic *et al.*, 2012), no tratamento do cancro (Motoyama *et al.*, 2008; Prijic *et al.*, 2012), em imagens obtidas por ressonância magnética (MRI) (Benyettou *et al.*, 2009; Jacobsen *et al.*, 1996) e na localização de fármacos (Laulicht *et al.*, 2011).

Os transportadores magnéticos têm sido utilizados para o transporte de diversos fármacos, como agentes anti-inflamatórios (ex.: diclofenac, ibuprofeno) (Dutta e Sahu, 2012; Xing *et al.*, 2012), proteínas e péptidos terapêuticos (ex.: HerceptinTM, conhecido como trastuzumab) (Huh *et al.*, 2005). Apesar da utilização por via oral não estar muito desenvolvida, os transportadores magnéticos são já bastante utilizados por via intravenosa, no tratamento de cancro com agentes quimioterápicos (ex.: cisplatina, gemcitabina, metotrexato, mitoxantrone, mitomicina C, etopósido, paclitaxel ou oxaliplatina) (Alexiou

et al., 2000; Häfeli, 2004; Rudge *et al.*, 2000) ou radioisótopos (ex.: ^{111}In , ^{188}Re) (Häfeli *et al.*, 2003; Häfeli *et al.*, 2001; Häfeli *et al.*, 1995).

As propriedades magnéticas de um material resultam da suscetibilidade magnética, i.e., da razão entre a magnetização induzida e o campo magnético aplicado. Com base neste princípio, os materiais podem ser classificados em diamagnéticos, paramagnéticos, ferromagnéticos e superparamagnéticos. No primeiro caso, o momento magnético é anti-paralelo ao campo magnético aplicado, o que origina uma suscetibilidade negativa e pequena (-10^{-6} a -10^{-3}), pelo que quando removido o campo magnético externo o material não retém as propriedades magnéticas. Nos materiais paramagnéticos, o momento magnético alinha-se paralelamente com o campo magnético aplicado formando uma suscetibilidade na ordem dos 10^{-6} a 10^{-1} . No caso dos materiais ferri- ou ferromagnéticos, o momento magnético também se alinha paralelamente com o campo magnético, contudo as interações das ligações entre os elétrons do material originam estados magnéticos ordenados que se traduzem em domínios magnéticos e uma grande magnetização espontânea. Se os materiais ferri- ou ferromagnéticos forem pequenos, na ordem das dezenas de nanómetros (ex.: nanopartículas), apresentam um comportamento superparamagnético, ou seja, tornam-se um domínio magnético único com um grande momento magnético mas influenciado pela flutuação térmica. A temperaturas suficientemente elevadas, a energia térmica é suficiente para induzir a rotação livre das partículas, provocando a perda de magnetização quando removido o campo magnético. Esta propriedade permite que os materiais quando expostos a um campo magnético fiquem magnetizados, mas não de forma permanente porque o campo é desligado. Os materiais superparamagnéticos apresentam assim suscetibilidade superior aos materiais paramagnéticos e permitem manter a estabilidade e evitar a agregação coloidal (Corchero e Villaverde, 2009; Sun *et al.*, 2008). O material utilizado condiciona a reação do organismo, pelo que este deve ser atóxico, biocompatível, biodegradável e não imunogénico (Medeiros *et al.*, 2011; Häfeli, 2004; Anal, 2007). Estudos *in vitro* e *in vivo* reportam a biocompatibilidade e a tolerabilidade da utilização destes materiais nas partículas magnéticas (Huh *et al.*, 2005; Jain *et al.*, 2007; Lübbe *et al.*, 1996; Kohler *et al.*, 2006; Teply *et al.*, 2008). Além disso, acredita-se que a excreção do excesso de ferro do organismo é eficiente e a aplicação do campo magnético é inofensiva para os sistemas

biológicos e adequada a qualquer parte do organismo (Corchero e Villaverde, 2009; Jain *et al.*, 2007).

Com a perspectiva de direcionar e libertar o fármaco no local alvo, diferentes transportadores magnéticos têm sido desenvolvidos, como por exemplo nanopartículas magnéticas, lipossomas magnéticos e ferrogeles. Outra estratégia utilizada consiste na adição de componentes magnéticos às formas farmacêuticas convencionais, como comprimidos e/ou cápsulas (Häfeli, 2004).

As nanopartículas magnéticas são estruturas amorfas ou semicristalinas (Corchero e Villaverde, 2009). Estas nanoestruturas apresentam um tamanho variável podendo, segundo Berry *et al.* (2004), estar compreendido entre os 10 e os 500nm. Em virtude do tamanho reduzido das nanopartículas salientam-se diversas vantagens da sua utilização para a libertação de fármacos, como o aumento da taxa de solubilidade dos fármacos e, conseqüentemente, da biodisponibilidade (Wang e Zhang, 2012). Estes vetores coloidais são geralmente constituídos por um núcleo inorgânico, composto pela nanopartícula magnética, revestido por um polímero biocompatível responsável pela sua estabilização, ao qual podem ser incorporados ligandos funcionais. A elevada relação superfície específica/volume permite uma elevada capacidade de carga. Com base nas suas características magnéticas, as nanopartículas magnéticas oferecem um elevado potencial para acumular o agente terapêutico no local de ação. As propriedades destes vetores podem ser alteradas e otimizadas de acordo com determinados parâmetros: composição, morfologia, tamanho e a superfície química (Corchero e Villaverde, 2009; Sun *et al.*, 2008).

De acordo com a composição, as nanopartículas magnéticas sintéticas podem ser divididas em (Sun *et al.*, 2008): nanopartículas de óxido de ferro coloidal, nanopartículas metálicas e nanopartículas bimetálicas. Este sistema de divisão é geral para todas as vias de administração.

As nanopartículas de óxido de ferro coloidal são constituídas por magnetita nanocristalina (Fe_3O_4) ou maghemita ($\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$), revestidas por um polímero (ex.: alginatos, polietilenoglicol, álcool polivinílico, revestimentos baseados em dextrano) (Sharifi *et al.*, 2011; Sun *et al.*, 2008). Estes materiais são os mais estudados e utilizados em aplicações

terapêuticas, pois são menos sensíveis à oxidação e menos tóxicos (Sharifi *et al.*, 2011). A aplicação deste tipo de nanopartículas para administração oral já está descrita na literatura científica. A título de exemplo, Sahu e Dutta (2011) desenvolveram uma nanoestrutura híbrida, através da encapsulação de nanopartículas de magnetita e pectina ligadas por reticulação a íons cálcio. Este sistema foi desenvolvido baseado na potencial aplicação para veicular os fármacos para o cólon por via oral. Como tal, foi testado o comportamento magnético, a degradação gástrica da nanoestrutura e a perda do material magnético em condições estomacais (pH = 1.2). Os resultados demonstraram que o sistema não é degradado, é impermeável em condições ácidas com perda mínima de material magnético e, quando sujeito à aplicação de um campo magnético, apresenta um comportamento superparamagnético considerável, permitindo direcionar e proteger o fármaco.

As nanopartículas metálicas são compostas por níquel, cobalto ou ferro, comumente revestidas por sílica ou ouro. Este revestimento funciona como proteção contra a formação de óxidos, condicionando muitas vezes a sua aplicação terapêutica devido a problemas de toxicidade. Apesar desta limitação e da complexidade do processo de produção, investigadores continuam a apostar no seu desenvolvimento. As nanopartículas metálicas têm a capacidade de prolongar o superparamagnetismo em partículas de maiores dimensões, devido à sua elevada magnetização (Sun *et al.*, 2008).

As nanopartículas bimetálicas são constituídas por dois metais (ex: FePt e FeCO), cuja interação aumenta significativamente a estabilidade química da partícula relativamente às nanopartículas compostas por metais puros (Ferrer *et al.*, 2001; Lu *et al.*, 2005; Sun, 2006). Vários estudos têm sido realizados no sentido de maximizar a proporção de metal e de revestimento das nanopartículas com a finalidade de aumentar a sua estabilidade, as propriedades superparamagnéticas, hidrossolubilidade e ainda prevenir a corrosão e a oxidação (Bai e Wang, 2005; Du *et al.*, 2009; Hong *et al.*, 2005; Reiss e Hutten, 2005 *cit. in* Sun *et al.*, 2008; Seo *et al.*, 2006 *cit. in* Sun *et al.*, 2008).

Os lipossomas magnéticos, denominados magnetolipossomas, são microvesículas esféricas fechadas compostas por um ou mais núcleos internos aquosos circundados por uma ou mais bicamadas lipídicas com partículas magnéticas incorporadas. Estes vetores coloidais são constituídos maioritariamente por fosfolípidos, colesterol e magnetite. Os magnetolipossomas podem ser produzidos por diferentes processos (Akhtar *et al.*, 2009;

James, 2006): (i) incorporação de ferro líquido no interior do núcleo dos lipossomas (maioria dos processos) ou (ii) por ligação covalente de ligandos à superfície das vesículas. Num mecanismo alternativo, as nanopartículas magnéticas podem precipitar *in situ* da vesícula fosfolipídica utilizada como nanoreator (Akhtar *et al.*, 2009). Chen e Langer (1997) desenvolveram lipossomas magnéticos modificados com partículas de Fe_3O_4 para avaliar a influência do trânsito gastrointestinal na entrega eficaz dos lipossomas. Após 40 minutos da administração do sistema e da ingestão de comida e bebida (relacionado com o tempo de esvaziamento gástrico dos lipossomas), aplicou-se um campo magnético externo na área do intestino dos ratinhos. Os resultados demonstraram que os lipossomas responderam positivamente ao estímulo magnético, localizando-se no intestino por um período de tempo superior em detrimento do estômago. A absorção dos lipossomas magnéticos foi de $5,6 \pm 1,0\%$ do total administrado comparativamente com os $3,5 \pm 0,6\%$ de lipossomas em que não é aplicado um íman.

A utilização de hidrogéis inteligentes (“smart hydrogels”) para a libertação de fármacos tem despertado o interesse dos investigadores pelas suas características distintas, nomeadamente de permeabilidade, elasticidade e capacidade de rápido intumescimento. A classe dos hidrogéis magnéticos, conhecida como ferrogéis, resulta da incorporação de partículas magnéticas no interior da matriz polimérica do hidrogel (Hu *et al.*, 2007). Desta forma, estes sistemas permitem o controlo remoto da resposta a estímulos magnéticos externos, sendo possível direcionar e controlar a libertação de fármaco. Liu *et al.* (2008) desenvolveram um ferrogel composto por Fe_3O_4 e álcool polivinílico. Os resultados demonstraram que o sistema exibe sensibilidade magnética relacionada com a variação do coeficiente de partilha, contudo, acima do limite superior e inferior do intervalo de saturação do hidrogel (17-34% Fe_3O_4), as propriedades magnéticas diminuem. Além disso, a aplicação de um campo magnético diminui o coeficiente de permeação. Estes autores comprovaram ainda a possibilidade de controlar ativamente a abertura e fecho dos poros do ferrogel, permitindo ou não a libertação do fármaco por aplicação magnética externa. Também Saboktakin *et al.* (2010) desenvolveram um hidrogel de quitosano-sulfato dextrano com nanopartículas de óxido de ferro e ácido aminosalicílico (5-ASA) incorporado. O sistema apresentou propriedades superparamagnéticas e evitou a libertação precoce do fármaco, permitindo a sua libertação apenas no local desejado, i.e. ao nível do cólon.

As cápsulas magnéticas LBL são cápsulas poliméricas multicamadas constituídas por partículas magnéticas formadas pela técnica camada-por-camada (*layer-by-layer*, LBL) (Delcea *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2005). A produção das multicamadas de polieletrólitos pode ser realizada por complexação de polímeros com cargas opostas ou, alternativamente, pela deposição dos polímeros (Delcea *et al.*, 2011). O último método origina um filme LBL que pode ser preparado sob a forma esférica ou planar. Estas cápsulas apresentam diversas vantagens para aplicação terapêutica e de diagnóstico, incluindo a elevada capacidade de carga, grande superfície específica disponível para modificação, capacidade de prevenir agregação e possibilidade de utilizar microscopia convencional na sua caracterização e imagem (Delcea *et al.*, 2011). Lu *et al.* (2005) desenvolveram microcápsulas LBL compostas por nanopartículas de Co/Au e comprovaram que, ao aplicar um campo magnético externo alternado de 100-300Hz, a parede da cápsula distorceu. Estes resultados demonstram o aumento da permeabilidade do sistema, tornando-o promissor para a libertação controlada de fármaco em aplicações biomédicas.

As micropartículas magnéticas consistem num conjunto de partículas nanométricas cristalinas agregadas que formam partículas de tamanho micrométrico. São constituídas por polímeros biodegradáveis (ex.: ácido poli(láctico-co-glicólico) - PLGA) e componentes magnéticos adicionados (ex.: micro-ímanes) caracterizados por propriedades superparamagnéticas (Silva *et al.*, 2009; Teply *et al.*, 2008). Para a libertação de fármacos num local específico do trato gastrointestinal, as micropartículas são mais seguras e eficazes do que as nanopartículas. As suas características permitem proteger o fármaco da degradação enzimática e acídica a que está sujeito até ao intestino delgado, libertando o fármaco só no local de ação. Além disso, apresentam menor taxa de difusão, menor reatividade e fraca interação com o sistema imunitário (Silva *et al.*, 2009; Teply *et al.*, 2008). Silva *et al.* (2009) desenvolveram micropartículas poliméricas magnéticas administradas por via oral para a libertação local de um antibiótico, a amoxicilina. O sistema continha um núcleo de partículas de magnetite revestidas por uma solução de amoxicilina e Eudragit[®] S 100 formado pelas técnicas de co-precipitação e secagem por pulverização. Os resultados demonstraram que o tamanho das partículas foi de 17,2mm, apresentando propriedades superparamagnéticas quando expostas a um campo magnético externo. Consequentemente, o sistema foi direcionado para o local da infeção e a sua velocidade de remoção diminuída, modificando a extensão da absorção do fármaco. Este

sistema magnético demonstrou ser bastante promissor, permitindo o tratamento de infecções provocadas por *Helicobacter pylori*.

Como mencionado anteriormente, têm sido também utilizadas como transportadores magnéticos formas farmacêuticas convencionais, como por exemplo, comprimidos e cápsulas (Figura 2). Gröning *et al.* (1998) incorporou ímanes em comprimidos de aciclovir para administração peroral. O objetivo do estudo, realizado em 5 indivíduos saudáveis do sexo masculino, consistiu em prolongar o tempo de residência dos comprimidos no estômago e otimizar a absorção do aciclovir por aplicação de um íman externo. Os resultados demonstraram que 7, 8, 10 e 12h após a administração dos comprimidos magnéticos, a concentração plasmática do fármaco aumentou significativamente, sendo mais prolongada na presença de um íman externo na região estomacal do que sem ele.

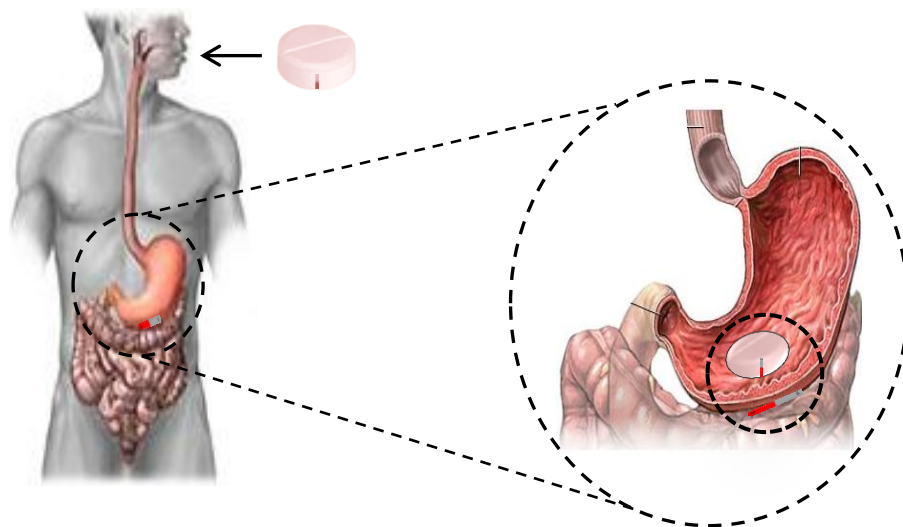


Figura 2 - Representação esquemática do mecanismo de ação de um comprimido magnético direcionado para o estômago.

Fujimori *et al.* (1995) realizaram um estudo comparativo com comprimidos de acetaminofeno convencionais e comprimidos de acetaminofeno magnéticos, contendo ferro, com diferentes perfis de liberação (i.e. liberação rápida e liberação lenta) para avaliar o tempo de residência gástrico e a biodisponibilidade do fármaco. Os comprimidos magnéticos foram sujeitos a um campo magnético durante 8h na zona estomacal de cães *beagle*. Nos comprimidos não sujeitos ao campo magnético, ocorreu uma liberação de 100% do fármaco ao fim de 15 minutos. Nos comprimidos magnéticos verificou-se um

tempo de residência gástrica prolongado e uma libertação sustentada do fármaco por um período de 3h e 7h, correspondente a 50% de fármaco libertado da componente rápida e lenta, respetivamente.

Richert *et al.* (2005) desenvolveram uma cápsula magnética inovadora, em que o mecanismo responsável pela libertação do fármaco é o inverso do referido até então (Figura 3). A cápsula, composta por vários anéis ferromagnéticos, continha o fármaco no seu interior (até um volume de 1ml de fármaco sólido ou líquido). Em ambiente fechado, a cápsula encontrava-se magnetizada, pelo que todos os seus elementos estavam atraídos por forças magnéticas. Após deglutição e chegada ao local de ação, o peristaltismo e a aplicação de ciclos alternados de um campo magnético provocaram a desmagnetização da cápsula. As forças magnéticas desapareceram e os componentes da cápsula separaram-se por ação dos movimentos peristálticos, provocando a abertura da cápsula e consequente libertação do fármaco. Posteriormente, ocorreu um novo processo de magnetização, através da aplicação de um pulso magnético forte único, onde foram restabelecidas as forças magnéticas e a cápsula fechou. Esta cápsula é inerte e não são necessários outros componentes para o seu funcionamento (ex.: polímeros), pelo que o risco associado à sua utilização é relativamente baixo.

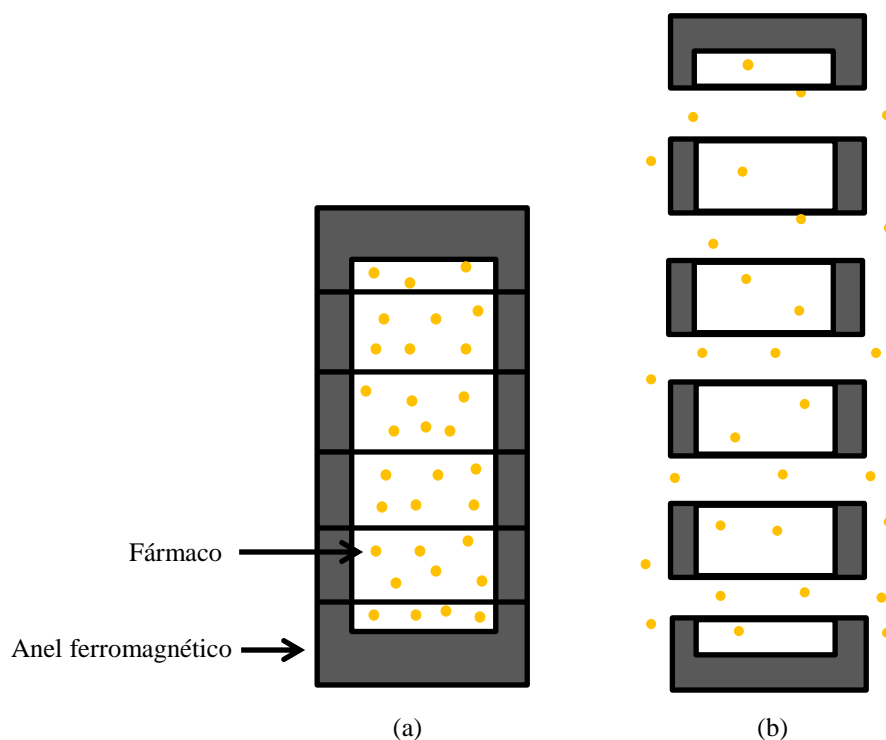


Figura 3 - Representação esquemática de uma cápsula de 6 anéis ferromagnéticos: (a) antes de ativação; (b) após ativação. Adaptado de Richert *et al.* (2005).

Apesar dos sistemas magnéticos serem bastante promissores existem algumas limitações na sua aplicação, sendo de salientar (Anal, 2007): (i) a abordagem desta estratégia requer um ímã específico para o direcionamento dos sistemas, (ii) a necessidade de técnicas de monitorização e peritos, e (iii) a compatibilidade e estabilidade dos materiais magnéticos nos tecidos. Adicionalmente, é necessário um gradiente constante ao longo do magneto para evitar uma sobredosagem do fármaco e uma força magnética grande e moldada para que haja ativação do sistema (Anal, 2007).

2.2.1.2 DDS ativados pela temperatura

Os sistemas ativados pela temperatura são constituídos por polímeros termosensíveis, capazes de modificar a sua estrutura em resposta à temperatura local ou a uma fonte de calor externa. Segundo Makó *et al.* (2009), a variação da temperatura resulta num processo de transição de fase do sistema, o qual pode ser: (i) variação do estado solúvel para o estado insolúvel, (ii) conversão de solução para o estado de gel, (iii) oscilações do estado cristalino para o estado amorfo, ou (iv) transição de fase cristal para o estado líquido. Baseadas nestas alterações têm sido estudadas e desenvolvidas diversas formas farmacêuticas termosensíveis para a entrega direcionada e libertação controlada de fármacos, como por exemplo hidrogéis (Fan *et al.*, 2009; Karg e Hellweg, 2009; Karg *et al.*, 2006; Lua e Ballauff, 2011; Ma *et al.*, 2010), lipossomas (Kenji *et al.*, 2010; Kono *et al.*, 2011), micelas (Lo *et al.*, 2009), microemulsões-gel (Zhao *et al.*, 2007). Contudo, segundo dados bibliográficos, os hidrogéis são os sistemas mais utilizados para a administração oral (Geever *et al.*, 2008; Kostova *et al.*, 2011; Makó *et al.*, 2009).

Os hidrogéis termosensíveis podem ser utilizados em diversas aplicações devido à sua biodegradabilidade, biocompatibilidade e fácil manipulação (Geever *et al.*, 2008; Kostova *et al.*, 2011). A utilização destes sistemas para a libertação pulsátil de fármacos tem despertado um especial interesse no tratamento de doenças acompanhadas por febre. A presença de pirogénios ou patogénios resulta comumente numa alteração da temperatura fisiológica corporal (febre), o que estimula a ativação do sistema e conseqüente libertação do fármaco encapsulado (Anal, 2007; Makó *et al.*, 2009).

Os hidrogeles são constituídos pela cadeia de polímero (i.e., longas cadeias hidrófobas com ligações C-C), onde são adicionadas cadeias laterais constituídas por grupos funcionais hidrófilos (ex.: -OH; -CONH₂; -COOH; -SO₃H), água e um agente de reticulação. A rede tridimensional do hidrogel tem a capacidade de absorver e reter uma grande quantidade de água sem sofrer dissolução, o que permite manter a integridade e a elasticidade da sua estrutura. Esta estrutura resulta assim de um equilíbrio entre as interações hidrófobas-hidrófilas dos polímeros e o meio aquoso. Contudo, se este equilíbrio é afetado por pequenas alterações de temperatura próximo da temperatura crítica de solução (CST), ocorre um reajuste das interações polímero-solvente e polímero-polímero, que se traduzem em alterações abruptas na solubilidade e no volume dos polímeros, devido à transição das cadeias poliméricas entre o estado estendido e o estado colapsado (variação de estado solúvel-insolúvel) (Bajpai *et al.*, 2008; Ruel-Gariépy e Leroux, 2004). Deste modo, a CST é definida como a temperatura à qual a solução de polímero sofre separação de fase e origina duas fases (Bajpai *et al.*, 2008).

Em solução aquosa, um polímero pode ser de baixa ou alta temperatura crítica de solução (LCST e UCST, respetivamente). Os polímeros sujeitos a uma temperatura inferior à sua LCST tornam-se solúveis em água, ou seja, a sua estrutura linear ou ramificada dissolve-se. Pelo contrário, se a temperatura for superior à sua LCST, o polímero fica menos solúvel ou até mesmo insolúvel na água, precipitando (Fan *et al.*, 2009; Fang *et al.*, 2008). Com base nesta propriedade, os hidrogeles termosensíveis podem ser classificados em hidrogeles positivos, os quais têm UCST, e negativos, que apresentam uma LCST (Geever *et al.*, 2008; Gil e Hudson, 2004). Os hidrogeles negativos são os mais utilizados e, ao contrário da maioria dos polímeros reticulados, a sua solubilidade diminui com o aumento da temperatura. Assim, a temperaturas envolvidas inferiores à LCST, os polímeros em solução intumescem, devido às ligações de hidrogénio que se estabelecem entre as moléculas de água e o polímero (entalpia) serem mais fortes que as interações da cadeia polimérica, prevenindo a sua agregação (Bajpai *et al.*, 2008; Geever *et al.*, 2008). Pelo contrário, quando a temperatura é superior à LCST, o polímero sofre uma transição de volume abrupta. O aumento da temperatura provoca o aumento da agitação térmica das moléculas, responsável pela quebra das ligações de hidrogénio entre os grupos laterais do polímero e as moléculas de água, favorecendo as interações hidrofóbicas (entropia) do polímero e o fenómeno de *de-swelling*, onde quase toda a água presente no interior do gel é

expulsa, provocando a contração drástica do polímero e a sua precipitação (separação de fases) (Figura 4) (Eeckman *et al.*, 2001; Fang *et al.*, 2008; Geever *et al.*, 2008; Lua e Ballauff, 2011; Ma *et al.*, 2010).

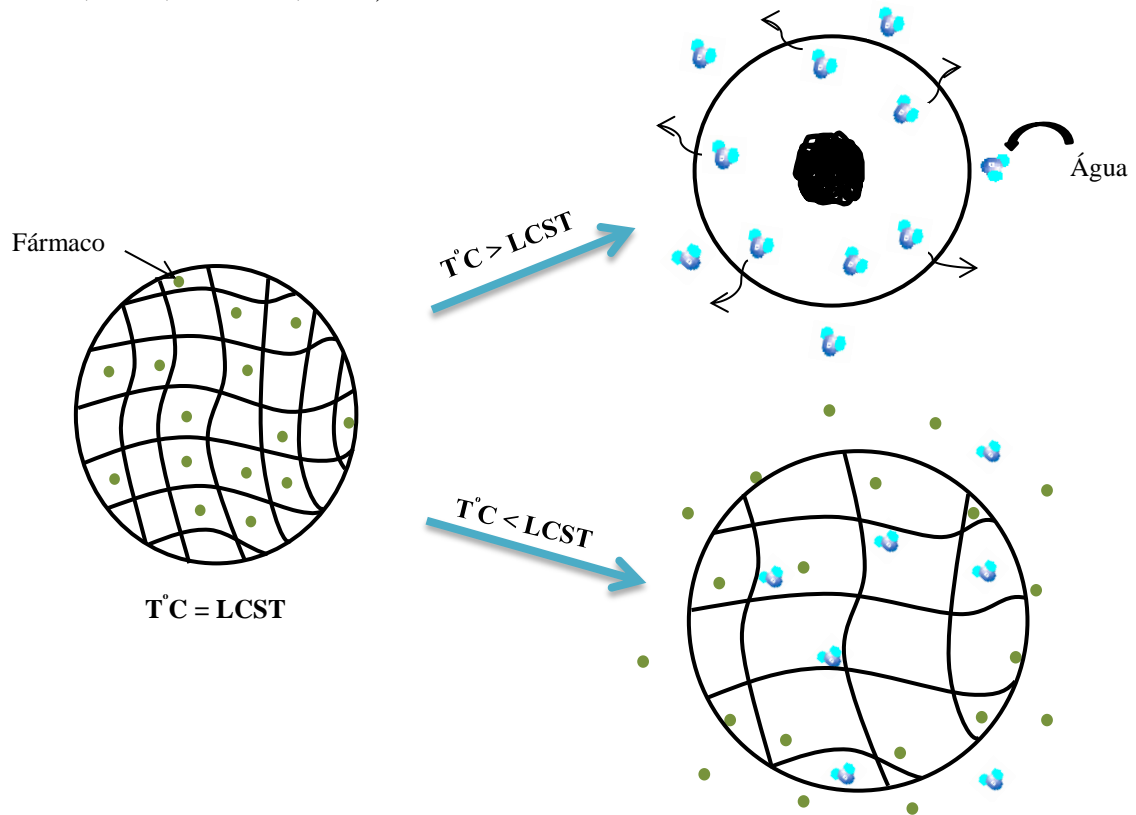


Figura 4 – Representação esquemática do mecanismo de ativação dos hidrogeles termosensíveis negativos.

A poli-*N*-isopropilacrilamida (PNIPAAm) tem sido um polímero inteligente amplamente estudado no desenvolvimento de hidrogeles negativos termosensíveis, devido à proximidade da sua LCST em água pura (32°C) com a temperatura corporal (Eeckman *et al.*, 2001; Fan *et al.*, 2009; Geever *et al.*, 2008). O seu valor de LCST pode ser facilmente modificado por co-polimerização com monómeros hidrófilos (ex.: acrilamida), que provocam o aumento da LCST, ou com monómeros hidrófobos (ex.: *N*-terc-butil acrilamida, *N*-tBAAm), que diminuem a LCST (Bajpaí *et al.*, 2008; Eeckman *et al.*, 2001). De acordo com alguns estudos científicos, a LCST do polímero PNIPAAm pode ser influenciada pela composição do meio, como a presença de sais de sódio; tensoativos e as próprias secreções gastrintestinais (Tabela 2), pelo que devem ser desenvolvidas formulações independentes destas variações (Eeckman *et al.*, 2001). Nestes hidrogeles, a libertação do fármaco ocorre segundo um mecanismo “on-off”, no qual baixas temperaturas promovem o intumescimento do polímero e a libertação controlada do

fármaco (“On”) e elevadas temperaturas impedem a sua libertação (“Off”) (Sopinath *et al.*, 2002).

Tabela 2 - Fatores responsáveis por alterações da LCST em soluções aquosas de PNIPAAm e os seus efeitos. Adaptado de Eeckman *et al.* (2001).

| FATORES | EXEMPLOS DE COMPOSTOS PRESENTES | ALTERAÇÕES LCST | |
|-----------------------------------|---|--|--------------------------------|
| Sais | Na ₃ PO ₄ ; K ₂ HPO ₄ ; NaOH; NaH ₂ PO ₄ ; KHCO ₃ ; NaCl; KBr; NaI | Diminuição de acordo com o tipo (valência ou o tamanho) e concentração de sal | |
| Tensioativos | <p>Classe I</p> <p>Moléculas com parte hidrófila e hidrófoba bem distintas</p> <p>Sal de sódio de: ácido capríco (C6); ácido caprílico (C8); ácido cáprico (C10); ácido láurico (C12); ácido mirístico (C14); dodecil sulfato de sódio (SDS)</p> | Variação de acordo com o comprimento da cauda de carbono. Se o número de carbonos ≥ 8 em elevadas concentrações o LCST aumenta; em pequenas concentrações diminui ligeiramente (exceção: SDS; sal de sódio de C14) | |
| | <p>Classe II</p> <p>Moléculas com parte hidrófila e hidrófoba não distintas (estrutura mais complexa)</p> <p>Sal de sódio de: ácido glicocólico; ácido galacturónico; polissorbato 80</p> | Efeito no LCST inexistente (exceção: sal de sódio de ácido galacturónico) | |
| Secreções gastrintestinais | Saliva | Cl ⁻ ; HCO ₃ ⁻ ; Na ⁺ ; Fosfatos; K ⁺ ; Ca ²⁺ | Diminuição aproximada de 1°C |
| | Suco gástrico | Cl ⁻ ; HCO ₃ ⁻ ; Na ⁺ ; K ⁺ | Diminuição aproximada de 2,5°C |
| | Suco intestinal e biliar | Cl ⁻ ; HCO ₃ ⁻ ; Na ⁺ ; Fosfatos; K ⁺ ; Ca ²⁺ ; fosfolípidos | Diminuição de 1,5-2°C |

Pela sua simplicidade, um dos métodos utilizados na incorporação do fármaco na matriz do hidrogel consiste no seu aprisionamento físico. O fármaco encontra-se no interior da matriz do hidrogel, a qual deve apresentar elevado grau de reticulação de modo a garantir que é suficientemente apertada para impedir a difusão do fármaco para o exterior (Geever *et al.*, 2008). Os hidrogéis podem ainda ser inseridos em cápsulas rígidas com aberturas ou, como modo de proteção, incorporados numa matriz rígida ou ligados à superfície de membranas rígidas (Qiu e Park, 2001). A libertação do fármaco incorporado em hidrogéis termosensíveis pode ser otimizada pela regulação das interações entre o hidrogel e o fármaco, e pela alteração das características do hidrogel, como a hidrofobicidade, a biodegradabilidade e o tamanho do poro (Huynh *et al.*, 2009).

Kostova *et al.* (2011) desenvolveram um estudo pioneiro na preparação e utilização de criogéis sensíveis à temperatura para administração oral do verapamil, um antiarrítmico. O hidrogel super-macroporoso continha poli(acrilato etoxietilenoglicol) (PETEGA), um polímero não nocivo, biocompatível e com um volume de fase de transição reversível e ultra-rápido a uma temperatura de 31°C. De acordo com os resultados *in vitro*, verificou-se que o sistema com PETEGA apresentou uma baixa toxicidade e permitiu a libertação controlada do verapamil, à temperatura fisiológica, por um período superior a 8h, devido apenas ao estado hidrófobo do polímero transportador. Os resultados foram comparados com 3 criogéis obtidos pelo mesmo método constituídos por polímeros diferentes, PNIPAAm; poliacrilamida (PAAm) e poli(2-hidroxietil metacrilato), verificando-se que o perfil de libertação do fármaco variou em função do tipo de polímero e do teor e também do tipo de agente de reticulação.

Como referido anteriormente, a variação da temperatura a que o sistema é sujeito pode também provocar o mecanismo de conversão solução-gel. Esta propriedade tem sido igualmente explorada em hidrogéis, classificados como termorreversíveis, no qual à temperatura ambiente a solução polimérica é um líquido que flui livremente e à temperatura corporal origina um gel. Esta classe de hidrogéis é composta normalmente pela combinação de poli(óxido de etileno)-b-poli(óxido de propileno)-b-poli(óxido de etileno) (Pluronic[®], Poloxamer, Tetronics[®]) (Bajpai *et al.*, 2008; Makó *et al.*, 2009). A título de exemplo Makó *et al.* (2009) desenvolveram um sistema gelificante de Metolose[®] termosensível e bioadesivo para o tratamento da dor esofágica e inflamação acompanhada

de febre. Quando administrado (à temperatura ambiente), o sistema encontra-se sob a forma de solução permitindo a sua fácil deglutição. Quando a temperatura é superior à temperatura corporal (i.e., em caso de febre), a viscosidade do sistema aumenta e forma-se um gel opalescente, resultando numa adesividade prolongada. Quando a temperatura ambiente baixa, o gel reverte à sua forma original (i.e., solução). Este fenómeno tem sido explicado devido à associação entre partes da cadeia polimérica altamente substituídas e outras partes cobertas com moléculas hidrófobas. A temperatura à qual este fenómeno ocorre é denominada temperatura de gelificação térmica. Este sistema demonstrou ser útil no tratamento da dor esofágica e inflamação, sem que os polímeros sejam irritantes e/ou causem danos no tecido da mucosa esofágica. Apesar de já existirem alguns estudos bibliográficos, estes hidrogéis comparativamente com os hidrogéis termosensíveis negativos não são tão utilizados para a administração oral de fármacos.

Os sistemas de libertação ativados pela temperatura têm demonstrado ser eficazes no transporte e na libertação controlada de fármacos, contudo a baixa biocompatibilidade do PNIPAAm e derivados poliméricos de acrilamida constitui uma limitação da sua aplicação (Zhang *et al.*, 2011).

2.2.1.3 DDS ativados pela pressão osmótica

Os sistemas de libertação ativados pela pressão osmótica, ou sistemas osmóticos, baseiam-se no princípio da pressão osmótica para promover a libertação controlada de fármacos por períodos prolongados, independentemente da necessidade de energia elétrica, do pH fisiológico, das propriedades químicas do fármaco, da ingestão de alimentos, e de outros fatores fisiológicos (Malaterre *et al.*, 2009; Mane *et al.*, 2012). A osmose é o processo de difusão da água que ocorre quando 2 soluções de diferentes concentrações de soluto são separadas por uma membrana semipermeável apenas às moléculas de solvente. Para compensar as diferenças de concentração de soluto, forma-se um fluxo de solvente através da membrana, do meio hipotónico para o meio hipertónico até ser atingida a isotonia. A pressão osmótica é assim definida como a pressão exercida no meio hipertónico que impede o fenómeno de osmose (Santus e Baker, 1995). Baseadas neste fenómeno surgiram, há cerca de 50 anos, as primeiras bombas osmóticas com o objetivo de melhorar

as propriedades do fármaco e do sistema farmacêutico (ex.: comprimido, cápsula) (Gupta *et al.*, 2011; Herrlich, *et al.*, 2012). Os sistemas osmóticos organizando-se normalmente sob a forma de um núcleo osmoticamente ativo, onde se encontra o fármaco, revestido por uma membrana semipermeável biocompatível com um orifício para a libertação do fármaco (Tabela 3). A membrana, por sua vez, pode ser revestida por substâncias plastificantes que melhoram as propriedades físicas, ou seja, modelam o seu comportamento viscoelástico modificando assim a permeabilidade (Gupta *et al.*, 2011; Herrlich *et al.*, 2012; Malaterre *et al.*, 2009; Pezzini *et al.*, 2007). O fármaco pode ser incorporado no estado líquido ou sólido. Contudo, nesta última situação, o sistema deve ter o mínimo de espaço para que posteriormente o solvente dissolva o fármaco e o liberte sob a forma de solução ou suspensão líquida. (Herrlich *et al.*, 2012) A velocidade de libertação do fármaco é controlada pela membrana semipermeável que por ação da pressão osmótica regula o influxo de água. A pressão hidrodinâmica formada no interior do sistema promove assim a libertação controlada do fármaco, sendo a sua velocidade diretamente proporcional à pressão osmótica desenvolvida (Gupta *et al.*, 2011; Malaterre *et al.*, 2009). Alguns fatores, como a solubilidade e a pressão osmótica dos componentes do núcleo, o tamanho do orifício de libertação do fármaco, a natureza da membrana semipermeável e o seu revestimento, afetam o funcionamento dos sistemas osmóticos e conseqüentemente a libertação do fármaco, devendo ser considerados aquando do seu desenvolvimento (Mane *et al.*, 2012).

Tabela 3 - Exemplos de agentes osmóticos e substâncias plastificantes. Adaptado de Mane *et al.* (2012) e Verna *et al.* (2002).

| Agentes osmóticos | Inorgânicos | Substâncias plastificantes |
|-------------------|---|---|
| | <p>sais hidrossolúveis: cloreto de sódio, de lítio, de potássio, de magnésio, sulfato de magnésio ou sódio, hidrogenofosfato de sódio ou potássio, bicarbonato de sódio</p> <p>Orgânicos</p> <p>sais hidrossolúveis: acetato de sódio e potássio, succinato de magnésio, citrato, benzoato e ascorbato de sódio</p> <p>glúcidos: ribose, glucose, galactose, manose, sucrose, maltose, lactose-frutose</p> <p>polímeros: metilcelulose, carbopol, carboximetilcelulose sódica, hidroxipropilmetil celulose, óxido de polietileno, polivinil pirrolidina</p> <p>aminoácidos solúveis: glicina, metionina, alanina, leucina</p> | <ul style="list-style-type: none"> - polietilenoglicol - trietil citrato - monoacetato e diacetato de etilenoglicol (baixa permeabilidade) - dietil tartarato e diacetin (filmes mais permeáveis) |

Os sistemas osmóticos apresentam diversas vantagens, sendo de salientar (Gupta *et al.*, 2011): (i) a possibilidade de libertar o fármaco de forma pulsátil ou prolongada e com velocidades superiores aos sistemas de difusão controlada e (ii) a capacidade de programar a velocidade de libertação do fármaco através da modulação dos seus parâmetros de libertação. Contudo, podem estar sujeitos a retenção no trato gastrointestinal, rápido desenvolvimento de tolerância e ainda causar irritação da mucosa gástrica devido à libertação prolongada de fármaco (Herrlich *et al.*, 2012; Mane *et al.*, 2012).

Segundo Mane *et al.* (2012), as bombas osmóticas podem ser classificadas em:

Bombas osmóticas de câmara única:

- bomba osmótica elementar (EOP)
- bomba osmótica de porosidade controlada (CPOP)
- bomba osmótica por ruptura osmótica

Bombas osmóticas de câmaras múltiplas:

- bomba osmótica *push-pull* (PPOP)
- comprimido osmótico em forma de *sandwich* (SOTS)

Cápsulas osmóticas orais:

- OROS-CT (*Oral Released Osmotic System- cólon targeting*)
- L-OROS (OROS líquida)
- cápsula de membrana assimétrica

Sistemas osmóticos recentes:

- *Inlay osmotic pump tablet* (IOPT)
- cápsula de bomba osmótica elementar

Esta classificação reflete o aumento da complexidade dos diferentes sistemas osmóticos.

O desenvolvimento da bomba osmótica elementar, em 1974 por Theeuwes e colaboradores da Alza, foi um grande marco no progresso da tecnologia dos sistemas osmóticos orais, denominada OROS[®] (*Oral Released Osmotic System*). Este sistema apresenta a forma de um comprimido constituído por um núcleo de camada única, no qual está incorporado o fármaco, com ou sem agente osmótico, revestido por uma membrana rígida semipermeável

com um orifício de libertação de tamanho adequado (Figura 5). Quando o sistema é administrado e contacta com fluidos aquosos, a água penetra no seu interior através da membrana semipermeável, sem que esta sofra expansão de volume. O aumento da pressão interna provoca a libertação controlada e constante (cinética ordem 0) da solução saturada de fármaco apenas pelo orifício da membrana (Gupta *et al.*, 2011; Malaterre *et al.*, 2009, Pezzini *et al.*, 2007; Santus e Baker, 1995). Contudo, na maioria dos casos, devido à hidratação do sistema, a cinética de libertação de ordem 0 só ocorre após 30-60 minutos. Estes sistemas são utilizados para a libertação de fármacos com hidrossolubilidade moderada (Mane *et al.*, 2012).

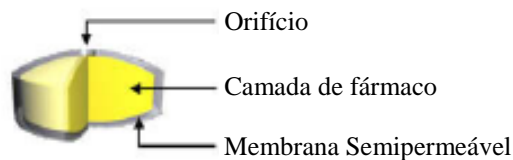


Figura 5 - Composição da bomba osmótica elementar. Adaptado de Malaterre *et al.* (2009).

A CPOP (Figura 6) apresenta uma constituição idêntica à EOP, contudo, em substituição do orifício perfurado a laser, a membrana semipermeável contém substâncias hidrossolúveis (Malaterre *et al.*, 2009; Mane *et al.*, 2012). Após a deglutição e influxo da água para o sistema, o fármaco é dissolvido e, por ação da pressão hidrostática, difunde através dos microporos formados na membrana por dissolução das substâncias solúveis presentes. A membrana, após a formação dos poros, fica substancialmente permeável também aos solutos dissolvidos, adquirindo uma estrutura tipo esponja, que permite a difusão do fármaco. A pressão hidrostática promotora desta libertação resulta da ação do agente osmótico, dos excipientes do comprimido ou do próprio fármaco (Gupta *et al.*, 2011; Mane *et al.*, 2012; Verma *et al.*, 2002). Este sistema apresenta a vantagem de diminuir a irritação local da mucosa gástrica, uma vez que o fármaco é libertado por toda a superfície do sistema em vez de um orifício único (Ghosh e Ghosh, 2011; Malaterre *et al.*, 2009).

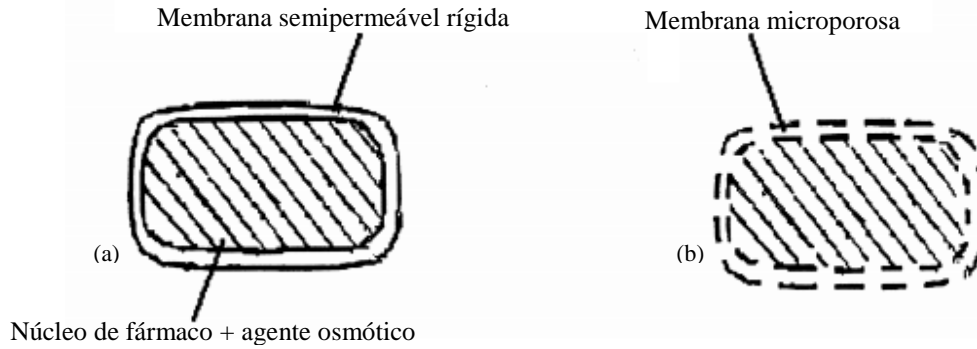


Figura 6 - Representação esquemática da bomba osmótica de porosidade controlada: (a) antes da administração; (b) após administração. Adaptado de Mane *et al.* (2012).

A bomba osmótica por ruptura osmótica é também semelhante à EOP, no entanto, não possui orifício de libertação do fármaco e pode ser de tamanho inferior. O desenvolvimento desta bomba osmótica é útil para a libertação pulsátil de fármacos. Esta libertação ocorre após ruptura da membrana semipermeável, como consequência do aumento da pressão hidrostática interna provocada pelo influxo de água. Através do ajuste da espessura da membrana é possível controlar a libertação do fármaco (Ghosh e Ghosh, 2011; Gupta *et al.*, 2011; Mane *et al.*, 2012).

A PPOP (Figura 7) é constituída por um núcleo em bicamada, no qual a camada superior contém o fármaco, o agente osmótico e outros excipientes, e a camada inferior contém o agente osmótico polimérico, polímeros e excipientes do comprimido (camada de impulsão). O núcleo é revestido por uma membrana semipermeável com um orifício na parte superior da camada que contém o fármaco. Após administração do sistema e do contacto com o meio aquoso, os agentes osmóticos presentes em ambas as camadas provocam o influxo de água. A entrada da água para a camada sem fármaco origina o seu intumescimento, o que desloca a camada com fármaco provocando a sua libertação sob a forma de uma suspensão fina através do orifício. A presença de um agente osmótico na camada que contém o fármaco prende-se com a capacidade deste, na presença de água, formar uma suspensão do fármaco pouco solúvel. Em compostos hidrossolúveis a libertação de fármaco ocorre sob a forma de solução (Ghosh e Ghosh, 2011; Mane *et al.*, 2012). A PPOP permite obter uma velocidade de libertação constante, tanto de compostos hidrossolúveis como compostos fracamente solúveis em água (Ghosh e Ghosh, 2011).

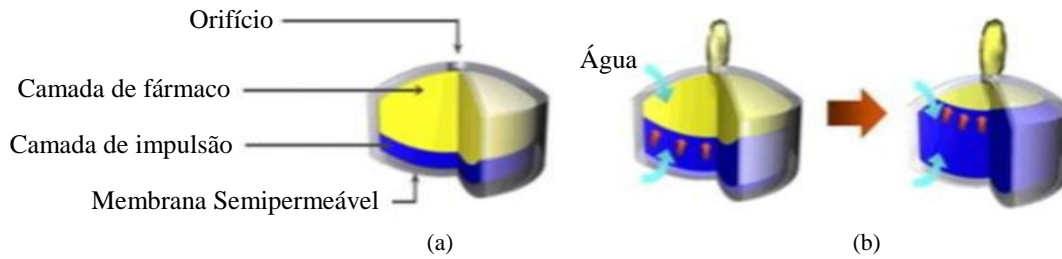


Figura 7 - Bomba osmótica *push-pull*: (a) constituição; (b) representação esquemática do mecanismo de libertação de fármaco. Adaptado de Mane *et al.* (2012).

O SOTS (Figura 8) é composto por duas camadas de fármaco divididas por uma camada central polimérica (camada de impulsão), a qual contém um polímero intumescível. Em meio aquoso, a camada central intumescer, promovendo a libertação do fármaco pelos dois orifícios situados em lados opostos da membrana semipermeável. Este sistema é adequado para substâncias com propensão de causar irritação local do estômago (Ghosh e Ghosh, 2011; Mane *et al.*, 2012).

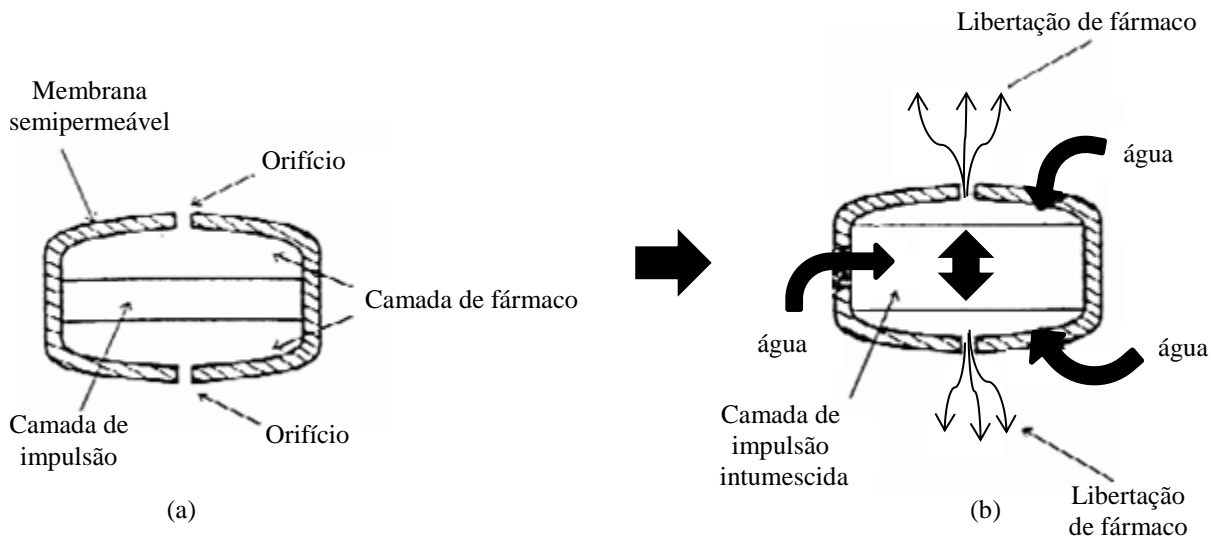


Figura 8 - Representação esquemática do mecanismo de ação do comprimido osmótico em forma de *sandwich*: (a) antes da administração; (b) após administração. Adaptado de Mane *et al.* (2012).

O OROS-CT é um sistema constituído por uma única bomba osmótica ou até 5 a 6 sistemas *push-pull* unidos (Figura 9). As PPOP são revestidas por um polímero entérico e incorporadas numa cápsula dura de gelatina. Em contacto com o fluido estomacal, a cápsula de gelatina dissolve-se, mas o revestimento entérico evita a entrada de água para o sistema. Contudo, assim que este se encontra no intestino delgado, o revestimento polimérico dissolve-se permitindo o influxo de água para o seu interior. Este fenómeno

causa o intumescimento da camada sem fármaco, que desloca o gel formado na camada de fármaco para o exterior do sistema através do orifício. A velocidade de liberação do fármaco é controlada pela velocidade de fluxo de água através da membrana semipermeável. Este tipo de bomba osmótica é utilizado para direcionar o fármaco para o cólon, permitindo uma terapêutica local ou sistêmica (Ghosh e Ghosh, 2011; Gupta *et al.*, 2011; Mane *et al.*, 2012).

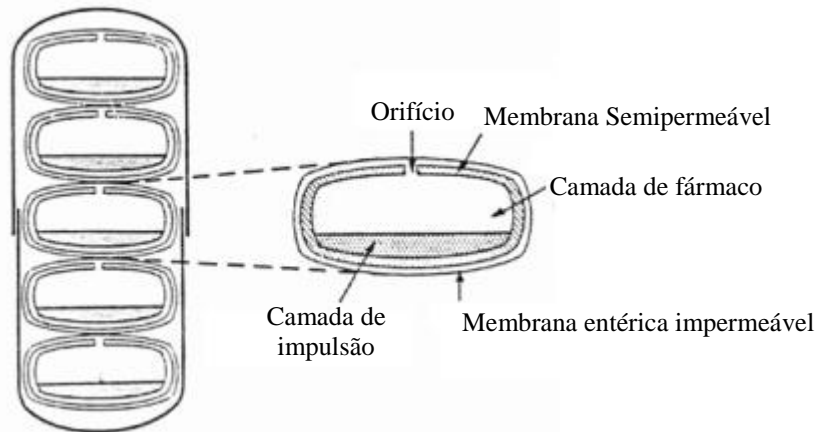


Figura 9 - Esquema da cápsula OROS-CT. Adaptado de Ghosh e Ghosh (2011).

Os L-OROS são sistemas osmóticos adequados para a liberação de fármacos na forma líquida. Estes sistemas podem ser subdivididos em três tipos: L OROS *softcap*, L OROS *hardcap* e sistema de liberação de bolus líquido retardado. A L OROS *softcap* (Figura 10) e a L OROS *hardcap* são compostas por uma camada de fármaco líquido e uma camada de agente osmótico incorporadas numa cápsula de gelatina mole e dura, respetivamente. As cápsulas são ainda revestidas por uma membrana semipermeável com um orifício que se estende da superfície da cápsula até ao final da camada de fármaco. Em contato com o meio aquoso, a água permeia através da membrana ativando a expansão da camada osmótica. A liberação do fármaco ocorre após o aumento da pressão hidrostática interna que impulsiona a fórmula líquida a romper a cápsula gelatinosa hidratada e a sair através do orifício. Estes dois sistemas promovem a liberação contínua de fármaco (Mane *et al.*, 2012; Gupta *et al.*, 2011). Relativamente ao sistema de liberação de bolus líquido retardado é designado para libertar o fármaco líquido sob a forma de um pulso. Este sistema é composto por três camadas, uma camada placebo, uma camada de fármaco líquido e uma camada de agente osmótico, incorporadas numa cápsula revestida pela membrana semipermeável com um orifício que se estende até à camada placebo. Após

expansão da camada do agente osmótico, a camada de placebo é libertada em primeiro lugar, retardando a libertação do fármaco (Mane *et al.*, 2012; Gupta *et al.*, 2011).

A L-OROS permite assim combinar os benefícios da libertação prolongada do fármaco com a elevada biodisponibilidade (Mane *et al.*, 2012).

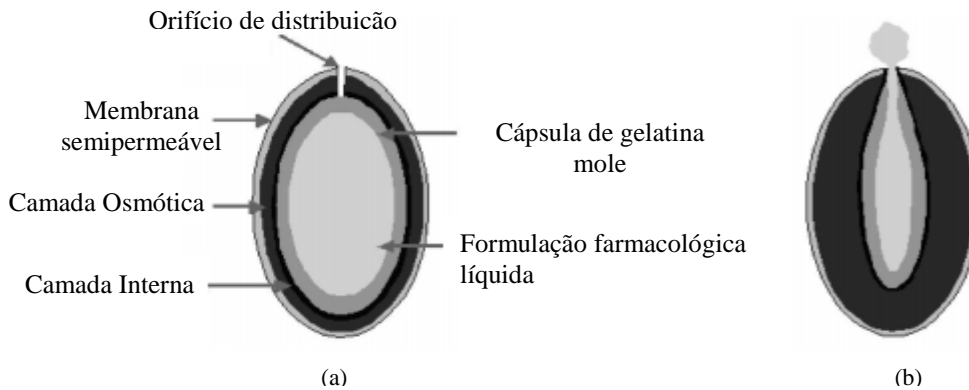


Figura 10 - Representação esquemática da cápsula L-OROS *softcap*: (a) constituição da cápsula; (b) mecanismo de libertação de fármaco. Adaptado de Ghosh e Ghosh (2011).

A cápsula de membrana assimétrica (Figura 11) é um sistema composto por um núcleo que contém o fármaco, revestido por uma membrana de estrutura assimétrica, cuja parede da cápsula é constituída por polímeros insolúveis na água (ex.: acetato celulose). A membrana de estrutura assimétrica tem uma região relativamente fina e densa sustentada numa região mais espessa e porosa. Em contacto com fluidos aquosos, a água penetra no interior do sistema através da parede da cápsula, dissolve os componentes solúveis e liberta-os. Este mecanismo promove assim a libertação prolongada dos constituintes ativos, sendo aplicada na formulação de fármacos de solubilidade em água moderada a elevada (Mane *et al.*, 2012; Thombre *et al.*, 1999).

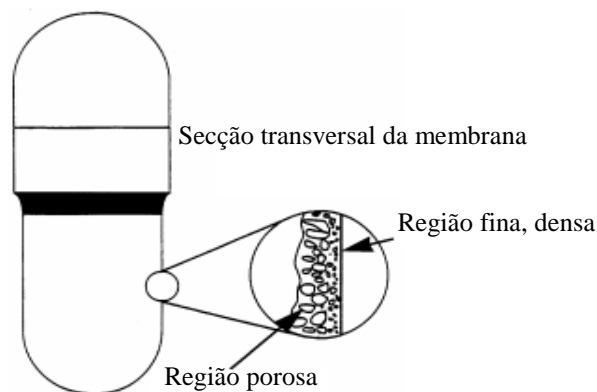


Figura 11 - Esquema da cápsula de membrana assimétrica. Adaptado de Thombre *et al.* (1999).

A IOPT é uma bomba osmótica sob a forma de comprimido em camadas, cuja superfície superior do núcleo é exposta e a parte inferior do núcleo é revestida. Este sistema permite a libertação do fármaco de uma forma gradual, por um período de tempo prolongado, o que é vantajoso na diminuição dos problemas associados ao tratamento de doenças polimedicadas (Patel *et al.*, 2011).

A cápsula de bomba osmótica elementar foi desenvolvida para a administração de fármacos fracamente solúveis em água. O sistema é composto por uma bomba elementar sob a forma de cápsula com uma membrana semipermeável de acetato de celulose com um orifício num lado da cápsula (Chauhan *et al.*, 2011 *cit. in* Mane *et al.*, 2012).

A diversidade de bombas osmóticas desenvolvidas e patenteadas é extensa. Além das bombas osmóticas referidas existem outras referenciadas na literatura, como por exemplo bombas osmóticas lipídicas, bombas osmóticas de revestimentos especializados, sistemas baseados na atividade efervescente, que não serão abordadas devido à extensão do trabalho (Kaushal e Garg, 2003).

Segundo Malaterre *et al.* (2009), aproximadamente 80% das bombas osmóticas demonstram uma biodisponibilidade estável ou aumentada comparativamente com as formas de libertação imediata. A aposta no desenvolvimento e melhoramento destes sistemas tem sido contínua e progressiva até à atualidade, pelo que estão disponíveis no mercado 31 sistemas osmóticos para o tratamento de diversos distúrbios fisiológicos e 7 encontram-se na fase final de desenvolvimento (Tabela 4) (Herrlich *et al.*, 2012; Malaterre *et al.*, 2009; Mane *et al.*, 2012).

Tabela 4 - Exemplos de sistemas osmóticos comercializados. Adaptado de Ghosh e Ghosh (2011) e Malaterre *et al.* (2009).

| Tipo de Bomba Osmótica | Nome Comercial | Fármaco | Empresa que desenvolveu/comercializou | Data |
|------------------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| EOP | Acutrim | Fenilpropanolamina | Alza/Heritage | ----- |
| | Efidac 24 | Pseudoefedrina | Aza/Novartis | ----- |
| | Efidac 24 | Maleato de clorfeniramina | Aza/Novartis | ----- |
| | Teczam | Enapril e diltiazem | Merck/Aventis | ----- |
| | Altoprev | Lovastatin | Andrx | 2002 (Estados Unidos) |
| | Sufaded 24 horas | Pseudoefedrina | Alza/Warner Lambert | ----- |
| | Volmax | Albuterol | GSK/Muro Pharmaceuticals | ----- |
| | Elafax XR | Venlafaxina HCl | Osmotica/Phoenix | 1999 (América do Sul) |
| | Osmosin | Indometacina | Alza/Merck | 1982 |
| | Efidac 24 bromfeniramina | Pseudoefedrina HCl Bromfeniramina | Alza/Novartis OTC | 1996 (Estados Unidos) |
| | Efidac 24 clorfeniramina | Pseudoefedrina HCl Clorfeniramina | Alza/Novartis OTC | 1994 (Estados Unidos) |
| | Volmax | Albuterol | Alza/Muro Pharmaceuticals | 1987 (Inglaterra) |
| CPOP | Teczem | Enalapril e diltiazem | Merck/Aventis | 1996 |
| | Acu System C | Vitamina C | Alza | 1986 (Estados Unidos) |
| PPOP | MinipressXL ou Alpress LP | Prazosina | Alza/Pfizer | 1992 |
| | Cardura CR | Mesilato de doxazosina | Alza/Pfizer | 2005 |
| | Ditropan XL | Cloreto de oxibutinina | Alza/UCB Pharma | ----- |
| | Dynacirc CR | Isradipina | Aza/Novartis | 1994 (Estados Unidos) |
| | Glucotrol XL | Glipizide | Alza/Pfizer | 1994 (Estados Unidos) |
| | ProcardiaXL | Nifedipina | Alza/Pfizer | ----- |
| | Sudafed 24hours | Pseudoefedrina | Alza/Warner Lambert | ----- |
| | Tiamate | Diltiazem | Merck/Aventis | ----- |
| Invega | Paliperidona | Xian-Janssen | 2007 (Estados Unidos) | |

2.2.2 ESTÍMULOS QUÍMICOS

2.2.2.1 DDS ativados pelo pH

O desenvolvimento de sistemas de libertação ativados pelo pH apresenta um vasto leque de aplicações, uma vez que as diferenças de pH são permanentes entre tecidos saudáveis e patológicos (como inflamações, infeções, isquemias e tumores) e no trato gastrointestinal. Ao longo do tubo digestivo existe um gradiente crescente de pH, no estômago este varia entre 1-2.5, no intestinal delgado proximal é de 6.6, no distal de 7.5, exceto no cólon em que o pH é de 6.4 na zona proximal e de 7 na zona distal (Evans *et al.*, 1988 *cit. in* Sousa *et al.*, 2008). Por conseguinte, o desenvolvimento de sistemas sensíveis ao pH constitui um dos sistemas mais promissores na área da Tecnologia Farmacêutica.

Variações mínimas de pH no meio envolvente causam alterações na conformação dos polímeros inteligentes constituintes do transportador, permitindo o direcionamento e a libertação controlada de fármacos no local de ação (Ganta *et al.*, 2008). Desta forma, estes sistemas constituem uma estratégia promissora para promover a absorção, e evitar a degradação de fármacos com baixa permeabilidade e solubilidade, em locais como o intestino (Barea *et al.*, 2010). Contudo, as diferenças de pH inter-indivíduos podem por vezes provocar o direcionamento e a libertação do fármaco em locais imprevisíveis e indesejados, o que constitui uma lacuna nos sistemas deste tipo (Barea *et al.*, 2010).

São diversos os transportadores de fármacos sensíveis ao pH desenvolvidos, tais como os hidrogeles, as nanopartículas, as micelas poliméricas, entre outros (Ganta *et al.*, 2008; Schmaljohann, 2006).

Os hidrogeles, como referido anteriormente, são constituídos por polímeros de elevado peso molecular com capacidade de formar uma rede tridimensional na presença de água, possibilitando a incorporação de fármacos ou outros compostos no seu interior. A composição do polímero determina o estímulo ao qual o hidrogel é sensível. No caso de hidrogeles sensíveis ao pH, é necessária a presença de grupos ácidos ou básicos fracos ligados à cadeia hidrófoba reticulada do polímero. Estes grupos têm a capacidade de aceitar ou doar protões em resposta ao pH do meio, pelo que variações de pH promovem a sua ionização, originando a formação de iões (aniões ou catiões) (Bartil *et al.*, 2007; Zhang

et al., 2005). A repulsão electrostática entre os iões com a mesma carga conduz a um rearranjo da cadeia polimérica. A porosidade da rede do hidrogel sofre portanto alterações, permitindo a entrada de água do meio para o interior do polímero, o que causa o seu intumescimento e consequente difusão do fármaco (Zhang *et al.*, 2005).

Os polímeros iónicos que têm sido comumente utilizados neste tipo de sistemas incluem: polímeros sintéticos, como o PAAm, poli (ácido acrílico) (PAA), poli (ácido metacrílico) (PMAA), co-polímeros do ácido metacrílico (nome comercial Eudragit[®]) e polissacarídeos naturais, como o quitosano (Gao *et al.*, 2006; Gupta *et al.*, 2002; Kurkuri e Aminabhavi, 2004).

Os hidrogéis iónicos podem ser divididos em catiónicos ou aniónicos. Os hidrogéis catiónicos são constituídos por bases fracas, como as aminas, os quais na presença de um pH ácido são ativados, intumescem e libertam o fármaco. Atendendo a este facto, estes sistemas são utilizados para direccionar a libertação de fármaco a nível estomacal (Risbud *et al.*, 2000; Zhang *et al.*, 2005). Pelo contrário, os hidrogéis aniónicos, constituídos por ácidos fracos, como o ácido poliacrílico, PMAA, poli(etilenoimina) e poli(l-lisina), apenas são ativados em ambientes neutros ou básicos. Neste caso, o intumescimento do hidrogel e a libertação do fármaco no estômago é mínima, sendo a libertação do fármaco ativada apenas no cólon (Figura 12) (Brannon-Peppas e Peppas, 1990; Khare e Peppas, 1993). À medida que o pH aumenta ao longo do trato gastrointestinal, o intumescimento do hidrogel aniónico aumenta e do hidrogel catiónico diminui (Bartil *et al.*, 2007).

O grau de ionização dos hidrogéis depende também do número de grupos ácidos ou básicos presentes. Assim a pH elevado, quanto maior o número de ácidos fracos presentes na estrutura do hidrogel, maiores são as repulsões electrostáticas entre os grupos carboxílicos carregados negativamente das diferentes cadeias poliméricas, aumentando a hidrofília e consequentemente o grau de intumescimento. O mesmo acontece a pH baixo com o maior número de cadeias básicas (Zhang *et al.*, 2005).

Desta forma, facilmente se compreende que o processo de intumescimento do hidrogel depende da associação das características do meio externo e das características intrínsecas do hidrogel, como por exemplo da carga, da concentração, da presença de grupos ionizáveis e do grau de ionização do polímero (Gupta *et al.*, 2002).

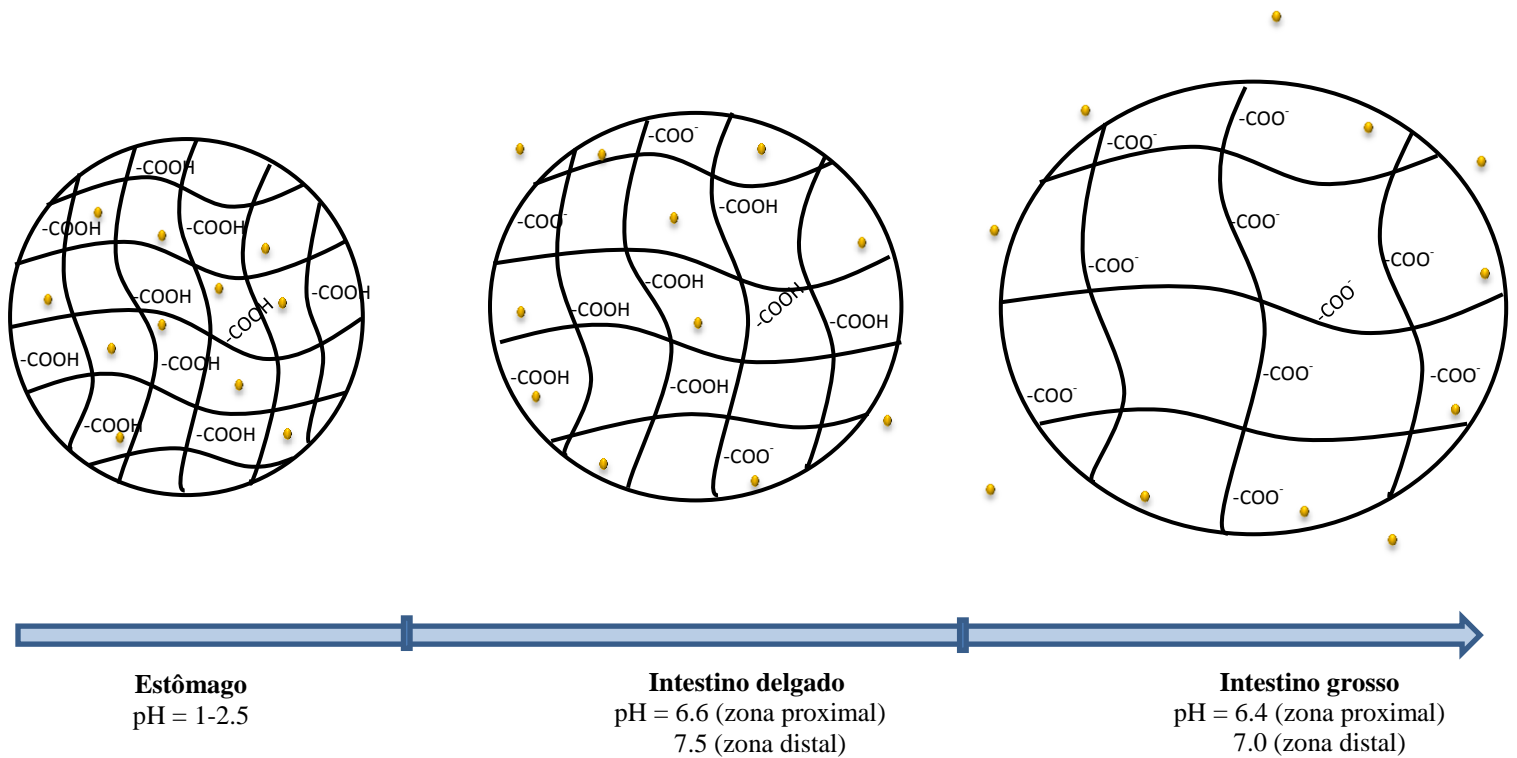


Figura 12 - Exemplificação esquemática do mecanismo de liberação do fármaco (●) a partir de um hidrogel aniônico ao longo do trato gastrointestinal.

Wang *et al.* (2010) desenvolveram hidrogéis aniônicos contendo dexametasona, um anti-inflamatório utilizado no tratamento da doença inflamatória intestinal e no controlo da reação inflamatória no trato gastrointestinal. Estes hidrogéis, constituídos por poli(metoxilo etilenoglicol-caprolactona-co-ácido metacrílico-co-poli(etilenoglicol)metil éter metacrilato), foram desenvolvidos com o objetivo de diminuir a liberação do fármaco no estômago e no intestino delgado e otimizar a sua absorção ao nível do cólon. Os resultados demonstraram que a liberação da dexametasona depende significativamente dos valores do pH do meio, verificando-se nas primeiras 48h uma liberação de 24,6% (pH 1.2) e de 55,8% (pH 6.8), e nos 13 dias consecutivos uma cinética de liberação de ordem zero, atingindo 42,0% (pH 1.2) e 76,9% (pH 6.8) do fármaco libertado. Estes resultados são a consequência da alternância do estado hidrófilo e hidrófobo. A pH 1.2, os grupos de ácido carboxílico encontram-se maioritariamente na forma de COOH, estabelecendo-se ligações de hidrogénio entre a cadeia do ácido metacrílico (MAA) e do polietilenoglicol (PEG). Quando o hidrogel é submetido a um valor de pH 6.8, as ligações de hidrogénio quebram e os grupos hidroxilo ficam ionizados. O aumento da repulsão eletrostática e da pressão osmótica no interior do hidrogel conduzem ao intumescimento do hidrogel. Verificou-se ainda que o hidrogel é atóxico, sendo um ótimo candidato para o transporte de fármacos.

Outros estudos no âmbito dos hidrogéis têm sido desenvolvidos, como por exemplo: hidrogéis catiónicos, contendo teofilina e 5-fluorouracil (5-FU) (Shantha e Harding, 2000; Ravichandran *et al.*, 1997), antibióticos (ex.: amoxicilina e metronidazol) para o tratamento de infecções por *Helicobacter pylori* (Singh *et al.*, 2007), e hidrogéis aniônicos com tetraciclina (Singh *et al.*, 2007), ácido fenilacético (Bartil *et al.*, 2007; Yeh *et al.*, 1995).

Segundo os autores Wang e Zhang (2012), as nanopartículas são transportadores coloidais de tamanho compreendido entre 10 a 1000nm, normalmente menores que 200nm. Pelas vantagens inerentes às suas pequenas dimensões, já anteriormente citadas, têm sido utilizadas na libertação de fármacos dependente do pH. De acordo com a matriz utilizada na preparação das nanopartículas: (i) polímeros lineares, como policatiões (ex.: quitosano), polianiões (ex.: Eudragit[®], alginato, MAA), misturas de policatiões e polianiões ou (ii) polímeros reticulados (*cross-linked*) compostos por ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, quitosano, polietilenoglicol com agentes de reticulação ou por reação de polimerização com radicais livres, estas podem apresentar mecanismos de ação distintos para a libertação do fármaco: dissolução e/ou intumescimento a um pH específico (Wang e Zhang, 2012). Normalmente, as nanopartículas sensíveis ao pH libertam o fármaco por um mecanismo de ruptura, resultado da dissolução dos transportadores. A título de exemplo, a pH estomacal as nanopartículas constituídas por ácido policarboxílico libertam apenas uma pequena quantidade de fármaco. Após alcançar o intestino delgado, com a alteração para pH neutro (6 a 7.4), os seus grupos carboxílicos ficam desprotonados e o polímero dissolve-se, libertando o fármaco (Wang e Zhang, 2012).

O outro mecanismo de libertação consiste na utilização de polímeros intumescíveis (ex.: nanogéis) na constituição das nanopartículas. Neste caso, por exemplo, a pH ácido, os polímeros reticulados apresentam uma conformação compacta na qual a porosidade da matriz reduzida impede uma difusão significativa do fármaco a partir do nanogel. Quando o pH aumenta, as partículas do nanogel intumescem, aumentando a sua porosidade o que diminui a resistência à difusão do fármaco e permite a sua libertação (Wang e Zhang, 2012).

Algumas nanopartículas podem ainda conjugar ambos os mecanismos de libertação (Li *et al.*, 2006).

Makhlof *et al.* (2011) estudaram nanopartículas de quitosano estáveis a pH ácido para administração entérica da insulina. As nanopartículas de quitosano foram formuladas com um polímero sensível ao pH e insolúvel em meio ácido, o ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HPMCP), com o objetivo de proteger a insulina da degradação gástrica. Em meio ácido, o sistema demonstrou uma boa estabilidade física sem alteração do tamanho e difícil solubilidade do quitosano. As nanopartículas demonstraram proteger o fármaco, melhorar a mucoadesão e penetração no intestino e ainda controlar a liberação da insulina, aumentando o efeito hipoglicêmico comparativamente à administração oral de uma solução de insulina.

As micelas poliméricas são sistemas esféricos nanoscópicos obtidos por auto-montagem (*self-assembly*) de blocos de co-polímeros anfifílicos em meio aquoso. A sua estrutura, sob a forma de núcleo-camada externa (*core-shell*), permite incorporar fármacos hidrófobos no núcleo e fármacos hidrófilos na superfície membranar. Algumas das suas características, como boa estabilidade estrutural, boa solubilidade aquosa, capacidade de prolongar o tempo de retenção do fármaco e a estrutura única, têm despertado a atenção para a utilização destes sistemas como transportadores de fármacos (Felber *et al.*, 2011; Ganta *et al.*, 2008; Huang *et al.*, 2012). As micelas, quando constituídas por polímeros sensíveis ao pH, como o alginato de sódio, o PMAA e o ácido acrílico, apresentam um comportamento dependente do pH (Huang *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2008; Zheng *et al.*, 2011). Tal como acontece com os restantes sistemas descritos, o mecanismo de liberação do fármaco e o local de ação do sistema depende do tipo de polímero utilizado (Huang *et al.*, 2012; Sant *et al.* 2004).

Sant *et al.* (2004) sintetizaram e caracterizaram micelas sensíveis ao pH para administração oral de fármacos pouco solúveis em água. O sistema desenvolvido era constituído por polímeros de poli(etilenoglicol)-*b*-poli(alquil acrilato-*co*-ácido metacrílico) (PEG-*b*-P(ALA-*co*-MAA)) com grupos carboxílicos nas cadeias hidrófobas. Para a avaliação da liberação do fármaco dependente do pH foram realizados estudos *in vitro* a pH 1.2 e 7.2 com micelas contendo progesterona, uma vez que este fármaco é pouco solúvel em água e não tem grupos funcionais sensíveis ao pH, o que facilita a interpretação da cinética de liberação. Estas micelas apresentaram um comportamento de agregação dependente do pH, como resultado do processo de ionização reversível (protonação e desprotonação) dos

seus grupos carboxílicos. Assim, em meio gástrico ($\text{pH} < 4.7$), os polímeros agregam formando nanoagregados, o que diminui a liberação do fármaco. Pelo contrário, num meio com pH mais elevado ($\text{pH} > 5.0$), as micelas dissociam-se de forma parcial ou total, libertando o fármaco na forma molecularmente dispersa até à sua dissolução progressiva e completa. No caso da liberação da progesterona, verificou-se que a pH 1.2 ocorreu uma difusão de fármaco de 27% e 64% após 2h e 8h respetivamente, e a pH 7.2 a liberação de fármaco foi de 67% após 2h (Jones *et al.*, 2003; Sant *et al.*, 2004). Adicionalmente, verificou-se que após 5h ocorreu uma liberação do fármaco quase completa (91%), resultado da dissociação das micelas. Os autores avaliaram ainda a liberação do fármaco quando o pH do meio sofre uma alteração de 1.2 para 7.2 após 2h. Nesta situação, verificou-se um aumento da velocidade de liberação de fármaco com um atraso de 30 minutos, ocorrendo a liberação de 94% de progesterona em 8h. De acordo com estes resultados, confirmou-se a validade destes sistemas para maximizar a liberação e a absorção de fármacos pouco solúveis na água.

Os lipossomas são estruturas vesiculares compostas por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas. Devido à sua composição são capazes de veicular no núcleo fármacos hidrossolúveis e na bicamada lipídica fármacos lipossolúveis (Felber *et al.*, 2011). Com o objetivo de expandir as aplicabilidades destes sistemas começam a surgir estudos de lipossomas sensíveis ao pH para administração oral (Barea *et al.*, 2010). Estes autores desenvolveram um estudo no qual a bicamada lipídica foi modificada pela adição de polímeros sensíveis ao pH com o objetivo de direcionar fármacos para a mucosa do cólon. Os lipossomas catiónicos foram revestidos por Eudragit[®]S 100, polímero aniónico com grupos ácido carboxílicos laterais, que apresenta solubilidade a pH 7.0. A liberação do fármaco foi avaliada em meios com pH distintos, pH 1.4 (condição estomacal), pH 6.3 (intestino delgado) e pH 7.8 (junção ileocecal). O estudo demonstrou que a liberação do fármaco ocorreu maioritariamente no cólon, diminuindo a liberação precoce no estômago e no intestino delgado. Contudo, a presença de sais biliares afetou a barreira do polímero e a integridade dos lipossomas.

Os sistemas micrométricos sensíveis ao pH, como as microesferas e as microcápsulas, constituem outros sistemas cujo desenvolvimento tem sido bastante abordado pelos investigadores. Estes sistemas são utilizados nas mais variadas aplicações terapêuticas (ex.:

tratamento da *diabetes mellitus*, inflamação, problemas musculoesqueléticos) pelas pequenas dimensões que apresentam e pela capacidade de incorporar um vasto número de fármacos, como o ibuprofeno (Lin *et al.*, 2005), a insulina (Kim e Peppas, 2003), a calcitonina (Lamprecht *et al.*, 2004). Kendall *et al.* (2009) reportaram que os sistemas de dimensões inferiores a 100µm permitem melhorar o esvaziamento gástrico e aumentar a proporção superfície específica/volume, o que otimiza a libertação dos fármacos no local de ação, tornando-a mais rápida.

Iemma *et al.* (2006) desenvolveram microesferas hidrófilas de albumina sérica bovina com grupos acídicos na rede polimérica, o que conferiu sensibilidade ao pH. O sistema, preparado por polimerização radicalar livre do metacrilato derivado da albumina sérica bovina e sal de sódio do ácido metacrílico, foi testado *in vitro* com 2 fármacos modelo, o diflunisal e o β -propranolol. Avaliou-se a libertação do fármaco a partir do sistema pelo seu comportamento de intumescimento em meios que mimetizam as condições gastrintestinais fisiológicas, estômago (pH 1.0) e intestino (pH 6.8), a uma temperatura de 37°C. Os resultados demonstraram a formação de um sistema esférico de superfície porosa, cuja libertação de fármaco dependeu das interações fármaco-matriz e do grau de reticulação dos hidrogeles. Devido aos grupos acídicos não ionizados, as microesferas em ambiente ácido apresentaram baixa afinidade para a água. Pelo contrário, em pH neutro, os grupos acídicos ficaram dissociados, aumentando as repulsões electrostáticas entre as cadeias poliméricas, traduzindo-se numa elevada afinidade para a água e elevado intumescimento. Relativamente aos fármacos testados, verificou-se que o β -propranolol a pH 1.0 libertou-se rapidamente ao fim de 3 h. No caso do diflunisal, a libertação foi sensível ao pH, ou seja, a pH ácido a quantidade libertada foi pequena (< 10% após 2 h), enquanto que a pH neutro a libertação aumentou (> 75% após 24 h), sugerindo a utilização destes sistemas para a libertação de fármacos ácidos no intestino.

Também Alhnan *et al.* (2011), com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade oral da cinarizina no local alvo, desenvolveram micropartículas entéricas de Eudragit[®] L, altamente sensíveis ao pH. A cinarizina, anti-histamínico utilizado no tratamento de zumbidos, vertigens, vômitos e náuseas presentes na doença de Ménière, apresenta elevada solubilidade em meio ácido. O polímero Eudragit[®] apresenta um limiar de dissolução a pH 6.0, permitindo a dissolução e libertação do fármaco nas condições do intestino delgado.

Os estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que, ao contrário do que ocorreu com o controlo (suspensão de cinarizina), as micropartículas impediram a libertação precoce do fármaco em meio gástrico, mantendo-se intactas. A dissolução e a libertação do fármaco ocorreram de forma rápida, apenas na zona do intestino delgado superior, imediatamente após esvaziamento gástrico. Este sistema demonstrou uma otimização da biodisponibilidade da cinarizina de 223% comparativamente com o controlo.

O conceito de sistemas sensíveis ao pH tem sido também aplicado a formas farmacêuticas tradicionais, como os comprimidos, os grânulos e os *pellets*. Estes sistemas são modificados através do revestimento por polímeros sensíveis ao pH (ex.: Eudragit[®]) de modo a direcionar o fármaco para o local-alvo e a libertá-lo de forma controlada. Cada polímero apresenta um valor limiar de pH para a sua dissolução, ou seja, um valor de pH a partir do qual o polímero dissolve, o qual é importante para definir o seu direcionamento no trato gastrointestinal (Gao *et al.*, 2006). São exemplos: Eudragit[®] L 100-55, um polímero aniónico constituído por MAA e acrilato de etilo, que se dissolve a pH superior a 5.5; Eudragit[®] S 100, um co-polímero aniónico baseado em MAA e metacrilato de metilo, que se dissolve a pH superior a 7.0 (Wang e Zhang, 2012).

Os estudos desenvolvidos com estes sistemas têm sido direcionados principalmente para o tratamento de pólipos colorretais, colites e cancro, onde são incorporados fármacos (ex.: meloxicam; 5-ASA) que apenas são libertados em meio neutro ou básico, otimizando a sua absorção (Bautzová *et al.*, 2012; Gao *et al.*, 2006). Atualmente, diversos sistemas baseados neste conceito encontram-se comercializados, como é o caso da mesalazina (Asacol[®], Mesren[®], Pocol[®] e Salofalk[®]) e da budesonida (Budenofalk[®] e Entocort[®]) (Gao *et al.*, 2006).

2.2.3 ESTIMULOS BIOLÓGICOS

2.2.3.1 DDS ativados por microrganismos

Os sistemas ativados por microrganismos (S.A.M.) são sistemas cuja libertação do fármaco depende da atividade enzimática das bactérias presentes na flora intestinal do cólon. Estes sistemas são utilizados maioritariamente para direcionar os fármacos (ex.: anti-inflamatórios não esteróides, anticorpos monoclonais e imunossupressores) para o cólon com o objetivo de tratar localmente patologias intestinais, como colites, colite ulcerativa, doença de Crohn e carcinoma (Ferrari, 2010; Maroni *et al.*, 2012; McConnell *et al.*, 2008). Outra abordagem extensamente investigada na aplicação destes sistemas consiste no aumento da biodisponibilidade oral de substâncias pouco permeáveis, degradáveis e com elevado valor terapêutico (ex.: péptidos e proteínas), dos quais se destaca a insulina (Maroni *et al.*, 2012).

O cólon distingue-se do restante trato gastrintestinal pelas suas características fisiológicas e anatómicas únicas. Destas características, distinguem-se (Maroni *et al.*, 2012; Sinha e Kumria, 2003; Sousa *et al.*, 2008; Yang *et al.*, 2002): (i) a menor motilidade, acompanhado de trânsito lento e demorado, (ii) o menor volume fluido resultado da reabsorção de água, (iii) a menor atividade enzimática e renovação do muco, (iv) pH próximo do neutro, e (v) a presença de 400 espécies diferentes de bactérias. Esta microflora (ex.: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium* e *Bacteroides*), para produzir a sua energia, tem a capacidade de sintetizar enzimas hidrolíticas e redutoras específicas com atividade extracelular, como são as azoredutases, nitroredutase, β -glucuronidase, dextranases e esterases (Friend, 2005; Maroni *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2002). Como fonte de carbono metabolizam polissacarídeos de resíduos alimentares, polissacarídeos não digeríveis e mucopolissacarídeos maioritariamente na forma de oligossacarídeos. Contudo, as proteínas e os péptidos intactos são também sujeitos à atividade das enzimas lisossomais e citosólicas, como no caso da insulina. Como resultado desta atividade bacteriana e metabólica ocorrem alterações do potencial redox do cólon (Bai, 1995 (a); Bai, 1995 (b) *cit. in* Maroni *et al.*, 2012; Sinha e Kumria, 2003; Yang *et al.*, 2002). Este aumento abrupto de bactérias e da atividade enzimática independentes do trânsito intestinal são exploradas para desencadear a libertação de fármaco de um derivado farmacologicamente inativo ou para degradar o revestimento ou a matriz polimérica do sistema de transporte, princípios

utilizados no desenvolvimento de S.A.M. A libertação do fármaco ocorre por hidrólise e/ou redução das ligações azo e ligações sulfureto presentes, resultado da alteração do potencial redox (Friend, 2005; Maroni *et al.*, 2012; McConnell *et al.*, 2008; Sinha e Kumria, 2003). Estes sistemas melhoram assim a eficácia terapêutica ao evitar a libertação indesejada do fármaco no estômago e no intestino delgado. Consequentemente, os efeitos adversos diminuem e a concentração de fármaco no local de ação aumenta, o que conjugado com tempo de residência prolongado no cólon, proporciona um perfil de absorção prolongado (Maroni *et al.*, 2012; Sinha e Kumria, 2003; Wiwattanapatapee *et al.*, 2003).

Os S.A.M. compreendem a utilização de pró-fármacos e sistemas baseados em polímeros suscetíveis à degradação enzimática (biodegradáveis) (Friend, 2005; McConnell *et al.*, 2008; Pinto, 2010; Sinha e Kumria, 2003). Os pró-fármacos utilizados são derivados farmacológicos inativos de uma molécula de fármaco que, por transformação enzimática no interior do organismo perto do local de ação, originam um metabolito ativo (Friend, 2005; Sinha e Kumria, 2003). A molécula conjugada com o fármaco funciona como “ligando”, e é responsável por aumentar a hidrofília e/ou peso molecular do fármaco original, protegendo-o dos ambientes hostis ao longo do tubo digestivo e minimizando a sua absorção antes do local alvo. No cólon, os pró-fármacos sofrem degradação enzimática originando o metabolito com ação farmacológica (Friend, 2005; Sinha e Kumria, 2001).

A metabolização dos compostos azo (i.e., a azoredução) é dos mecanismos mais clássicos e estudados na área dos pró-fármacos. Este mecanismo consiste na redução, intracelular ou extracelular, das ligações azo por ação da enzima bacteriana azoredutase. A área dos pró-fármacos suscetíveis à azoredução subdivide-se em pró-fármacos de baixo peso molecular e pró-fármacos poliméricos. Um dos exemplos de pró-fármacos de baixo peso molecular é a sulfasalazina, já comercializada e utilizada no tratamento da colite ulcerativa e doença de Crohn. Esta molécula é composta por 5-ASA ligado à sulfapiridina por uma ligação azo (Figura 13). Após administração oral, é minimamente absorvida ao longo do trato gastrointestinal até chegar ao cólon. Ao nível do cólon sofre ação da azoredutase que quebra a ligação entre as duas moléculas, libertando a fração de fármaco ativo (5-ASA, mesalazina) (McConnell *et al.*, 2008; Sinha e Kumria, 2003; Sinha e Kumria, 2001).

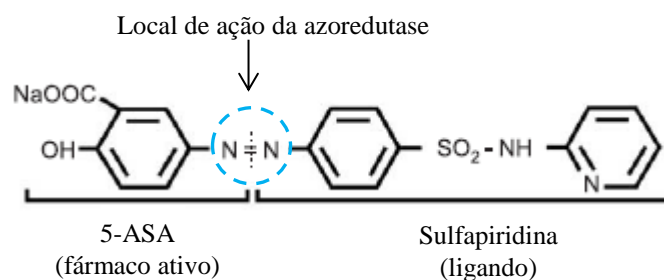


Figura 13 - Estrutura do pró-fármaco sulfasalazina. Adaptado de Friend (2005).

Na área dos pró-fármacos poliméricos são utilizados polímeros azo (ex.: etileno sulfanilamida) de diferente complexidade ligados ao fármaco por um espaçador biodegradável. A estrutura do conjugado polímero-fármaco demonstra algumas características vantajosas relativamente aos pró-fármacos de baixo peso molecular, pois permite aumentar a hidrossolubilidade do fármaco, excretar o transportador após a sua libertação e controlar o local e a velocidade de libertação do fármaco pela presença do espaçador degradável (Friend, 2005).

A aplicação de dendrímeros, ou polímeros dendríticos, como transportadores de fármacos tem sido estudada. Os dendrímeros são nanoestruturas tipo núcleo-concha, sintetizados sob a forma de camada-por-camada em torno do núcleo. Apresentam uma estrutura definida com baixo coeficiente de polidispersão e vários grupos funcionais nas múltiplas cadeias terminais, o que permite o elevado controlo dos pontos de ramificação, do tamanho e da funcionalidade de superfície. Baseada nesta estrutura, é estabelecida uma ligação covalente entre o fármaco e os grupos funcionais terminais da estrutura dendrítica, formando os pró-fármacos. O sistema formado é estável e independente de fatores termodinâmicos ou de um equilíbrio dinâmico apropriado (Friend, 2005; Najlah *et al.*, 2006; Svenson, 2009; Wiwattanapatapee *et al.*, 2003). Wiwattanapatapee *et al.* (2003) desenvolveram dendrímeros hidrossolúveis de poliamidoamina conjugados com 5-ASA ligados com 2 espaçadores com ligações azo diferentes, o ácido *p*-aminobenzóico (PABA) e o ácido *p*-aminohipúrico (PAH). Os conjugados demonstraram especificidade para o cólon e ocorreu uma libertação prolongada do 5-ASA com 45,6% e 57,9% de fármaco libertado ao fim de 24 horas, com PABA e PAH respetivamente. Contudo, comparativamente com a libertação da sulfasalazina comercial (i.e. 80,2% em 6h), a libertação dos dois conjugados foi mais lenta.

Os pró-fármacos poliméricos são indicados para o transporte de fármacos potentes, uma vez que ao serem adicionados excipientes a um pró-fármaco a dose de fármaco necessária seria demasiado elevada. No entanto, a sua aplicação só foi ainda testada em animais, ao contrário dos pró-fármacos de baixo peso molecular, cuja eficácia é comprovada clinicamente (Friend, 2005).

Outro mecanismo abordado na área dos pró-fármacos consiste no estabelecimento de ligações entre o fármaco e as moléculas hidrófilas suscetíveis à hidrólise enzimática (Tabela 5). Tal como na azoredução, têm sido estudados pró-fármacos de baixo peso molecular e pró-fármacos poliméricos. Nos primeiros são estabelecidas ligações entre o fármaco e aminoácidos, ácido glucurónico, glucose. O aumento da hidrossolubilidade e do seu tamanho (fator menos condicionante) limitam a absorção de fármaco no estômago e no intestino delgado, sendo hidrolisados apenas no cólon acompanhados da libertação do fármaco (Friend, 2005; Sinha e Kumria, 2003).

Tabela 5 - Metabolização de pró-fármacos por hidrólise (Friend, 2005; Saltão e Veiga, 2001; Sinha e Kumria, 2003).

| Tipo de pró-fármaco | Molécula conjugada com o fármaco | Ligação hidrolisada | Enzima |
|-----------------------------|---|----------------------------|---------------|
| Baixo Peso Molecular | Aminoácido | Ligação peptídica | Peptidases |
| | Glucose | Ligação glicosídicas | Glucosidase |
| | Galactose | Ligação glicosídicas | Galactosidase |
| | Celobiose | Ligação glicosídicas | Celobiosidase |
| | Ácido glucurónico | Ligação glucuronida | Glucuronidase |
| Polimérico | Ciclodextrina | Ligação glicosídicas | Amílase |
| | Dextrano | Ligação glicosídicas | Dextranase |

Os pró-fármacos poliméricos baseiam-se principalmente na conjugação de polissacarídeos, como ciclodextrinas e dextrano, com o fármaco. As ciclodextrinas são compostas por oligossacarídeos cíclicos constituídos por 6 a 8 unidades de glucose, sendo utilizadas como transportadores de fármaco inertes. Devido ao seu tamanho e hidrofília são pouco absorvidas e pouco hidrolisadas ao longo do trato gastrintestinal, sendo fermentadas em pequenos sacarídeos pela microflora do cólon (El-Kamel *et al.*, 2008; Friend, 2005). El-Kamel *et al.* (2008) exploraram a utilização *in vivo* do conjugado de flurbiprofeno com

β -ciclodextrina, administrado oralmente para o tratamento de uma colite induzida por ácido acético. Este conjugado resultou da ligação covalente entre o grupo carboxílico do flurbiprofeno e o grupo hidroxilo da β -ciclodextrina. No trato gastrointestinal dos ratos, os conjugados demonstraram estabilidade química ao pH e degradação enzimática no cólon provocada pela microflora. A utilização de flurbiprofeno- β -ciclodextrina diminuiu a hemorragia, a extensão e a severidade da inflamação colónica induzida.

Tal como as ciclodextrinas, os dextrans são compostos por múltiplas unidades repetidas de glucose, com um número de grupos hidroxilo relativamente grande, que permite a ligação de fármacos ao polímero. O seu mecanismo de ação é similar ao anterior, sendo degradados apenas no cólon (Friend, 2005).

Os pró-fármacos demonstram elevada especificidade ao direcionar o fármaco para o cólon, contudo esta tecnologia não é muito versátil, uma vez que depende dos grupos funcionais disponíveis para a ligação química, e a segurança em humanos tem de ser demonstrada por ser considerada uma entidade química nova (Friend, 2005; McConnell *et al.*, 2008; Sinha e Kumria, 2003).

Nos sistemas poliméricos biodegradáveis, os polímeros hidrolisados por enzimas bacterianas do cólon são utilizados como material de revestimento ou excipientes na formação da matriz (ex.: sistemas matriciais ou hidrogéis) (Figura 14). Como referido anteriormente, estes polímeros são também usados na formação de pró-fármacos poliméricos. Diversos polímeros naturais, semi-sintéticos ou sintéticos, têm sido estudados com o objetivo de proteger os fármacos da digestão no trato gastrointestinal (Maroni *et al.*, 2012; Sinha e Kumria, 2003; Sinha e Kumria, 2001).

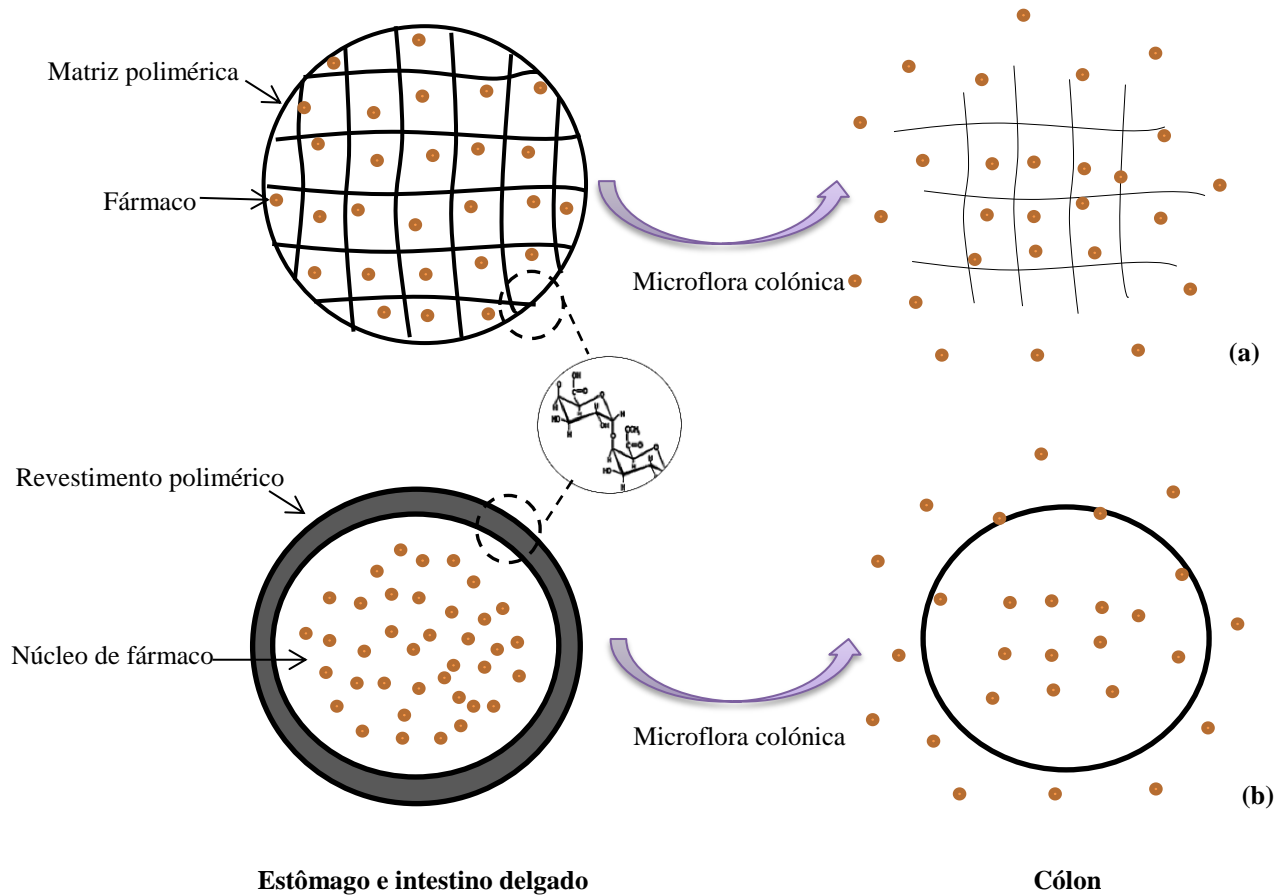


Figura 14 - Representação esquemática do mecanismo de ativação da liberação do fármaco em sistemas poliméricos biodegradáveis: (a) com matriz polimérica; (b) com revestimento polimérico.

Nos polímeros sintéticos destacam-se os polímeros azo usados como material de revestimento do núcleo contendo o fármaco (ex.: revestimento de cápsulas) ou na formação de hidrogeles. No cólon, a azoredutase degrada o revestimento ou a matriz do hidrogel, libertando o fármaco que atua a nível local ou sistêmico (ex.: entrega da vasopressina e da insulina) (Pinto, 2010; Sinha e Kumria, 2003; Sinha e Kumria, 2001).

A utilização de polímeros naturais (ex.: polissacarídeos) constitui outra estratégia para o transporte e liberação controlada de fármacos, podendo ser adaptada a qualquer fármaco ou forma farmacêutica. A abundância, disponibilidade, baixo custo, variabilidade de composição química e peso molecular destes polímeros tem suscitado um grande interesse na sua aplicação. Além disso, apresentam elevada estabilidade, biodegradabilidade, baixa toxicidade, características hidrófilas e são facilmente modificados química e bioquimicamente para otimizar as suas propriedades (McConnell *et al.*, 2008; Pinto, 2010; Sinha e Kumria, 2003).

Os polissacarídeos podem ser obtidos a partir de (Sinha e Kumria, 2003): (i) animais, como por exemplo o quitosano (derivado da quitina), o sulfato de condroitina (mucopolissacarídeo presente no tecido conjuntivo animal); (ii) plantas, como a inulina, a goma guar (proveniente do galactomanano), a pectina, a amilose e a ciclodextrina; (iii) algas, como os alginatos e (iv) microrganismos, tais como o dextrano e a goma xantana. Estes polímeros são utilizados no revestimento de formas farmacêuticas, maioritariamente cápsulas, comprimidos, microesferas (ex.: goma guar, pectina, amido) ou para formar a própria forma farmacêutica, como comprimidos matriciais, hidrogeles (ex.: pectina, goma guar, dextrano, galactomanano) melhorando a especificidade de libertação do fármaco. Após administração oral, ultrapassam o ambiente hostil do estômago e do intestino delgado, e no cólon as suas ligações glicosídicas são hidrolisadas em sacarídeos simples GRAS (*Generally Regarded as Safe*), maioritariamente por *Bacteroides* e *Bifidobacterium* (Maroni *et al.*, 2012; McConnell *et al.*, 2008; Sinha e Kumria, 2003). Dev *et al.* (2011) desenvolveram comprimidos otimizados baseados numa matriz de pectina com 5-FU duplamente revestida com Eudragit[®] S 100 para o tratamento do carcinoma do cólon. Os resultados do estudo demonstraram que os comprimidos otimizados necessitam de uma matriz de 66,67% (w/w) de pectina, 15% (w/w) de pasta de amido a 10% utilizado como aglutinante e 6% de solução de Eudragit[®] S 100. Os diversos estudos efetuados, *in vitro*, radiográficos e farmacocinéticos *in vivo*, comprovaram que o núcleo dos comprimidos otimizados permaneceram intactos no estômago e no intestino delgado e a exposição sistémica do fármaco através da formulação diminuiu. Os estudos de citotoxicidade, determinados em linhas celulares humanas, demonstraram que a utilização deste sistema reduz significativamente a concentração citotóxica de 50% das células em comparação com os sistemas sem pectina. Os comprimidos matriciais de pectina desenvolvidos demonstraram ser promissores no direcionamento do 5-FU e na sua ativação por microrganismos presentes na microflora do cólon.

As propriedades de intumescimento e as características hidrófilas de alguns polímeros naturais (ex.: pectina, amilose) provocam a libertação de fármaco do sistema precocemente. Para evitar este incidente, alguns polissacarídeos (ex.: pectinas, amilose, inulina) são conjugados com polímeros hidrófobos ou modificados quimicamente de modo a aumentar a hidrofobia (McConnell *et al.*, 2008; Pinto, 2010). Um destes exemplos é o COLAL[®], polímero resultante da combinação da amilose e da etilcelulose, utilizado como

revestimento de proteção em formas farmacêuticas sólidas. Segundo McConnell *et al.* (2008), a etilcelulose impede o intumescimento da amilose, formando uma barreira impermeável que protege o fármaco até que este alcance o cólon. Por ação de enzimas bacterianas, a amilose é degradada formando poros no filme da etilcelulose (resistente à degradação bacteriana) que permitem a libertação sustentada de teofilina. Este polímero tem sido estudado no revestimento de *pellets* contendo metassulfobenzoato sódico de prednisolona (COLAL[®]-PRED) para o tratamento de colite ulcerativa moderada a grave (McConnell *et al.*, 2008). A conjugação de pectina e galactomanano como revestimento de comprimidos convencionais ou cápsulas constitui outro exemplo desta aplicação. Comparativamente com a amilose e etilcelulose ou com a pectina e etilcelulose, a combinação de pectina e galactomanano é vantajosa pelo facto de ambos os polímeros serem facilmente degradados pelas enzimas bacterianas colónicas, o que se traduz numa rápida degradação (Yang *et al.*, 2002).

Outra abordagem desenvolvida para limitar a libertação de fármaco do sistema no trato gastrointestinal superior consiste na utilização de filmes mistos para o revestimento de comprimidos. Estes são constituídos por polissacarídeos co-formulados com polímeros hidrófobos (ex.: quitosano, etilcelulose) e polímeros gelificantes (ex.: hidroxipropilmetilcelulose, HPMC) (MacLeod *et al.*, 1999 *cit. in* Friend, 2005).

Os sistemas ativados por microrganismos formados a partir de polímeros naturais representam assim uma estratégia simples, económica, reprodutiva e de fácil transposição para a escala industrial (Friend, 2005).

Apesar da elevada variabilidade microbiológica do cólon e da atividade das enzimas ser suscetível a alterações quotidianas, como variação da dieta, *stress*, ingestão de laxantes e antibióticos, os S.A.M. são reconhecidos como sistemas bastante promissores na libertação de fármacos para o cólon. As enzimas responsáveis pela sua degradação encontram-se apenas no cólon e no íleo terminal, tornando-os muito específicos e vantajosos relativamente aos sistemas ativados pelo tempo e pelo pH. Contudo, é ainda necessário otimizar os polímeros biodegradáveis, de modo a melhorar a sua degradação, o comportamento de intumescimento e as propriedades formadoras de filmes (Maroni *et al.*, 2012; Sinha e Kumria, 2003; Yang *et al.*, 2002).

2.2.4 SISTEMAS COMBINADOS

Estudos recentes têm apostado cada vez mais em formas farmacêuticas simultaneamente sensíveis a vários estímulos, principalmente DDS sensíveis a duplos estímulos como magnético e pH, temperatura e pH, e eletromagnético (Fundueanu *et al.*, 2007; Gutowska *et al.*, 1997; Pi *et al.*, 2009; Stockis *et al.*, 2010; Xing *et al.*, 2012). A combinação de diversos estímulos permite conjugar as vantagens de ambos e tornar os novos sistemas terapêuticos cada vez mais específicos, direcionados com máxima eficácia terapêutica e mínima toxicidade (Dutta e Sahu, 2012). Nesta secção serão referidos alguns estudos e tecnologias desenvolvidas baseadas na combinação de DDS.

2.2.4.1 DDS ativados por estímulo eletromagnético

Tal como os restantes sistemas mencionados, os sistemas eletromagnéticos foram desenvolvidos com o intuito de minimizar as limitações da absorção gastrointestinal e direcionar o fármaco para o local alvo no organismo. A utilização destes dispositivos permite ainda o estudo da absorção de fármacos. Este conceito surgiu em 1960 por Back *et al.* ao utilizarem cápsulas controladas remotamente (RCC) para estudos de absorção localizada (Vasconcelos, 2005; Wilding *et al.*, 2000).

A libertação controlada de fármacos nos sistemas eletromagnéticos resulta da combinação de uma força eletrónica e magnética aplicada remotamente (Gröning *et al.*, 1998; Nyberg *et al.*, 2007; Vasconcelos, 2005). A sua utilização permite uma administração oral mais inteligente, com a capacidade de controlar o tempo e o local da libertação do fármaco no intestino humano (Pi *et al.*, 2010; Wilding *et al.*, 2000). Existem diversos tipos de RCC desenvolvidos, como são exemplo a cápsula de alta-frequência, a cápsula Intelisite[®], a cápsula Enterion[®] e a cápsula de alta-frequência com célula produtora de gás e os RCC com micropropulsores (Pi *et al.*, 2010, Pi *et al.*, 2009). Alguns parâmetros, como o volume do reservatório, a dimensão da cápsula e a duração do tempo de libertação do fármaco, devem ser avaliados (Pi *et al.*, 2009).

A cápsula de alta frequência, desenvolvida no início dos anos 80, é ativada após administração e posicionamento no local de ação por aplicação de radiofrequência proveniente de um gerador de alta frequência externo ao organismo. O calor resultante da

corrente formada derrete um fio da cápsula, que provoca a libertação de uma pequena agulha responsável pela rutura de um balão de látex. Este balão funciona como um reservatório do fármaco, ocorrendo assim a sua libertação passiva através da parede da cápsula (Figura 15). No entanto, a utilização deste sistema *in vivo* não é muito viável pela dificuldade de enchimento do balão com pós e pela possível libertação incompleta de fármaco que se encontra no balão. Além disso, o método de localização das cápsulas utilizado, a fluoroscopia X, emite elevada dose de radiação limitando o seu uso (Pi *et al.*, 2010; Wilding *et al.*, 2000).

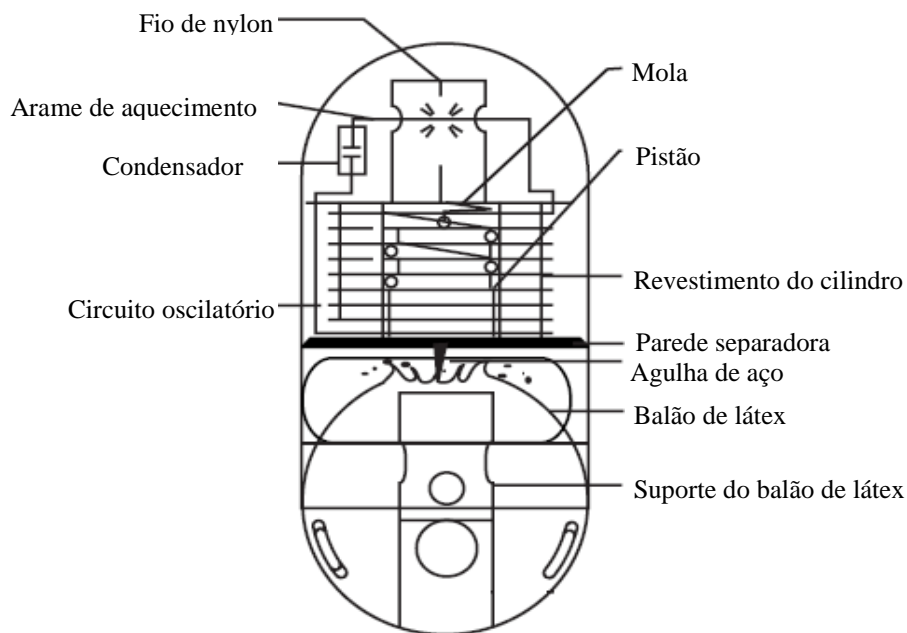


Figura 15 - Representação esquemática da cápsula de alta frequência. Adaptado de Wilding *et al.* (2000).

A cápsula *gastrotarget* telemétrica apresenta um mecanismo de ação mais complexo que a cápsula de alta-frequência. A aplicação externa do pulso de radiofrequência produz calor e consequente exposição de uma membrana da superfície da cápsula. Esta membrana sofre rutura por uma agulha que provoca a mistura de um conjunto de reagentes produzindo-se dióxido de carbono. Este processo causa o aumento da pressão, que impulsiona o movimento de um pistão libertando-se o conteúdo da cápsula (200ml). A libertação do fármaco *in vivo* é confirmada por um sinal indicador de dose detetado externamente. Para determinar a localização da cápsula é administrada uma cápsula vazia no dia anterior, avaliando aproximadamente o seu tempo de residência no trato gastrointestinal. Contudo, este método, além de dispendioso em termos económicos e de tempo, não garante que a

posição da cápsula seja estática em 24 horas, limitando a sua aplicação e reprodutibilidade (Wilding *et al.*, 2000).

A cápsula telemétrica (Figura 16) é composta por um cilindro plástico subdividido em duas partes: o elemento principal, constituído por um radiotransmissor, detetor de localização, bateria de lítio, um interruptor magnético, e um reservatório de fármaco descartável. A ativação do sistema consiste na aplicação de um íman externo que aciona o interruptor magnético. Este, por sua vez, induz a corrente elétrica de uma micro-fornalha (*microfurnace*) que contacta com uma tira plástica. Após 2s de aquecimento, a tira plástica rompe libertando uma mola comprimida. O movimento da mola empurra um pistão que se move gradualmente e limpa o orifício de aspiração pelo qual o conteúdo da cápsula, que se encontra num reservatório sob vácuo, é expelido (Lambert *et al.*, 1991; Wilding *et al.*, 2000). A determinação da localização da cápsula no intestino delgado é obtida pela rotação de uma roda dentada que ativa o detetor de localização, transmitindo dados a partir da cápsula. A roda dentada permanece em contacto com lamelas flexíveis ligadas a um transdutor que mede a tensão. As lamelas movem-se de acordo com a direção da rotação, para a esquerda ou para a direita, provocando um aumento ou diminuição no sinal do extensómetro, que é transmitido para um recetor apropriado segundo um radiotransmissor. Assim, por cada 1/3 de rotação no sentido dos ponteiros do relógio são emitidos pulsos positivos e na direção oposta pulsos negativos. Estes pulsos são representados como pontos positivos (movimento para a frente) e negativos (movimento para trás) num gráfico em tempo real, em que um ponto corresponde a 1 cm de movimento por parte da cápsula. Assim, através do cálculo da soma aritmética dos picos, é possível determinar a distância percorrida pela cápsula (Lambert *et al.*, 1991). Este mecanismo de deteção é vantajoso por ser isento de radiação, contudo devido à variabilidade intestinal dos indivíduos torna-se pouco rigoroso (Vasconcelos, 2005; Wilding *et al.*, 2000).

Esta cápsula tem um tempo de funcionamento apenas de 8h (autonomia da bateria), devido ao elevado consumo de energia no mecanismo de ativação, e a libertação do fármaco é dificultada pelas pequenas dimensões do orifício (Vasconcelos, 2005; Wilding *et al.*, 2000). Além disso, as suas elevadas dimensões podem causar gastrorretenção (peso de 3,5g e 39mm de comprimento), uma vez que após expansão da roda dentada aumenta 20mm de largura (Vasconcelos, 2005; Wilding *et al.*, 2000).

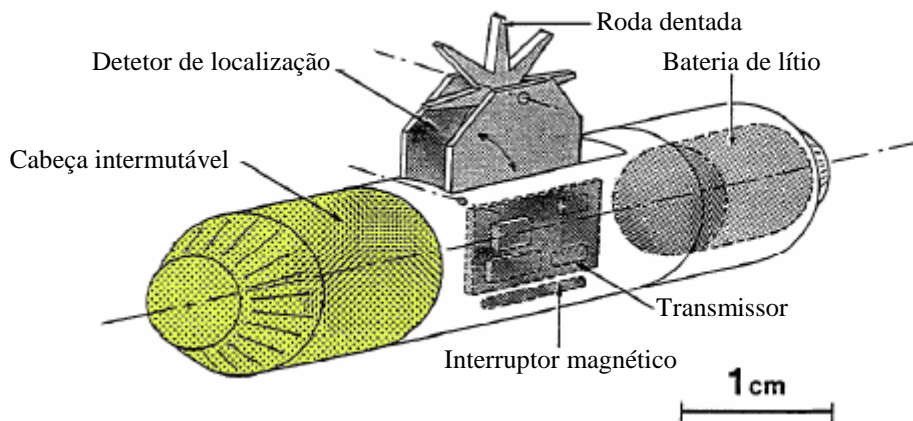


Figura 16 - Esquema da cápsula telemétrica (Vasconcelos, 2005).

A cápsula InteliSite[®] (Figura 17) é composta por dois cilindros rotativos, um equipamento eletrônico-mecânico, um reservatório de fármaco com capacidade de 0,8ml e um radiomarcador. Tanto o invólucro do cilindro exterior como o invólucro do cilindro interior apresentam seis orifícios. No compartimento superior do cilindro interior estão presentes os conjuntos eletrônicos e mecânicos necessários ao mecanismo de libertação do fármaco. A presença no interior da cápsula de um radionucleídeo de emissão gama de curta duração permite localizar a cápsula no trato gastrointestinal através de uma câmara gama (Vasconcelos, 2005; Wilding *et al.*, 2000).

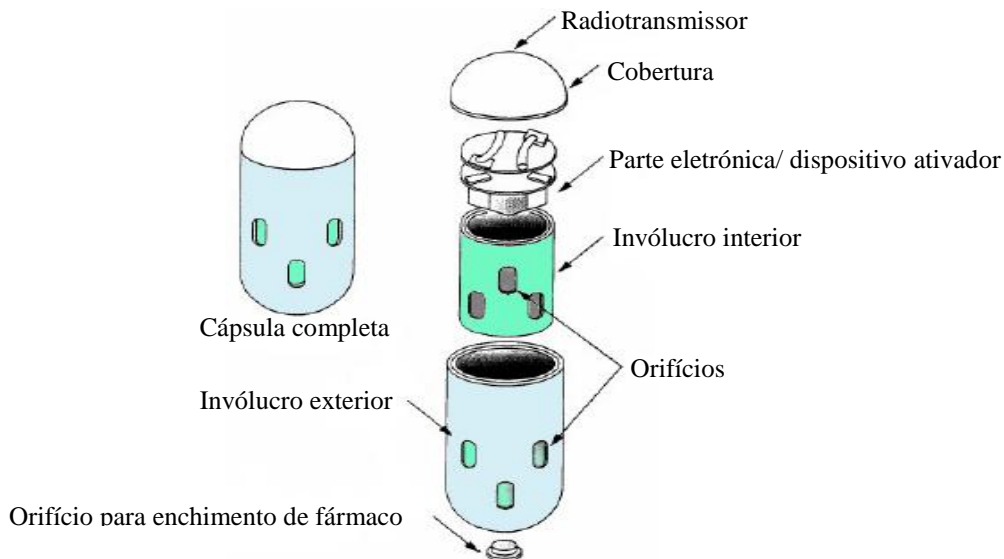


Figura 17 - Esquema da cápsula Intelisite[®] (Vasconcelos, 2005).

A cápsula InteliSite[®] é acionada segundo a aplicação remota de um campo magnético oscilatório, que induz uma corrente elétrica na bobina receptora provocando um pequeno aquecimento do prato que contacta com a mesma. Desta forma, ocorre uma transferência

de calor para os fios condutores, os quais são termosensíveis. Estes quando sujeitos às condições de temperatura desejada endireitam-se (processo de alisamento), o que permite a rotação do cilindro interno de modo a alinhar os seus orifícios com os orifícios do cilindro externo. Este alinhamento permite a entrada de fluidos e a consequente dissolução do fármaco ocorrendo a libertação lenta e passiva do conteúdo presente no reservatório da cápsula (McGirr *et al.*, 2009; Vasconcelos, 2005; Wilding *et al.*, 2000). Comparativamente com os sistemas anteriores, esta cápsula apresenta um tamanho menor, com apenas 35mm de comprimento e 10mm de diâmetro. Contudo, possui alguns problemas que condicionam a sua utilização, como por exemplo: (i) esvaziamento precoce do reservatório provocado pela má vedação dos orifícios, (ii) falha na ativação da cápsula, (iii) falha no local de ação devido ao atraso da ativação da cápsula (tempo de ativação superior a 2 min), provocado pelo calor necessário para endireitar os fios condutores. Além disso, o objetivo inicial de utilizar tanto materiais líquidos como pós e comprimidos é condicionado, visto que a libertação do fármaco por vezes é lenta ou incompleta e não reproduzível pela falta de fluidos e/ou agitação intestinal. Este facto compromete a libertação passiva dos fármacos, em especial aqueles que são pouco solúveis na água, em regiões com poucos fluidos como o cólon (McGirr *et al.*, 2009; Vasconcelos, 2005; Wilding *et al.*, 2000). Um estudo realizado por Clear *et al.* (2001) evidência este facto. O estudo consistiu na utilização da cápsula InteliSite[®] para a libertação conjunta de comprimidos de teofilina e furosemida nas regiões do intestino delgado e do cólon. Os resultados demonstraram que os sistemas foram ativados com sucesso e apresentaram boa tolerância por parte dos voluntários. Ao nível do intestino delgado, os voluntários apresentaram uma absorção da teofilina completa e reproduzível e uma absorção da furosemida de acordo com a esperada, segundo estudos prévios realizados em cápsulas de alta frequência (Staib *et al.*, 1989 *cit. in* Clear *et al.* 2001). Contudo, ao nível do cólon apenas um dos 7 voluntários estudados teve absorção da teofilina completa e, relativamente à furosemida, nenhum sofreu absorção completa. As possíveis razões que justificam esta situação foram o baixo conteúdo de água no cólon, elevada dose de fármaco ou baixa mistura, o que provocou uma libertação variável e incompleta de fármaco.

Estes problemas têm limitado o uso desta cápsula em produtos comerciais (Wilding *et al.*, 2000). Para ultrapassar estas limitações surge o desenvolvimento da segunda geração de cápsulas InteliSite[®] para a libertação de fármacos no cólon. A cápsula InteliSite

Companion[®] (Figura 18) liberta o seu conteúdo no local de interesse por um mecanismo de expulsão ativo. Esta é constituída por duas partes: a parte externa é plástica, oca com forma cilíndrica, onde encaixa uma parte interna removível cuja superfície é aberta em quase 70%, permitindo assim a passagem de pós e/ou líquidos. As duas partes encaixam por compressão de uma mola e dois clips de arame. O dispositivo apresenta ainda uma parte superior, na qual se coloca o fármaco, e que permanece fechada antes da administração. Após ativação da cápsula, o sinal utilizado deforma os clips de arame, provocando a ativação da mola e consequente expulsão da parte interna do dispositivo para um local distante da restante cápsula. O conteúdo do dispositivo é assim libertado pela parte lateral aberta e pelo fundo (McGirr *et al.*, 2009). Contudo, até à data de 2009 não existia bibliografia referente ao uso destes novos dispositivos (McGirr *et al.*, 2009).



Figura 18 - Cápsula IntelliSite[®] Companion: A) antes da ativação; B) após ativação; C) corpo e parte superior do dispositivo. Adaptado de McGirr *et al.* (2009).

A cápsula Enterion[®] (Figura 19) é dos sistemas eletromagnéticos mais recentes e promissores, tendo surgido como alternativa para ultrapassar os problemas associados à utilização da cápsula IntelliSite[®] na libertação dos fármacos em locais específicos do trato gastrintestinal (Prior *et al.*, 2003; Wilding *et al.*, 2000). Apresenta um topo de forma arredondada, de 32mm de comprimento e 11mm de diâmetro, no qual é incorporado um reservatório de fármaco com capacidade até 1ml de pó ou líquido. O seu enchimento é efetuado através de uma abertura de 9mm de diâmetro que é então fechada com uma tampa

em silicone. Na base do reservatório de fármaco está inserido um pistão, colocado contra uma mola comprimida por um filamento polimérico. Num compartimento independente no topo da cápsula é incorporado um marcador radioativo, ex.: tecnécio-99m (^{99m}Tc), samário-153 (^{153}Sm), índio-111 (^{111}In), que permite localizar a cápsula em tempo real de modo não invasivo, utilizando uma câmara gama (cintilografia – Figura 20) (Prior *et al.*, 2003; Wilding *et al.*, 2000).

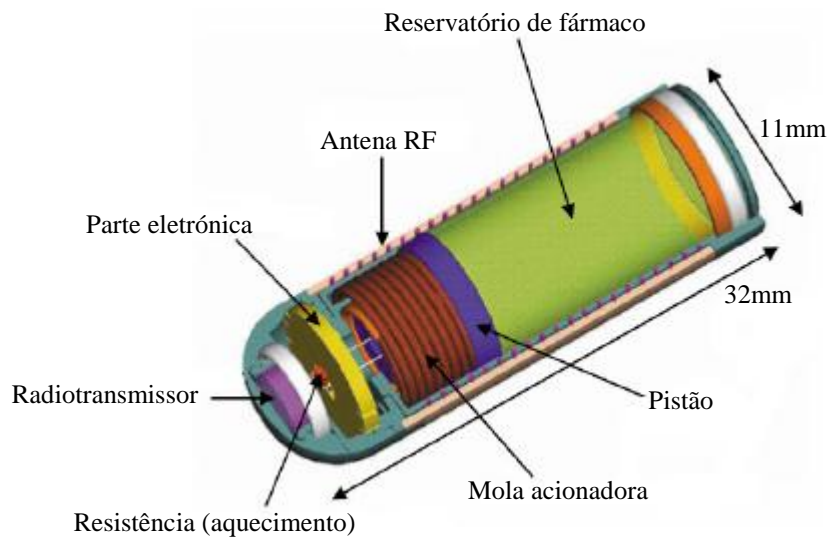


Figura 19 - Esquema da cápsula Enterion® (Vasconcelos, 2005).



Figura 20 - Visualização do trato gastrointestinal por cintilografia. Adaptado de Jones *et al.* (2008).

O dispositivo quando alcança o local de ação no intestino é ativado remotamente por aplicação de uma força eletromagnética oscilatória, produzida por radiofrequência, próxima ao abdômen. A frequência do campo magnético aplicado situa-se numa baixa região de megahertz (MHz), permitindo que a sua absorção pelos tecidos seja desprezável, mas ao mesmo tempo capaz de ativar a antena presente na parede da cápsula (Wilding *et al.*, 2000; Prior *et al.*, 2003). Este mecanismo induz a formação da corrente elétrica na bobina, fornecendo energia à resistência presente no compartimento eletrônico que está em contacto com o pistão, preso pelo filamento e travado pela mola. Devido ao rápido aumento da temperatura, o filamento atinge a sua temperatura crítica quase de imediato e por ação da tensão da mola acaba por quebrar. A mola libertada pressiona o pistão para o interior do compartimento do fármaco, o que força a saída da tampa de silicone, libertando ativamente todo o fármaco em poucos segundos. O movimento do pistão é então travado por um anel de paragem situado no final da cápsula, impedindo o contacto dos fluidos do trato gastrintestinal com a parte eletrônica da cápsula (Prior *et al.*, 2003; Vasconcelos, 2005; Wilding *et al.*, 2000). O facto do mecanismo de libertação de fármaco ser ativo caracteriza esta tecnologia como atrativa, versátil e eficaz na administração de variadas formas farmacêuticas, como soluções, suspensões viscosas, granulados e ainda mini-comprimidos (Prior *et al.*, 2003). Este dispositivo apresenta ainda a particularidade de confirmar se o sistema foi eficazmente aberto, pois quando o pistão se move para ejetar o fármaco, desvia uma parte da energia elétrica que recebe para transmitir um sinal por radiofrequência detetado externamente por uma antena (Prior *et al.*, 2003; Wilding *et al.*, 2000). No entanto, a cápsula Enterion[®] apresenta ainda algumas deficiências do ponto de vista aerodinâmico e aerostático. A pressão interna no interior do compartimento situado atrás do pistão vai diminuindo à medida que o pistão é empurrado para a frente pela mola. A conseqüente pressão negativa formada no compartimento aumenta a probabilidade de refluxo de fármaco, particularmente em soluções (Pi *et al.*, 2009).

Stockis *et al.* (2010) desenvolveram um estudo com o objetivo de avaliar a biodisponibilidade sistémica e as características de absorção do levetiracetam (antiepiléptico) quando administrado sob a forma de pó numa cápsula Enterion[®]. Estes parâmetros foram avaliados em 9 voluntários humanos saudáveis em três regiões diferentes do intestino, o intestino delgado proximal, o intestino delgado distal e o cólon ascendente. Como referência foi utilizado um comprimido de libertação imediata. A determinação da

concentração plasmática foi realizada através da recolha de amostras de sangue, antes e após administração em jejum de 250 mg de levetiracetam num comprimido de libertação imediata e 250 mg de fármaco na cápsula Enterion[®] (só com o fármaco sem excipientes). Foram também determinados parâmetros farmacocinéticos, como o tempo de semi-vida, área sob a curva, concentração máxima, tempo em que o fármaco atinge a concentração máxima e avaliada a tolerabilidade. Os resultados demonstraram que a biodisponibilidade sistémica do levetiracetam é independente do seu local de libertação, sendo comparável na região proximal e distal do intestino delgado e no cólon ascendente. Contudo, o mesmo não se verificou com a velocidade de absorção do fármaco, que foi mais lenta no cólon do que no intestino delgado devido à reduzida área de superfície. O esvaziamento gástrico da cápsula ocorreu cerca de 2h após administração e o tempo de trânsito no intestino delgado foi de 3,9-5,1h. Relativamente aos efeitos adversos, apenas a dor de cabeça e letargia, podem, segundo os autores, estar associados ao fármaco, não sendo considerados severos. A terapia foi bem tolerada em todos os voluntários, contudo apenas seis a completaram totalmente.

A cápsula de alta frequência com produção de gás é uma nova cápsula ativada remotamente por alta frequência, na qual uma pequena célula produtora de gás produz a energia mecânica necessária para libertar o fármaco no local desejado (Groening *et al.*, 2009). Groening *et al.* (2009) desenvolveram recentemente uma destas cápsulas, na qual testaram a libertação do oxprenolol. O sistema desenvolvido apresentava forma cilíndrica com 14,6mm de comprimento e um 6,7mm de diâmetro. Era constituído por um sistema recetor, uma célula produtora de gás similar a pequenas baterias de relógio, um reservatório com capacidade para 0,17ml de solução ou suspensão de fármaco selado com uma borracha, e um pistão situado entre a célula e o reservatório do fármaco. O recetor, situado ao lado da célula produtora de gás, consistia num circuito oscilatório composto por uma pequena bobina, um transistor MOSFET, um condensador responsável pela sintonização do circuito elétrico para um campo de alta frequência, e dois díodos que funcionavam como retificadores no circuito elétrico. A aplicação externa do sinal de alta frequência (24MHz), produzido por um transmissor, ativou o pequeno recetor no interior da cápsula. A produção de corrente no interior do circuito oscilatório induziu tensão, responsável pela ligação do transistor. Este por sua vez funciona como um interruptor no circuito elétrico, provocando a ligação elétrica condutora entre os pólos positivo e negativo

da célula produtora de gás, iniciando a produção de gás hidrogénio. A pressão resultante do hidrogénio produzido empurrou o pistão contra o reservatório e provocou a libertação do fármaco por um orifício. A taxa de hidrogénio produzida dependeu da duração do tempo de ativação do sistema e da resistência integrada no circuito elétrico condutor entre os dois pólos da célula produtora de gás. Os resultados demonstraram que a ativação da cápsula foi eficaz e a libertação de fármaco ocorreu 10 minutos após da ativação do dispositivo. Dependendo da resistência utilizada, 100x ou 200x, o reservatório foi esvaziado em 15min ou 25min, respetivamente. A cápsula foi ainda ativada mais 2 vezes, 2h e 6h depois numa experiência e 8 e 16h depois noutra experiência, de modo a libertar o fármaco de forma pulsátil. Verificou-se que a libertação do fármaco foi controlada e reproduzível, contudo a quantidade libertada após 8 e 16h foi diferente devido provavelmente à perda de pressão do gás na célula produtora de gás. Esta experiência demonstrou que estas RCC têm a capacidade de libertar o fármaco, contudo alguns parâmetros necessitam ser melhorados, uma vez que não são biodegradáveis, o sinal de frequência utilizado não é específico e o processo de libertação do fármaco demora no mínimo 10 minutos (Groening *et al.*, 2009).

Também Pi *et al.* (2009) desenvolveram recentemente uma RCC inovadora com um mecanismo de ativação baseado na tecnologia MEMS (sistema microeletromecânico) de modo a ultrapassar as limitações das cápsulas referidas anteriormente. Esta cápsula, de 30mm de comprimento e 10,4mm de diâmetro, é composta por uma camada protetora deslizante, um pistão com marcador magnético, uma unidade de telecontrolo, atuador de libertação do fármaco integrado com uma antena, um micromódulo de comunicação por radiofrequência, pilhas como as do relógio (*button cells*) e ainda um micropropulsor (Figura 21). O micropropulsor, por sua vez, é constituído por uma câmara de combustão com propelentes, uma placa com um circuito eletrónico, e um micro dispositivo de ignição ligado por fios incorporado na camada protetora deslizante de quatro camadas metálicas. O reservatório do fármaco é um compartimento, de capacidade de 0,6ml de líquido ou pó, situado entre o pistão e um anel de silicone, que encerra uma abertura circular por onde ocorre o enchimento do reservatório. A localização da cápsula no trato gastrintestinal é monitorizada por um sistema de localização e rastreio magnético em tempo real através da incorporação de um pequeno magneto no pistão.

O sistema é ativado após chegar ao local de ação por aplicação de um sinal externo de radiofrequência de 330 MHz. O sinal emitido é recebido no interior da cápsula por um circuito miniaturizado de telecontrolo, que vai alimentar o atuador de libertação do fármaco, o que permite que as *button cells* forneçam energia ao micropropulsor. Esta energia provoca a combustão do propelente do micropropulsor, gerando uma força de impulsão que causa o deslizamento consecutivo das camadas metálicas protetoras, desde a mais externa até chegar ao pistão. Este deslizamento empurra o pistão com grande aceleração contra o reservatório de fármaco libertando todo o conteúdo para o exterior. Esta nova cápsula demonstra ser segura e biocompatível por via oral, de tamanho igual ou inferior às cápsulas já desenvolvidas, e com a capacidade de impedir o refluxo de fármaco, uma vez que o seu mecanismo de libertação cria uma pressão positiva no interior do reservatório, ao contrário do que acontece na cápsula Enterion[®]. Além disso, o mecanismo de libertação do fármaco demora menos de 1s e para acender o micropropulsor são apenas necessários 120mW (Pi *et al.*, 2009).

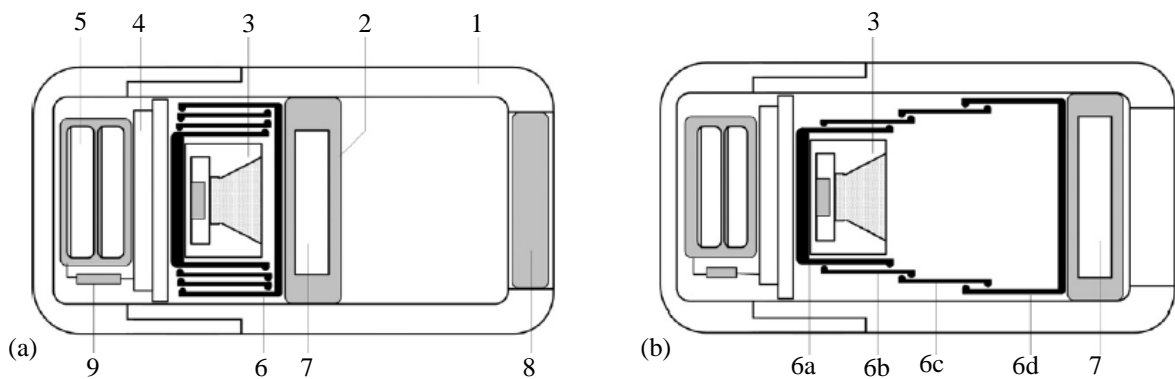


Figura 21 - (a) Representação esquemática de uma RCC com um micropropulsor: (1) camada protetora; (2) pistão; (3) micropropulsor; (4) unidade de telecontrolo; (5) *button cells*; (6) camada protetora deslizante; (7) marcador magnético; (8) anel de silicone; (9) interruptor magnético; (b) Representação esquemática do mecanismo de funcionamento da camada protetora deslizante quando o micropropulsor é ativado: (3) micropropulsor; (6a) primeira camada; (6b) segunda camada; (6c) terceira camada; (6d) quarta camada; (7) pistão com marcador magnético. Adaptado de Pi *et al.* (2009).

A RCC desenvolvida por Pi *et al.* (2009) foi preenchida com 100mg de pó de aminofilina e testada em seis *beagles* em jejum. Após administração e localização da cápsula nos locais de interesse, estômago e intestino, foi ativada durante 10s através do telecontrolo externo colocado perto do *beagle* e recolhidas amostras de sangue. Os resultados demonstraram que 4 das 6 cápsulas foram ativadas com sucesso e a libertação do fármaco foi completa, sem registos de pré-ativação. Após 28 a 48h, as cápsulas foram recuperadas sem quaisquer

danos gastrintestinais. O mau funcionamento das outras 2 cápsulas foi resultado da montagem inadequada.

O estudo permitiu concluir que as RCC com micropropulsor são bem toleradas, seguras e promissoras para a entrega direcionada de fármacos, contudo é ainda necessário otimizar parâmetros, como o volume de reservatório, o consumo de energia, entre outros (Pi et al., 2009).

2.2.4.2. DDS ativados por estímulo magnético e pH

Diversos estudos foram realizados nesta área com o intuito de direcionar o transportador para o local de ação por aplicação de estímulos magnéticos e ativar a liberação controlada do fármaco por variações de pH (Dutta e Sahu, 2012; Xing *et al.*, 2012). A título de exemplo, Xing *et al.* (2012) realizaram um estudo *in vitro* com o objetivo de desenvolver um comprimido revestido com resposta a dois estímulos, magnético e pH, e avaliar o comportamento de liberação do ibuprofeno (fármaco modelo) e as variações que ocorrem em meio gástrico (pH 1.2) e intestinal (pH 7.4). O comprimido desenvolvido era composto por nanopartículas de sílica mesoporosa magnéticas (MMSNs) com Fe₂O₃ com diferente conteúdo de Fe (MMSNs-1=10.55 wt% e MMSNs-2=25.00 wt%) e revestido por um polímero aniônico, Eudragit[®] S 100 (ácido metacrílico e metil éster de ácido metacrílico). As nanopartículas contendo o fármaco apresentaram um tamanho de 500nm e a sua liberação foi testada em comprimidos sem revestimento e com revestimento de Eudragit[®] em diferentes concentrações (2,5%, 5% e 10%). Os resultados demonstraram que as nanopartículas revestidas apresentaram uma estrutura organizada, regular, com volume de poro elevado e propriedades superparamagnéticas como resposta a um campo magnético externo. Tanto no comprimido revestido como no não revestido, a liberação do ibuprofeno a pH 1.2 foi pequena (< 10%). A velocidade e a quantidade de fármaco libertado no comprimido revestido foram menores em comparação com o comprimido não revestido devido ao denso revestimento. No comprimido revestido, a diminuição da liberação foi proporcionalmente inversa à % de Eudragit[®] presente. Em meio neutro (pH 7.4), a liberação do fármaco aumentou consideravelmente mas a velocidade de liberação no comprimido revestido foi mais lenta. Com o decorrer do tempo, a quantidade total de fármaco libertado igualou a do comprimido sem revestimento devido à dissolução do

polímero. Este mecanismo resultou da presença de grupos carboxílicos na estrutura do Eudragit que se ionizaram e foram responsáveis pela dissolução do polímero. O aumento da percentagem de Eudragit (2,5% ou 10%) não apresentou diferenças significativas na libertação do fármaco quando o sistema mudou para o meio intestinal, uma vez que a espessura do revestimento não teve capacidade de se dissolver rapidamente num curto período de tempo. O sistema produzido demonstrou ser bifuncional, ou seja, ter a capacidade de ser orientado magneticamente e de libertar o fármaco controladamente com base no pH do meio, podendo ser utilizado em diversas aplicações futuras.

2.2.4.3 DDS ativados por temperatura e pH

Dos estímulos físicos e químicos, a temperatura e o pH, respetivamente, são dos mais utilizados em aplicações biomédicas e biotecnológicas, pelo que sistemas sensíveis à sua combinação são bastante estudados (Fundueanu *et al.*, 2007; Gutowska *et al.*, 1997; Ma *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2011).

Como exemplo, Zhang *et al.* (2011) realizaram um estudo no qual sintetizaram vários hidrogeles híbridos para a libertação controlada de fármacos. O objetivo fulcral consistiu no desenvolvimento simultâneo de um sistema biodegradável, biocompatível e sensível ao pH e à temperatura. Para tal, prepararam-se 6 hidrogeles com ácido hidroxipropilcelulose-g-acrílico (HPC-g-AA), e PAA encapsulados com albumina de BSA. O grau de intumescimento foi avaliado em meio estomacal e intestinal a diferentes temperaturas (25°C, 37°C e 45°C). Tanto o HPC-g-AA, polímero sensível à temperatura derivado de éter de celulose (LCST \approx 41°C), como o PAA, polímero ácido, têm ligações éster podendo ser degradados por enzimas. Todos os hidrogeles testados foram sujeitos a degradação enzimática, mas com taxas diferentes. Verificou-se que a taxa de degradação foi inversamente proporcional à quantidade de HPC-g-AA. Relativamente à libertação de BSA, em meio ácido (pH 1.2), houve uma rápida libertação inicial devido a partículas que se encontravam na superfície do hidrogel, contudo a libertação do fármaco foi pequena. Em meio neutro (pH 6.8) verificou-se um rápido intumescimento do hidrogel acompanhado da libertação de BSA, sendo atingido o equilíbrio em 30 min. Os hidrogeles com maior quantidade de PAA são mais hidrófilos, pelo que apresentaram maior

intumescimento e liberação do BSA. Quanto à temperatura, verificou-se que o grau de intumescimento dos hidrogeles aumenta com a diminuição da temperatura, contudo a sua influência não é muito significativa. Este parâmetro demonstrou grande relevância na transmitância ótica dos hidrogeles, determinando que na presença de temperaturas superiores à LCST, as cadeias de HPC-g-AA apresentam comportamento hidrófobo.

2.2.4.4 DDS ativados por microrganismos e pH

A liberação de fármacos ativada por microrganismos e pH constitui uma grande aposta no desenvolvimento de sistemas específicos para o cólon, como são exemplo os hidrogeles azo e a plataforma CODESTM. Segundo dados bibliográficos, os hidrogeles azo são constituídos maioritariamente pela combinação de monómeros sensíveis ao pH e agentes de reticulação azo presentes na estrutura do hidrogel (Chivukula *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2002; Yin *et al.*, 2002). Ao longo do trato gastrointestinal, à medida que o pH aumenta, o hidrogel vai intumescendo. Assim, no estômago, o hidrogel encontra-se no estado contraído devido à presença de cadeias laterais hidrófobas, o que protege o fármaco da ação enzimática gástrica. No intestino delgado, o aumento do pH aumenta a ionização dos grupos carboxílicos, e o hidrogel inicia o processo de intumescimento, contudo a liberação de fármaco é controlada pela cinética de intumescimento de segunda ordem. Ao alcançar o cólon, o hidrogel já apresenta um grau de intumescimento elevado e adequado que permite o acesso da enzima azoredutase às ligações cruzadas. As enzimas vão progressivamente quebrando estas ligações, o que provoca a degradação da estrutura do hidrogel e a consequente liberação do fármaco (Chivukula *et al.*, 2006; Yang *et al.*, 2002; Yin *et al.*, 2002).

A tecnologia da plataforma CODESTM baseia-se na propriedade de alguns polissacarídeos serem degradados apenas por bactérias colónicas e na presença de um revestimento sensível ao pH. A estrutura típica deste sistema compreende o núcleo do comprimido, contendo o fármaco (ex.: mesalamina, acetaminofeno, insulina), um ou vários polissacarídeos (ex.: maltose, lactulose, manitol) degradados por enterobactérias e outros excipientes, revestidos por três camadas de polímeros. A camada interna é composta por um polímero solúvel em ácido (ex.: Eudragit[®] E), a intermédia por uma barreira de HPMC,

que previne interações entre polímeros com cargas opostas, e a camada externa entérica. O CODES™ no estômago permanece intacto devido à proteção entérica. Contudo, ao alcançar o intestino delgado (pH superior a 6.0), o revestimento entérico e a HPMC dissolvem, e a camada de Eudragit® E, que apenas dissolve a $\text{pH} \leq 5.0$, fica ligeiramente permeável e intumescida. No cólon, os polissacarídeos presentes no núcleo dissolvem e difundem através da camada de Eudragit® E e as bactérias hidrolisam o polissacarídeo formando ácido orgânico. A presença deste ácido diminui o pH envolvente da forma farmacêutica, o que causa a dissolução do polímero e a liberação do fármaco (Figura 22) (Friend, 2004; Maroni *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2002).

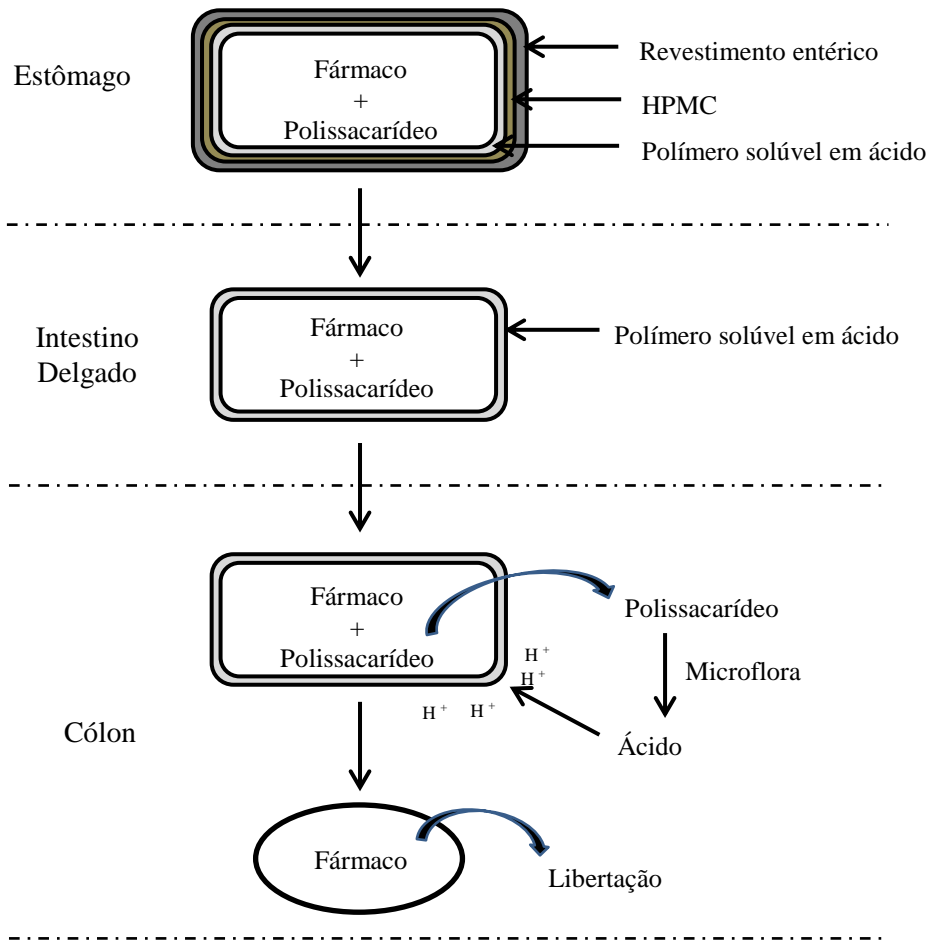


Figura 22 - Representação esquemática do sistema CODES™. Adaptado de Yang *et al.* (2002).

3. CONCLUSÃO

Esta dissertação pretendeu apresentar o estado de arte dos novos sistemas farmacêuticos para administração oral, em particular dos sistemas de libertação ativados. Os sistemas de libertação modificada, pelas suas características singulares, cedem o fármaco a um tempo, e no local desejado. Estes sistemas melhoram significativamente a eficácia, tolerabilidade, estabilidade e segurança da libertação do fármaco.

A crescente aposta dos investigadores na descoberta e associação dos polímeros inteligentes com novas tecnologias promoveram o desenvolvimento e aperfeiçoamento dos sistemas de libertação de fármacos ativados por estímulos. Estes sistemas baseiam-se na aplicação de um estímulo físico, químico ou biológico, necessário para o direcionamento e/ou libertação do fármaco. São detentores de uma elevada aplicabilidade e potencial para colmatar problemas da terapia farmacológica convencional, tornando a administração do medicamento cada vez mais personalizada e focada nos alvos terapêuticos. Contudo, os estudos ainda recentes e os ensaios clínicos limitados, o desconforto causado ao doente (no caso dos sistemas magnéticos), a variabilidade inter-individual na ativação dos sistemas entre outros fatores condicionam a comercialização da sua maioria. Como tal, é ainda necessário adquirir um conhecimento mais profundo e uniformizar o mecanismo de ativação, avaliar a toxicidade destes dispositivos e a relação custo-eficácia, de modo a tornar a utilização dos sistemas ativados vantajosa em termos de eficácia, segurança, qualidade e custo.

4. BIBLIOGRAFIA

Abdul, S., Chandewar, A. V. e Jaiswa, S. B. (2010). A flexible technology for modified-release drugs: Multiple-unit pellet system (MUPS). *Journal of Controlled Release*, 147(1), pp. 2-16.

Akhtar, J. *et al.* (2009). Magnetized carrier as novel drug delivery system. *International Journal of Drug Delivery Technology*, 1(1), pp. 28-35.

Alexiou, C. *et al.* (2000). Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. *Cancer Research*, 60, pp. 6641-6648.

Alhnan, M. A., Murdan, S. e Basit, A. W. (2011). Encapsulation of poorly soluble basic drugs into enteric microparticles: A novel approach to enhance their oral bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*, 416, pp. 55-60.

Anal, K. A. (2007). Stimuli-induced pulsatile or triggered release delivery systems for bioactive compounds. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery*, 1(1), pp. 83-90.

Bai, J. M. e Wang, J. P. (2005). High-magnetic-moment core-shell-type FeCo-Au/Ag nanoparticles. *Applied Physics Letters*, 87 (152502), pp. 1-3.

Bai, J. P. F. (1995). Colonic delivery of peptide and protein drugs: consideration of intracellular proteolytic enzymes. *STP Pharma Sciences*, 5, pp. 30-35. (a)

Bai, J. P. F. (1995). The involvement of cytosolic chymotrypsin-like, trypsin-like, and cucumisin-like activities in degradation of insulin and insulin-like growth factor I by epithelial tissues. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 47, pp. 674-677. (b)

Bajpai, A. K. *et al.* (2008). Responsive polymers in controlled drug delivery. *Progress in Polymer Science*, 33, pp. 1088-1118.

Barea, M. J. *et al.* (2010). Evaluation of liposomes coated with a pH responsive polymer. *International Journal of Pharmaceutics*, 402, pp. 89-94.

Bartil, T. *et al.* (2007). Swelling behavior and release properties of pH-sensitive hydrogels based on methacrylic derivatives. *Acta Pharmaceutica*, 57, pp. 301-314.

Bautzová, T. *et al.* (2012). Bioadhesive pellets increase local 5-aminosalicylic acid concentration in experimental colitis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81, pp. 379-385.

Benyettou, F. *et al.* (2009). Superparamagnetic nanovector with anti-cancer properties: $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$ @Zoledronate. *International Journal of Pharmaceutics*, 379, pp. 324-327.

Berry, C.C. *et al.* (2004). Cell response to dextran-derivatised iron oxide nanoparticles post internalization. *Biomaterials*, 25, pp. 5405-5413.

Brannon-Peppas, L. e Peppas, N.A. (1990). Dynamics and equilibrium swelling behaviour of pH-sensitive hydrogels containing 2-hydroxy methacrylate. *Biomaterials*, 11(9), pp. 635-644.

Chauhan, C. S., Naruka, P. S. e Kamble R. K. (2011). Osmotic delivery of ziprasidone hydrochloride. *Der Pharmacia Sinica*, 2(5), pp. 154-162.

Chen, H. e Langer, R. (1997). Magnetically-responsive polymerized liposomes as potential oral delivery vehicles. *Pharmaceutical Research*, 14(4), pp. 537-540.

Chivukula, P. *et al.* (2006). Synthesis and characterization of novel aromatic azo bond-containing pH-sensitive and hydrolytically cleavable IPN hydrogels. *Biomaterials*, 27, 1140-1151.

Clear, N. J. *et al.* (2001). Evaluation of the Intelisite[®] capsule to deliver theophylline and frusemide tablets to the small intestine and colon. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, pp. 375-384.

Coelho, J. F. *et al.* (2010). Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. *EPMA Journal*, 1, pp. 164-209.

Corchero, J. L. e Villaverde, A. (2009). Biomedical applications of distally controlled magnetic nanoparticles. *Trends in Biotechnology*, 27(8), pp. 468-476.

Dahan, A. *et al.* (2007). A novel mechanism for oral controlled release of drugs by continuous degradation of a phospholipid prodrug along the intestine: In-vivo and in-vitro evaluation of an indomethacin–lecithin conjugate. *Journal of Controlled Release*, 119(1), pp. 86-93.

Delcea, M., Möhwald, H. e Skirtach, A. G. (2011). Stimuli-responsive LbL capsules and nanoshells for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63, pp. 730-747.

Dev, R. K., Bali, V. e Pathak, K. (2011). Novel microbially triggered colon specific delivery system of 5-Fluorouracil: Statistical optimization, in vitro, in vivo, cytotoxic and stability assessment. *International Journal of Pharmaceutics*, 411, pp. 142-151.

Du, J-Q. *et al* (2009). Microwave irradiation assisted rapid synthesis of Fe–Ru bimetallic nanoparticles and their catalytic properties in water-gas shift reaction, *Materials Research Bulletin*, 44, pp. 1347-1351.

Dutta, R. K. e Sahu, S. (2012). Development of diclofenac sodium loaded magnetic nanocarriers of pectin interacted with chitosan for targeted and sustained drug delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 97, pp. 19-26.

Eeckman, F., Amighi, K. e Moës, A. J. (2001). Effect of some physiological and non-physiological compounds on the phase transition temperature of thermoresponsive polymers intended for oral controlled-drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 222, pp. 259-270.

El-Kamel, A. H. *et al.* (2008). Oral colon targeted delivery systems for treatment of inflammatory bowel diseases: Synthesis, in vitro and in vivo assessment. *International Journal of Pharmaceutics*, 358, pp. 248-255.

Fan, Q., Sirkar, K. K. e Wu, J. (2009). A thermo-sensitive release system based on polymeric membrane for transdermal delivery of doxycycline HCl. *Journal of Membrane Science*, 337, pp. 175-181.

Fang, J. *et al.* (2008). Temperature-sensitive hydrogels composed of chitosan and hyaluronic acid as injectable carriers for drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 68, pp. 626-636.

Farmacopeia Portuguesa 9.0, Infarmed, Ministério da Saúde, 2008.

Felber, A. E. *et al.* (2011). pH-sensitive vesicles, polymeric micelles, and nanospheres prepared with polycarboxylates. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(11), pp. 979-992.

Ferrari, P. C. (2010). Development and *in vitro* evaluation of coated pellets containing chitosan to potential colonic drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 91(1), pp. 244-252.

Ferrer, D. *et al.* (2001). Three-layer core/shell structure in Au-Pd bimetallic nanoparticles. *Nano Letters*, 7(6), pp. 1701-1705.

Friend, D. R. (2005). New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57, pp. 247-265.

Fujimori, J. *et al.* (1995). Effect of magnetically controlled gastric residence of sustained release tablets on bioavailability of acetaminophen. *International Journal of Pharmaceutics*, 119, pp. 47-55.

Fundueanu, G. *et al.* (2007). Cellulose acetate butyrate-pH/thermosensitive polymer microcapsules containing aminated poly(vinyl alcohol) microspheres for oral administration of DNA. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66, pp. 11-20.

Ganta, S. *et al.* (2008). A review of stimuli-responsive nanocarriers for drug and gene delivery. *Journal of Controlled Release*, 126, pp. 187-204.

Gao, C. *et al.* (2006). *In vitro* release and *in vivo* absorption in beagle dogs of meloxicam from Eudragit® FS 30 D-coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 322, pp. 104-112.

Gaucher, G. *et al.* (2010). Polymeric micelles for oral drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 76(2), pp. 147-158.

Geever, L. M. *et al.* (2008). Characterisation and controlled drug release from novel drug-loaded hydrogels. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69, pp. 1147-1159.

Ghosh, T. e Ghosh, A. (2011). Drug delivery through osmotic systems – an overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1, pp. 38-49.

Gil, E. S. e Hudson, S. M. (2004). Stimuli-responsive polymers and their bioconjugates. *Progress in Polymer Science*, 29, pp. 1173-1222.

Groening, R. *et al* (2009). High frequency controlled capsules with integrated gas producing cells. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72, pp. 282–284.

Gröning, R. *et al.* (1998). Acyclovir serum concentrations following peroral administration of magnetic depot tablets and the influence of extracorporeal magnets to control gastrointestinal transit. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 46, pp. 285–291.

Gupta, S. *et al.* (2011). Osmotic pumps: a review. *Pharmacie Globale (IJCP)*, 6 (01), pp. 1-8.

Gupta. P., Vermani, K. e Garg, S. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7, pp. 569-579.

Gutowska, A. *et al.* (1997). Squeezing hydrogels for controlled oral drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 48, pp. 141-148.

Häfeli, U. *et al.* (1995). Effective targeting of magnetic radioactive ⁹⁰Y-microspheres to tumor cells by an externally applied magnetic field. Preliminary *in vitro* and *in vivo* results. *Nuclear Medicine and Biology*, 22(2), pp. 147-155.

Häfeli, U. *et al.* (2001). Radiolabeling of magnetic particles with rhenium-188 for cancer therapy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 225, pp. 3-78.

Häfeli, U. O. (2004). Magnetically modulated therapeutic systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 277, pp. 19-24.

Häfeli, U. O. *et al.* (2003). Radiolabeling of magnetic targeted carriers (MTC) with indium-111. *Nuclear Medicine and Biology*, 30, pp. 761-769.

Hearnden, V. *et al.* (2012). New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, pp. 16-28.

Herrlich, S. *et al.* (2012). Osmotic micropumps for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, pp. 1-11, *in press*.

Hong, R. *et al.* (2005). Surface PEGylation and ligand exchange chemistry of FePt nanoparticles for biological applications. *Chemistry of Materials*, 17, pp. 4617-4621.

Hu, S. H., Liu, T. Y. e Liu, D. M. (2007). Nano-ferrosponges for controlled drug release. *Journal of Controlled Release*, 121, pp. 181-189.

Huang, X., Xiao, Y. e Lang, M. (2012). Micelles/sodium-alginate composite gel beads: A new matrix for oral drug delivery of indomethacin. *Carbohydrate Polymers*, 87, pp. 790-798.

Huh, Y-M. *et al.* (2005). In Vivo Magnetic Resonance Detection of Cancer by Using Multifunctional Magnetic Nanocrystals. *Journal of the American Chemical Society*, 127, pp. 12387-12391.

Huynh, D. *et al.* (2009). Controlled release of insulin from pH/temperature-sensitive injectable pentablock copolymer hydrogel. *Journal of Controlled Release*, 137, pp. 20-24.

Iemma, F. *et al.* (2006). pH-sensitive hydrogels based on bovine serum albumin for oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 312, pp. 151-157.

Jacobsen, T. F. *et al.* (1996). Oral magnetic particles (ferristene) as a contrast medium in abdominal magnetic resonance imaging. *Academic Radiology*, 3(7), pp. 571-580.

Jain, T. K. *et al.* (2007). Biodistribution, clearance, and biocompatibility of iron oxide magnetic nanoparticles in rats. *Molecular Pharmaceutics*, 5(2), pp. 216-328.

James, J. (2006). A method for drug delivery using magnetoliposomes. *Ethnicity & Disease*, 16, pp. 9-10.

Jones, K. *et al.* (2008). New technology combo drives once-daily drug formulation. *Innovations in Pharmaceutical Technology*, 26, pp. 66-69.

Jones, M-C., Ranger, M. e Leroux, J-C. (2003). pH-sensitive unimolecular polymeric micelles: synthesis of a novel drug carrier. *Bioconjugate Chemistry*, 14, pp. 774-781.

Karg, M. e Hellweg, T. (2009). Smart inorganic/organic hybrid microgels: Synthesis and characterization. *Journal of Materials Chemistry*, 19, pp. 8714-8727.

Karg, M. *et al.* (2006). A versatile approach for the preparation of thermosensitive PNIPAM core-shell microgels with nanoparticle cores. *ChemPhysChem*, 7, pp. 2298-2301.

Kaushal, A. M. e Garg, S. (2003). An update on osmotic drug delivery patents. *Pharmaceutical Technology*, 8, pp. 38-44.

Kendall, R. A. *et al.* (2009). Fabrication and *in vivo* evaluation of highly pH-responsive acrylic microparticles for targeted gastrointestinal delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37, pp. 284-290.

Kenji, K., Ozawa, T. e Yoshida, T. (2010). Highly temperature-sensitive liposomes based on a thermosensitive block copolymer for tumor-specific chemotherapy. *Biomaterials*, 31, pp. 7096-7105.

Khare, A.R. e Peppas, N.A. (1993). Release behaviour of bioactive agents from pH-sensitive hydrogels. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 4(3), pp. 275-289.

Kim, B. e Peppas, N. A. (2003). *In vitro* release behavior and stability of insulin in complexation hydrogels as oral drug delivery carriers. *International Journal of Pharmaceutics*, 266, pp. 29-37.

Kim, S. *et al.* (2008). Hydrotropic polymer micelles containing acrylic acid moieties for oral delivery of paclitaxel. *Journal of Controlled Release*, 132, pp. 222-229.

Kohler, N. *et al.* (2006). Methotrexate immobilized poly(ethylene glycol) magnetic nanoparticles for MR imaging and drug delivery. *Small*, 2, pp. 785-792.

Kono, K. *et al.* (2011). Multi-functional liposomes having temperature-triggered release and magnetic resonance imaging for tumor-specific chemotherapy. *Biomaterials*, 32, pp. 1387-1395.

Kostova, B. *et al.* (2011). Poly(ethoxytriethyleneglycol acrylate) cryogels as novel sustained drug release systems for oral application. *Polymer*, 52, pp. 1217-1222.

Kurkuri, M. D. e Aminabhavi, T. M. (2004). Poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid) sequential interpenetrating network pH-sensitive microspheres for the delivery of diclofenac sodium to the intestine. *Journal of Controlled Release*, 96, pp. 9-20.

Lambert, A. *et al.* (1991). Autonomous telemetric capsule to explore the small bowel. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 29, pp. 191-196.

Lamprecht, A. *et al.* (2004). pH-sensitive microsphere delivery increases oral bioavailability of calcitonin. *Journal of Controlled Release*, 98, pp.1-9.

Laulicht, B. *et al.* (2011). Localization of magnetic pills. *PNAS*, 108(6), pp. 2252-2257.

Li, M.G. *et al.* (2006). Preparation and characterization of insulin nanoparticles employing chitosan and poly(methylmethacrylate/methylmethacrylic acid) copolymer. *Journal of Nanoscience Nanotechnology*, 6, pp. 2874-2886.

Lin, W-C., Yu, D-G., e Yang, M-C. (2005). pH-sensitive polyelectrolyte complex gel microspheres composed of chitosan/sodium tripolyphosphate/dextran sulfate: swelling kinetics and drug delivery properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 44, pp. 143-151.

Liu, L. (2003). Pectin-based systems for *colon*-specific drug delivery via oral route. *Biomaterials*, 24(19), pp. 3333-3343.

Liu, T. Y. *et al.* (2008). Study on controlled drug permeation of magnetic sensitive ferrogels: Effect of Fe₃O₄ and PVA. *Journal of Controlled Release*, 126, pp. 228-236.

Lo, C. *et al.* (2009). Mixed micelle systems formed from critical micelle concentration and temperature-sensitive diblock copolymers for doxorubicin delivery. *Biomaterials*, 30, pp. 3961-3970.

Lopes, C. M., Oliveira, R. e Silva, A. C. (2011). Pharmaceutical approaches for optimizing oral anti-inflammatory delivery systems. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 10, pp. 154-165.

Lu, Z. *et al.* (2005). Magnetic switch of permeability for polyelectrolyte microcapsules embedded with Co@Au nanoparticles. *Langmuir*, 21(5), pp. 2042-2050.

Lua, Y. e Ballauff, M. (2011). Thermosensitive core-shell microgels: From colloidal model systems to nanoreactors. *Progress in Polymer Science*, 36, pp. 767-792.

Lübbe, A. S. *et al.* (1996). Predinical experiences with magnetic drug targeting: tolerance and efficacy. *Cancer Research*, 56, pp. 4694-4701.

Ma, L. *et al.* (2010). *In vitro* cytotoxicity and drug release properties of pH- and temperature-sensitive core-shell hydrogel microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, 385, pp. 86-91.

MacLeod, G. S. *et al.* (1999). Selective drug delivery to the colon using pectinchitosan:hydroxypropyl methylcellulose film coated tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 187, pp. 251-257.

Makhlof, A. Tozuka, Y. e Takeuchi, H. (2011). Design and evaluation of novel pH-sensitive chitosan nanoparticles for oral insulin delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 42, pp. 445-451.

Makó, Á. *et al.* (2009). Formulation of thermoresponsive and bioadhesive gel for treatment of oesophageal pain and inflammation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 72, pp. 260-265.

Malaterre, V. *et al.* (2009). Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73(3), pp. 311-323.

Mane, S. S. *et al.* (2012). An overview on oral osmotically controlled drug delivery system. *International Journal of Universal Pharmacy and Life Sciences*, 2(2), pp. 19-36.

Maroni, A. *et al.* (2012). Oral colon delivery of insulin with the aid of functional adjuvants. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, pp. 540-556.

McConnell, E. L., Short, M. D. e Basit, A. W. (2008). An *in vivo* comparison of intestinal pH and bacteria as physiological trigger mechanisms for colonic targeting in man. *Journal of Controlled Release*, 130, pp. 154-160.

McGirr, M. *et al.* (2009). The use of the InteliSite[®] Companion device to deliver mucoadhesive polymers to the dog colon. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 36, pp. 386-391.

Medeiros, S. F. *et al.* (2011). Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 403, pp. 139-161.

Moes, J. J. *et al.* (2011). Pharmaceutical development and preliminary clinical testing of an oral solid dispersion formulation of docetaxel (ModraDoc001). *International Journal of Pharmaceutics*, 420(2), pp. 244-250.

Motoyama, J. *et al.* (2008). Size dependent heat generation of magnetite nanoparticles under AC magnetic field for cancer therapy. *BioMagnetic Research and Technology*, 6(4), pp. 1-9.

Najlah, M. *et al.* (2006). Synthesis, characterization and stability of dendrimer prodrugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 308, pp. 175-182.

Nyberg, L. *et al.* (2007). A convenient method for local drug administration at predefined sites in the entire gastrointestinal tract: Experiences from 13 phase I studies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 30, pp. 432-440.

Ortner, V. *et al.* (2012). Magnetic field-controlled gene expression in encapsulated cells. *Journal of Controlled Release*, 158, pp. 424-432.

Paasonen, L. (2010). *External signal-activated liposomal drug delivery systems - Academic Dissertation*. Finland, Faculty of Pharmacy of the University of Helsinki.

Pan, X. *et al.* (2008). Cationic lipid-coated magnetic nanoparticles associated with transferrin for gene delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 358, pp. 263-270.

Patel, R. B. *et al.* (2011). Inlay osmotic pump tablets containing metformin and glipizide. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37(10), pp. 1244-1252.

Peppas, N. A. e Carr, D. A. (2009). Impact of absorption and transport on intelligent therapeutics and nanoscale delivery of protein therapeutic agents. *Chemical Engineering Science*, 64(22), pp. 4553-4565.

Pezzini, B. R., Silva, M. A. S. e Ferraz, H. G. (2007). Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(4), pp. 491-502.

Pi, X. *et al.* (2009). A novel remote controlled capsule for site-specific drug delivery in human GI tract. *International Journal of Pharmaceutics*, 382, pp. 160-164.

Pi, X. *et al.* (2010). A novel micro-fabricated thruster for drug release in remote controlled capsule. *Sensors and Actuators A*, 159, pp. 227-232.

Pinto, J. F. (2010). Site-specific drug delivery systems within the gastro-intestinal tract: From the mouth to the colon. *International Journal of Pharmaceutics*, 395, pp. 44-52.

Prijic, S. *et al.* (2012). Surface modified magnetic nanoparticles for immuno-gene therapy of murine mammary adenocarcinoma. *Biomaterials*, 33, pp. 4379-4391.

Prior, D. V. *et al.* (2003). The role of human drug absorption studies in development pharmaceutics. *Business Briefing: Pharmatech*, pp.1-4.

Qiu, Y. e Park, K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53, pp. 321-339.

Ravichandran, P., Shantha, K. L. e Rao, P. (1997). Preparation, swelling characteristics and evaluation of hydrogels for stomach specific drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 154, pp. 89-94.

Reiss, G. e Hutten, A. (2005). Magnetic nanoparticles - applications beyond data storage. *Nature Materials*, 4, pp. 725-726.

Richert, H. *et al.* (2005). Development of a magnetic capsule as a drug release system for future applications in the human GI tract. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 293, pp. 497-500.

Risbud, M.K. *et al.* (2000). pH-sensitive freeze-dried chitosan-polyvinyl pyrrolidone hydrogels as controlled release system for antibiotic delivery. *Journal of Controlled Release*, 68, pp. 23-30.

Rudge, S.R. *et al.* (2000). Preparation, characterization, and performance of magnetic iron-carbon composite microparticles for chemotherapy. *Biomaterials*, 21, pp. 1411-1420.

Ruel-Gariépy, E. e Leroux, J-C. (2004). In situ-forming hydrogels—review of temperature-sensitive systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58, pp. 409–426.

Saboktakin, M. R. *et al.* (2010). Synthesis and characterization of superparamagnetic chitosan–dextran sulfate hydrogels as nano carriers for colon-specific drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 81, pp. 372-376.

Sahu, S. e Dutta, R. K. (2011). Novel hybrid nanostructured materials of magnetite nanoparticles and pectin. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 323, pp. 980-987.

Saltão, R. e Veiga, F. (2001). Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 37(1), pp. 1-17.

Sant, V. P., Smith, D. e Leroux, J-C. (2004). Novel pH-sensitive supramolecular assemblies for oral delivery of poorly water soluble drugs: preparation and characterization. *Journal of Controlled Release*, 97, pp. 301-312.

Santus, G. e Baker, R. W. (1995). Osmotic drug delivery: a review of the patent literature. *Journal of Controlled Release*, 35, pp. 1-21.

Schmaljohann, D. (2006). Thermo- and pH-responsive polymers in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58, pp. 1655-1670.

Seo, W. S. *et al.* (2006). FeCo/graphitic-shell nanocrystals as advanced magnetic-resonance-imaging and near-infrared agents. *Nature Matters*, 5, pp. 971-976.

Shantha, K. L. e Harding, D. R. K. (2000). Preparation and in-vitro evaluation of poly[N-vinyl-2-pyrrolidone-polyethylene glycol diacrylate]-chitosan interpolymeric pH-responsive hydrogels for oral drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 207, pp. 65-70.

Sharifi, I. *et al.* (2011). Ferrite-based magnetic nanofluids used in hyperthermia applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, pp. 1-13, *in press*.

Shibata, N. *et al.* (2010). Preparation and pharmaceutical evaluation of new sustained-release capsule including starch-sponge matrix (SSM). *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 64(5), pp. 352-358.

Silva, E. L. *et al.* (2009). Development of a magnetic system for the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 321, pp. 1566-1570.

Singh, B., Sharma, N. e Chauhan, N. (2007). Synthesis, characterization and swelling studies of pH responsive psyllium and methacrylamide based hydrogels for the use in colon specific drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, 69, pp. 631-643.

Sinha, V. R. e Kumria, R. (2001). Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 224, pp. 19-38.

Sinha, V. R. e Kumria, R. (2003). Microbially triggered drug delivery to the colon. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18, pp. 3-18.

Sopinath, K.S. *et al.* (2002). Stimulus-responsive 'smart' hydrogel as novel drug delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28, pp. 957-974.

Sousa, T. *et al.* (2008). The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 363, pp. 1-25.

Staib, A. H., Woodcock, B. G. e Loew, D. (1989). Remote control of gastrointestinal drug delivery in man. *In: Prescott, L. F. e Nimmo, W. S. (Eds.). Novel Drug Delivery and Its Therapeutic Application*. Wiley, pp. 79-88.

Stockis, A. *et al.* (2010). Assessment of levetiracetam bioavailability from targeted sites in the human intestine using remotely activated capsules and gamma scintigraphy: Open-label, single-dose, randomized, four-way crossover study in healthy male volunteers. *Clinical Therapeutics*, 32(10), pp. 1813-1821.

Sun, C., Lee, J. S. H. e Zhang, M. (2008). Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, pp. 1252-1265.

Sun, S. (2006). Recent Advances in Chemical Synthesis, Self-Assembly, and Applications of FePt Nanoparticles. *Advanced Materials*, 18, pp. 393-403.

Svenson, S. (2009). Dendrimers as versatile platform in drug delivery applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, pp. 445-462.

Tao, S. L. e Desai, T. A. (2005). Gastrointestinal patch systems for oral drug delivery. *Drug Discovery Today*, 10(13), pp. 909-915.

Teply, B. A. *et al.* (2008). The use of charge-coupled polymeric microparticles and micromagnets for modulating the bioavailability of orally delivered macromolecules. *Biomaterials*, 29, pp. 1216-1223.

Thombre, A. G. *et al.* (1999). Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery II. In vitro and in vivo drug release performance. *Journal of Controlled Release*, 57, pp. 65-73.

Vasconcelos, T. C. (2005). *Novos sistemas de libertação modificada de fármacos para administração oral - Seminário de Mestrado em Tecnologia Farmacêutica*. Portugal, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Verma, R. K. *et al.* (2002). Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 79, pp. 7-27.

Wang, K. *et al.* (2010). Synthesis and characterization of poly(methoxyl ethylene glycol-caprolactone-co-methacrylic acid-co-poly(ethylene glycol) methyl ethermethacrylate) pH-sensitive hydrogel for delivery of dexamethasone. *International Journal of Pharmaceutics*, 389, pp. 130-138.

Wang, X-Q. e Zhang, Q. (2012). pH-sensitive polymeric nanoparticles to improve oral bioavailability of peptide/protein drugs and poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, pp. 1-37, *in press*.

Waterman, K. C. *et al.* (2011). Osmotic capsules: A universal oral, controlled-release drug delivery dosage form. *Journal of Controlled Release*, 152(2), pp. 264-269.

Wilding, I. *et al.* (2000). Development of a new engineering based capsule for human drug absorption studies. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(11), pp. 385-392.

Wiwattanapatapee, R., Lomlim, L. e Saramunee, K. (2003). Dendrimers conjugates for colonic delivery of 5-aminosalicylic acid. *Journal of Controlled Release*, 88, pp. 1-9.

Xing, R. *et al.* (2012). Biofunctional mesoporous silica nanoparticles for magnetically oriented target and pH-responsive controlled release of ibuprofen. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 403, pp. 7-14.

Yang, L., Chu, J. S. e Fix, J. A. (2002). Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 235, pp. 1-15.

Yeh, P-Y. *et al.* (1995). Site-specific drug delivery and penetration enhancement in the gastrointestinal tract. *Journal of Controlled Release*, 36, pp. 109-124.

Yin, Y., Yang, Y-J. e Xu, H. (2002). Hydrophobically modified hydrogels containing azoaromatic cross-links: swelling properties, degradation in vivo and application in drug delivery. *European Polymer Journal*, 38, pp. 2305-2311.

Zhang, R. *et al.* (2005). A novel pH and ionic strength-sensitive carboxymethyl dextran hydrogel. *Biomaterials*, 26, pp.4677-4683.

Zhang, Z. *et al.* (2011). Thermo- and pH-responsive HPC-g-AA/AA hydrogels for controlled drug delivery applications. *Polymer*, 52, pp. 676-682.

Zhao, X. *et al.* (2007). Preparation of temperature-sensitive microemulsion-based gels formed from a triblock copolymer. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 307, pp. 100-107.

Zheng, L. S. *et al.* (2011). Mesoscopic simulations on the aggregation behavior of pH-responsive polymeric micelles for drug delivery. *Journal of Colloid and Interface Science*, 363, pp. 114-121.