

Novas estratégias farmacotécnicas para a administração de insulina por vias não parenterais

ELIANE SEMPÉ OBACH

SÍLVIA STANISÇUASKI GUTERRES*

SÍLVIA STANISÇUASKI GUTERRES (19/11/61)

Professora de Farmacotécnica e Cosmetologia, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, UFRGS

Doutora em Tecnologia Farmacêutica, Faculté de Pharmacie, Université de Paris-Sud, França, 1995.

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS

Endereço para correspondência: Av. Ipiranga 2752, Porto Alegre, RS, CEP 90610-000

E-mail: nanoc@farmacia.ufrgs.br

ELIANE SEMPÉ OBACH (Nasc: 01/08/1971)

Formação Acadêmica: Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1999.

Endereço para correspondência: Rua São Marcos 77 Ap. 304, Porto Alegre, RS, CEP 91420-550, E-mail: obach@cpovo.net

Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

Av. Ipiranga, 2752, 90.610-000, Porto Alegre, RS

INTRODUÇÃO

A insulina é um peptídeo muito utilizado no tratamento de diabetes crônica dos tipos I e II, em todo o mundo. A via de administração de escolha deste hormônio e de muitos outros fármacos peptídicos ainda é a parenteral, o que se traduz num grande inconveniente para o paciente e em algumas complicações associadas, ao longo tempo de tratamento e ao grande número de aplicações requeridas. Assim, vias de administração alternativas, não invasivas, vêm sendo estudadas, nos últimos anos. Este trabalho revisa as novas estratégias farmacotécnicas que vêm sendo utilizadas, no sentido de superar obstáculos relativos à natureza protéica da insulina, como a baixa estabilidade frente a enzimas e variações de pH, o alto peso molecular e seu caráter hidrofílico.

ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA POR VIA ORAL

A via oral oferece, potencialmente, muitas vantagens para a administração de insulina. Além da grande aceitação pelos pacientes e conseqüente adesão ao tratamento, a passagem deste hormônio pelo fígado pode prevenir ou limitar a hiperinsulinemia sistêmica e suas complicações, bastante comuns na aplicação subcutânea (ELIAS e GWINUP, 1990). Entretanto, segundo SHAO e colaboradores (1993), muitos obstáculos ainda precisarão ser superados, como a tendência à formação de oligômeros, quando a insulina encontra-se em solução aquosa, a grande instabilidade frente à enzimas digestivas e celulares e seu caráter hidrofílico. Com a finalidade de superar estas limitações e obter a absorção e uma resposta farmacológica satisfatória para várias estratégias de tecnologia farmacêutica vêm sendo aplicadas.

Lipossomas

Em 1990, SPANGLER preparou lipossomas contendo insulina, com os objetivos de permitir que este se ligasse especificamente a receptores do hepatócito, de testar a absorção oral da insulina em ratos e cães e de prolongar a ação da insulina aplicada subcutaneamente. Os resultados obtidos demonstraram que lipossomas podem proteger a insulina do processo digestivo e serem promotores de absorção, porém a dose requerida para obter um pequeno efeito hipoglicêmico é muito grande, além deste efeito ser variável. Mais recentemente, CHOUDHARI e colaboradores (1994) estudaram a influência da composição de lipossomas e do método utilizado para preparação na sua eficiência como carreadores de insulina. Os resultados demonstraram um prolongamento da ação da insulina e resposta hipoglicêmica comparável com a obtida pela administração de insulina pela via subcutânea.

A influência de lipossomas na digestão de insulina por tripsina foi estudada por KATO e colaboradores (1993a), para a obtenção de informações básicas sobre a interação destes com peptídeos. Vários métodos de preparação de lipossomas foram testados, sendo que o da evaporação em fase reversa mostrou-se o mais eficaz. Em estudo subsequente, KATO e colaboradores (1993b) sugerem que lipossomas positivamente carregados protegem a insulina da ação enzimática, porque fornecem lipídios que se ligam a ela, envolvendo-a e impedindo a ação de proteases.

MURAMATSU e colaboradores (1996) avaliaram lipos-

somas estabilizados com uma mistura de esteróides. O estudo visava a examinar o grau e a duração do efeito hipoglicêmico produzido, após administração oral destes lipossomas em ratos, e demonstrou a ocorrência de absorção da insulina, mesmo na ausência de um promotor.

Buscando aumentar o tempo de permanência dos lipossomas no intestino delgado e de manutenção do efeito redutor da glicemia, TAKEUCHI e colaboradores (1996) revestiram lipossomas com polímeros e avaliaram sua adesividade na mucosa, tendo sido demonstrado que lipossomas revestidos por quitosana apresentam boa mucoadesividade *in vitro*. O nível de glicose em ratos apresentou uma queda significativa, após 30 minutos da administração, que foi mantida por mais de 12 horas. Em concordância com este estudo, MANOSROI e MANOSROI (1997) revestiram lipossomas de insulina com microcápsulas. Este complexo foi testado *in vitro* e apresentou uma liberação prolongada de insulina.

Contudo, pesquisas continuam buscando materiais cada vez mais adequados para revestir lipossomas de insulina. Num dos mais recentes estudos realizados, IWANAGA e colaboradores (1999) propõem seu revestimento com polietilenoglicol 2000 ou uma cadeia osídica de mucina. O polietilenoglicol 2000 mostrou-se efetivo, reduzindo a taxa de trânsito dos lipossomas no intestino delgado de ratos.

Entretanto, a despeito das vantagens potenciais relatadas, dois inconvenientes para a administração de lipossomas contendo insulina pela via oral são a possível absorção do hormônio pelo sistema linfático e o alto custo da preparação (LASSMANN-VAGUE, 1994).

Nanocápsulas

MICHEL e colaboradores (1991) avaliaram nanocápsulas como carreadoras de insulina, visando a elucidar o modo de ação do hormônio assim associado. Os resultados obtidos demonstraram que nanocápsulas protegem a insulina da ação enzimática, que esta é absorvida na sua forma ativa e que o feno é o local onde ocorre a maior absorção. Posteriormente, ROQUES e colaboradores (1992) demonstraram que a associação de insulina a nanocápsulas conduz à manutenção da interação deste peptídeo com seu receptor.

Avaliando este mesmo tipo de nanocápsulas, entretanto, LOWE e TEMPLE (1994) concluíram que apenas uma pequena parcela destas era absorvida, sendo que a maior parte do peptídeo contido era liberado no lúmen intestinal e neste local degradado.

Na tentativa de avaliar a atividade *in vivo* da quantidade absorvida de insulina, SAI e colaboradores (1996) testaram sua administração oral em nanocápsulas na prevenção de diabetes tipo I em ratos. No grupo tratado com insulina encapsulada, a incidência de diabetes apresentou uma redução de 75%.

Nanoesferas

DAMGÉ e colaboradores (1997) buscaram otimizar uma formulação de nanoesferas contendo insulina e elucidar o efeito biológico obtido em ratos diabéticos. Apesar da presença de um polímero ser comprovadamente preservativa da atividade enzimática, outros fatores, como a dispersão em um meio oleoso, na presença de tensoativos, parece também estar envolvidos na ob-

tenção do efeito biológico. Mais recentemente, AKIYOSHI e colaboradores (1998) associaram insulina à nanoesferas de hidrogel e colesterol, com o objetivo de evitar a proteólise do peptídeo. Os resultados indicaram a prevenção contra degradação enzimática, porém a resposta biológica obtida não diferiu significativamente daquela oriunda da administração intravenosa de insulina livre.

Microesferas

Buscando sistemas de liberação gradual de insulina, UCHIDA e colaboradores (1997) testaram microesferas do hormônio. Os resultados demonstraram que o uso de pequeno volume de fase aquosa interna leva à alta eficiência na encapsulação do hormônio. Testes de dissolução das microesferas apontaram poros na superfície destas, após três semanas do início do experimento. Entretanto, cerca de 80% da quantidade de insulina inicial mantinha-se associada às microestruturas.

Mais recentemente, NAGAREYA e colaboradores (1998) prepararam microesferas contendo insulina e testaram o nível de glicose no plasma, alcançando a queda mais significativa, 30 minutos após a administração que retomava lentamente os valores iniciais.

Inibidores de Enzimas Gastrointestinais

Com o objetivo de inibir a degradação de insulina no trato gastrointestinal e aumentar sua absorção, diferentes tipos de promotores têm sido estudados. SHAO e colaboradores (1993) investigaram vários tensoativos e compararam os efeitos obtidos. O dodecil sulfato de sódio foi testado, sendo responsável pela total inibição da atividade da quimiotripsina e pela dissociação de hexâmeros de insulina. O brometo de hexadecil trimetilamônio inibiu a atividade da enzima, dissociou a insulina em monômeros, mas apenas possibilitou uma baixa biodisponibilidade. Alguns sais biliares foram avaliados, sendo o glicocolato de sódio promotor de significativo aumento na biodisponibilidade da insulina.

Da mesma forma, YAMAMOTO e colaboradores (1994) investigaram um inibidor de tripsina presente na soja, glicocolato sódico, mesilato de camostato, aprotinina e bacitracina como inibidores da atividade de proteases. A presença dos inibidores no intestino delgado não alterou significativamente a glicemia. Somente no intestino grosso, o efeito hipoglicêmico foi importante. Concluindo, este estudo demonstrou que a ação dos inibidores de proteases na absorção de insulina é dependente do local do intestino abordado, mas que existe efetividade no seu uso. Assim, BAI e colaboradores (1996), considerando que inibidores absorvíveis facilmente geram efeitos sistêmicos, propuseram o uso de polímeros do ácido poliacrílico para o mesmo fim. Os resultados obtidos apontaram para uma inibição praticamente completa das enzimas com Carbopol® 971P. Possivelmente, a queda do pH, oriunda da adição de polímeros e sua propriedade bioadesiva, são as responsáveis pela inativação temporária das enzimas pancreáticas.

Emulsões Múltiplas

Um outro potencial sistema carreador de insulina por via oral baseia-se na formulação de emulsões múltiplas A/O/A. Em 1995, SINGH e colaboradores relataram vários fatores capazes de afetar a estabilidade destas emulsões e, a partir de alguns parâmetros propostos, a estabilidade de emulsões múltiplas passou a ser estudada por outros autores. CUNHA e colaboradores (1997b) prepararam duas emulsões múltiplas A/O/A contendo insulina, variando a fase oleosa. Os resultados demonstraram que 95% da quantidade inicial de insulina era preservada, após incubação com enzimas.

A estabilidade da formulação foi estabelecida por um período de seis meses, quando armazenada à temperatura de 4 a 6°C. Dando continuidade a seus estudos, CUNHA e colaboradores (1997a) avaliaram a atividade biológica das emulsões desenvolvidas em ratos normais e diabéticos. Constataram ausência de atividade, quando administradas a ratos normais e uma significativa resposta hipoglicêmica por parte dos ratos diabéticos.

Todos os resultados obtidos para a administração pela via oral encontram-se sistematizados na Tabela 1.

TABELA 1 – Resultados obtidos para a via oral.

FORMAS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Lipossomas	Proteção da insulina contra proteólise e obtenção de resposta hipoglicêmica	SPANGLER (1990)
Lipossomas	Prolongamento da ação da insulina e diminuição da glicemia pela otimização da obtenção dos lipossomas	CHOUDHARI e colaboradores (1994)
Lipossomas	Aumento da proteção contra proteólise através de um método de produção de lipossomas mais efetivo	KATO e colaboradores (1993a)
Lipossomas	Absorção sem promotores, através de um estabilizador. Efeito hipoglicêmico por 21h e biodisponibilidade de 31,6%	MURAMATSU e colaboradores (1996)
Lipossomas	Aumento da mucoadesividade pelo revestimento da vesícula com polímero. Queda de glicemia mantida por 12h	TAKEUCHI e colaboradores (1996)
Lipossomas	A inclusão dos lipossomas em microcápsulas levou a liberação prolongada de insulina	MANOSROI (1997)
Lipossomas	O revestimento com polietilenoglicol reduziu a taxa de trânsito dos lipossomas no intestino delgado	IWANAGA e colaboradores (1999)
Nanocápsulas	Decréscimo de glicemia por 18 dias e proteção contra proteólise	MICHEL e colaboradores (1991)
Nanocápsulas	Efeito hipoglicêmico e preservação da ligação com o receptor <i>in vitro</i>	ROQUES e colaboradores (1992)

FORMAS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Nanocápsulas	Baixa taxa de absorção <i>in vivo</i> pela ação das proteases associadas à bile	LOWE e TEMPLE (1994)
Nanocápsulas	Prevenção de diabetes tipo I em ratos com redução da incidência da doença no grupo	SAI e colaboradores (1996)
Nanoesferas	Otimização do método de obtenção para prolongamento da ação da insulina	DAMGÉ e colaboradores (1997)
Nanoesferas	Prevenção contra proteólise em ratos e obtenção de estabilidade da formulação por 7 dias	AKIYOSHI e colaboradores (1998)
Microesferas	Obtenção de um sistema de liberação gradual de insulina, com resposta farmacológica positiva	UCHIDA e colaboradores (1997)
Microesferas	Significativa queda de glicemia após 30 minutos da administração	NAGAREYA e colaboradores (1998)
Inibidores Enzimáticos	Inibição de quimiotripsina por tensoativo aniônico sem lesão da mucosa. Biodisponibilidade baixa: 2 a 3%	SHAO e colaboradores (1993)
Inibidores Enzimáticos	Aumento da absorção, principalmente no intestino grosso	YAMAMOTO e colaboradores (1994)
Inibidores Enzimáticos	Queda de pH no intestino delgado produz inativação temporária de enzimas. Aumento da bioadesividade	BAI e colaboradores (1996)
Emulsões Múltiplas	Alguns aditivos usados nas emulsões melhoram a ação da insulina e a estabilidade da formulação	SINGH e colaboradores (1995)
Emulsões Múltiplas	Preservação contra proteases <i>in vitro</i> e obtenção de estabilidade da emulsão por 6 meses sob refrigeração	CUNHA e colaboradores (1997b)
Emulsões Múltiplas	Resposta hipoglicêmica em ratos diabéticos por uma emulsão a/o/a contendo insulina	CUNHA e colaboradores (1997a)

ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA POR VIA NASAL

GIZURARSON e BECHGAARD (1991) consideraram a via nasal uma alternativa promissora, salientando a facilidade de administração e a grande aceitação pelo paciente. Dentre os problemas a serem superados, LASSMANN-VAGUE (1994) salienta a dificuldade de absorção da insulina e a ação de enzimas presentes na mucosa nasal. Segundo este autor, um aerossol de insulina associado a sais biliares induz a um perfil insulínico, similar ao obtido por sua administração intravenosa, mas com baixa biodisponibilidade. Por sua vez, HARRIS (1993) coloca que a alta variabilidade do efeito, devido à inconstância do local de deposição, aumento da secreção de muco, atividade ciliar e possibilidade de desenvolvimento de processo alérgico, são limitações importantes da via nasal.

Absorção de Insulina Mediada pelo Gel do Ácido Poliacrílico

MORIMOTO e colaboradores (1985) avaliaram a absorção de insulina por via nasal, usando um gel aquoso do ácido poliacrílico, estimando-a através da redução da glicemia em ratos. O mecanismo pelo qual este gel promove a absorção de insulina foi atribuído ao aumento do influxo de água na mucosa nasal. A toxicidade local causada pelo gel foi avaliada por meio de exame histológico, não tendo sido observado nenhum dano na superfície da mucosa nasal.

Tensoativos como Promotores de Absorção

DREJER e colaboradores (1992) avaliaram a cinética de absorção da insulina promovida pela presença de um fosfolípido.

O pico de insulina plasmática para a via nasal foi registrado, sendo mais precoce do que o obtido através da injeção subcutânea. A biodisponibilidade relativa da formulação nasal foi considerada baixa e a irritação da mucosa nasal, leve ou ausente.

Na busca de tensoativos que aumentem a biodisponibilidade da insulina por via nasal sem incrementar a toxicidade local, CHANDLER e colaboradores (1994) investigaram a absorção e o efeito histológico de vários lisofosfolípidios em ratos. O estudo procurou identificar aspectos estruturais importantes e esclarecer o significado das interações do tensoativo com a membrana *in vivo*. O trabalho concluiu que a estrutura dos lisofosfolípidios afeta tanto a sua capacidade em promover a absorção de peptídeos, quanto o efeito tóxico sobre a mucosa.

Esteróis como Promotores de Absorção

ANDO e colaboradores (1998) estudaram alguns esteróis como promotores de absorção de suspensões de insulina por via nasal em ratos. O β -sitosterol apresentou a maior eficácia em promover a absorção nasal e a ordem subsequente obedeceu ao grau de lipofilia decrescente de cada composto testado. Dados sobre os níveis de glicemia e insulina sanguíneos não foram relatados.

Lipossomas

MAITANI e colaboradores (1992) estabeleceram algumas vantagens para o uso de lipossomas como sistemas carreadores de insulina, através de mucosas. Entre elas, destacam a proteção do fármaco contra a degradação enzimática, a manutenção de altas concentrações deste no local de aplicação e a facilidade de

absorção. Para investigar a extensão da permeabilidade de lipossomas contendo insulina, através da mucosa, foi realizada a avaliação *in vitro* na mucosa nasal de ratos. Foi demonstrado que a utilização de glicolato de sódio como pré-tratamento, causa a lise dos lipossomas na superfície da mucosa, liberando a insulina em grande quantidade e forçando, sua permeação.

Formação de Complexos com Ciclodextrinas

SCHIPPER e colaboradores (1993) estudaram o aumen-

to da absorção de insulina por via nasal em coelhos, através da complexação desta com dimetil- β -ciclodextrina. A administração nasal de insulina complexada em coelhos na forma de pó liofilizado resulta no aumento dos níveis séricos do hormônio e num decréscimo de glicemia. Formas sólidas do complexo insulina/ciclodextrina parecem apresentar boa efetividade para a administração por via nasal, além de apresentarem vantagens sobre as formulações líquidas.

Todos os resultados obtidos para a administração pela via nasal encontram-se sistematizados na Tabela 2.

TABELA 2 – Resultados obtidos para a via nasal.

FORMAS	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Sais Biliares	Perfil insulínico similar ao obtido pela administração intravenosa. Baixa biodisponibilidade	LASSMANN-VAGUE (1994)
Gel do Ácido Poliacrílico	Absorção de insulina com resposta hipoglicêmica máxima 30 minutos após administração. Ausência de efeito irritante da mucosa em uma dose.	MORIMOTO e colaboradores (1985)
Tensoativos	Pico de insulina plasmática 23 minutos após administração. Biodisponibilidade baixa (8,3%) com irritação da mucosa leve ou ausente	DREJER e colaboradores (1992)
Tensoativos	Queda de glicemia 40 minutos após administração. A estrutura do tensoativo afeta a eficácia na promoção de absorção e o efeito tóxico sobre a mucosa.	CHANDLER e colaboradores (1994)
Lipossomas	Os lipossomas são lisados na superfície da mucosa por glicocolato sódico e a insulina liberada é absorvida	MAITANI e colaboradores (1992)
Ciclodextrinas	Insulina complexada em ciclodextrinas na forma de pó liofilizado causa queda de glicemia mantida por 3 horas. Biodisponibilidade de 13%	SCHIPPER e colaboradores (1993)
Esteróis	Suspensões de insulina e um glucosídeo foram absorvidas e a biodisponibilidade foi de 11,3%	ANDO e colaboradores (1998)

ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA POR VIA TRANSDÉRMICA

OGISO e colaboradores (1996) destacam como vantagens para a administração de insulina pela via transdérmica a baixa atividade proteolítica da pele e a possibilidade da efetuação de repetidas aplicações. Estes autores estudaram a absorção percutânea de insulina em ratos diabéticos e demonstraram que, dentre várias formulações estudadas, a insulina associada a liposso-

mas foi a que apresentou a maior resposta hipoglicêmica, mais persistente e com elevada biodisponibilidade.

YAMASAKI (1998) cita que a insulina tem mostrado absorção transdérmica, através da promoção por ionoforese ou ultra-som, apontando perspectivas mais promissoras para a viabilização do uso desta via.

Todos os resultados obtidos para a administração pela via transdérmica encontram-se sistematizados na Tabela 3

TABELA 3 – Resultados obtidos para as vias transdérmica, pulmonar e ocular.

FORMAS	VIA	RESULTADOS	REFERÊNCIA
Lipossomas	Transdérmica	Resposta hipoglicêmica persistente por 10 horas. Biodisponibilidade de 20,7% e absorção através da pele <i>in vitro</i> foi considerada baixa	OGISO e colaboradores (1996)
Ionoforese ou Ultra-som	Transdérmica	Absorção transdérmica obtida	YAMASAKI (1998)
Lipossomas	Pulmonar	Absorção e efeito hipoglicêmico. Biodisponibilidade de 30,3%	LIU e colaboradores (1996)
Mistura física de insulina e lipossomas	Pulmonar	Fosfolipídios promovem a absorção pulmonar de insulina, sendo que esta é dependente da concentração lipídica, da carga do lipossoma e do comprimento da cadeia do fosfolipídio	LI e MITRA (1996)
Inserts de material gelatinoso absorvível	Ocular	Resposta hipoglicêmica em meio ácido por 8 horas	LEE e colaboradores (1997)

ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA POR VIA PULMONAR

A via pulmonar tem sido alvo de muitos estudos para a administração de moléculas protéicas ou não, em função do grande número de vantagens que oferece, como a grande área de ab-

sorção, a facilidade de permeação, através da membrana, e a baixa atividade enzimática extra e intracelular. LIU e colaboradores (1993) estudaram a absorção pulmonar *in vivo* de soluções de insulina associada em dímeros e hexâmeros, a fim de elucidarem a hipótese de que a insulina hexamérica apresenta absorção mais lenta do que a dimérica.

Da mesma forma, buscaram observar o prolongamento do efeito hipoglicêmico, obtido através da inserção do hormônio em lipossomas. Confirmando a hipótese pesquisada, quando associada em hexâmeros, a insulina produz um efeito inicial mais lento. Por outro lado, a administração de insulina em lipossomas facilita a absorção pulmonar e gera efeito hipoglicêmico.

Uma vez que a encapsulação de insulina em lipossomas parecia não ser um pré-requisito para a absorção do hormônio, LI e MITRA (1996) estudaram os efeitos na absorção pulmonar da mistura física de uma solução de insulina e lipossomas. O objetivo do estudo era identificar fatores que controlam a absorção de insulina na presença de lipossomas. Foi demonstrado que fosfolípidos promovem a absorção pulmonar de insulina, sendo que esta é significativamente dependente da concentração, da carga e do comprimento da cadeia destes.

Todos os resultados obtidos para a administração pela via pulmonar encontram-se sistematizados na Tabela 3.

ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA POR VIA OCULAR

LEE e colaboradores (1997) colocam que, em condições normais, o olho produz e drena lágrimas para a cavidade nasal a uma taxa constante, o que resulta em um pequeno tempo de contato do medicamento com a via, no caso da administração de colírios. Assim, o estudo visa ao desenvolvimento não só de formulações de colírios efetivos, mas também de *inserts* de um material gelatinoso, sem a adição de promotores de absorção. Apesar de todos os sistemas terem sido bem tolerados pelos animais, nem todos apresentaram eficácia terapêutica.

Apenas os *inserts* que tinham sido preparados com adição de solução ácida geraram uma resposta farmacológica satisfatória. Entretanto, este estudo é limitado pela ausência de dados sobre segurança no uso do material gelatinoso utilizado. Assim, apesar da facilidade de preparação dos *inserts* e dos resultados positivos do estudo, muitos dados ainda estão ausentes, o que não torna a via ocular de uso potencialmente interessante para a administração de insulina até o momento.

Todos os resultados obtidos para a administração pela via ocular encontram-se sistematizados na Tabela 3

CONCLUSÕES

Cerca de uma década de investigações já foi registrada na tentativa da obtenção do efeito farmacológico da insulina por vias não parenterais, incluindo a proposição de uso de novas tecnologias como, lipossomas, nanoesferas, microesferas e nanocápsulas, de métodos e de formas de administração.

Para a via oral, efeitos hipoglicêmicos importantes vêm sendo evidenciados *in vivo* pela associação de insulina, principalmente com nanocápsulas, lipossomas revestidos, nanoesferas e emulsões múltiplas. Atualmente, a busca de maior biodisponibilidade destas formulações e maior duração do efeito hipoglicêmico orientam as pesquisas.

A via nasal, assim como a oral, é uma das mais promissoras. Na forma de *spray*, aerossóis, suspensões ou pós liofilizados, a insulina é administrada associada a promotores de absorção como o gel do ácido poliacrílico, tensoativos, lipossomas, esteróis e ciclodextrinas. Os últimos estudos apontam para resultados bastante positivos, com efeito hipoglicêmico marcante e relativamente duradouro.

Considerada uma via de baixa absorção, a via transdérmica tem surpreendido em seus resultados. Apesar de realmente apresentar uma permeação variável, os níveis de glicemia resultantes da aplicação de insulina associada a lipossomas são baixos e persistentes, com alta taxa de disponibilidade farmacológica. Entretanto, como as pesquisas foram realizadas somente em animais, até o momento, a correlação destes resultados com o comportamento em pele humana ainda necessita de ser investigado.

Vias menos promissoras, como a pulmonar e ocular, apesar de não serem inefetivas, são limitadas por problemas com a toxicidade das formulações.

De forma geral, o estudo das vias não parenterais têm apresentado resultados bastante efetivos, apoiados em novas estratégias farmacotécnicas, principalmente para as vias oral e nasal. Possivelmente, veremos surgir em alguns anos formas farmacêuticas carreadoras de insulina que dispensarão a necessidade das freqüentes e inconvenientes injeções subcutâneas. Para tanto, problemas com a toxicidade crônica das formulações deverão ser superadas e etapas como a determinação das formas de apresentação e testes em humanos deverão ser cumpridas.

O tratamento da diabete, assim, talvez possa ser modificado, senão pelas longas tentativas abordadas neste trabalho, pelos novos rumos da terapia genética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKIYOSHI, K. *et al.* Self-assembled hydrogel nanoparticle of cholesterol-bearing pullulan as a carrier of protein drugs: Complexation and stabilization of insulin. *Journal of Controlled Release*, v.54, n.3, p.313-20, 1998.
- ANDO, T. *et al.* Nasal insulin delivery in rabbits using soybean-derived sterylglucoside and sterol mixtures as novel enhancers in suspension dosage forms. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.21, n.8, p.862-5, 1998. Medline, 1999. Resumo.
- BAI, J.P.F.; CHANG, L.L.; GUO, J.H. Effects of polyacrylic polymers on the degradation of insulin and peptide drugs by chymotrypsin and trypsin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. London, v.48, n.1, p.17-21, 1996.
- CHANDLER, S.G.; THOMAS, N.W.; ILLUM, L. Nasal absorption in the rat. III. Effect of lysophospholipids on insulin absorption and nasal histology. *Pharmaceutical Research*, London, v.11, n.11, p.1623-30, 1994.
- CHOUDHARI, K.B.; LABHASETWAR, V.; DORLE, A.K. Liposomes as a carrier for oral administration of insulin: effect of formulation factors. *Journal of Microencapsulation*, v.11, n.3, p.319-25, 1994. Medline, 1999. Resumo.
- CUNHA, A. S. *et al.* Insulin in w/o/w multiple emulsions: biological activity after oral administration in normal and diabetic rats. *Journal of Microencapsulation*, v.14, n.3, p.321-33, 1997a.
- CUNHA, A. S. *et al.* Insulin in w/o/w multiple emulsions: preparation, characterization and determination of stability towards proteases *in vitro*. *Journal of Microencapsulation*, v.14, n.3, p.311-9, 1997b.
- DAMGÉ, C. *et al.* Poly(alkyl cyanoacrylate) nanospheres for oral administration of insulin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.86, n.12, p.1403-9, 1997.
- DREJER, K. *et al.* Intranasal administration of insulin with phospholipid as absorption enhancer: pharmacokinetics normal subjects. *Diabetic Medicine*, v.9, n.4, p.335-40, 1992. Medline, 1999. Resumo.
- ELIAS, A.N.; GWINUP, G. Oral insulin. *The Lancet*, v.335, n.8685, p.355, 1990.
- GIZURARSON, S.; BECHGAARD, E. Intranasal administration of insulin to humans. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v.12, n.2, p.71-84, 1991. Medline, 1999. Resumo.
- HARRIS, A. S. Review: clinical opportunities provided by the nasal administration of peptides. *Journal of Drug Target*, v.1, n.2, p.101-16, 1993. Medline, 1999. Resumo.
- IWANAGA, K. *et al.* Application of surface-coated liposomes for oral delivery of peptide: effects of coating the liposome's surface on the GI

- transit of insulin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.88, n.2, p.248-52, 1999. Medline, 1999. Resumo.
- KATO, Y. *et al.* Influence of liposomes on tryptic digestion of insulin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.16, n.5, p.457-61, 1993a.
 - KATO, Y. *et al.* Influence of liposomes on tryptic digestion of insulin II. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.16, n.8, p.740-4, 1993b.
 - LASSMANN-VAGUE, V. Vois alternatives d'administration de l'insuline. *Diabete & Metabolisme*, Paris, v.20, n.2 pt2, p.206-10, 1994.
 - LEE, Y.; SIMAMORA, P.; YALKOWSKY, S.H. Systemic delivery of insulin via an enhancer-free ocular device. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.86, n.12, p.1361-4, 1997.
 - LI, Y.; MITRA, A.K. Effects of phospholipid chain length, concentration, charge, and vesicle size on pulmonary insulin absorption. *Pharmaceutical Research*, London, v.13, n.1, p.76-9, 1996.
 - LIU, Fang-yu *et al.* Pulmonary delivery of free and liposomal insulin. *Pharmaceutical Research*, London, v.10, n.2, p.228-32, 1993.
 - LOWE, P.J.; TEMPLE, C.S. Calcitonin and insulin in isobutylcyanoacrylate nanocapsules: protection against proteases and effect on intestinal absorption in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.46, n.7, p.547-52, 1994.
 - MAITANI, Y. *et al.* Permeability of insulin entrapped in liposome through the nasal mucosa of rabbits. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Tokyo, v.40, n.6, p.1569-72, 1992.
 - MANOSROI, A.; MANOSROI, J. Microencapsulation of human insulin DEAE-dextran complex and the complex in liposomes by the emulsion non-solvent addition method. *Journal of Microencapsulation*, v.14, n.6, p.761-8, 1997. Medline, 1999. Resumo.
 - MICHEL, C. *et al.* The Effect of site of administration in the gastrointestinal tract on the absorption of insulin from nanocapsules in diabetic rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.43, n.1, p.1-5, 1991.
 - MORIMOTO, K.; MORISAKA, K.; KAMADA, A. Enhancement of nasal absorption of insulin and calcitonin using polyacrylic acid gel. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.37, n.2, p.134-6, 1985.
 - MURAMATSU, K.; MAITANI, Y.; NAGAI, T. Dipalmitoylphosphatidylcholine liposomes with soybean-derived sterols and cholesterol as a carrier for the oral administration of insulin in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.19, n.8, p.1055-8, 1996.
 - NAGAREYA, N.; UCHIDA, T.; MATSUYANA, K. Preparation and characterization of enteric microspheres containing bovine insulin by a w/o/w emulsion solvent evaporation method. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Tokyo, v.46, n.10, p.1613-7, 1998. Medline, 1999. Resumo.
 - OGISO, T.; NISHIOKA, S.; IWAKI, M. Dissociation of insulin oligomers and enhancement of percutaneous absorption of insulin. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.19, n.8, p.1049-54, 1996.
 - ROQUES, M. *et al.* Encapsulation of insulin for oral administration preserves interaction of the hormone with its receptor in vitro. *Diabetes*, v.41, n.4, p.451-6, 1992.
 - SAI, P. *et al.* Prophylactic oral administration of metabolically active insulin entrapped in isobutylcyanoacrylate nanocapsules reduces the incidence of diabetes in nonobese diabetic mice. *Journal of Autoimmun*, v.9, n.6, p.713-22, 1996. Medline, 1999. Resumo.
 - SCHIPPER, N.G.M. *et al.* Nasal insulin delivery with dimethyl- β -cyclodextrin as a absorption enhancer than liquid formulations. *Pharmaceutical Research*, London, v.10, n.5, p.682-6, 1993.
 - SHAO, Z. *et al.* Differential effects of anionic, cationic, nonionic, and physiologic surfactants on the dissociation, α -chymotryptic degradation, and enteral absorption of insulin hexamers. *Pharmaceutical Research*, London, v.10, n.2, p.243-51, 1993.
 - SINGH, S.; SINGH, R.; VYAS, S. P. Multiple emulsion-based systems carrying insulin: development and characterization. *Journal of Microencapsulation*, v.12, n.6, p.609-15, 1995. Medline, 1999. Resumo.
 - SPANGLER, R. S. Insulin administration via liposomes. *Diabetes Care*, v.13, n.9, p.911-22, 1990.
 - TAKEUCHI, H. *et al.* Enteral absorption of insulin in rats from mucoadhesive chitosan-coated liposomes. *Pharmaceutical Research*, London, v.13, n.6, p.896-901, 1996.
 - UCHIDA, T. *et al.* Preparation and characterization of polylactic acid microspheres containing bovine insulin by a w/o/w emulsion solvent evaporation method. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v.45, n.9, p.1539-43, 1997.
 - YAMAMOTO, A. *et al.* Effects of various protease inhibitors on the intestinal absorption and degradation of insulin in rats. *Pharmaceutical Research*, London, v.11, n.10, p.1496-500, 1994.
 - YAMASAKI, Y. Drug delivery system for diabetes. *Nippon Rinsho*, v.56, n.3, p.748-51, 1998. Medline, 1999. Resumo.