

## EXCIPIENTES FARMACÊUTICOS: PERSPECTIVAS DOS POLISSACARÍDEOS NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO.

Oswaldo Albuquerque Cavalcanti\*

CAVALCANTI, O. A. Excipientes Farmacêuticos: Perspectivas dos Polissacarídeos na pesquisa e desenvolvimento de Novos Sistemas de Liberação. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6(1): 53-56., 2002.

**RESUMO:** Excipientes em geral são conceituados como substâncias auxiliares diretamente envolvidas na composição das diversas formulações farmacêuticas. Constituintes de diferentes sistemas terapêuticos viabilizam o sucesso da forma farmacêutica final, apresentando características e propriedades diferentes daquelas pertinentes aos fármacos. Excipientes farmacêuticos constituem elementos de elevado destaque na formulação dos medicamentos, uma vez que, exercem efetivo papel na garantia de obtenção da forma farmacêutica adequada ao uso e ao efeito terapêutico desejado, regendo e influenciando de maneira significativa a cedência do princípio ativo contido no medicamento. Polissacarídeos são polímeros de monossacarídeos, encontrados abundantemente na natureza, a baixo custo, e devido as suas propriedades, de baixa toxicidade, biodegradabilidade, características filmogênicas, facilidade de derivatização, disponibilidade a baixo custo, têm constituído elementos de elevado interesse e destaque nas pesquisas farmacêuticas. Estes polímeros naturais encontram vasto campo de aplicação incluindo a melhoria de diversas propriedades das formulações de formas farmacêuticas sólidas tradicionais, sendo estas representadas pela facilidade de escoamento dos granulados, boa uniformidade de peso e otimização da dureza em comprimidos. Prioritariamente, encontram posição de destaque na pesquisa e desenvolvimento de novos sistemas para liberação modificada de fármacos quando aplicados nos sistemas reservatórios (revestimento farmacêutico), sistemas matriciais, ou como "carregadores" macromoleculares e/ou biodegradáveis.

**PALAVRAS-CHAVES:** excipientes farmacêuticos; polissacarídeos; sistemas de liberação modificada.

### PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS: PERSPECTIVES FOR POLYSACCHARIDES IN THE RESEARCH AND DEVELOPMENT OF NEW DRUG DELIVERY SYSTEMS.

CAVALCANTI, O. A. Pharmaceutical Excipients: Perspectives of the Polysaccharides in the Research and Development of new Drug Delivery Systems. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 6(1): 53-56, 2002.

**ABSTRACT:** Excipients in general are considered auxiliary substances directly involved in the composition of the several pharmaceutical formulations. Constituents of different therapeutic systems they make possible the success of the final pharmaceutical form, presenting characteristics and properties different from those pertinent to the drugs. Pharmaceutical excipients constitute elements of high importance in the formulation of the medicament, once they have effective role in the warranty of the pharmaceutical dosage form adapted to the use, and the therapeutic effect wanted, governing and influencing significantly the release of the drugs contained in the medicament. Polysaccharides are polymers of monosaccharides, they are found in abundance, are inexpensive and because of a variety of properties, such as low toxicity, biodegradability, filmogenic characteristics, ease of derivatization, availability at a low cost, they have been constituting elements of high interest in the research on pharmaceutical excipients. These natural polymers present large application fields, including the improvement of several properties of the formulations in traditional solid pharmaceutical dosage form, being these represented by the ease of flow of the granulated, good weight uniformity and optimization of the hardness in tablets. Above all, they find a distinct position in the research and development of new systems for modified release of drugs when applied in the pharmaceutical coating or matrix systems formulation, or macromolecular carriers, or biodegradable carriers.

**KEY WORDS:** pharmaceutical excipients; polysaccharides; drug delivery systems.

#### Introdução

Várias estratégias de pesquisa, desenvolvimento e lançamento de novos medicamentos (inovações terapêuticas) para comercialização encontram-se intimamente dependente da inclusão, adaptação e compatibilidade de uma série de

excipientes farmacêuticos. Muitos desses excipientes encontram-se disponíveis no mercado e/ou em estágios experimentais. Em geral, o sucesso dessas novas estratégias voltadas ao lançamento de novos sistemas terapêuticos, habilitadas na liberação modificada de fármacos,

\*Docente da Universidade Estadual de Maringá. Departamento de Farmácia e Farmacologia UEM – CCS – DFF  
Endereço: Oswaldo Albuquerque Cavalcanti. Av. Colombo, 5790, bloco P02 87020-900 Maringá - PR.

caracteriza-se pela total desvinculação destas propostas com os elevados investimentos previstos à descoberta de novos fármacos.

Carboidratos ingeridos quotidianamente na nossa alimentação constituem a fonte nutricional (ingestão calórica) de excelência do homem, da maioria dos animais e das bactérias. Esses polissacarídeos têm obtido nos últimos anos elevado destaque nas pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novos sistemas para liberação prolongada/sustentada e/ou controlada de fármacos com elevado grau de especificidade. Moléculas de elevado peso molecular apresentando característica coloidal, quando em contato com o solvente apropriado ou agente de intumescimento, produzem géis ou suspensões de elevada viscosidade mesmo em baixas concentrações. Essas gomas têm suas aplicações consagradas na indústria alimentícia, principalmente devido às suas propriedades físico-químicas, além da elevada disponibilidade (três quarto do peso seco das plantas consiste em polissacarídeos), e baixo custo de processamento (WHISTLER & BEMILLER, 1993).

### Desenvolvimento

#### 1. Polissacarídeos: propriedades, aplicações e expectativas

A denominação de gomas industriais está relacionada a uma série de polissacarídeos de elevado peso molecular. Estes têm sido largamente utilizados nas indústrias, especialmente alimentícia, como espessantes, estabilizantes, emulsionantes, adesivos e lubrificantes.

Muitos desses polissacarídeos são propostos na literatura, visando desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos. Suas características de limitada digestão nas regiões proximais do TGI (estomacal e intestino delgado), aliadas à baixa solubilidade, elevada viscosidade e propriedades gelificantes, permitem aos polissacarídeos influência sobre o controle da cinética de liberação do(s) fármaco(s), devido à formação de barreira difusional gerada a partir do intumescimento do sistema. Estes fenômenos de difusão e erosão são responsáveis pelos mecanismos de efetivo controle da liberação dos fármacos contidos no interior dos sistemas à liberação modificada (MELIA, 1991).

Além dessas propriedades, muitos polissacarídeos são reconhecidamente consagrados como uma das fontes de substrato específico para o crescimento bacteriano na região distal do TGI (intestino grosso). Vasto número de polissacarídeos não celulósicos são considerados candidatos promissores à degradação específica pela flora colônica, representando excipiente farmacêutico potencialmente adequado na estratégia do desenvolvimento de novos sistemas de liberação colo - específicos, além da produção de matrizes hidrofílicas para liberação prolongada (PRASAD *et al.*, 1998).

Existem vários polissacarídeos vulneráveis à flora bacteriana colônica consagrados na literatura. Dentre estes, destacamos: amido, pectina, goma guar, goma arábica, goma tragacanta, alginatos, carragenanas, dextrana, ciclodextrinas,

inulina, quitosano.

Esses polissacarídeos podem ser originários de plantas, algas, microrganismos e animais, apresentando na natureza, as funções de alimento de reserva, componentes da parede celular e revestimento de proteção, constituídos de longas cadeias de unidades monossacarídicas (açúcares) conectadas por ligações glicosídicas, apresentando estrutura linear (celulose), ramificada (glicogênio) ou cíclica. Muitos desses polímeros naturais constituem ferramenta hidrofílica, caracterizados por alto grau de intumescimento e habilidade de gelificação, apresentando-se como excipiente de escolha adequada aos sistemas matriciais orais de liberação sustentada de fármacos incorporados, assim como, para revestimentos susceptíveis à BRONDSTED, 1996).

Estes carboidratos são transformados em produtos de fermentação graças à ação das enzimas específicas da região colônica, destacando-se as polissacaridases e glicosidases. Este processo fermentativo envolvendo os carboidratos favorece um relativo abaixamento da faixa de pH o qual, na região proximal do colo, promove uma redução da atividade proteolítica, podendo favorecer a estabilidade de peptídeos e proteínas, quando liberados especificamente para absorção nesta região (WATTS & ILLUM, 1997).

#### 1.1. Perspectiva de utilização da galactomanana

NUSSINOVITCH (1997) enfatizando as gomas extraídas de sementes amplamente utilizadas nas indústrias alimentícias, comenta que existem comercialmente três galactomananas de elevado destaque, originárias respectivamente das gomas das sementes: LBG- goma de alfarroba ou caroba (*Ceratonia siliqua*) típica da região mediterrânea, goma guar (*Cyamopsis* e *Cyamopsis psoraloide*), encontradas na Índia e Paquistão, e finalmente a goma tara (*Caesalpinia spinosa*), originária do Equador e do Peru, recentemente adaptada no Kênia. Sem o mesmo interesse comercial, poderemos ainda incluir a goma de algaroba (*Prosopis spp*) e *Trigonella foenumgraecum*.

Essas gomas, apresentam-se como recursos naturais com larga perspectiva de aplicação na indústria farmacêutica. Dentre os subprodutos dessas gomas industriais, o polissacarídeo galactomanana apresenta-se como elemento atrativo. Encontrada em sementes não germinadas (endosperma ou albúmen) de várias espécies vegetais, constituem gomas hidrossolúveis, não - iônicas que ocorrem livremente na natureza como fonte de material de reserva em várias leguminosas (FIGUEIREDO, 1990).

Aplicados como propostas de excipientes na fabricação de matrizes hidrofílicas graças as suas habilidades na formação de uma barreira difusional quando intumescidos (contato com os fluídos do TGI), muitos desses polissacarídeos, a exemplo da galactomanana, encontram vasta aplicação na produção de sistemas sólidos para uso oral, apresentando propriedades adequadas ao efetivo gerenciamento do processo de liberação de fármacos (CAVALCANTI *et al.*, 1998a).

### 1.2. Perspectiva de utilização da amilose

A amilose é outro exemplo de polissacarídeo natural que apresenta a propriedade de formar géis e filmes. Esta capacidade tem sido explorada para formular revestimento por pulverização do produto sobre “pellets” carregados em princípios ativos, entretanto, a resistência dos filmes de amilose tem sido caracterizada como fraca em meio aquoso, devido ao elevado índice de intumescimento no meio gastrointestinal, o que permite baixo controle sobre a liberação de fármacos. MILOJEVIC e colaboradores (1995) propuseram a incorporação de Ethocel® ao revestimento com a amilose, e com isto, conseguiram retardar a prematura difusão do conteúdo ativo do sistema para o meio externo, durante aproximadamente 12 horas. Esses mesmos pesquisadores realizaram um estudo sobre “pellets” revestidos pelo processo acima proposto, *in vitro*, dentro de meio de cultura em fermentação contendo um inóculo fecal, simulando as condições fisiológicas do intestino grosso, e, *in vivo*, usando “pellets” marcados com <sup>13</sup>C em oito voluntários, usando a gama cintilografia. Concluíram, que a associação proposta foi adequada à produção de “pellets” revestidos para liberação modificada, apresentando resistência gastrointestinal e permitindo o controle da liberação especificamente até a região do intestino grosso.

### 1.3. Perspectiva de utilização do quitosano

O polissacarídeo estrutural quitina representa o material insolúvel e resistente da carapaça ou exoesqueleto de lagostas, caranguejos, insetos e também das paredes celulares de alguns fungos e outros microrganismos. Esta rede de quitina, no caso dos crustáceos, é endurecida pelo carbonato de cálcio. O poli-(aminossacarídeo) quitosano pode ser obtido a partir da desacetilação em meio básico da quitina. Este apresenta estrutura semelhante à celulose e tem sido usado no desenvolvimento de sistemas para liberação sustentada, preparações de formulações mucobioadesivas e promotores da dissolução de fármacos pouco solúveis (BERTHOLD *et al.*, 1996).

O quitosano apresenta biocompatibilidade e biodegradabilidade bem definida, sendo usado pela indústria farmacêutica para a pesquisa, desenvolvimento e produção de sistemas de liberação modificada. Estudos voltados à avaliação da capacidade filmogênica deste polissacarídeo estabeleceram resultados promissores quanto à permeabilidade de membranas conjugadas com glutaraldeído, revestindo sistemas para liberação controlada da nifedipina (THACHARODI *et al.*, 1993).

### 1.4. Perspectiva de utilização da pectina

O carboidrato pectina, polissacarídeo heterogêneo, é purificado e obtido do extrato ácido diluído da porção mais interna de frutas cítricas ou da polpa de maçã. No Brasil, encontramos disponíveis no mercado a pectina padrão USP (The United States Pharmacopeia), purificada com alto grau de metoxilação, extraída do bagaço cítrico (limão e laranja),

produzida pela Braspectina, e consiste principalmente do ácido D-galacturônico com éter metil ligado por bandas glicosídicas a (1-4), não tóxico. Este polissacarídeo apresenta vulnerabilidade à degradação pelas bactérias colônicas, no entanto, não é digerido no estômago ou pelas enzimas intestinais, fato que constitui forte argumento para viabilizar o transporte de proteínas e fármacos peptídicos vulneráveis a inativação diante das hostilidades fisiológicas do TGI. Tendo como desvantagem sua solubilidade em meio aquoso, possibilitando a liberação prematura do conteúdo de sistemas terapêuticos fabricados com este polissacarídeo. Este parâmetro poderá ser manipulado através da escolha de pectina modificada (grau de metoxilação/grau de esterificação) ou associá-la a aditivos. A pectina encontra grande aceitação na pesquisa e desenvolvimento de novos sistemas para liberação colosspecífica (ASHFORD, 1993 e 1994).

### 1.5. Perspectiva de utilização da inulina

A inulina é descrita como oligossacarídeo obtido a partir de tubérculos, tais como: *Dahlia variabilis*, *Helianthus tuberosu*, e outros da família *Compositae*, caracterizada por apresentar baixa solubilidade em água à temperatura ambiente, todavia solubilizando com o aumento da temperatura. A principal aplicação da inulina é no setor de alimentos como adoçante, espessante (maioneses, chocolates, pães e confeitaria). Por não ser metabolizada, não tóxica e livremente filtrada pelos rins, encontra no campo da saúde importante aplicação na determinação da taxa de filtração glomerular, permitindo avaliação da função renal (VERVOORT, 1998)

A inulina trata-se de um carboidrato de estocagem, encontrado em várias plantas (cebola, alho, chicória e alcachofra), considerada resistente a hidrólise e digestão no TGI, todavia vulnerável à degradação pela flora bacteriana do cólon. DAMIAN e colaboradores (1997) propuseram investigar a degradação “*in vitro*” de dois derivados da inulina, o acetil e a metil-inulina. As amostras foram incubadas em condições anaeróbicas, usando a *Bifidobacterias* e a enzima inulinase, todavia a modificação conformacional da molécula de inulina proposta não apresentou produtos intermediários, tais como, frutose, metil glicose, glicose, característicos de uma degradabilidade.

A inulina-HP incorporada ao Eudragit®RS 100, ambos dispersos em clorofórmio, usando o dibutilftalato ou citrato de trietila como plastificante, foi proposta por VERVOORT & KINGET (1996) para formação de filmes, visando o desenvolvimento de forma cólon-específica. Estes pesquisadores obtiveram resultados promissores quanto à elevada especificidade do sistema e constataram resistência da membrana aos fluídos gástrico e intestinal (simulação delgado sem enzimas), assim como, degradação pela microflora fecal. Posteriormente, os autores CAVALCANTI e colaboradores. (1998b) propuseram a associação da inulina aos polímeros acrílicos dispersos em base aquosa (Eudragit® RL30D e RS30D), permitindo a

confeção de membranas com otimizada perspectiva de aplicação industrial, devido a diminuição dos riscos de explosões e comprometimentos ambientais, todavia resguardando as propriedades de colo-especificidade dos filmes quando investigados em meio de simulação colônica.

### Considerações finais

Os polissacarídeos, em geral obtidos a partir do endosperma de leguminosas e/ou exsudato de algumas espécies vegetais, apresentam baixa toxicidade, ampla faixa de peso molecular, variedade de composição química, não digestibilidade no TGI, estabilidade e alta biodegradabilidade, ocupando posição de destaque devido estas propriedades e flexibilidades estruturais. Vários polissacarídeos apresentam-se como excipientes farmacêuticos potencialmente destinados aos sistemas para liberação modificada de fármacos, em especial, prolongada/sustentada e/ou controlada. Além da disponibilidade da aplicação de inúmeros polissacarídeos como excipientes farmacêuticos em formas farmacêuticas denominadas convencionais e/ou clássicas, nas quais estes compostos atuam principalmente como agentes desintegrantes e/ou aglutinantes. Entretanto, é principalmente na produção de sistemas matriciais hidrofílicos para liberação prolongada de fármacos que encontramos maior relevância da utilização destes compostos, além da promissora perspectiva da fabricação de material adequado à biodegradabilidade específica (ex.: sistemas colo-específicos). Destaca-se ainda, propostas para revestimento farmacêutico e fabricação de hidrogéis, ambos destinados ao desenvolvimento de sistemas colo-específicos. Assim sendo, pode-se concluir que, devido às suas características físico-químicas, flexibilidades estruturais, disponibilidade em larga escala e biocompatibilidade, vários desses polissacarídeos apresentam-se como matérias-primas potenciais aos processos de investigações científicas, desenvolvimento, fabricação de novos sistemas terapêuticos. Possibilitando modificações voltadas à concepção de novos, adequados e promissores excipientes destinados à liberação modificada de fármacos (inovações terapêuticas).

### Referências

- ASHFORD, M., FELL, J., ATTWOOD, D., SHARMA, H., WOODHEAD, P. An evaluation of pectin as a carrier for drug targeting to the colon. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v.26, p.213-220, 1993.
- ASHFORD, M., FELL, J., ATTWOOD, D., SHARMA, H., WOODHEAD, P. Studies on pectin formulations for colonic drug delivery. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v.30, p.225-232, 1994.
- BERTHOLD, A., CREMER, K., KREUTER, J. Influence of crosslinking on the acid stability and physicochemical properties of chitosan microspheres. *S.T.P. Pharma Sci.*, Paris, v.6, n.5, p. 358-364, 1996.
- CAVALCANTI, O. A., CABRAL, L. M., BAUDNER, B. C., MURTAS, E., RICCIERI, F. M., ALHAIQUE. A galactomannan from the seeds of *Prosopis juliflora* DC: studies for a new sustained release matrix. *Acta Technologiae et Legis Medicamenti*, Parma, v. IX, n. 3, 149-159, 1998a.
- CAVALCANTI, O. A., CARAMICO-SOARES, I. VAN DEN MOOTER, G., KINGET, R. Avaliação da permeabilidade em filmes obtidos com polímeros acrílicos associados a inulina-HP. *Rev. de Farmácia e Bioquímica da Universidade de São Paulo. Resumo*. São Paulo, vol.34, supl.2, 77, 1998b.
- DAMIAN, F., VAN DEN MOOTER, G., SAMYN, C., AUGUSTIJNS, P., KINGET, R. *In vitro* degradation of acetyl and methyl inulins: Implication for colon drug targeting. In: NEDERLANDSE VERENIGING VOOR FARMACEUTISCHE WETENSCHAPPEN, Leiden, 1997. *Abstracts*. Leiden: s.c.p., 1997.
- FIGUEIREDO, A.A. Mesquite: history, composition, and food uses. *Food Technol.*, Chicago, p.118-128, 1990.
- HOVGAARD, L., BRONDSTED, H. Current applications of polysaccharides in colon targeting. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, v.13, n.3/4, p.185-223, 1996.
- MELIA, C.D. Hydrophilic matrix sustained release systems based on polysaccharide carriers. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, v.8, n.4, p.395-421, 1991.
- MILOJEVIC, S., NEWTON, J.M., CUMMINGS, J.H., GIBSON, G.R., BOTHMAN, R.L., RING, S.G., ALLWOOD, M.C., STOCKHAM, M. Amylose, the new perspective in oral delivery to the human large intestine. *S.T.P. Pharma Sci.*, Paris, v.5, n.1, p.47-53, 1995.
- NUSSINOVITCH, A. Seed gums. In: NUSSINOVITCH, A. *Hydrocolloid applications. Gums technology in the food and other industries*. London: Blackie Academic & Professional, 1997. cap.8, p.140-151.
- PRASAD, Y.V.R., KRISHNAIAH, Y.S.R., SATYANARAYANA, S. *In vitro* of guar gum as a carrier for colonic-specific drug delivery. *J. Controlled Release*, Amsterdam, v.51, p.281-287, 1998.
- THACHARODI, D., PANDURANGA RAO, K. Release of nifedipine through crosslinked chitosan membranes. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.96, p.33-39, 1993.
- VERVOORT, L., KINGET, R. *In vitro* degradation by colonic bacteria of inulinHP incorporated in Eudragit RS films. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v.129, p.185-190, 1996.
- VERVOORT, L. *Development of inulin based drug delivery systems for colon targeting*. Leuven, 1998. 183p. (Tese de Doutorado - Faculdade Farmaceutische Wetenschappen - Katholieke Universiteit Leuven).
- WATTS, P.J., ILLUM, L. Colonic drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v.23, n.9, p.893-913, 1997.
- WHISTLER, R.L.; BEMILLER, J.N. *Industrial Gums*. Academic Press, Inc. 3ª. edição, San Diego 1993, p.1-5.

Recebido em: 09/08/00.

Aceito em: 28/01/01.