



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ARMINDA LUCÍLIA MARTINS NEVES**

***NOVAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSORA DOUTORA MANUELA CARVALHEIRO**

**MARÇO/2010**

# **NOVAS VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA**

## **ARTIGO DE REVISÃO**

**Arminda Lucília Martins Neves<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Aluna do 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade  
de Medicina da Universidade de Coimbra  
armindaneves@hotmail.com

**Professora Doutora Manuela Carvalho<sup>2</sup>**

<sup>2</sup> Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e  
Metabolismo/Clínica Universitária de Endocrinologia, HUC, EPE.  
Regente da Unidade Curricular de Endocrinologia.  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**ÍNDICE**

<b>Resumo</b>	<b>2</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Introdução</b>	<b>6</b>
<b>Desenvolvimento</b>	<b>9</b>
Via Pulmonar	9
Via Oral	22
Via Transdérmica	29
Via Nasal	35
Via Rectal	38
Via Bucal	40
Via Ocular	43
<b>Conclusão</b>	<b>47</b>
<b>Agradecimentos</b>	<b>49</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>50</b>

## **RESUMO**

**Introdução:** A Diabetes Mellitus representa um grupo de doenças caracterizadas por hiperglicémia, e o seu tratamento tem como objectivo a manutenção de um controlo glicémico ideal, onde a administração exógena de insulina é a única forma de tratamento disponível para todos os portadores de Diabetes Mellitus tipo 1, e também tipo 2, após a falência de todas as outras alternativas terapêuticas.

**Objectivos:** Com este artigo, pretende-se a revisão de novas vias de administração de insulina já investigadas, de modo a substituir a insulino-terapia injectável subcutânea, devido às condicionantes que a mesma apresenta. As estratégias utilizadas no seu desenvolvimento, principais vantagens, desvantagens e limitações, as formulações desenvolvidas e as características dos produtos já testados são também referidos. Foi realizada pesquisa na base de dados da *Medline/Pubmed*, sem limite temporal, tendo sido seleccionados artigos considerados relevantes no contexto da revisão em causa. Foram também utilizados livros e sítios da Internet considerados fidedignos e importantes no tema em questão.

**Desenvolvimento:** A via de administração de insulina é vital para a aceitação e adesão ao tratamento. As canetas injectoras de insulina e as bombas de perfusão contínua são já uma realidade nos dias de hoje. No entanto, o benefício da insulino-terapia subcutânea é muitas vezes limitado, pelo que se torna indispensável encontrar uma via de administração de insulina alternativa, não invasiva, eficaz e mais cómoda para o doente. Nos últimos anos, novas vias de administração de insulina têm sido estudadas, nomeadamente a pulmonar, oral, transdérmica, nasal, rectal, bucal e ocular, com a aplicação de várias estratégias e novas tecnologias. Até ao momento, apenas a via pulmonar se tornou viável, tendo uma formulação de insulina inalada obtido a aprovação pela FDA em Janeiro de 2006. O primeiro inalador de

insulina esteve disponível no mercado por um curto período de tempo, tendo sido retirado por questões comerciais. No entanto, vários estudos nos últimos anos demonstraram a possível viabilidade de outras vias, nomeadamente a via oral, onde os avanços recentes na nanotecnologia desempenham um papel fundamental.

**Conclusões:** As estratégias utilizadas no desenvolvimento de novas vias demonstram que a substituição da insulino-terapia injectável pode ser uma realidade futura, com mudanças favoráveis na qualidade de vida e rotina diária de milhões de diabéticos em todo o mundo; no entanto é necessária mais investigação, como a realização de estudos clínicos abrangentes e de longa duração em seres humanos.

**Palavras-Chave:** Vias Administração Insulina; Pulmonar; Oral; Transdérmica; Nasal; Rectal; Bucal; Ocular.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Diabetes Mellitus is a group of diseases characterized by hyperglycemia, and its treatment aims an ideal glycemic control, where the exogenous administration of insulin is the only available treatment for all patients with Type 1 Diabetes, and also Type 2, after the failure of all other therapeutic alternatives.

**Objectives:** This article pretends the review of new routes for insulin administration that have been investigated in order to replace the subcutaneous insulin injection, due to its limitations. The strategies used in their development, main advantages, disadvantages and limitations, the formulations developed and the characteristics of the products already tested are also mentioned. The research has been based in the database of *Medline/Pubmed*, without any time limitation, and were selected articles considered relevant in the context of the review. Books and websites considered reliable and important for the theme were also used.

**Development:** The route for insulin administration is vital to the acceptance and adherence to the treatment. The injectable insulin pens and the continuous perfusion pumps are already a reality today. However, the benefit of subcutaneous insulin therapy is often limited, and it is therefore essential to find an alternative route for insulin's administration, non-invasive, effective and more convenient for the patient. In recent years, new insulin delivery routes have been studied, including pulmonary, oral, transdermal, nasal, rectal, buccal and ocular, with the implementation of various strategies and new technologies. So far, only the pulmonary route became feasible, and a formulation of inhaled insulin obtained FDA approval in January 2006. The first insulin inhaler was available in the market for a short period of time, having been withdrawn for economic reasons. However, several studies in

recent years have demonstrated the possible feasibility of other routes, mainly the oral route, where recent advances in nanotechnology play an important role.

**Conclusions:** The strategies used in the development of new insulin delivery routes show that the replacement of insulin injection may be a future reality, with favorable changes in quality of life and daily routine of millions of diabetics around the world; however, more research is needed, like the realization of large and long term clinical trials in humans.

**Keywords:** Insulin Delivery Routes; Pulmonary; Oral; Transdermal; Nasal; Rectal; Buccal; Ocular.

## **INTRODUÇÃO**

A prevalência mundial da Diabetes Mellitus (DM) tem vindo a aumentar dramaticamente nos últimos vinte anos, desde cerca de 30 milhões de casos em 1985 para 177 milhões em 2000 (Fauci et al., 2008), e, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, estima-se que, no ano de 2030, 366 milhões de pessoas serão diabéticas (Organização Mundial de Saúde, 2003). Segundo o estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal, realizado entre Janeiro de 2008 e Janeiro de 2009, Portugal tem actualmente 905.035 diabéticos, entre o 20 e os 79 anos, o que corresponde a 11,7% da população portuguesa (Ministério da Saúde Português, 2009), mais 5,2 % que em 2006 (Instituto Nacional de Estatística, 2006). Tudo isto transforma a DM numa relevante preocupação médica mundial, sendo fundamentais todos os esforços feitos em seu torno.

*O termo Diabetes Mellitus descreve uma desordem metabólica de etiologia múltipla, caracterizada por uma hiperglicémia crónica com distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas, resultantes de deficiências na secreção ou acção da insulina, ou de ambas (Sociedade Portuguesa de Diabetologia). O seu tratamento tem como objectivo a manutenção de um controlo glicémico ideal, o que se tornou possível após a descoberta da insulina por Banting e Best, em 1922 (Khafagy et al., 2007), possibilitando um aumento da sobrevida e melhoria da qualidade de vida dos indivíduos diabéticos. De facto, vários estudos demonstraram que o rigoroso controlo dos níveis glicémicos pode diminuir o desenvolvimento de complicações a curto e longo prazo (Davis, 2008), em que as últimas incluem o desenvolvimento progressivo das complicações específicas de retinopatia diabética com potencial cegueira, nefropatia que pode conduzir a insuficiência renal, e/ou neuropatia com risco de ulcerações nos pés, amputações, artropatia de Charcot e sinais de disfunção*



*autonómica, incluindo disfunção sexual, para além do risco aumentado de doença cardiovascular, vascular periférica e cerebrovascular* (Sociedade Portuguesa de Diabetologia).

A insulina é uma hormona anabólica secretada pelas células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans do Pâncreas, sobre a forma de pré-pro-hormona, sendo imediatamente clivada em pró-insulina. Esta é armazenada em vesículas secretoras, onde se dá a cisão em insulina e péptido C. A molécula de insulina contém 51 aminoácidos, pelo que se trata de uma hormona proteica (Fauci et al., 2008).

A administração exógena de insulina tem sido a única forma de tratamento disponível para todos os portadores de DM tipo 1, e também tipo 2, uma vez que se torna a única alternativa quando ocorre a falência de todas as outras alternativas terapêuticas, nomeadamente os antidiabéticos orais, associados a dieta e exercício físico. No entanto, quer por parte dos médicos, quer por parte dos doentes, há uma relutância no início deste tipo de terapêutica, uma vez que a insulino-terapia subcutânea, através de canetas injetoras, é a via de administração globalmente utilizada. Os principais problemas desta via abrangem as reacções locais a ela associadas (sendo a mais comum a lipodistrofia), o risco infeccioso, o stress psicológico, a dor e o desconforto relacionado com as injeções diárias (Khafagy et al., 2007). O medo das injeções por parte do doente, o receio médico de que o mesmo não esteja predisposto a injectar-se e a ideia concebida de que o controlo da terapêutica injectável de insulina é complexo, são motivos para que haja um atraso no seu início, e consequentemente, um aumento de períodos de hiperglicémia e risco de complicações (Davis, 2008; Bergenstal et al., 2009).

Adicionalmente, a administração de múltiplas injeções diárias está associada a uma diminuição da qualidade de vida. Coffey et al., após a aplicação do questionário QWB-SA a 2048 doentes diabéticos tipo 1 e 2, concluíram que o valor médio de qualidade de vida em

homens com DM tipo 2, controlada e sem complicações, era de 0,69 em pacientes controlados dieteticamente, e de -0,034 em doentes com insulino-terapia injectável (Coffey et al., 2002). Também num estudo prospectivo, em que se aplicou os questionários HUI2 e 3 a doentes com DM tipo 2, concluiu-se que o valor médio de qualidade de vida era mais alto em pacientes controlados apenas com um agente oral (0,64 e 0,78, respectivamente), do que naqueles que se injectavam diariamente (0,59 e 0,74 respectivamente) (Chancellor et al., 2008).

É de salientar ainda que o doente diabético demonstra maior satisfação quando faz parte integrante do processo de decisão terapêutica, uma vez que, num estudo realizado, em que se colocou opção de escolha terapêutica aos dois grupos envolvidos (insulina inalada *versus* insulina injectável), ambos demonstraram maior satisfação no tratamento e atingiram valores de HbA<sub>1c</sub> mais baixos. Estes dados contribuem para demonstrar que os doentes devem ser envolvidos nas decisões terapêuticas tomadas pelos médicos assistentes, através de uma relação médico-doente aberta e confiante (Bergenstal et al., 2009).

Deste modo, torna-se indispensável encontrar uma via de administração de insulina alternativa à injectável subcutânea, de modo a conseguir um melhor controlo glicémico e uma maior aceitação pelo doente diabético. Nos últimos anos, novas vias de administração de insulina têm sido investigadas, sendo que a via pulmonar foi a única que, até ao momento, se tornou viável, tendo uma formulação de insulina inalada obtido a aprovação pela FDA e EMEA em Janeiro de 2006 (Lassmann-Vague e Raccach, 2006).

Seguidamente, irão então ser abordadas novas vias de administração em estudo, nomeadamente a pulmonar, oral, transdérmica, nasal, rectal, bucal e ocular. Em cada uma delas irão ser focadas as suas características principais, assim como as formulações utilizadas e os produtos comerciais em estudo.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **❖ VIA PULMONAR**

A administração de insulina através da via pulmonar é já um conceito antigo, tendo sido primariamente estudada na década de 20 (Roach, 2008). Para além de ser menos invasiva, diminuindo o número de injeções diárias, e, conseqüentemente, a dor e o medo a elas associados, os pulmões possuem características únicas que os tornam uma possibilidade viável. A sua vasta área de absorção ricamente vascularizada, de cerca de 140 m<sup>2</sup>, a fina membrana epitelial alveolar (0,1-0,5 mm), a baixa actividade enzimática, e o facto de mais de 99% do débito cardíaco atingir os alvéolos num curto período de tempo, permitem a rápida absorção para a circulação sistémica de drogas inaladas, após atingirem as vias respiratórias inferiores (Lassmann-Vague e Racciah, 2006; Khafagy et al., 2007; Davis, 2008).

A inalação de insulina pode realizar-se através de dois mecanismo, nomeadamente aerossóis ou DPI (insulina em pó seco), sendo a deposição pulmonar óptima quando o diâmetro médio das partículas inaladas se encontra entre 1,5 e 5 µm, uma vez que partículas com diâmetro superior se depositam essencialmente nas vias aéreas superiores, sendo maioritariamente exaladas (Lassmann-Vague e Racciah, 2006; Khafagy et al., 2007; Roach, 2008). A absorção alveolar é mediada por transcitose, através de transporte vesicular entre as células da membrana epitelial alveolar e as células endoteliais dos capilares alveolares, sendo então a insulina libertada na circulação sanguínea (Roach, 2008).

A co-administração de promotores de absorção e a encapsulação de insulina em partículas próprias são estratégias utilizadas para aumentar a biodisponibilidade da insulina inalada.

Ácido cítrico e derivados de Ciclodextrina são exemplos de promotores de absorção já estudados, enquanto que Lipossomas, partículas de Fosfato de Cálcio e Polietilenoglicol, e nanopartículas *Chitosan*-trifosfato (*Chitosan* é um oligossacarídeo carbohidratado) são exemplos de sistemas transportadores de insulina estudados para administração de insulina pela via pulmonar (Khafagy et al., 2007).

Até ao momento, vários sistemas de entrega de insulina pela via pulmonar estão a ser desenvolvidos, como se pode ver na Tabela 1, alguns dos quais são descritos de seguida.

<b>Nome Comercial/ Produto</b>	<b>Empresa Farmacêutica</b>	<b>Tecnologia</b>	<b>Estado</b>
<b>Exubera</b> ®	Nectar Therapeutics, Inc./Pfizer/Sanofi-Aventis SA	Formulação de insulina humana em pó seco (rDNA)	Já foi disponibilizada no mercado, tendo sido retirada.
<b>AERx</b> ® <b>iDMS</b>	Aradigm Corp./Nordisk A/S	Aerossol líquido	Fase III
<b>HIIP</b> ®	Alkermes, Inc./ Eli Lilly	Tecnologia AIR®	Fase III
<b>Technosphere</b> ®	PDC/ Mannkind Corp.	Microsféras encapsuladas	Fase III
<b>Aerodose</b> ®	Aerogen, Inc./ Nektar Therap., Inc.	Aerossol líquido	Fase IIa
<b>Spiros</b> ®	Dura Pharmaceuticals, Inc./ Elan Corp.	Pó seco	Fase II

<b>Inalador de insulina</b>	Kos Pharmaceuticals, Inc./ Laboratórios Abbott	Insulina cristalina	Fase IIa
<b>Microdose DPI</b> ®	Microdose Technologies, Inc./ Novartis	Pó seco	Fase I
<b>ProMaxx</b> ®	Epic Therapeutics, Inc./ Baxter Healthcare Corp.	Insulina Microsférica	Fase I

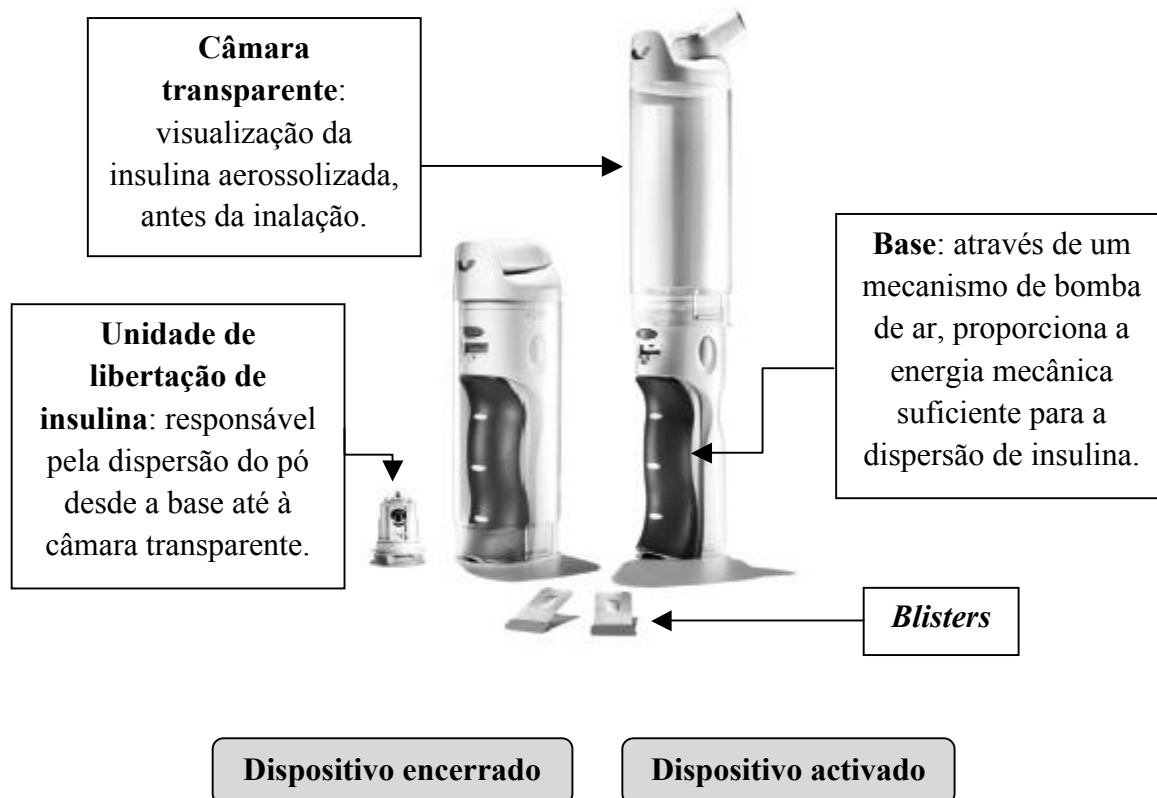
**Tabela 1:** Sistemas de administração, pela via pulmonar, de insulina desenvolvidos (adaptado de Khafagy et al., 2007).

▪ **EXUBERA** ®

Exubera® foi a única formulação inalada de insulina que, até ao momento, obteve a aprovação pela FDA e EMEA, em Janeiro de 2006, para o tratamento da DM tipo 1 (em associação com insulina basal subcutânea) e tipo 2 (Lassmann-Vague e Raccach, 2006). No entanto, esteve no mercado por um curto período de tempo, tendo sido retirado por questões explicitadas adiante.

Trata-se de um sistema de entrega de insulina, baseado em nanopartículas, com formulação em pó seco, que contém 60% de insulina humana DNA recombinante e excipientes (manitol, glicina, sódio e nitrato). O pó é armazenado em *blisters*, com 1 ou 3 mg de insulina, equivalentes a 3 e 9 UI, respectivamente, de insulina subcutânea, o que representa cerca de 10% de actividade relativa (Lassmann-Vague e Raccach, 2006). Estes *blisters* não necessitam de armazenamento no frio, contrariamente à insulina subcutânea. A biodisponibilidade desta formulação é de cerca de 10%, relativamente à insulina regular (insulina de acção longa), e 11% relativamente à insulina Lispro (insulina de acção rápida) (Llanos et al., 2008).

O dispositivo para a administração de insulina inalada, está representado na Figura 1. É constituído por uma base com um mecanismo de bomba de ar, uma unidade de libertação de insulina, uma câmara transparente, e os já referidos *blisters* (Llanos et al., 2008).



**Figura 1:** Inalador de insulina - Exubera® (adaptado de Llanos et al., 2008).

O dispositivo, denominado Inhance™, pesa cerca de 115g (Khafagy et al., 2007), e tem cerca de 23 cm de comprimento quando activado, sendo que, uma vez fechado, o seu tamanho é semelhante aos dispositivos usados no tratamento da asma (Lassmann-Vague e Raccach, 2006). Cada activação da base do inalador origina uma ejeção de ar, que perfura o *blister* e liberta o seu conteúdo a alta velocidade, produzindo uma nuvem de finas partículas de pó seco (entre 1 e 5 µg, sendo a média 3 µg), visíveis através da câmara transparente, que se irão depositar a nível alveolar, após inalação (Lassmann-Vague e Raccach, 2006; Khafagy et al.,

2007; Davis, 2008). É de salientar que três *blisters* de pó seco de 1 mg, não substituem um *blister* de 3 mg, uma vez que no primeiro caso há maior exposição insulínica, devido à maior descarga energética (Davis, 2008).

Relativamente á sua farmacocinética, Exubera® é uma insulina de acção rápida, com utilização pré-prandial, atingindo o seu pico de acção 49 minutos após inalação, inferiores aos 105 minutos ocorridos após a injeção de insulina subcutânea (Davis, 2008).

Num estudo que compara a farmacocinética entre Exubera®, insulina regular e insulina Lispro, foi demonstrado que a primeira tem um início de acção mais rápido que as restantes. Além disso, tem uma duração de acção superior à da insulina Lispro (313 vs 387 minutos, respectivamente;  $p < 0.01$ ) e semelhante à insulina regular (415 minutos). Todas estas características justificam o facto de Exubera® ser uma insulina de acção pós-prandial (Rave et al., 2005).

Relativamente à eficácia da insulina inalada, quando comparada com outras insulinas prandiais, verifica-se que não é inferior a estas, tanto nos doentes com DM tipo 1, como DM tipo 2, sendo os níveis de HbA<sub>1c</sub> o parâmetro utilizado para comparação, após três a seis meses de terapêutica (Hollander et al., 2004; Skyler et al., 2005).

Para aprovação de lançamento da Exubera® no mercado, foram realizados onze ensaios clínicos randomizados de fase II e III, em mais de 3200 pacientes com DM tipo 1 e 2, comparando a insulina inalada com formulações anti-diabéticas específicas, já comercializadas. Verificou-se então uma descida similar da HbA<sub>1c</sub>, em comparação com insulina de acção curta injectável, quando usada em combinação com insulina de acção média ou longa (Hollander et al., 2004; Skyler et al., 2005; Prato et al., 2008).

O risco de hipoglicémia com Exubera® é similar ao observado na insulina injectável regular (Skyler et al., 2005). Num estudo que compara Exubera® com um regime de insulina subcutânea, em doentes com DM tipo 2, a incidência global de hipoglicémia foi de 1,4 eventos/paciente-mês *versus* 1,6 eventos/pacientes-mês, respectivamente (risco relativo=0,89), o que demonstra uma incidência menor de hipoglicémias com insulina inalada nestes doentes (Hollander et al., 2004).

Está demonstrado que pacientes fumadores apresentam uma absorção mais rápida de insulina inalada, o que lhes confere um maior risco de hipoglicémia, pelo que o uso deste tipo de insulina está indicado apenas em doentes que tenham deixado de fumar há pelo menos seis meses. Doentes que tenham uma predisposição a quadros graves de hipoglicémias (pelo menos dois episódios nos últimos dois meses), estão também contra-indicados para este tipo de insulina. É de referir ainda que doentes com asma grave ou mal controlada e doentes com DPOC severa ou muito severa (estádio III e IV de GOLD – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) possuem uma diminuição de absorção de insulina inalada, pelo que a sua administração está também contra-indicada, uma vez que seria necessária a administração de maiores doses (Llanos et al., 2008).

Dois estudos realizados durante dois anos, que avaliaram a segurança e eficácia de Exubera® em pacientes adultos com DM tipo 1 e 2, através da comparação entre dois grupos, ambos com terapêutica insulínica injectável, e em que um engloba também terapêutica inalada e o outro não, obtiveram resultados semelhantes. Verificou-se então que, no grupo tratado com insulina inalada, se observou uma descida do volume expiratório forçado no primeiro minuto (FEV<sub>1</sub>), durante os primeiros três meses, sendo essa descida não-progressiva após esse período de tempo. Relativamente à capacidade de difusão para o monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>) não se verificaram diferenças significativas. A descida de HbA<sub>1c</sub> foi semelhante em



ambos os grupos, e no grupo em que se administrou Exubera® observou-se um menor aumento de peso e uma descida da glicemia em jejum mais acentuada. É de referir a existência de efeitos adversos durante a realização dos estudos, no grupo com insulina inalada, nomeadamente uma maior incidência de tosse (principalmente durante os primeiros 3-6 meses, com tendência a ocorrer minutos após inalação). Episódios de dispneia foram raros em ambos os grupos, apesar da incidência ser maior no grupo com Exubera®. Nesse mesmo grupo observou-se uma maior formação de anticorpos anti-insulina, no entanto sem importância clínica, uma vez que não está relacionada com controlo glicémico, dose insulínica, episódios hipoglicémicos, alterações do FEV<sub>1</sub> ou tolerância (Skyler et al., 2007; Rosenstock et al., 2008).

Deste modo, a administração de Exubera® não é recomendada a doentes com FEV<sub>1</sub> <70%, sendo sempre necessária avaliação espirométrica prévia ao tratamento, e anual, quando se verificar a descida do FEV<sub>1</sub>, com valores inferiores a 15%. Uma descida entre 15 e 20% obriga a uma repetição da avaliação espirométrica após três meses. Se ocorrer uma queda do FEV<sub>1</sub> superior a 20% em duas ocasiões, no mesmo mês, deve suspender-se o tratamento com insulina inalada. Não parece haver problemas com infeções respiratórias virais (Rhinovirus), mas em caso de pneumonia não existem dados suficientes, pelo que é necessária uma monitorização mais apertada nestas situações (Llanos, 2008).

Liu et al., num estudo que analisa os efeitos da insulina inalada na composição da superfície líquida respiratória que reveste os alvéolos, conclui que o tratamento com Exubera® não está associado a evidência de inflamação pulmonar, logo os efeitos observados na função pulmonar após tratamento com insulina inalada, anteriormente referidos, não são devidos a causa inflamatória. Os verdadeiros mecanismos permanecem desconhecidos (Liu e tal., 2008).

Uma questão também importante neste tipo de insulina é a aceitação por parte do doente diabético, à partida maior, relativamente á insulina subcutânea. Del Prato et al., num estudo efectuado durante vinte e seis semanas em 739 doentes com DM tipo 2, confirmou essa hipótese, uma vez que, após confirmação da eficácia de Exubera®, se concluiu que esta insulina pode aumentar a iniciação da insulino-terapia em doentes mal-controlados com dois ou mais antidiabéticos orais, contribuindo para um maior controlo glicémico, e, conseqüentemente, menor incidência de complicações diabéticas (Del Prato et al., 2008).

Tal como referido anteriormente, Exubera® esteve no mercado por um curto período de tempo, tendo sido aprovada em Janeiro de 2006 e retirada pela própria empresa farmacêutica responsável pelo seu desenvolvimento, em Outubro de 2007. Os motivos apresentados pela *Pfizer* foram os fracos saldos económicos alcançados, referindo que poucos pacientes estavam a utilizar o produto, não estando a decisão relacionada com preocupações sobre a sua segurança. Recentes avanços tecnológicos no desenvolvimento de canetas injectoras, que as tornaram virtualmente menos dolorosas, e o facto de Exubera® ser mais cara do que insulina injectável, podem ter contribuído para este facto (Keegan, 2007). No entanto, em Abril de 2008, foi tornado público a ocorrência de seis casos de cancro pulmonar, em 4740 doentes tratados com Exubera®, em oposição a um, ocorrido em 4292 doentes do grupo controle. Apesar dos casos ocorrerem em doentes ex-fumadores, este dado pode condicionar o desenvolvimento de produtos que englobem esta via de administração (Kling, 2008; Roach, 2008).

- **AERx®iDMS**

Outra formulação de insulina administrada através da via pulmonar já investigada, é a AERx®iDMS. Este sistema encontra-se na fase III de investigação e utiliza uma formulação

líquida de insulina, expelindo uma única dose aerossolizada de finas partículas, com 2,2  $\mu\text{m}$  de diâmetro médio (Lassmann-Vague e Raccach, 2006).

O inalador electromecânico possui um bocal de uso único, descartável e oferece um elevado nível de eficiência e reprodutibilidade. É possível o ajustamento posológico, consoante as necessidades insulínicas (Khafagy et al., 2007). Como contém uma formulação líquida de insulina, necessita de armazenamento no frio (Lassmann-Vague e Raccach, 2006).

Relativamente á farmacocinética, a AERx®iDMS possui uma rápida absorção, atingindo a concentração máxima entre 10 e 60 minutos, e o máximo do seu efeito hipoglicemiante ocorre entre 60 e 255 minutos. Ambos os efeitos são mais rápidos do que aqueles obtidos com insulina subcutânea regular. Foi observado que doses maiores são absorvidas mais lentamente do que doses mais pequenas (Lassmann-Vague e Raccach, 2006).

A biodisponibilidade deste tipo de fórmula, em pacientes com DM tipo 1 e 2, situa-se entre 13 e 17%. Os pacientes fumadores apresentam, também nesta formulação, uma maior absorção, enquanto que os indivíduos asmáticos possuem uma menor absorção, comparativamente a indivíduos saudáveis. Infecções das vias aéreas respiratórias superiores não modificam a farmacocinética ou a resposta glicémica deste tipo de insulina (Khafagy et al., 2007).

Um estudo experimental foi realizado durante doze semanas, em 107 pacientes com DM tipo 2, comparando AERx®iDMS com insulina regular. Ambos os grupos utilizaram insulina NPH (regular) como insulina basal. Não foram observadas diferenças relativamente à HbA<sub>1c</sub>, às medições glicémicas efectuadas através de auto-controlo e à frequência de hipoglicémias; no entanto, os valores de glicemia em jejum foram significativamente menores no grupo com terapêutica por via pulmonar (Hermansen et al., 2004).

Apesar de toda a investigação já realizada, a empresa farmacêutica que desenvolveu esta formulação (*Novo Nordisk*) parou o seu desenvolvimento, em Janeiro de 2008, referindo que não oferecia vantagens relativamente às canetas injectoras da própria marca. No entanto, é de

salientar a coincidência temporal existente entre este facto e a retirada do mercado da Exubera® (Kling, 2008).

▪ **HIIP ® (tecnologia AIR)**

Esta formulação, que se encontra na fase III de investigação, consiste num sistema inalatório baseado em cápsulas, que contenham pó seco de insulina inalável (HIIP - *human inhalable insulin powder*). Essas cápsulas, desenvolvidas através da tecnologia AIR (*Advanced Inhalation Research*), possuem partículas de pequeno diâmetro (5 µg) destinadas a serem administradas em pequenos inaladores após perfuração da cápsula, partículas essas que possuem na sua composição um polímero biodegradável da matriz fosfolipídica, que contém insulina de acção rápida (Khafagy et al., 2007).

A deposição pulmonar destas partículas (sem conterem a insulina), através deste sistema, foi estudada em indivíduos saudáveis, concluindo-se que a administração foi caracterizada por doses emitidas reprodutíveis, com elevada deposição pulmonar (em média, 51% da dose total), com baixo coeficiente de variação intra e inter-individual (Lassmann-Vague et al., 2006).

A sua farmacodinâmica foi já estudada, através de um estudo onde se comparou esta formulação de insulina com insulina Lispro subcutânea, em indivíduos saudáveis, através da utilização de três doses diferentes de HIIP. A equivalência entre os dois tipos de insulina verificada foi de 2,6 mg para 6 UI, 5,2 mg para 12 UI e 7,8 mg de HIIP para 18 UI de Lispro. O início de acção da insulina inalada (13-15 minutos) foi atingido ligeiramente mais cedo do que o da insulina injectável (16-24 minutos) –  $p < 0,001$  – para as três doses usadas, sendo que o perfil de acção da insulina inalada foi mais longo do que da Lispro (480 e 360 minutos, respectivamente), apesar de ambas possuírem uma absorção inicial rápida (45 minutos até

atingirem a concentração máxima). A tolerância observada foi considerada excelente (Rave et al., 2005).

Um ensaio clínico randomizado foi realizado durante três anos, em 385 doentes com DM tipo 1, em que, juntamente com a insulina injectável regular (Glargina), se associava insulina injectável ou insulina inalada, pré-prandias, havendo assim dois grupos distintos. Foi verificada uma diferença significativa de 0,44% na descida da HbA<sub>1C</sub>, favorecendo a insulina subcutânea, sem diferença nas doses insulínicas ou eventos hipoglicémicos entre ambas. Ocorreu uma descida da DL<sub>CO</sub> superior nos doentes pertencentes ao grupo com terapêutica inalada, assim como uma maior incidência de tosse (Garg et al., 2009).

Relativamente ao efeito desta formulação no controle glicémico de doentes diabéticos, Bergenstal et al., concluiu, contrariamente ao esperado, que a oportunidade de escolha da insulina inalada no tratamento da doença não se percutiu num efeito positivo de toma de insulina ou num melhor controlo glicémico. No entanto, em ambos os grupos a satisfação por parte dos doentes foi maior, alcançando níveis de HbA<sub>1C</sub> menores (Bergenstal et al., 2009).

Apesar de toda a investigação realizada em torno desta formulação, também o seu desenvolvimento foi terminado, por decisão da empresa farmacêutica patrocinadora, *Eli Lilly* (Kling, 2008).

- **TECHNOSPHERE®**

Também na fase III de investigação, a Technosphere®, ao contrário das insulinas inaladas anteriores, encontra-se ainda em desenvolvimento (Roach, 2008; Kling, 2008).

Esta formulação envolve micropartículas esféricas de baixo pH, com 18% de insulina, emitidas como um pó seco cristalino, e utiliza um derivado piperazínico (FDKP) que se dissolve no pH neutro da superfície alveolar, libertando rapidamente a insulina. A sua

biodisponibilidade é de 15 a 26% (Khafagy, 2007). Neste tipo de sistema, a insulina encontra-se na forma monomérica, ao contrário da insulina injectável, que se encontra na forma hexamérica (Kling, 2008). O transportador FDKP é depois excretado pela urina, sem metabolização, algumas horas após inalação (Roach, 2008).

Estudos sobre a sua farmacodinâmica e farmacocinética demonstraram que o pico de insulina ocorre 12-14 minutos após inalação, com efeito metabólico máximo entre os 20 e 40 minutos e apresenta curta duração de acção (2-3 horas) (Lassmann-Vague e Raccah, 2006).

Cem unidades inaladas foram comparadas com dez unidades de insulina regular subcutânea, em cinco indivíduos saudáveis, não-fumadores. A maior parte da actividade entre os dois grupos não demonstrou diferenças nas seis horas de observação, mas o tempo necessário para a insulina alcançar a concentração máxima foi notavelmente mais curto com a inalada. (Roach, 2008).

Um estudo com 119 doentes diabéticos tipo 2, inadequadamente controlados com antidiabéticos orais, mostrou reduções de HbA<sub>1c</sub> na ordem dos 0,4% durante um tratamento de doze semanas (Roach, 2008).

Com o objectivo de avaliar a variabilidade e a farmacocinética da formulação Technosphere®, treze doentes diabéticos com DM tipo 2 participaram num estudo, onde cada um deles recebeu três doses de insulina inalada e insulina subcutânea regular, em dias separados. Concluiu-se que Technosphere® possui um início de acção mais rápido que a insulina injectável, e que cerca de 60% da acção da insulina ocorre durante as três primeiras horas após inalação, em oposição a menos de 30% da acção na insulina subcutânea, durante o mesmo período. O mesmo estudo concluiu que existe uma baixa variabilidade intra-individual durante um período pós-prandial de três horas (19% e 18%, para a insulina inalada, e 27% e

25%, para a insulina injectável, para as duas e três horas pós-inalação, respectivamente), sem diferença estatística significativa (Rave et al., 2008).

▪ **AERODOSE®**

Trata-se de um sistema que apresenta um inalador de bolso, com uma formulação líquida de insulina, sendo activado pela inspiração. Permite ao doente ajustar as doses insulínicas, consoante as suas necessidades, uma vez que incorpora um sistema doseável (Khafagy et al., 2007).

Ensaio clínicos que estudaram a sua farmacocinética e farmacodinâmica concluíram que o pico de acção desta fórmula se encontra entre os 60 e 97 minutos, comparativamente ao da insulina injectável, que se situa entre os 168 e 237 minutos, após administração. O início de acção da insulina inalada, assim como o máximo do seu efeito metabólico, é alcançado primeiro que o da insulina subcutânea. A reprodutibilidade é semelhante entre as duas (Perera et al., 2002; Kim et al., 2003).

É de referir que o seu desenvolvimento foi interrompido no início de 2003, depois de terminada a fase IIa (Khafagy et al., 2007).

▪ **SPIROS®**

Trata-se de uma formulação de pó seco de insulina encapsulada. Após inalação, o pico máximo de insulina foi observado aos 70 minutos (Lassmann-Vague e Raccah, 2006).

A acrescentar a estas formulações, uma tecnologia utilizando nanopartículas lipídicas sólidas para administração de insulina via pulmonar, através de um método de emulsão reversa, foi investigada recentemente. Liu et al., conclui no seu estudo que este tipo de partículas são

potenciais transportadores de insulina para administração pulmonar, após testes de estabilidade pré e pós-nebulização, em ratos diabéticos (Liu et al., 2008).

Apesar de toda a investigação efectuada e progressos alcançados nesta área até ao momento, é necessária a continuação do estudo e desenvolvimento nesta via de administração, uma vez que, apesar da variedade de formulações já existentes, nenhuma atingiu ainda a confiança total por parte da comunidade médica e científica. O maior desafio para os investigadores concentra-se na completa optimização de um sistema de entrega de insulina inalada, que possua todas as características necessárias para a aplicação terapêutica, nomeadamente uma eficaz encapsulação, uma libertação previsível do fármaco e prevenção da degradação proteica, apesar de ser necessário reconhecer que a insulina inalada pode não ser aplicável a todos os doentes diabéticos, devido às condicionantes já referidas (Khafagy et al., 2007).

#### ❖ VIA ORAL

Vista como uma das mais cómodas vias de administração de fármacos, a via oral tem especial interesse como via de administração de insulina, uma vez que reproduz o metabolismo fisiológico da insulina endógena. Na realidade, sendo administrada através do tracto gastrointestinal, a insulina exógena é submetida à circulação portal, antes de atingir a circulação sistémica, mimetizando o perfil da insulina endógena. Esta, após ser secretada pelas células pancreáticas, alcança a circulação portal, inibindo a produção hepática de glicose, resultando num efeito hipoglicémico. Deste modo, a administração oral de insulina pode originar uma melhor homeostase glicémica e reduzir a incidência dos efeitos hiperinsulinémicos periféricos (Khafagy e tal., 2007; Woitiski e tal., 2008).



Apesar das vantagens acima apresentadas, o desenvolvimento de tecnologias que permitam a administração de insulina oral apresenta vários desafios, estando essencialmente relacionados com a degradação enzimática ao longo do tracto gastrointestinal e a insuficiente permeabilidade do mesmo à insulina, uma vez que menos de 2% da insulina oral é absorvida para a circulação sistémica. A acidez do estômago, as enzimas proteolíticas aí existentes (sendo a tripsina responsável por 10-20% da degradação insulínica) e também no lúmen intestinal, membrana em bordadura de escova intestinal e intracelulares, a flora bacteriana intestinal (capaz de originar reacções metabólicas que diminuem a absorção a nível do cólon), e a membrana epitelial do intestino são algumas das barreiras existentes. A estrutura, pH, composição, área e espessura da barreira intestinal influenciam a absorção proteica. O peso molecular elevado da insulina, a sua carga e o facto de ser uma molécula hidrofílica, em conjugação com as condicionantes intestinais existentes, levam a que a biodisponibilidade da insulina oral seja baixa (Woitiski et al., 2008).

Assim, para o desenvolvimento de novas tecnologias seguras e eficazes que permitam a viabilidade desta via, aumentando a absorção de insulina, é necessária a criação de estratégias que o possibilite, estratégias essas que necessitam de envolver um balanço entre as propriedades físico-químicas intrínsecas (dos compostos a administrar oralmente), e propriedades físico-químicas extrínsecas (tracto gastrointestinal). Estas estratégias abrangem vários métodos, nomeadamente a co-administração de substâncias que aumentam a absorção, os inibidores enzimáticos, os sistemas poliméricos muco-adesivos, os sistemas transportadores de entrega de insulina e os sistemas de entrega direccionados (Tabela 2) (Woitiski et al., 2008).

Propriedades físico-químicas intrínsecas	Propriedades físico-químicas extrínsecas	Estratégias
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Massa molecular</li> <li>• Tamanho molecular</li> <li>• pKa</li> <li>• Solubilidade</li> <li>• Hidrofilicidade</li> <li>• Estrutura química</li> <li>• Carga</li> <li>• Afinidade para receptor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores externos: alimentação, duração da digestão, motilidade</li> <li>• Factores internos: camada mucosa gelatinosa, pH intestinal, superfície membranar intestinal</li> <li>• Factores mecânicos: degradação enzimática, mecanismos de absorção e de metabolismo intercelular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promotores de absorção</li> <li>• Inibidores enzimáticos</li> <li>• Sistemas poliméricos muco-adesivos</li> <li>• Sistemas transportadores de entrega de insulinas</li> <li>• Sistemas de entrega direccionados</li> </ul>

**Tabela 2:** Propriedades físico-químicas intrínsecas (dos compostos a administrar oralmente), e propriedades físico-químicas extrínsecas (tracto gastrointestinal), a ter em conta no desenvolvimento de formulações orais de insulina, e estratégias utilizadas (adaptado de Woitiski et al., 2008).

Os promotores de absorção, através do aumento do transporte para e trans-celular, englobam sais biliares, ácidos gordos, surfactantes, salicilatos, quelantes e toxinas. Esta absorção é mais eficazmente aumentada no cólon do que no intestino delgado. A principal desvantagem está relacionada com o facto de que a absorção é aumentada não só para a insulina, como para

outras moléculas presentes no tracto gastrointestinal. Também os inibidores enzimáticos podem afectar outras substâncias presentes, e uma das suas maiores desvantagens prende-se com a sua alta toxicidade, especialmente no decorrer de terapêuticas crónicas (Khafagy et al., 2007).

Os sistemas poliméricos muco-adesivos têm na sua constituição polímeros transportadores de insulina, que, após hidratação, aderem à mucosa intestinal, promovendo um contacto íntimo entre ambos e diminuindo o tempo de exposição e consequentemente a degradação de insulina pelas enzimas proteolíticas intestinais (Khafagy et al., 2007; Wood et al., 2008). Vários sistemas deste tipo têm vindo a ser desenvolvidos, tais como sistemas baseados em compostos hidrogelizados, *chitosan* ou nanotransportadores lipídicos (Khafagy et al., 2007).

Sistemas transportadores de entrega de insulinas são também uma das estratégias estudadas para favorecer a absorção insulínica, e abrangem micro-emulsões, lipossomas, micelas poliméricas e nano e micropartículas (Khafagy et al., 2007). As nanopartículas, devido à sua versatilidade, propriedades de libertação sustentada, tamanho e biocompatibilidade com tecidos e células, parecem ser uma das estratégias mais promissoras para a administração de proteínas, como a insulina, demonstrando uma grande estabilidade em líquidos biológicos, assim como durante o seu armazenamento (Reis et al., 2006).

Por último, os sistemas de entrega direccionados foram desenvolvidos com o intuito de diminuir a dose administrada de insulina e concentrar a dose terapêutica em locais de acção específicos. O cólon, pela baixa actividade enzimática, características absorptivas naturais, tempo prolongado de exposição e boa resposta tecidular a estes sistemas, é um local estudado para o desenvolvimento desta estratégia (Khafagy et al., 2007).

Todas estas estratégias têm sido estudadas, isoladas ou em conjunto, nos últimos anos. Como já referido, o uso de nanopartículas é uma das mais promissoras, tendo sido largamente

estudada. A microencapsulação é, inerentemente, uma combinação de estratégias, mostrando-se uma alternativa válida pelo facto de as micropartículas protegerem o fármaco da degradação proteolítica e poderem também promover a absorção de péptidos e proteínas. A combinação da microencapsulação com outras estratégias, não só é possível, como também permite aumentar a biodisponibilidade oral da insulina.

Graf et al., num estudo que abrange a optimização e avaliação *in vivo* de sistemas de entrega de insulina oral através de micro-emulsões de nanopartículas, conclui que esta é uma estratégia promissora, e evidencia a necessidade de maior investigação nesta área (Graf et al., 2009). Nanopartículas lipídicas sólidas cuja constituição inclui um péptido penetrante celular, a octaarginina (Zhang et al., 2009), nanopartículas mucoadesivas compostas por alginato/*chitosan* (Sarmiento et al., 2007; Rekha et al., 2009), nanopartículas sensíveis ao pH (Sonaje et al., 2009), nanoesferas insulínicas em que a sua constituição inclui dextrano-alginato (Reis et al., 2007) e ácido oleico usado como veículo em nanopartículas (Elsayed et al., 2009), são algumas das muitas investigações feitas em torno desta área, que demonstram que este tipo de partículas se comporta como transportadores capazes de aumentar a absorção e a biodisponibilidade da insulina, administrada através da via oral.

De seguida, estão referidos os parâmetros que afectam a captação e translocação de nanopartículas administradas oralmente, na sua generalidade:

- Tamanho da partícula: partículas com diâmetro  $<1\mu\text{m}$  aumenta a captação, e partículas  $>3\mu\text{m}$  são captadas, mas não absorvidas. Partículas mais pequenas têm maior área de superfície e podem originar uma libertação mais rápida;

- Características de superfície: Um balanço específico entre hidrofobicidade e hidrofiliabilidade parece ser importante para uma óptima absorção. O potencial zeta é importante para determinar se a droga é adsorvida ou encapsulada, e o caminho preferencial de absorção;
- Forma e elasticidade: O efeito da forma não é claro. Elasticidade é importante para permitir a mobilidade das nanopartículas, de forma a passarem os capilares com diâmetros inferiores ao seu próprio diâmetro;
- Estabilidade físico-química: Instabilidade coloidal origina floculação e agregação relacionadas com o tamanho da partícula. A estabilidade química da matriz da partícula e das superfícies ligantes são importantes para a biodegradação de ambas e libertação do fármaco, e também para assegurar a ligação do transportador ao receptor;
- Duração do trânsito intestinal: um trânsito intestinal mais rápido pode afectar negativamente o contacto inicial das nanopartículas com o local de absorção;
- Tempo de residência nos locais de captação: É relevante para a interacção entre o local de absorção e a captação da partícula. As propriedades mucoadesivas dos polímeros influenciam este parâmetro;
- Interação com conteúdos intestinais: Enquanto as partículas circulam no tracto gastrointestinal, ocorre um processo dinâmico de absorção de partículas no lúmen intestinal (Woitiski, 2008).

Até ao momento, alguns dos produtos em desenvolvimento para a administração de insulina pela via oral estão representados na Tabela 3.

Produto	Empresa Responsável
HIM2	Nobex Corp.
Eligen <sup>TM</sup>	Emisphere Technology, Inc.
Macrulin <sup>TM</sup>	Cortecs International/ Provalis PLC
AI-401	AutoImmune, Inc./Eli Lilly

**Tabela 3:** Produtos desenvolvidos para administração oral de insulina (baseado em Lassmann-Vague e Raccach, 2006; Khafagy et al., 2007)

A tecnologia empregue em cada um dos casos é diferente.

O HIM2 (*hexyl-insulin monoconjugate*) consiste num conjugado insulina-PEG, cuja ligação existente na fórmula aumenta a estabilidade e solubilidade da molécula. Ensaios clínicos de fase I/II, em doentes diabéticos do tipo 1, sugerem que HIM2 é seguro e efectivo no controlo da glicemia pós-prandial. Em diabéticos do tipo 2, um estudo randomizado verificou que HIM2 proporciona um controlo da glicemia nas primeiras duas horas pós-prandiais semelhante ao da insulina injectável, mas origina uma concentração inferior de insulina periférica. Os resultados confirmam a mimetização fisiológica da insulina endógena (Lassmann-Vague e Raccach, 2006)

Eligen<sup>TM</sup> encontra-se na fase II de ensaios clínicos. O produto baseia-se numa cápsula, que possui um transportador orgânico que interage, não covalentemente, com a insulina, para aumentar a absorção. Também o Macrulin<sup>TM</sup> se encontra em ensaios clínicos de fase II, realizados exclusivamente em diabéticos tipo 2, e baseia-se numa microemulsão (Lassmann-Vague e Raccach, 2006)

Por último, o AI-401 é uma solução oral de insulina recombinante humana, e merece especial atenção, uma vez que actua como agente preventivo da progressão da DM tipo 1. Assim, são

administradas dose muito pequenas de insulina, do forma a suprimir as células T auto-reactivas (Skyler, Krischer et al., 2005; Auto Immune Inc).

A investigação de estratégias capazes de superar as barreiras físicas e enzimáticas à administração oral da insulina, tem sido muito intensa, sendo os resultados obtidos encorajadores. A investigação nesta área tem de continuar.

### ❖ VIA TRANSDÉRMICA

Uma vez que a pele é o maior órgão do corpo humano, a via transdérmica torna-se uma via apelativa para administração de insulina. As suas principais vantagens são a sua complacência e a possibilidade de libertação controlada no tempo, a eliminação da possibilidade de degradação do fármaco no tracto gastrointestinal e também a administração indolor (Khafagy et al., 2007). No entanto, a composição da pele torna este órgão uma barreira de protecção eficaz, sendo impermeável a moléculas estranhas, especialmente moléculas de grande tamanho e hidrofílicas, tal como a insulina. O estrato córneo, a camada mais externa da pele, é responsável por esta impermeabilidade, sendo constituído por uma associação entre queratinócitos e lípidos (Lassmann-Vague e Raccach, 2006; Khafagy et al., 2007).

Com o intuito de ultrapassar este obstáculo, e permitir a absorção de insulina, vários métodos de enfraquecimento do estrato córneo têm sido testados ao longo do tempo, nomeadamente métodos que incluem promotores de absorção, iontoforese, sonoforese e micro-agulhas (Lassmann-Vague e Raccach, 2006; Khafagy et al., 2007).

Os sistemas de administração de fármacos através da via transdérmica podem ser genericamente divididos em físicos, químicos e bioquímicos. Vesículas de lecitina flexíveis,

assim como nanopartículas de CaCO<sub>3</sub>, incorporando insulina, foram já estudadas como possíveis sistemas de administração, sendo os resultados animadores, reafirmando a viabilidade desta via (Khafagy et al., 2007).

➤ Promotores de absorção

Este tipo de método pode incrementar a permeabilidade cutânea, aumentando o coeficiente de partição do fármaco administrado ou a acção termodinâmica do mesmo, e modificando a composição do estrato córneo, através da quebra da estrutura lipídica (Lassmann-Vague e Raccah, 2007; Li et al., 2008). Vários promotores químicos de absorção têm sido usados nos últimos cinquenta anos, como surfactantes, ácidos gordos e ésteres gordos, sendo o seu sucesso limitado. As suas maiores limitações são a irritação da pele e a incapacidade de entrega de moléculas de grande tamanho (Khafagy et al., 2007).

No entanto, enzimas proteolíticas, como a tripsina, podem apresentar-se como promotores bioquímicos de absorção eficazes na administração transdérmica de insulina, uma vez que a sua acção é altamente específica para as proteínas, o seu tamanho molecular é demasiado elevado para penetrar na epiderme e provocam fenómenos bioquímicos e metabólicos que alteram a permeabilidade da pele. A tripsina foi já estudada experimentalmente como promotor de absorção de insulina bovina em ratos, aplicando as suas propriedades bioquímicas com o intuito de reagir com o estrato córneo. Verificou-se que o seu uso originou alterações da estrutura proteica do estrato córneo e diminuiu a resistência eléctrica da pele, levando assim a um aumento da permeabilidade cutânea à insulina *in vitro* e diminuição da glicemia *in vivo* (Li et al., 2008).

Recentemente, foi desenvolvido o conceito de “transferossomas”, vesículas lipídicas que incorporam moléculas surfactantes, as quais são ultraflexíveis e altamente deformáveis,



podendo ser benéficas na administração de insulina através desta via (Lassmann-Vague e Raccah, 2006).

➤ Iontoforese

A iontoforese consiste na aplicação de corrente eléctrica na pele, de modo a promover a absorção de fármacos neutros e com carga, através de fenómenos de electromigração e electro-osmose. É uma técnica que permite uma administração não-invasiva, pulsátil e continua de substâncias, assim como permite programar antecipadamente a administração de regimes terapêuticos complexos, com doses variadas (Khafagy et al., 2007).

A combinação deste método com promotores de absorção, tais como ácidos gordos ou etanol, permite aumentar a permeabilidade da pele a peptídeos de grande tamanho, como a insulina. Um estudo realizado em ratos, no sentido de avaliar o efeito da combinação de ácidos gordos com a iontoforese na administração transdérmica de insulina, mostrou que os ácidos gordos insaturados (Ácido Oleico, Linoleico e Linolénico) têm mais efeito no aumento da absorção que os ácidos gordos saturados (Ácido Láurico). A combinação Ácido Láurico+Etanol mostrou o maior poder de promoção de absorção. A maior desvantagem na associação de promotores de absorção com a iontoforese é a irritação cutânea (Khafagy et al., 2007).

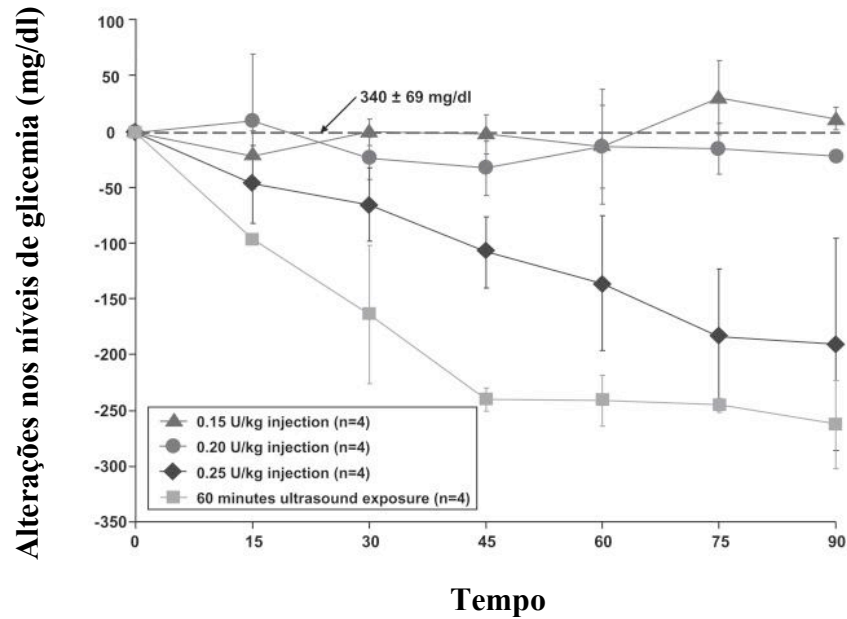
O veículo mais adequado na administração de fármacos através desta técnica são os géis, uma vez que podem facilmente contornar a pele. Uma formulação de insulina em gel (P470) foi já testada em pele de ratos, *ex vivo* e *in vivo*, demonstrando que a iontoforese, utilizada sozinha ou em combinação com Ácido Linoleico como promotor de absorção, permitiu uma redução dos níveis de glicemia entre 36 e 40% (Khafagy et al., 2007).

O uso de análogos de insulina monoméricos pode também aumentar a eficiência desta técnica (Lassmann-Vague e Raccah, 2006).

➤ Sonoforese

Consiste na aplicação de ultrassons de baixa frequência (20-160 kHz) a soluções aquosas ou combinadas com um hidrogel, de forma a aumentar a penetração de insulina na pele (Lassmann-Vague e Raccah, 2006). Microscopia electrónica aplicada a tecido celular cutâneo após a administração de ultrassons deste tipo, demonstrou a remoção de células superficiais e a formação de poros e canais suficientemente largos (cerca de 20  $\mu\text{m}$ ) para proporcionarem o transporte de proteínas e outras moléculas de grande tamanho. No entanto, o efeito dos ultrassons na conformação proteica e/ou na sua actividade ainda não está esclarecido (Khafagy et al., 2007).

Uma das desvantagens deste método na prática clínica é o grande tamanho dos dispositivos utilizados, tais como banhos ultrassónicos ou transdutores comerciais, dificultando assim o seu transporte. Neste sentido, um dispositivo portátil e prático de ultrassons, com um transdutor de pequeno tamanho, que possa trabalhar com as mesmas frequências eléctricas, seria vantajoso na administração transdérmica de insulina. Um potencial dispositivo ultrassónico com estas características foi proposto por Park et al., cujo resultado foi satisfatório, demonstrando uma maior alteração nos valores de glicemia com este dispositivo do que com insulina injectável, sugerindo uma dose insulínica administrada mais efectiva. Durante um período de 90 minutos, a glicemia em ratos diminuiu  $262 \pm 40$  mg/dl após a administração de insulina transdérmica mediada por ultrassons, enquanto que, para uma dose de 0,25 U/Kg de insulina injectável, se observou uma descida de glicemia de  $190 \pm 96$  mg/dl (Figura 2) (Park et al., 2008).



**Figura 2:** Durante um período de 90 minutos, a glicemia em ratos diminuiu  $262 \pm 40$  mg/dl após a administração de insulina transdérmica mediada por ultrassons (■). Para as doses de 0,15 U/Kg e 0,20 U/Kg a descida foi menor que 32 mg/dl enquanto que, para uma dose de 0,25 U/Kg de insulina injectável (◆), se observou uma descida de glicemia de  $190 \pm 96$  mg/dl (Park et al., 2008).

### ➤ Microagulhas

As microagulhas podem favorecer a administração transdérmica através da criação de aberturas micrométricas, após perfurar a pele. O tamanho das agulhas é suficientemente grande para permitir a abertura de canais superiores à dimensão das macromoléculas, podendo ser uma alternativa para incrementar a permeabilidade cutânea a moléculas de grande tamanho, e é suficientemente pequeno para eliminar a dor e facilitar o alcance altamente localizado, inclusive intracelular (Khafagy et al., 2007).

Algumas das formulações desenvolvidas até ao momento para administração de insulina transdérmica encontram-se representadas na Tabela 4:

<b>Nome Comercial/ Produto</b>	<b>Empresa farmacêutica responsável</b>	<b>Tecnologia</b>	<b>Estado</b>
<b>Passport™</b>	Altea Therapeutics	Tecnologia microporosa	Fase I
<b>Transfersulin®</b>	IDEA AG	Transferossomas	Fase I
<b>U-Strip™</b>	Encapsulation System, Inc.	Iontoforese/ Sonoforese	Fase II

**Tabela 4:** Formulações utilizadas na administração transdérmica de insulina (adaptado de Khafagy et al., 2007).

Relativamente à Transfersulin®, uma formulação que se baseia na aplicação de transferossomas “carregados” com insulina, demonstrou uma actividade farmacológica de cerca de 50%, relativamente á insulina regular injectável, assim como uma normalização dos níveis de glicemia durante pelo menos dezasseis horas, o que pode possibilitar o uso desta tecnologia no tratamento da DM, sendo no entanto necessária mais investigação nesta área (Lassmann-Vague e Raccach, 2006).

A administração de insulina através da via transdérmica é uma possibilidade ainda limitada no tratamento da DM, pelo que a combinação de métodos físicos e químicos requer mais investigação (Lassmann-Vague e Raccach, 2006).

❖ VIA NASAL

São várias as razões pela qual esta via se torna atractiva para a administração de insulina, nomeadamente fácil acessibilidade, grande área de superfície apresentada pela mucosa nasal (150 cm<sup>2</sup>), existência de membrana endotelial porosa e uma camada sub-epitelial ricamente vascularizada, o que permite a passagem do sangue venoso directamente para a circulação sistémica, eliminando os efeitos da passagem da corrente sanguínea pelo fígado, e possibilitando a administração de doses insulínicas mais baixas, com início de actividade farmacológica precoce, maior biodisponibilidade e menos efeitos secundários. A possibilidade de obtenção de um perfil farmacocinético que mimetize o carácter pulsátil da secreção de insulina endógena, assim como a administração de fármacos directamente para o cérebro, ao longo dos nervos olfactivos são também vantagens desta via (Lassmann-Vague e Raccach, 2006; Khafagy et al., 2007; Jain et al., 2008; Khafagy et al., 2009).

No entanto, a via nasal apresenta também algumas barreiras na administração de substâncias, especialmente péptidos hidrofílicos e de elevado peso molecular, devido à baixa permeabilidade da mucosa nasal a este tipo de moléculas, contribuindo para isso a *clearance* mucociliar e a actividade enzimática existente. Em geral, as proteínas administradas nasalmente permanecem apenas 15-30 minutos na mucosa nasal (Jain et al., 2008).

Assim, com o intuito de aumentar a biodisponibilidade deste tipo de substâncias, foram também investigadas estratégias susceptíveis de aplicação na administração intra-nasal de insulina, nomeadamente a co-administração de promotores de absorção e inibidores enzimáticos, e o desenvolvimento de sistemas mucoadesivos (Khafagy et al., 2007). É de referir que os promotores de absorção mais usados, tais como surfactantes, sais biliares e ciclodextrinas, apresentam um uso limitado, uma vez que são irritantes para a mucosa nasal, causando efeitos irreversíveis (Khafagy et al., 2007; Jain et al., 2008). No entanto, péptidos

penetrantes celulares investigados como potenciais promotores da absorção nasal de insulina, com resultados positivos, demonstraram segurança após a sua administração, não causando danos detectáveis à integridade celular da mucosa nasal (Khafagy et al., 2009).

Os sistemas mucoadesivos proporcionam um aumento do tempo de contacto entre o fármaco e a mucosa nasal, estabelecendo um contacto íntimo entre ambos, sendo também importantes na administração de substâncias a locais seleccionados. Podem ser úteis na diminuição da *clearance* mucociliar e protegem o fármaco da degradação enzimática das enzimas presentes nas secreções nasais. Envolvem microesferas, nanoesferas, lipossomas e géis com propriedades mucoadesivas (Khafagy et al., 2007; Jain et al., 2008). O seu mecanismo de actuação consiste na absorção de água do muco, dilatando e formando uma camada gelatinosa que contacta com mucosa, que é removida lentamente, originando assim uma absorção rápida, com biodisponibilidade maior. As células epiteliais nasais ficam assim desidratadas, separando as *tigh-junction*, aumentando então a absorção pela via paracelular (Khafagy et al., 2007).

Vários estudos foram já realizados com o objectivo de avaliar a eficácia de formulações mucoadesivas. Nanopartículas carregadas com um promotor de permeabilidade demonstraram um rápido e efeito hipoglicémico até seis horas, justificado pela maior área de superfície mucosa, levando a um maior gradiente de concentração na área absorptiva (Jain et al., 2008). Um estudo mais recente testou nanopartículas *Chitosan*-NAC. Estas, quando utilizadas na administração nasal de insulina em ratos, demonstraram boas propriedades de mucoadesão e dilatação, com libertação rápida de insulina, comprovando o efeito positivo na absorção de insulina, comparado com nanopartículas de *Chitosan* não modificadas (Wang et al., 2009).

Apesar das promissoras técnicas já referidas, a experiência clínica nesta área não apresenta resultados animadores. Estudos clínicos de curta e longa duração, efectuados em doentes

diabéticos tipo 1 e 2, demonstraram que, a curto prazo, são necessárias doses mais altas e repetidas de insulina nasal para alcançar controlo glicémico, e, a longo prazo, a deterioração de HbA<sub>1c</sub> se efectua mais lentamente, pelo que não há diminuição dos níveis da mesma, uma vez que, por esta via, a insulina administrada apresenta uma curta duração. A ocorrência de irritação nasal em mais de 25% dos doentes e o perigo potencial para a mucosa e função ciliar nasais são vistos também com preocupação, principalmente em terapêutica crónica. Outro dos problemas está relacionado com diferenças intra e inter-individuais na biodisponibilidade insulínica alcançada (Lassmann-Vague e Raccach, 2006; Khafagy et al., 2007).

É então necessária maior investigação nesta área, de modo a otimizar o desenvolvimento de uma formulação eficaz e segura na administração nasal de insulina.

Algumas das formulações em desenvolvimento de insulina nasal, estão representadas na Tabela 5.

<b>Nome Comercial/ Produto</b>	<b>Empresa farmacêutica responsável</b>	<b>Tecnologia</b>	<b>Estado</b>
<b>Nasulin</b> ™	Bentley Pharmaceutical, Inc.	Novo promotor de absorção	Fase II
<b>QDose</b> ™	Vectura, Ltd./ MicroDose Technologies Inc.	Pó seco	Fase I
<b>ChiSys</b> ™	West Pharmaceutical Services	Sistema bioadesivo <i>Chytosan-based</i>	Fase I

**Tabela 5:** Formulações para a administração de insulina nasal (adaptado de Khafagy et al., 2007).

É de referir ainda, que, para além da aplicação no tratamento da Diabetes Mellitus, a insulina nasal poderá ter outras aplicações futuras. Estudos clínicos efectuados demonstraram que a insulina inalada, quando administrada isoladamente, sem promotor de absorção, incrementa o Sistema Nervoso Central, tanto em indivíduos saudáveis como em doentes com Doença de Alzheimer, provavelmente devido a um efeito directo nasal-cérebro, assim como a co-administração de pró-insulina e anti-CD3 promove a remissão de diabetes auto-imune, de início recente, em animais (Lassmann-Vague e Raccah, 2006).

#### ❖ VIA RECTAL

A mucosa rectal é também uma das vias vista como alternativas à injeção subcutânea de insulina. As vantagens que apresenta são: a absorção rectal é independente do tempo de trânsito intestinal, esvaziamento gástrico e dieta; a membrana mucosa é mais vascularizada que a do cólon, assim como a sua mobilidade é superior; possibilita uma fuga parcial ao metabolismo hepático, apesar de, no caso específico da insulina, a sua administração rectal permitir também que parte da dose administrada seja absorvida até à circulação portal, alcançando o Fígado e podendo exercer a sua actividade nesse órgão; a presença de enzimas no recto é baixa, uma vez que os seus níveis descem, a partir do Jejunato até ao Cólon e Recto (Hosny, 1999).

O uso de promotores de absorção, assim como mucoadesivos, foi também já estudado nesta via, de modo a aumentar a biodisponibilidade insulínica. O uso de mucoadesivos no recto, para além de aumentar o contacto entre a mucosa e o fármaco e a biodisponibilidade, evita a migração do supositório, através de ligações à camada epitelial rectal e/ou mucina (Hosny, 1999).



Um dos promotores de absorção estudados foi o Ácido Docosa-hexaenóico, um ácido gordo insaturado, em emulsão de insulina. Este, para além de promover fortemente a absorção rectal de insulina, produzindo um marcado efeito hipoglicémico, não apresenta toxicidade elevada (Onuki et al., 2000).

A administração de 50 U de insulina rectal, através de supositórios, contendo 50 mg de promotores de absorção (Ácido Desoxicólico, Taurocolato de Sódio - sal biliar - ou ambos), em coelhos diabeticamente induzidos, causaram um efeito hipoglicémico relativo de 38,0%, 34,9% e 44,4%, respectivamente, comparativamente a 40 U de insulina subcutânea. No entanto, e comparativamente à mesma dose de insulina, o efeito hipoglicémico superior foi obtido na combinação de polímero bioadesivo + supositório de insulina contendo os dois promotores referidos anteriormente – 56% (Hosny, 1999).

O efeito hipoglicémico relativo da combinação de um Éter de Polietileno com Salicilato de Sódio foi também já estudado, através da aplicação de supositórios de insulina com a combinação referida em cães *Beagle* diabéticos. Os resultados obtidos foram de que a aplicação de supositórios contendo 5 U/Kg de insulina e 50 mg de Salicilato de Sódio ou 1% de um Éter de Polietileno podem atingir um efeito hipoglicémico relativo de 50 – 55% (Hosny et al., 2001).

Mais recentemente, foi avaliada a utilização de mucina de caracol como promotor de absorção rectais. A mucina exógena, extraída de um caracol gigante africano, *Archachatina marginata*, depois de ligada, através de ligações bissulfídicas, com mucina endógena, confere uma libertação sustentada/prolongada da formulação. Assim, 7% de mucina reduziu o nível de glicemia em 44%, em duas horas após a administração de um supositório de mucina e glicero-gelatina (Khafagy et al., 2007).

Apesar destes estudos, a biodisponibilidade e eficácia da administração de insulina através desta via permanece baixa, comparativamente á injeção subcutânea, e, apesar do efeito positivo alcançado com a utilização de promotores de absorção, estes, sendo moléculas tóxicas estranhas ao tracto gastrointestinal, podem causar distúrbios na permeabilidade da membrana mucosa. A dor que acompanha este tipo de administração, assim como a biodisponibilidade não reprodutível e as condições especiais de armazenamento que estas formulações necessitam são também obstáculos encontrados nesta via (Khafagy et al., 2007).

### ❖ VIA BUCAL

Tal como todas as outras vias já referidas, também a via bucal possui vantagens e desvantagens.

A acessibilidade fácil e administração indolor, a extensa superfície de absorção (100-200 cm<sup>2</sup>), a baixa actividade proteolítica enzimática, a grande vascularização e o facto de ser uma mucosa relativamente imóvel, fazem parte das suas vantagens. É também importante o facto de ultrapassar o metabolismo hepático de primeira passagem, uma vez que, através da veia jugular interna, a insulina administrada alcança directamente a circulação sistémica. A anatomia bucal permite versatilidade na formulação de sistemas de administração, uni ou multidireccionais (Lassmann-Vague e Raccah, 2006; Khafagy et al., 2007).

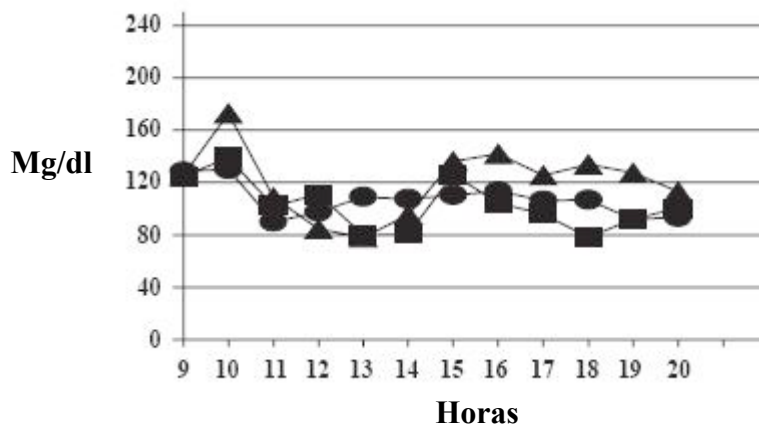
As suas desvantagens prendem-se com a existência de um fluido salivar contínuo, mas variável, e com a estrutura do epitélio oral, constituído por múltiplas camadas, comportando-se como uma barreira da penetração de fármacos (Lassmann-Vague e Raccah, 2006).

De modo a aumentar a absorção, várias estratégias, usadas isoladas ou em combinação, foram também já estudadas, nomeadamente promotores de absorção, inibidores de proteases, sistemas bioadesivos e conjugações lipofílicas (Lassmann-Vague e Raccach, 2006). Sistemas mucoadesivos foram também já utilizados com o mesmo objectivo (Khafagy et al., 2007). No entanto, estudos realizados em animais, com base nestas estratégias, não foram animadores, demonstrando que o efeito hipoglicémico obtido não é superior a 30% do obtido com insulina intra-muscular (Lassmann-Vague e Raccach, 2006). Relativamente aos promotores de absorção, para além dos efeitos irritativos que podem causar na mucosa bucal, é importante referir que um dos problemas é também o sabor das formulações obtidas, uma vez que os ácidos de sais biliares (os promotores de absorção mais eficientes), têm um sabor amargo forte, logo o uso destas formulações em terapêuticas de longa duração é dificilmente aceite pelos doentes (Khafagy et al., 2007).

Uma tecnologia mais promissora, denominada RapidMist<sup>TM</sup>, foi desenvolvida pela *Generex Biotechnology Corporation*, com o produto Oral-lyn®, sob a forma de nebulizador. Este baseia-se em micelas mistas, compostas por conteúdo insulínico, estabilizantes e promotores de absorção, e consiste num spray aplicável na cavidade oral (Lassmann-Vague e Raccach, 2006; Khafagy et al., 2007). Uma vez que o sistema produz um aerossol de partículas finas, administradas a alta velocidade na boca do paciente, este movimento rápido permite que, rapidamente, percorra as camadas superficiais da mucosa bucal. Após penetração, a insulina é rapidamente absorvida, com a ajuda dos promotores de absorção, e cerca de dez minutos após administração, alcança a circulação sanguínea (Pozzilli et al., 2005).

Este produto foi já testado em indivíduos saudáveis e diabéticos tipo 1 e 2, tendo-se comprovado a sua absorção pela mucosa bucal e o seu efeito hipoglicémico (Pozzilli et al., 2005).

Um estudo realizado com dezoito doentes com DM tipo 1, tratados com insulina injectável ou insulina bucal, em duas manhãs consecutivas, concluiu que a duração do efeito hipoglicemiante foi mais prolongado com insulina regular, com diferenças significativas aos 180 e 240 minutos pós-administração. Quanto aos níveis de insulina plasmática, não foram detectadas diferenças significativas entre as duas preparações de insulina, excepto aos 90 e 120 minutos, onde os níveis de insulina plasmática foram significativamente mais elevados observados com a insulina regular subcutânea. Em três dos pacientes, aos quais foi administrada insulina bucal durante dois dias consecutivos e cujos valores de glicemia foram monitorizados, não foram observadas diferenças significativas nos níveis plasmáticos de glicose, entre insulina subcutânea ou insulina bucal, tal como se pode verificar na Figura 3. Quanto à duração de acção, a insulina bucal tem menor efeito hipoglicémico comparado com a insulina regular subcutânea (Pozzilli et al., 2005).



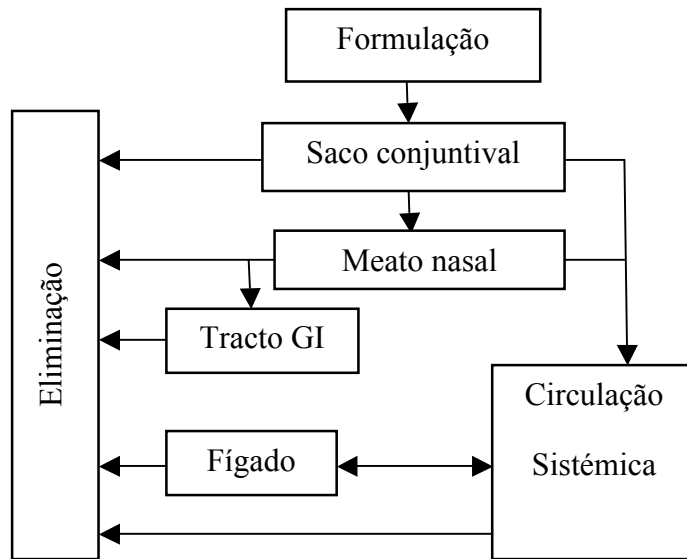
**Figura 3:** Representa os valores médios da glicose intersticial em três pacientes com DM tipo 1 tratados, em dias separados, com insulina bucal ou insulina subcutânea à hora da refeição e insulina regular NPH à hora de dormir - Insulina regular subcutânea (—■—), dia 1 de insulina bucal 1 (—▲—), e dia 2 de insulina bucal (—●—). (Pozzilli et al., 2005).

Deste modo, segundo este estudo, a administração de insulina através da via bucal é eficaz, podendo representar uma alternativa á insulina subcutânea, principalmente no controlo pós-prandial. No entanto, são necessários estudos mais prolongados e realizados sobre um maior número de pacientes, de modo a verificar a segurança desta formulação, assim como a comparação desta insulina com análogos de insulina de acção curta, farmacocineticamente mais semelhantes do que a insulina regular (Pozzilli et al., 2005).

### ❖ VIA OCULAR

Sendo também uma via de administração não-invasiva, de fácil acessibilidade, e que ultrapassa os efeitos metabolizantes hepáticos e gastrointestinais, as suas principais vantagens são a menor sensibilidade dos tecidos oculares para o desenvolvimento de reacções imunológicas e o facto de, após três meses de administração diária de insulina ocular, não ter sido verificada tolerância ou efeitos secundários (Khafagy et al., 2007).

A insulina é administrada no saco conjuntival, e o seu destino pode ocorrer por três vias: absorção local directa para a circulação sistémica, absorção após alcançar o meato nasal inferior, ou através do tracto gastrointestinal, com absorção a esse nível (Figura 4). É de referir que a última via pode representar um problema, uma vez que aumenta a degradação insulínica, eliminando uma das vantagens citadas anteriormente. As lágrimas (produção e eliminação) são também uma barreira, uma vez que diminuem a biodisponibilidade insulínica, pois diminuem a concentração insulínica no local de administração, assim como contribuem para a sua eliminação (Lee et al., 2002).



**Figura 4:** Destinos possíveis da insulina ocular, após administração no saco conjuntival (adaptado de Lee et al., 2002).

Investigações mais recentes demonstraram que a aplicação de insulina no saco conjuntival permite também a penetração no segmento anterior do olho, podendo aceder depois ao posterior. Foi já demonstrado que, após aplicação tópica conjuntival, a insulina acumula-se na retina e no nervo óptico, suportando a ideia de que alcança o segmento posterior do olho, podendo originar um efeito terapêutico. A acumulação no olho contra-lateral e no sistema nervoso central foi também já evidenciada (Khafagy et al., 2007).

Tal como nas vias anteriormente referidas, o uso de promotores de absorção foi também já testado, sendo alguns referidos na Tabela 6, assim como a concentração necessária para produzirem efeito hipoglicémico e os animais sobre o qual foram realizados os seus estudos (Lee et al., 2002).

Promotor de absorção	Concentração	Animais
Ácido Fusídico	1 %	Coelhos
	0,5 %	Cães
Derivados de Colato (sal biliar)	0,1 – 2 %	Coelhos
Dimetilsulfóxido	30-45 %	Gatos
EDTA	0,05 – 1 %	Coelhos
Saponina	0,1 – 2%	Coelhos
	0,1 – 1%	Ratos
	0,25 – 0,5%	Gatos
	0,5%	Cães

**Tabela 6:** Alguns dos promotores de absorção já testados na administração ocular de insulina (adaptado de Lee et al., 2002).

Uma esponja gelatinosa absorvível, de marca registada, Gelfoam®, foi testada em coelhos, como possível sistema para a administração de insulina ocular. Deste modo, uma esponja com 0,2mg de insulina foi suficiente para controlar a glicemia de um modo uniforme (60% da concentração inicial), por mais de oito horas. No entanto, além da insulina, foi também co-administrado um ácido como promotor de absorção, pelo que foi a associação dos dois a responsável pela eficaz absorção sistémica de insulina (Lassmann-Vague e Raccah, 2006; Khafagy et al., 2007).

A farmacocinética da insulina ocular abrange um rápido início de acção e uma curta duração de acção, pelo que, se se pretende alcançar um efeito prolongado, deve utilizar-se um dispositivo com esse fim, confortável e que liberte a insulina de forma constante e

reprodutível, uma vez que soluções aquosas viscosas, soluções oleosas e emulsões podem ser drenadas do olho, através do sistema lacrimal, diminuindo o tempo de libertação do fármaco. No entanto, ficando esse dispositivo em contacto com os tecidos durante mais tempo do que os colírios, pode causar maior irritação ocular (Lee et al., 2002).

Todos os estudos pré-clínicos já realizados sugerem a viabilidade da administração sistémica de insulina através da via ocular, e efeitos tóxicos não foram observados em estudos preliminares realizados em humanos. No entanto, a aplicação desta via necessita ainda de mais investigação (Lee et al., 2002).



## **CONCLUSÃO**

Ao longo dos últimos anos, o interesse no desenvolvimento de novas vias de administração de insulina tem aumentado, havendo um progresso na utilização de tecnologias avançadas e desenvolvimento de novas formulações. A mais promissora até ao momento é, sem dúvida, a via pulmonar, visto que foi a única que obteve a aprovação pela FDA e EMEA para utilização de um produto (Exubera®) no tratamento da Diabetes Mellitus 1 e 2. Os restantes produtos desenvolvidos através desta via encontram-se em estudos de Fase II ou III, e demonstram uma efectividade semelhante à insulina subcutânea de uso pré-prandial. No entanto, as questões relativas à segurança da insulina inalada necessitam de ser mais investigadas, nomeadamente através de estudos em terapêuticas de longa duração e em regimes terapêuticos intensivos, de modo a verificar a segurança a longo-prazo deste tipo de insulina, assim como variabilidade intra e inter-individual.

Muitas das empresas farmacêuticas que tinham a seu cargo o desenvolvimento de formulações inaláveis de insulina terminaram as suas investigações, talvez pelo cepticismo existente após a retirada de Exubera® do mercado, pela Pfizer.

Relativamente às restantes vias, foram desenvolvidos vários sistemas e estratégias para ultrapassar as barreiras gastrointestinais, mucosas e cutânea, tendo a via oral obtido um progresso no seu desenvolvimento, com os avanços recentes na nanotecnologia, onde vários estudos nos últimos anos demonstraram a possível viabilidade desta via, ultrapassando a degradação enzimática à qual a insulina é submetida no tracto gastrointestinal. As estratégias utilizadas no desenvolvimento de novas vias demonstram que a substituição da insulino-terapia injectável pode ser uma realidade futura, com mudanças favoráveis na qualidade de vida e rotina diária de milhões de diabéticos em todo o mundo; no entanto é

necessária mais investigação, nomeadamente estudos clínicos abrangentes e de longa duração em seres humanos.

É de referir que a relação custo-efectividade é também importante no desenvolvimento de formulações aplicáveis às novas vias de administração de insulina, pois, apesar de muitas das formulações e estratégias citadas ao longo do artigo terem resultados positivos e animadores no aumento da biodisponibilidade insulínica, ultrapassando as barreiras referidas em cada via, os elevados custos de produção e a concorrência existente entre as empresas farmacêuticas são critérios a ter em conta, que podem condicionar o seu desenvolvimento.

### **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Professora Doutora Manuela Carvalheiro pelos conselhos e opiniões dadas, assim como todo o tempo dispensado. O seu vasto conhecimento foi essencial na realização deste trabalho, e a motivação transmitida foi fundamental para que se realizasse de uma forma harmoniosa.

Destaco também o papel importante da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra na elaboração deste trabalho, não só por possibilitar a realização do Mestrado Integrado em Medicina, mas também pelo papel que desempenhou ao longo destes seis anos na minha vida profissional, e também pessoal, pois foram várias as amizades criadas e valores transmitidos.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Auto Immune Inc.: <http://www.autoimmuneinc.com/clinic/401.html>, consultado em 30/1/2010.

Bergental RM, Freemantle N, Leyk M, Cutler GB, Hayes RP, Muchmore DB (2009) Does availability of AIR insulin decrease insulin use and improve glyceic control in patients with Type 2 Diabetes? *Diabetes Technology & Therapeutics* 11 Suppl 2: S45-S52.

Chancellor J, Abballéa S, Lawrence A, Sheldon R, Cure S, Plun-Favreau J, Marchant N (2008) Preferences of patients with Diabetes Mellitus for inhaled versus injectable insulin regimens. *Pharmacoeconomics* 26(3): 217-234.

Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Engelgau MM, Kaplan RM, Herman WH (2002) Valuing Health-Related Quality of Life in Diabetes. *Diabetes Care* 25: 2238-2243.

Davis SN (2008) The role of inhaled insulin in the treatment of type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 22: 420-429.

Del Prato S, Blonde L, Martinez L, Göke B, Woo V, Millward A, Gomis R, Canovatchel B, Strack T, Lawrence D, Freemantle N (2008) The effect of the availability of inhaled insulin on glycaemic control in patients with Type 2 Diabetes failing an oral therapy: the evaluation

of Exubera® as a therapeutic option on insulin initiation and improvement in glycaemic control in clinical practice (EXPERIENCE) trial. *Diabetic Medicine* 25: 662-670.

Elsayed A, Remawi MA, Qinna N, Farouk A, Badwan A (2009) Formulation and characterization of an oily-based system for oral delivery of insulin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 73: 269-279.

Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (2008) Diabetes Mellitus. In: *Harrison - Princípios de Medicina Interna* (17.<sup>a</sup> edição), Volume II, parte XV, pp 2275-2279. Europe: McGraw-Hill Education.

Garg SK, Mathieu C, Rais N, Gao H, Tobian JA, Gates JR, Ferguson JA, Webb DM, Berclaz P-Y (2009) Two-year efficacy and safety of AIR inhaled insulin in patients with Type 1 Diabetes: an open-label randomized controlled trial. *Diabetes Technology & Therapeutics* 11 Suppl 2: S5-S16.

Graf A, Rades T, Hook SM (2009). Oral insulin delivery using nanoparticles based on microemulsions with different structure-types: optimization and *in vivo* evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Science* 37: 53-61.

Hermansen K, Rønnemaa T, Petersen AH, Bellaire S, Adamson U (2004) Intensive therapy with inhaled insulin via the AERx insulin diabetes management system: a 12-week proof-of-concept trial in patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 27: 162-167.

Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, Chiasson J-L, Levin SR (2004) Efficacy and Safety of Inhaled Insulin (Exubera) Compared With Subcutaneous Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 27: 2356-2362.

Hosny EA (1999) Relative hypoglycemia of rectal insulin suppositories containing deoxycholic acid, sodium taurocholate, polycarbophil, and their combinations in diabetic rabbits. *Drugs Development and Industrial Pharmacy* 25(6): 745-752.

Hosny EA, Al-Shora HI, Elmazar MMA (2001) Relative hypoglycemic effect of insulin suppositories in diabetic beagle dogs: optimization of various concentrations of sodium salicylate and polyoxyethylene-9-lauryl ether. *Biol. Pharm. Bull* 24(11): 1294-1297.

Instituto Nacional de Estatística, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, I.P. (2006) Inquérito Nacional de Saúde: [http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/INS\\_05\\_06.pdf](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/INS_05_06.pdf), consultado em 06/02/2010.

Jain AK, Khar RK, Ahmed FJ, Diwan PV (2008) Effective insulin delivery using starch nanoparticles as a potential trans-nasal mucoadhesive carrier. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 69: 426-435.

Keegan A (2007). Exit Exubera. Inhalable insulin is withdrawn due to weak sales. *Diabetes Forecast* 60(13): 19.

Khafagy E-S, Morishita M, Isowa K, Imai J, Takayama K (2009) Effect of cell-penetrating peptides on the nasal absorption of insulin. *Journal of Controlled Release* 133: 103-108.

Khafagy E-S, Morishita M, Onuki Y, Takayama K (2007) Current challenges in non-invasive insulin delivery systems: a comparative review. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59(15): 1521-1546.

Kim D, Mudaliar S, Chinnapongse S, Chu N, Boies SM, Davis T, Perera AD, Fishman RS, Shapiro DA, Henry R (2003) Dose-Response Relationships of Inhaled Insulin Delivered via the Aerodose Insulin Inhaler and Subcutaneously Injected Insulin in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 26(10): 2842-2847.

Kling J (2008) Inhaled insulin's last gasp? *Nature Biotechnology* 26(5): 479-480.

Lassmann-Vague V, Raccach D (2006) Alternatives routes of insulin delivery. *Diabetes Metab* 32: 513-522.

Lee Y-C, Simamora P, Pinsuwan S, Yalkowsky SH (2002) Review on the systemic delivery of insulin via the ocular route. *International Journal of Pharmaceutics* 233: 1-18.

Li Y-Z, Quan Y-S, Zang L, Jin M-n, Kamiyama F, Katsumi H, Yamamoto A, Tsutsumi S (2008) Transdermal delivery of insulin using Trypsin as a biochemical enhancer. *Biol. Pharm. Bull.* 31(8): 1574-1579.

Liu J, Gong T, Fu H, Wang C, Wang X, Chen Q, Zhang Q, He Q, Zhang Z (2008) Solid lipid nanoparticles for pulmonary delivery of insulin. *International Journal of Pharmaceutics* 356: 333-344.

Liu MC, Riese RJ, Gundy KV, Norwood P, Sullivan BE, Schwartz PF, Teeter JG (2008) Effects of inhaled human insulin on airway lining fluid composition in adults with diabetes. *European Respiratory Journal* 32: 180-188.

Llanos JPS, Díez JM, González LM (2008) Insulina inhalada. Características generales. Repercusión sobre la función pulmonar. *Rev Clin Esp.* 208(2): 90-93.

Ministério da Saúde Português, Sociedade Portuguesa de Diabetologia e outros (2009) Estudo da Prevalência da Diabetes em Portugal: [http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/219DAD78-CD13-43CE-9221-42744B24176C/0/Estudoprevalencia\\_DiabetesemPortugal.pdf](http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/219DAD78-CD13-43CE-9221-42744B24176C/0/Estudoprevalencia_DiabetesemPortugal.pdf), consultado em 06/02/2010.

Onuki Y, Morishita M, Takayama K, Tokiwa S, Chiba Y, Isowa K, Nagai T (2000) In vivo effects of highly purified docosahexaenoic acid on rectal insulin absorption. *International Journal of Pharmaceutics* 198: 147-156.

Organização Mundial de Saúde (2003) Diabetes Action Now Booklet, [http://www.who.int/diabetes/BOOKLET\\_HTML/en/print.html](http://www.who.int/diabetes/BOOKLET_HTML/en/print.html), consultado em 06/02/2010.

Park E-J, Dodds J, Smith NB (2008) Dose comparison of ultrasonic transdermal insulin delivery to subcutaneous insulin injection. *International Journal of Nanomedicine* 3(3): 335-341.



Perera AD, Kapitza C, Nosek L, Fishman RS, Shapiro DA, Heise T, Heinemann L (2002) Absorption and metabolic effect of inhaled insulin: inpatient variability after inhalation via the Aerodose Insulin Inhaler in patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25: 2276-2281.

Pozzilli P, Manfrini S, Costanza F, Coppolino G, Cavallo MG, Fioriti E, Modi P (2005) Biokinetics of buccal spray insulin in patients with type 1 diabetes. *Metabolism Clinical and Experimental* 54: 930– 934.

Rave K, Bott S, Heinemann L, Sha S, Becker RHA, Willavize SA, Heise T (2005) Time-Action Profile of Inhaled Insulin in Comparison With Subcutaneously Injected Insulin Lispro and Regular Human Insulin. *Diabetes Care* 28: 1077-1082.

Rave K, Heise T, Heinemann L, Boss AH (2008) Inhaled Technosphere® Insulin in Comparison to Subcutaneous Regular Human Insulin: Time Action Profile and Variability in Subjects with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technology* 2(2): 205-212.

Rave KM, Nosek L, Peña ADL, Seger M, Ernest II CS, Heinemann L, Batychy RP, Muchmore DB (2005) Dose Response of Inhaled Dry-Powder Insulin and Dose Equivalence to Subcutaneous Insulin Lispro. *Diabetes Care* 28: 2400–2405.

Reis CP, Neufeld RJ, Ribeiro AJ, Veiga F (2006) Nanoencapsulation II. Biomedical applications and current status of peptide and protein nanoparticulate delivery systems. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 2: 53– 65.

Reis CP, Ribeiro AJ, Houg S, Veiga F, Neufeld RJ (2007) Nanoparticulate delivery system for insulin: Design, characterization and *in vitro/in vivo* bioactivity. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 30: 392–397.

Rekha MR, Sharma CP (2009). Synthesis and evaluation of lauryl succinyl chitosan particles towards oral insulin delivery and absorption. *Journal of Controlled Release* 135: 144-151.

Roach P (2008) New insulin analogues and routes of delivery (review). *Clin Pharmacokinet* 47(9): 595-610.

Rosenstock J, Cefalu WT, Hollander PA, Belanger A, Eliashewitz FG, Gross JL, Klioze SS, Aubin LBS, Foyt H, Ogawa M, Duggan WT (2008) Two-year pulmonary safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 31(9): 1723-1728.

Sarmiento B, Ribeiro A, Veiga F, Sampaio P, Neufeld R, Ferreira D (2007). Alginate/Chitosan nanoparticles are effective for oral insulin delivery. *Pharmaceutical Research* 24(12): 2198-2206.

Skyler JS, Jovanovic L, Klioze S, Reis J, Duggan W (2007) Two-year safety and efficacy of inhaled insulin (Exubera) in adult patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 30(3): 579-585.

Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, Cuthbertson D, Rafkin-Mervis LE, Chase HP, Leschek E (2005) The diabetes prevention trial-type 1: effects of oral insulin in relatives of patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 28: 1068-1076.

Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale J-F, Barrett E, Gerich JE, Gerstein HC (2005) Use of Inhaled Insulin in a Basal/Bolus Insulin Regimen in Type 1 Diabetic Subjects. *Diabetes Care* 28: 1630-1635.

Sociedade Portuguesa de Diabetologia: [http://www.spd.pt/index.php?option=com\\_content&task=view&id=58&Itemid=30](http://www.spd.pt/index.php?option=com_content&task=view&id=58&Itemid=30), consultado em 31/01/2010.

Sonaje K, Lin Y-H, Juang J-H, Wey S-P, Chen C-T, Sung H-W (2009) *In vivo* evaluation of safety and efficacy of self-assembled nanoparticles for oral insulin delivery. *Biomaterials* 30: 2329-2339.

Wang X, Zheng C, Wu Z, Teng D, Zhang X, Wang Z, Li C (2009) Chitosan-NAC nanoparticles as a vehicle for nasal absorption enhancement of insulin. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 88(1): 150-161.

Woitiski CB, Carvalho AR, Ribeiro AJ, Neufeld RJ, Veiga F (2008) Strategies toward the improved oral delivery of insulin nanoparticles via gastrointestinal uptake and translocation. *Biodrugs* 22(4): 223-237.

Wood KM, Stone GM, Peppas NA (2008) Wheat term agglutinin functionalized complexation hydrogels for oral insulin delivery. *Biomacromolecules* 9: 1293-1298.

Zhang Z, Lv H, Zhou J (2009) Novel solid lipid nanoparticles as carriers for oral administration of insulin. *Pharmazie* 64: 574-578.