

USO DE SILICONES NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

CAMOZZATO, FERNANDA O.;¹ KOESTER, Leticia S.;² GUTERRES, Sílvia S.^{2*}

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia – UFRGS; ² Professoras da Disciplina de Farmacotécnica e Cosmetologia, Faculdade de Farmácia – UFRGS – Porto Alegre – RS

RESUMO: Sistemas de liberação controlada de fármacos oferecem muitas vantagens em relação às formas farmacêuticas convencionais, como a redução na frequência da dose, melhora na biodisponibilidade, redução dos efeitos colaterais e maior conveniência e cooperação do paciente. A proposta dessas formulações é manter uma concentração apropriada do fármaco no organismo por um longo período de tempo tendo, como ideal, uma formulação que libere o fármaco a uma velocidade constante. Esses sistemas têm explorado as propriedades de barreira e características de degradação de polímeros sintéticos, como silicones, para alcançar uma liberação controlada de agentes bioativos no organismo. O silicone, um polímero inerte e biocompatível, é empregado em sistemas de liberação controlada do tipo implantes, sistemas intravaginais, adesivos transdérmicos, inserções oculares e sistemas de liberação gastrintestinais. O objetivo do presente trabalho é revisar o uso do silicone nestes sistemas, como mecanismo limitante na velocidade de liberação dos fármacos.

UNITERMOS: silicone, polidimetilsiloxano, liberação controlada, implantes, anéis vaginais, adesivos sensíveis à pressão, inserções oculares, sistemas perorais de liberação controlada

ABSTRACT: SILICONES IN CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS Controlled drug delivery (CDD) systems offer several advantages over conventional dosage forms, namely, reduce dose frequency, improve bioavailability, decrease the incidence of side effects and improve patient compliance. These systems have exploited the barrier properties and degradation characteristics of synthetic polymers, like silicones, to achieve controlled release of bioactive agents in organism. The silicone, a biocompatible and inert polymer, is used in CDD systems including implants, intravaginal devices, transdermal patches, ocular inserts and controlled peroral delivery systems. The aim of the present article is to review the use of silicone in CDD systems as a rate-controlling device to deliver the drug.

KEYWORDS: silicone, polydimethylsiloxane, controlled release, implants, intravaginal rings, pressure-sensitive adhesives, ophthalmic inserts, controlled peroral delivery systems

1 INTRODUÇÃO

Silicones são polímeros orgânicos de silício amplamente utilizados como materiais na fabricação de cosméticos e medicamentos pela indústria farmacêutica. Tratam-se de poliorganossiloxanos (figura 1) que contêm átomos de oxigênio e silício alternados, com grupos orgânicos substituintes (frequentemente metila ou fenila) ligados ao átomo de silício. Esses polímeros podem ser sintetizados pela condensação de silanóis [SiH₃OH] alquilados ou arilados. Silanodióis dissustituídos [R₂Si(OH)₂] formam polímeros lineares de silicone de fórmula geral HO[SiO(R)₂]_nSi(R)₂OH, onde R é um radical hidrocarboneto. Polímeros cruzados resultam da condensação de misturas de silanodióis substituídos e silanotrióis monossustituídos [RSi(OH)₃] (KNUTSON e PERSHING, 2000).

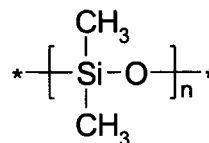


Figura 1. Estrutura geral dos polidimetilsiloxanos. Disponível em <<http://www.psrc.usm.edu/spanish/images/tg2.gif>>. Acesso em 30 junho 2004.

Silicones com um grande número de propriedades podem ser produzidos variando-se o peso molecular, o substituinte orgânico (R), a razão R:Si ou o grau de ligações cruzadas. Fisicamente, variam de líquidos fluidos a líquidos viscosos e de semi-sólidos a sólidos. Em geral apresentam estabilidade a altas e baixas temperaturas, têm características antiespumantes, são inodoros, insípidos e relativamente inertes quimicamente e fisiologicamente. Silicones não modificados são geralmente insolúveis em água, sendo os líquidos frequentemente chamados de óleos de silicone (KNUTSON e PERSHING, 2000).

Os silicões, por possuírem essas propriedades, tornam-se bons compostos para uso em sistemas de liberação controlada de fármacos no organismo. Sistemas de liberação controlada são designados para liberar continuamente o fármaco e manter sua concentração no nível desejado. Idealmente, o uso de tal sistema deveria resultar em uma concentração uniforme do fármaco em função do tempo, com poucas e pequenas dosagens, e com efeitos adversos reduzidos (LANGER, 1983).

O silicone é utilizado como matriz polimérica em diversos sistemas como implantes, sistemas vaginais, adesivos transdérmicos, inserções oculares e sistemas gastrointestinais. O presente trabalho tem por objetivo, revisar a utilização do silicone em cada um desses sistemas.

2 USO DE SILICONE NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Um grande número de sistemas de liberação controlada baseia-se na utilização de uma matriz polimérica ou uma bomba ou sistema reservatório delimitado por uma membrana ou filme polimérico, como objeto limitante no controle da velocidade de liberação do fármaco, dentro de um tempo fixado e determinado (LANGER, 1983).

A seguir serão apresentados os principais sistemas de liberação controlada de fármacos que são compostos pelo polímero de silicone.

2.1 IMPLANTES

Até meados dos anos 70, apenas moléculas de baixo peso molecular (< 500 Da) podiam ser liberadas por difusão simples através de polímeros, não havendo nenhum polímero capaz de liberar moléculas de alto peso molecular, como proteínas e peptídeos. Em 1962, Long e Folkman estavam analisando a hidrodinâmica de uma válvula cardíaca artificial no Instituto de Pesquisa Naval Médica nos EUA, quando observaram que uma bola de borracha de silicone na válvula podia ser mais bem visualizada com um corante lipossolúvel (rodamina) e, no entanto, não apresentava coloração com azul de metileno (corante hidrossolúvel). Com o intuito de explicar a diferença, encheram tubos de silicone com vários corantes em pó e encaparam o final dos tubos. Verificaram que, em geral, corantes lipofílicos difundiam através das paredes do tubo, enquanto os hidrofílicos não apresentavam o mesmo comportamento (FOLKMAN, 1990).

A partir disso, o silicone passou a ser testado no controle da difusão de diversos fármacos, inicialmente hormônios e pequenas moléculas, principalmente em sistemas de liberação controlada. O mais bem sucedido desses sistemas é um implante contraceptivo feminino (Norplant®), desenvolvido

pelo *Population's Council* (NY, USA) na década de 70, capaz de liberar níveis eficazes de levonorgestrel pelo período de cinco anos (FOLKMAN, 1990; GU *et al.*, 1995; SINGH E RATNAM 1997).

O sistema consiste em seis hastes de Silastic® (polidimetilsiloxano), produzido pela Dow Corning, cada uma contendo 36 mg de levonorgestrel, tendo um diâmetro de 2,4 mm e um comprimento de 3,4 cm. O implante libera levonorgestrel a uma fração de aproximadamente 80 mg a cada 24 h inicialmente. Esta fração diminui nos primeiros 6-18 meses para uma fração de 30 mg a cada 24 horas. Esta última velocidade de liberação é mantida pelos últimos 4 anos, sendo que o período designado para uso é de 5 anos. O sistema é implantado no antebraço da mulher com anestesia local por uma incisão de 3 mm (SAM, 1992; SINGH e RATNAM 1997).

O Norplant® tem apresentado uma boa eficácia e aceitação como sistema de liberação controlada de progesterona em longo prazo, e desde 1985 é usado como método de anticoncepção em Singapura. SINGH e RATNAM (1997) realizaram um estudo neste país para avaliar a concentração dos lipídios no organismo de mulheres sob o uso de implantes quando comparadas a mulheres que usavam um método anticoncepcional não esteróide (dispositivo intra-uterino). Quarenta mulheres de cada grupo com idade entre 25 e 40 anos foram monitoradas. Houve uma queda significativa no total de colesterol, triglicerídeos, LDL e HDL nas mulheres que faziam uso de Norplant®. No entanto, as razões de HDL/colesterol total e HDL/LDL mantiveram-se constantes. Também, houve uma queda nas apolipoproteínas AI, AII e B nas mulheres que usavam Norplant®, e as razões AI/AII e AI/B apresentaram uma queda nos primeiros 3 meses, seguido por um aumento próximo aos valores anteriores à implantação de Norplant® depois desse período. Com base nestes resultados, concluiu-se que o uso de Norplant® parece não contribuir diretamente para o aumento do risco de doenças cardiovasculares na população local.

Outro estudo de larga escala envolvendo Norplant® foi realizado na China para verificar a eficácia do contraceptivo. Este estudo mostrou que Norplant® mantém uma alta eficácia como método contraceptivo por um período de sete anos de uso contínuo. O índice de gravidez foi 0,68 % nas 7554 mulheres que completaram o tratamento por cinco anos, e 0,4 % nas 3600 e 2400 mulheres que completaram o tratamento no sexto e sétimo ano, respectivamente. A porcentagem de mulheres grávidas aumentou com o peso e diminuiu com a idade. Devido a escassez de outros estudos clínicos com dados pertinentes para o uso de Norplant® por mais de cinco anos, mulheres que desejam continuar com

o tratamento por mais tempo são aconselhadas a colocar um novo implante ou escolher um novo método contraceptivo (GU *et al.*, 1995).

Como o uso de Norplant® pode ser estendido a mulheres adolescentes, foi realizado um estudo para avaliar os efeitos adversos e potenciais riscos à saúde causados pelo uso dos implantes de levonorgestrel em 72 adolescentes com idade média de 15,5 anos. Os resultados sugerem que o uso de Norplant® em adolescentes pode estar associado a sangramentos irregulares e a um leve aumento no peso. Apesar disso, há um alto nível de adesão ao tratamento, com raros casos de desistência (ROSENTHAL *et al.*, 1995).

No Norplant®, o silicone foi usado como um material carreador para um fármaco lipofílico. Esse sistema libera o fármaco por um longo período de tempo por simples difusão da molécula através do polímero hidrofóbico (FOLKMAN, 1990).

Folkman cita Langer quando afirma que o problema da liberação de macromoléculas de matrizes poliméricas, tais como proteínas, só passou a ser resolvido em meados da década de 70, quando foi descoberto que microcanais formados ao redor de proteínas liofilizadas embebidas em polímeros como acetato de vinil etileno e poli-hidróxi-metilmetacrilato permitiam a permeação de água através do polímero, e com isso a liberação das moléculas de proteínas presentes no sistema. Assim, houve um rápido progresso nas pesquisas de sistemas de liberação controlada usando silicone como polímero, sendo testados fármacos de diferentes propriedades (FOLKMAN, 1990).

Proteínas e peptídeos são substâncias quimicamente e biologicamente instáveis e apresentam um curto tempo de meia vida *in vivo*. Muitos estudos têm sido realizados no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos protéticos com o objetivo de aumentar a eficácia terapêutica, prolongar o tempo de ação da substância e reduzir a incidência de efeitos colaterais (KAJIHARA *et al.*, 2000).

KAJIHARA e colaboradores (2000) realizaram pesquisas na liberação de macromoléculas e desenvolveram uma nova técnica na formulação de um sistema de liberação continuada pela qual substâncias protéicas, efetivas em pequenas doses, podem ser liberadas por um longo período de tempo de uma matriz de silicone. Esta técnica requer uma substância solúvel em água, como pó de albumina, que promova a penetração de água no silicone para que a substância protéica possa ser dissolvida e liberada junto com a substância hidrofílica. O método não requer o uso de solventes orgânicos ou de temperatura, podendo ser aplicado a uma grande variedade de substâncias protéicas que são sensi-

veis a este tratamento. A liberação de interferon como modelo de substância protéica do polímero Silastic® foi testada *in vitro* e apresentou concentrações desejáveis do fármaco por um longo período de tempo. Testes *in vivo* realizados em camundongos mostraram uma supressão na proliferação de células tumorais pelo implante da formulação de interferon-silicone quando comparados com os camundongos tratados com placebo ou com aqueles que não receberam tratamento. A inibição ocorreu por aproximadamente 100 dias após uma única aplicação. Os resultados indicam que formulações de silicone podem tornar-se uma prática viável na liberação de proteínas e peptídeos para fins terapêuticos (KAJIHARA *et al.*, 2001).

Baseado nos estudos de KAJIHARA e colaboradores, KEMP e colaboradores (2002) propuseram o uso de silicone como sistema de liberação para antígenos, sendo uma alternativa interessante para a administração de vacinas em uma única dose que proporcionasse uma resposta imune adequada no organismo. Vacinas são administradas por duas ou mais injeções espaçadas pelo período de meses ou anos, seguidas de doses complementares. A possibilidade de uma única administração pode aumentar a adesão ao tratamento, principalmente em países subdesenvolvidos onde pacientes podem não chegar a receber a segunda dose da vacina em tempo hábil. Kemp e colaboradores descreveram dois modelos compostos por silicone (Silastic®), usando avidina como modelo de antígeno e IL-B como adjuvante, para serem implantados em ovelhas. A quantidade de anticorpos totais e de isotipos específicos foi monitorada e comparada com a resposta apresentada por vacinas solúveis contendo alumínio na formulação e, também, com bombas miniosmóticas da vacina. O modelo que apresentava cinética de ordem zero foi capaz de induzir uma resposta imune mais prolongada que as outras formulações, induzindo a formação de anticorpos tipo IgG1 e IgG2. O sistema de memória também foi ativado, demonstrando que esta formulação pode se tornar promissora na administração de vacinas em dose única.

Outra abordagem interessante na liberação de fármacos a partir de matrizes de silicone implantáveis refere-se a antibióticos. Infecções associadas a polímeros implantados em cirurgias representam um grande problema na medicina moderna. No sentido de prevenir a colonização de superfícies poliméricas pela liberação contínua de doses efetivas de antibiótico, SCHIERHOLZ e colaboradores (1994) relataram os mecanismos de liberação e eficácia *in vitro* de uma matriz de polidimetilsiloxano preenchida com partículas hidrofóbicas de dióxido de silício e impregnada com

rifampicina. Este sistema pode ser usado como implante em infecções do fluido cerebrospinal. A rifampicina tem uma boa atividade contra microrganismos gram positivos, e uma boa compatibilidade físico-química com o polímero hidrofóbico. Os resultados desse estudo *in vitro* mostraram que a liberação do antibiótico depende da quantidade de fármaco incorporada no polímero e divide-se em dois períodos distintos: a liberação inicial, também chamada "burst effect" que depende da massa, distribuição e solubilidade dos cristais de rifampicina na superfície do polímero, e um segundo período, depois de 24 h, que é controlado pela estrutura da matriz elastomérica de polidimetilsiloxano e conduz a uma liberação proporcional do antibiótico com o tempo depois do pico inicial. Num ensaio de adesão de bactérias à matriz de silicone, o polímero carregado com rifampicina nas concentrações de 0,7 %, 1,4 % e 8,5 % foi colocado em contato com *Staphylococcus epidermidis* RP62 (isolado de implantes infectados). Após o estabelecimento de um equilíbrio entre a bactéria e o polímero, as amostras contaminadas foram transferidas para um meio de proliferação por períodos de 24, 48 e 72 horas a 30 °C. Depois da incubação, as bactérias foram removidas por ultrassonificação e o número de bactérias viáveis foi determinado por contagem. A concentração liberada excedeu a concentração bactericida mínima (CBM) necessária para reduzir a colonização bacteriana. Tal liberação do fármaco, que excede a concentração bactericida mínima ao redor do implante ao longo do tempo é um pré-requisito para efetivamente prevenir a colonização microbiana.

KOCKRO e colaboradores (2000) desenvolveram um estudo clínico em dois pacientes com um complicado quadro de infecção do fluido cerebrospinal. Em um dos pacientes o sistema impregnado com rifampicina foi implantado após drenagem externa, no sentido de prevenir uma nova infecção. No segundo paciente, a infecção foi tratada substituindo o sistema antigo por outro contendo rifampicina. Ambos os pacientes melhoraram sem nenhum sinal de efeitos adversos.

2.2 SISTEMAS INTRAVAGINAIS: ANÉIS VAGINAIS

Os sistemas para liberação vaginal de fármacos são tradicionalmente utilizados na anticoncepção ou no tratamento de infecções vaginais. Vários são os tipos de sistemas empregados, como óvulos, comprimidos e anéis vaginais, sendo que os anéis vaginais usualmente empregam elastômeros de silicone na sua composição (BRANNON-PEPPAS, 1993). Os anéis vaginais, nos

dias atuais, são usados preferencialmente na liberação de hormônios esteróides (SAM, 1992; JOHANSSON *et al.*, 2004).

Existem inúmeras vantagens relacionadas à rota vaginal no que diz respeito à administração de hormônios esteróides. Quando comparados à administração oral, esteróides mostram maior biodisponibilidade pela via vaginal, pois são rapidamente absorvidos pelo epitélio local e têm um efeito de primeira passagem reduzido. Outra vantagem é que estes sistemas podem ser planejados para liberar o fármaco a uma velocidade constante, para resultar em doses diárias que mimetizam as doses naturais de hormônios no organismo, com reduzida flutuação na concentração do fármaco. Além disso, no caso dos anéis vaginais, o sistema está sob controle do usuário: a mulher pode inserir ou remover o anel flexível facilmente sem precisar de auxílio médico, como é o caso dos implantes (JOHANSSON *et al.*, 2004; NASH *et al.*, 1997).

Essas vantagens levaram à continuidade das pesquisas para aprimorar os anéis vaginais na liberação de hormônios, já que estudos desenvolvidos na década de 60 nunca chegaram a alcançar um nível de eficácia e segurança necessário para sustentar o desenvolvimento de novos medicamentos (JOHANSSON *et al.*, 2004). A chave do desafio é encontrar a dose que desencadeará a liberação da menor quantidade de fármaco necessária para assegurar contracepção, evitando o aparecimento de efeitos adversos, como sangramentos irregulares (BRANNON-PEPPAS, 1993).

Os anéis vaginais são compostos por um elastômero de silicone macio, flexível e inerte (na maioria das vezes polidimetilsiloxano), que forma um círculo com diâmetro interno de aproximadamente 8,4 mm. O diâmetro externo do sistema tem aproximadamente 58 mm. O sistema consiste de um anel de silicone coberto ou não por outra camada do elastômero. O fármaco pode ser implantado no centro do anel ou na camada que o circunda, para então ser liberado lentamente a uma velocidade constante na vagina, passando subseqüentemente à circulação sistêmica (JOHANSSON *et al.*, 2004). Avanços tecnológicos têm sido feitos no sistema original por meio da adição de uma terceira camada exterior do polímero, livre de fármacos. Esta camada tem o objetivo de melhorar o controle da liberação do fármaco, diminuindo a alta concentração liberada inicialmente (BRANNON-PEPPAS, 1993). Dependendo do sistema, a liberação pode ocorrer por um período de três semanas a um ano (BRANNON-PEPPAS, 1993; JOHANSSON *et al.*, 2004).

Vários são os tipos de hormônios esteróides que podem ser liberados de anéis intravaginais. Muitas empresas farmacêuticas exploraram a utili-

dade de anticoncepcionais de longa duração para aumentar a eficácia e reduzir a quantidade do fármaco liberado no organismo, com um concomitante aumento na margem de segurança (GALBENICK e HALL, 1987). Atualmente existem anéis de silicone em uso ou ainda em desenvolvimento.

A Population's Council fabrica um anel de progesterona que já está no mercado no Chile e Peru e está desenvolvendo um anel para liberação de noretindrona (NES), um derivado sintético da progesterona, e etinilestradiol (EE), desenhado para ter atividade durante o período de um ano. Pesquisas em torno de anéis que liberam apenas NES e outros que liberam uma combinação de acetato de noretindrona (NETA) e EE também têm sido realizadas por esta empresa (JOHANSSON *et al.*, 2004).

O mecanismo de NES/EE libera quantidades de 150 mg/dia de NES e 15 mg/dia de EE. Estas quantidades são reduzidas lentamente com o tempo e mostram-se estáveis durante o período de um ano. Esta dose mostrou uma alta percentagem de supressão da ovulação, relacionada com poucos efeitos adversos como náuseas e sangramentos irregulares. O uso também tem sido associado a um bom controle no sangramento menstrual que dura menos que uma semana, sendo rara a necessidade de inserir o anel enquanto o sangramento persiste. Um pequeno sangramento também pode ocorrer na remoção do anel (LAURIKKA-ROUTTI *et al.*, 1990).

A combinação de estrógeno e progesterona, como é o caso de NES e EE, é usada nas formulações orais e é considerada o melhor método para anticoncepção hormonal. A Population's Council também desenvolveu outro anel com esta combinação (estrógeno e progesterona), que libera 1 mg de NETA e 20 mg de EE diariamente. Porém, a formulação teve seus estudos interrompidos devido à incidência inaceitável de ovulação e náuseas associadas ao uso do medicamento (WEISBERG *et al.*, 1999).

Um anel de silicone (Silastic® Dow Corning) que libera apenas progesterona é manufaturado no Chile pelos Laboratórios Silesia S.A, com tecnologia transferida pela Population's Council. Este anel obteve sucesso na avaliação (testes clínicos de fase I e II) e produção, sendo registrado pelo Instituto de Saúde Pública do Chile em fevereiro de 1998 (MASSAI *et al.*, 1999).

Anéis que liberam apenas NES, continuamente, a uma razão constante de 50, 75 e 100 mg/dia também obtiveram sucesso na inibição da ovulação (fase II dos testes clínicos) (BRACHE *et al.*, 2001).

A Organon (NJ, USA) fabrica um anel vaginal denominado Nuvaring® que libera uma combinação de etonogestrel (derivado ativo do

desogestrel) e EE nas quantidades de 120 mg/dia e 15 mg/dia, respectivamente. Este anel foi recentemente aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) e já encontra-se disponível no mercado americano e brasileiro. O Nuvaring® foi avaliado em vários estudos nos Países Baixos e mostrou ser eficaz na inibição da ovulação (MULDERS e DIEBEN, 2001; ROUMEN *et al.*, 2001).

A liberação de hormônios de anéis vaginais também pode ter outras finalidades terapêuticas que não a contracepção. A companhia farmacêutica Pharmacia (MI, USA) desenvolveu um anel vaginal, Estring®, para o tratamento de atrofia vaginal local em mulheres pós-menopausa, que libera baixas doses de 17 β -estradiol (8 mg/dia) (HENRIKSSON *et al.*, 1996). Este hormônio também pode ser usado na terapia de reposição hormonal quando libera doses superiores a 50 mg/dia. Para esta finalidade, WOOLFSON e colaboradores (1999) testaram um anel de polidimetilsiloxano na liberação de 17 β -estradiol. Como este hormônio, de propriedades hidrofílicas, é liberado em baixas concentrações dos anéis vaginais de silicone, o estudo testou ésteres deste fármaco que apresentam boa solubilidade, tanto em soluções aquosas como lipídicas. Doze mulheres voluntárias que estavam no período pós-menopausa apresentaram uma concentração sanguínea de aproximadamente 300 pmol L⁻¹ (quantidade necessária para controlar os sintomas pós-menopausa) por 84 dias, quando submetidas ao tratamento de anéis contendo 3-acetato de 17 β -estradiol. Por outro lado, a matriz que continha apenas 17 β -estradiol apresentou uma pequena liberação *in vitro* a partir das matrizes hidrofóbicas, devido a suas propriedades hidrofílicas.

Para verificar a possibilidade de danos no epitélio vaginal por anéis de silicone, foi realizado um estudo dos efeitos causados por estes anéis na citologia cervical. Numa análise da aparência da superfície vaginal de mulheres que fizeram uso de anéis vaginais, 4,1 % apresentaram eritema e 2,5 % apresentaram abrasão. Contudo, um número similar de 2,9 % para eritema e 1,6 % para abrasão foi encontrado no grupo controle, que foi monitorado pelo mesmo grupo num estudo anterior (mulheres com vida sexual ativa que usavam diferentes métodos contraceptivos). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os dois grupos (FRASER *et al.*, 1999, 2000).

Outra análise realizada por exame Papanicolau foi feita para verificar se com o uso do anel de etonogestrel/EE, havia uma mudança da citologia do epitélio. O teste foi feito em 1145 mulheres, sendo que 21 apresentaram algum tipo de anormalidade cervical com o uso do anel (1,8 %). Entretanto, esta porcentagem é mais baixa que a observada na

população: 2,8 % realizado com 1200 mulheres, sugerindo que o uso do anel não está associado a esses efeitos (ROUMEN *et al.*, 2001).

Outros fármacos não-esteróides para o controle da fertilidade podem ter uma liberação sustentada a partir de matrizes de silicone. LEE e colaboradores (1997) utilizaram um diafragma composto de Silastic® (Dow Corning) para liberar, de forma controlada, doses espermicidas efetivas de nonoxidil-9 (N-9). N-9 é um tensoativo não-iônico, que, além de apresentar atividade espermicida, também apresenta atividade antiviral e antimicrobiana, dependendo da dosagem. O diafragma foi testado *in vitro* com doses de 10 a 40 % de N-9, mostrando uma liberação com velocidade apropriada a 35 % (31,105 mg em 24 h). Além disso, o reservatório de N-9 na forma de diafragma é quimicamente estável sob condições adequadas de estocagem por um prazo de seis semanas. Diafragmas podem oferecer um sistema de liberação promissor de N-9 no controle da fertilidade através da liberação de espermicidas.

MALCOM e colaboradores (2003) estudaram as potencialidades deste fármaco na prevenção de doenças sexualmente transmissíveis (particularmente HIV) quando o mesmo era liberado de um anel intravaginal de silicone. Anéis intravaginais de silicone contendo 253, 487 e 971 mg de N-9 foram testados *in vitro*, e proporcionaram uma liberação de 2 mg ou mais de N-9, considerada a concentração mínima efetiva na prevenção do HIV. Além disso, a liberação diária máxima de N-9 foi de aproximadamente 6 mg, uma quantidade significativamente menor do que as alcançadas por outros produtos, cujo valor elevado pode danificar a membrana do epitélio vaginal, e conseqüentemente, aumentar a incidência de HIV. Os resultados demonstram o potencial da liberação controlada de N-9 de matrizes de silicone. A fração liberada *in vitro* sugere que as concentrações vaginais de N-9 podem ser mantidas a níveis clínicos para prevenção de doenças sexualmente transmissíveis como o HIV. Contudo, ainda existe muito debate sobre o potencial do N-9 em prevenir a transmissão de HIV através do rompimento do envelope viral.

O estudo desenvolvido por WOOLFSON e colaboradores (2003) buscou estender a aplicação dos anéis vaginais, utilizando-os na liberação de oxibutinina para o tratamento de incontinência urinária feminina. A oxibutinina é uma amina terciária anticolinérgica com ação relaxante no músculo e com propriedades anestésicas locais. O anel consiste em um reservatório central de oxibutinina composto de elastômero de silicone coberto por outro anel de silicone sem o fármaco. Com o núcleo central contendo 100 mg de fármaco, o experimento *in*

vitro mostrou uma alta liberação inicial do fármaco (42,7 mg em 24 h), com subsequente liberação de fármaco, que não seguia uma ordem zero. Para reduzir o efeito do pico inicial, o núcleo foi fracionado em segmentos que foram utilizados no sistema, produzindo uma liberação linear cumulativa do fármaco em 2 a 14 dias. Assim, um segmento de 1/8 do núcleo resultou num pico inicial de 11,28 mg nas primeiras 24 h, com subsequente liberação de 5 mg/dia, por 14 dias, numa cinética de ordem zero. O uso de um segmento fracionado do núcleo pode levar ao desenvolvimento de um anel reservatório de oxibutinina.

SCHRÖDER e colaboradores (2000) testaram elastômeros de silicone desenvolvidos pela FEI Enterprise Ltda para liberar oxibutinina em um modelo animal. Os modelos, calculados para liberar 0,5; 1,0 e 5,0 mg do fármaco por dia, foram inseridos na vagina de doze coelhas. A concentração do fármaco no sangue e os níveis de metabólitos relacionados foram monitorados do primeiro ao sétimo dia de tratamento. Os resultados mostraram uma concentração estável de oxibutinina por 3 dias e níveis do metabólito tóxico abaixo de 1,0 ng/ml (N-desetiloxibutinina). Foi realizada também uma análise citostométrica da bexiga que mostrou uma diminuição da pressão intravesicular para o grupo que recebeu a maior dose do fármaco, bem como diminuição dose dependente na pressão de micção. A parede vaginal não apresentou nenhuma irritação. Os efeitos clínicos foram significativos, apesar do pequeno número de animais utilizados no estudo.

2.3 SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Em sistemas de liberação transdérmica os adesivos são usados para manter um contato íntimo entre o sistema e a superfície da pele, controlando a liberação do fármaco. Esses sistemas de liberação transdérmica são "patches" adesivos carregados com o fármaco que, quando aplicados sobre a pele liberam o agente terapêutico de forma constante até a circulação sistêmica. Embora existam muitas classes de adesivos usados nos sistemas, os de uso preferencial são os adesivos sensíveis à pressão (ASP) (TAN e PFISTER, 1999). Esses adesivos conferem adesão quando uma leve pressão é aplicada ao sistema e precisam ser biologicamente inertes, não irritantes, não sensibilizantes e não tóxicos. Além disso, devem aderir à pele por 24 horas durante 7 dias, podendo ser removidos sem nenhum dano à pele e sem deixar resíduos (VENKATRAMAN e GALE, 1998).

Em geral, os sistemas transdérmicos de liberação encontram-se sob duas formas principais, ainda que haja variações das mesmas: o sistema controlado por membrana e o sistema matricial. O sis-

tema controlado por membranas é composto essencialmente por três componentes: o reservatório do fármaco, a membrana controladora da fração a ser liberada e o adesivo. Tipicamente, o reservatório do fármaco é composto por uma solução do fármaco e excipientes líquidos. Um desses excipientes pode ser um promotor que difunde junto ao fármaco pelas camadas (membrana e adesivo) e, quando entra em contato com a pele, modula sua permeabilidade. No sistema matriz, o fármaco e os excipientes encontram-se dispersos ou dissolvidos no adesivo. Nesse modelo o adesivo exerce a função do reservatório e de adesivo, tendo ainda a sua função estendida ao controle da liberação do fármaco feito pela membrana (VENKATRAMAN e GALE, 1998).

O silicone encontra-se disponível comercialmente para ser usado como adesivo sensível à pressão (ASP) em sistemas transdérmicos, tendo sido testado e aprovado para contato com a pele humana pelos usuários (VENKATRAMAN e GALE, 1998). Formulações ASP de silicone são baseadas em dois componentes principais: um polímero de cadeia longa de polidimetilsiloxano (PMDS), que contém um resíduo de silanol no final da cadeia polimérica, e uma resina de silicato. O material bruto é feito por uma mistura desses dois produtos em heptano. A proporção de resina em relação ao PMDS determina a natureza do produto final e, em geral, quanto mais alta essa razão, mais duro será o produto. Adesivos de silicone podem ser do tipo regular, que contém silanol residual, ou o tipo resistente a amins, onde os grupos silanol são "encapados" com grupos alquila (VENKATRAMAN e GALE, 1998).

A liberação, permeação e propriedades adesivas são três parâmetros importantes que devem ser considerados no desenvolvimento de modelos para liberação transdérmica de fármacos que usam silicone ou outro polímero como adesivo. A escolha de uma combinação apropriada do fármaco e do adesivo depende de suas propriedades físico-químicas individuais, que precisam ser bem avaliadas e otimizadas no desenvolvimento de um sistema (TODDYWALLA *et al.*, 1991).

Um sistema de liberação transdérmica que libera 17 β -estradiol para a mulher a uma razão de 0,025 mg/dia por 7 dias (Fempatch[®]) usa silicone como ASP e é produzido pela Cygnus (CA, USA) e comercializado pela Parke-Davis (MI, USA). Neste sistema, que é do tipo matriz, o fármaco é diretamente disperso no adesivo, provendo várias funções à matriz, incluindo adesão à pele, estocagem do fármaco e o controle sobre a fração liberada do fármaco e sua difusão pelo estrato córneo. A matriz contendo o fármaco é coberta por um filme impermeável na parte superior, e no lado que entra em

contato com a pele há uma lâmina removível (VENKATRAMAN e GALE 1998 ; TAN e PFISTER, 1999).

Outros exemplos de sistemas que usam silicone como ASP, ambos produzidos pela Alza (CA, USA), são o Duragesic[®], que libera o potente analgésico fentanil a uma razão de 25, 50, 75 e 100 mg/h por 3 dias, e o Transderm-nitro[®], que libera nitroglicerina a uma fração de 0,1 a 0,6 mg/dia por 16 h. O Duragesic[®] é comercializado pela Janssen Pharmaceutical (NJ, USA) e o Transderm-nitro[®] pela CibaGenebra (NY, USA). Ambos os sistemas são do tipo controlado por uma membrana, no caso etnil vinil acetato (EVA), onde o fármaco encontra-se dentro de um reservatório líquido (VENKATRAMAN e GALE 1998; TAN e PFISTER 1999).

2.4 SISTEMAS OCULARES

Sistemas de liberação oculares sólidos (*inserts*) nunca alcançaram a popularidade e aceitação das formulações líquidas e semi-sólidas. Contudo, possuem vantagens distintas em relação a essas formulações convencionais. Seu maior tempo de retenção no saco conjuntival pode prolongar a atividade do fármaco e aumentar a biodisponibilidade do mesmo. Se bem confeccionados, podem liberar o fármaco a uma velocidade controlada, melhorando a eficácia terapêutica e diminuindo a incidência de efeitos adversos. Outro benefício, ainda, ocorre pelo aumento na segurança da terapia tópica, pois reduz significativamente a absorção sistêmica do fármaco. Além disso, torna-se possível administrar uma dose exata do fármaco (SAETTONI e SALMINEN, 1995).

O interesse em formas sólidas oculares na liberação controlada de fármacos foi estimulado por diversos fatores, a citar: uma melhor forma de administrar a dose terapêutica; diminuição de complicações para os pacientes que demonstram dificuldades na aplicação das formas tradicionais ou que eventualmente esquecem de aplicar a dose nos intervalos requeridos; melhor conhecimento da absorção apresentada pela via ocular; avanços na química dos polímeros, bem como a introdução dos conceitos de liberação controlada/sustentada de fármacos, pouco conhecidos há 30-40 anos atrás (SAETTONI e SALMINEN, 1995).

As categorias de fármacos que são usualmente consideradas para administração tópica em *inserts*, ou que têm sido investigadas para este propósito são os fármacos antibacterianos, antivirais, antifúngicos, antialérgicos, antiinflamatórios, antiglaucoma, fibrinolíticos, imunossupressores e fatores de crescimento, sendo a mais promissora a classe antiglaucoma, pois requer uma aplicação

regular em longo prazo para uma ação ideal junto aos receptores (SAETTONI e SALMINEN, 1995).

Sistemas de liberação oculares sólidos a partir de polímeros de silicone podem tornar-se uma solução para o problema do reduzido tempo de permanência do medicamento na via ocular. Com a meta de desenvolver um mecanismo inerte e não biodegradável que pudesse ser convenientemente construído, facilmente alterado e usado para determinar frações e padrões de liberação na distribuição do fármaco no olho, URTTI e colaboradores (1990a; 1990b) testaram a liberação de maleato de timolol, fármaco antiglaucoma, a partir de tubos de silicone feitos de Silastic®, *in vitro* e *in vivo*, usando modelo animal de coelhos.

Uma solução aquosa de maleato de timolol foi injetada no tubo de silicone nas concentrações de 2,5; 5,0 e 20 mg/ml de timolol em diferentes pHs (8,34; 8,64; 8,84 e 9,24). O tubo era feito de Silastic® (Dow Corning) e possuía 1,46 mm de diâmetro interno e 1,94 mm de diâmetro externo, sendo cortado em pedaços de 15 mm de comprimento. Timolol foi liberado *in vitro* a uma velocidade constante (0,7 µg/ml-7,2 µg/ml) por 8 h dos mecanismos de pH 8,4, sendo que a melhor liberação foi encontrada na concentração de 20 mg/ml. A quantidade a ser liberada pode aumentar em até duas vezes quando o pH passa de 8,64 para 9,24. Foi observado que a quantidade de fármaco liberado aumenta com um aumento da concentração do fármaco no centro do sistema e também com aumento do pH, mostrando que o mecanismo é passível de controle por modificações no pH e na concentração do fármaco (URTTI *et al.*, 1990a).

Na continuidade desses estudos, o sistema de liberação controlada foi testado em coelhos. O timolol foi administrado, usando o modelo anterior de tubos de silicone reservatórios, no saco conjuntival superior de um dos olhos desses animais (dose de 57,6 µg capaz de liberar 7,2 µg/h em 8 h) e comparado com gotas oculares, que continham 125 µg do fármaco/gota em forma de solução a 0,5 % (25 µL, pH 6,86) administradas em cima do limbus corneoescleral. O sistema de liberação controlada libera praticamente a mesma dose que a dose clínica efetiva do fármaco em solução a 0,5 %. A biodisponibilidade ocular do timolol, depois da liberação controlada do fármaco pelo polímero de silicone, foi duas vezes maior que a apresentada pelas gotas. Além disso, o pico plasmático inicial de atividade do β-bloqueador foi maior após a administração de gotas oculares (17,6 ± 2,4 ng/ml) do que do timolol na forma de liberação controlada (1,0 ng/ml). Os resultados indicam que a liberação controlada do fármaco por matrizes de silicone é uma alternativa viável para melhorar o índice terapêutico

no tratamento do glaucoma (URTTI *et al.*, 1990b).

Junto à viabilidade do sistema, uma variedade de considerações físico-químicas são importantes no desenvolvimento de sistemas poliméricos de liberação ocular. Como as matrizes necessitam de esterilização antes de entrar em contato com a membrana ocular, os efeitos provocados pela mesma nas propriedades mecânicas devem ser verificados. A estabilidade hidrolítica, a cinética de liberação e as propriedades do polímero contendo o fármaco, flexibilidade e resistência, também precisam ser avaliadas (BAWA e NANDU, 1990).

BAWA e NANDU (1990) investigaram a influência da esterilização por raios gama e a exposição à temperatura nas propriedades de um sistema constituído de bis(4-metacrilóxi-butil)-poli(dimetilsiloxano) em forma de mini-discos ou filmes. Sulfato de gentamicina foi escolhido como fármaco para preencher o sistema, por ser largamente utilizado no combate a infecções bacterianas, e por representar um vasto número de formulações de uso ocular devido a sua solubilidade. Os resultados mostram que as propriedades mecânicas não foram afetadas pelos raios gama. A exposição do polímero com o fármaco a 40 °C, por três meses, indicou um pequeno índice de degradação. Estudos conduzidos para avaliar a estabilidade hidrolítica da matriz mostraram que o polímero é bastante estável. Um grande interesse, no entanto, são os efeitos das radiações gama e exposição à temperatura na cinética de liberação do fármaco. Os sistemas expostos à temperatura de 40 °C demonstraram uma cinética mais lenta de liberação, embora nenhuma diferença significativa tenha sido observada nas propriedades mecânicas do polímero antes e depois da exposição a radiações gama ou à temperatura. É provável que mudanças em nível microscópico tenham ocorrido, as quais podem ter influenciado a cinética de liberação.

Um sistema de liberação contínua de um elastômero de silicone em forma de haste cilíndrica (Ocufit®) foi patenteado nos Estados Unidos em 1992 e é desenvolvido atualmente pela Escalon Ophthalmics Incorporation (NJ, USA) para liberar tetraciclina. Esse sistema possui 1,9 mm de diâmetro e 25-30 mm de comprimento, sendo modulado para enquadrar-se à forma e tamanho da fórnice conjuntiva do olho humano. O mecanismo combina a liberação sustentada do fármaco a um tempo adequado de retenção no olho. A forma placebo permaneceu por 2 semanas no olho de voluntários em mais de 70 % dos casos. Além disso, doenças como alergia, conjuntivite adenoviral, tracoma, epilepsia, úlcera corneal ou infecções bacterianas, não afetaram a retenção do *insert*. *Inserts* carregados com tetraciclina liberaram 45 % do fármaco em 14 dias,

com um pico inicial no primeiro dia seguido de uma liberação constante. Frações do fármaco liberado podem ser ajustadas para uma concentração inibitória mínima para o tratamento de tracoma, pela adição de um modificador de liberação da matriz (SAETTONI e SALMINEN, 1995).

CHETONI e colaboradores (1998) verificaram que *inserts* na forma de haste cilíndrica apresentam uma taxa relativamente alta de expulsão dos mesmos a partir dos olhos de coelhos em tratamentos de longa duração. Isto é atribuído à falta de interações adesivas entre a borracha de silicone (hidrofóbica) e a mucosa escleral e da pálpebra (hidrofílicas). Uma rede polimérica interpenetrante estável de ácido poliacrílico ou de ácido polimetacrílico foi enxertada na superfície de *inserts* de polidimetilsiloxano (que continham 0,8 mg do fármaco cloreto de oxitetraciclina e cloreto de sódio como modificador de liberação) com o objetivo de melhorar o tempo de retenção. Estudos *in vitro* mostraram que as propriedades mucoadesivas aumentam significativamente quando aumenta a espessura da rede polimérica. Além disso, a presença dessa rede, assim como de cloreto de sódio, aumentou a fração do fármaco liberado e proporcionou uma liberação *in vitro* com uma cinética de ordem zero por uma semana. O enxerto de ácido polimetacrílico liberou oxitetraciclina a uma velocidade menor que o ácido poliacrílico. Quando testados em coelhos, os sistemas de rede polimérica mantiveram uma concentração do fármaco no fluido lacrimal de 20-30 µg/ml por vários dias, além de tempo de retenção mais prolongado que os *inserts* sem a rede. Os *inserts* mucoadesivos de silicone demonstraram ter uma eficácia terapêutica na quimioterapia de infecções bacterianas oculares como tracoma.

2.5 SISTEMAS GASTROINTESTINAIS

O elastômero de polidimetilsiloxano (PMDS) é um biomaterial de uso bem estabelecido na fabricação de sistemas como Norplant® e Compudose® comercializados atualmente para administração prolongada de fármacos esteroidais. Muito esforço foi feito em demonstrar que matrizes monolíticas baseadas nes e material eram capazes de liberar fármacos solúveis em água e substâncias t protéicas a velocidades controladas, se uma rede interconectada fosse formada na matriz porosa para a entrada de água, através de um carreador apropriado ou através do próprio fármaco (DI COLO, 1992). A pesquisa estava focada em sistemas de liberação prolongada capazes de serem inseridos ou implantados em cavidades corporais. A perspectiva de desenvolver matrizes de PMDS para uso oral como sis-

tema de liberação controlada de fármacos tem também despertado interesse (CARELLI *et al.*, 1995).

Quando uma matriz de silicone com uma quantidade suficiente de agente osmótico é imersa em meio aquoso, o sistema gradualmente mudará de uma dispersão de discretas partículas para uma dispersão de cavidades com quebras no polímero, formando uma rede de canais interconectados preenchida com o meio de dissolução aquoso. Com isso, ocorrerá a liberação do fármaco que se encontra disperso junto ao agente osmótico, se este possui uma afinidade maior pela água do que pela matriz de silicone (DI COLO, 1992).

Uma matriz de silicone (PMDS) contendo grânulos medicamentosos dispersos de polietilenoglicol com ligações cruzadas (P8000C), foi testada *in vitro* na liberação de fármacos de diferentes solubilidades (cloreto de papaverina, cloreto de clonidina e salicilamida) durante 6 horas a velocidades controladas. Os resultados mostram que uma matriz em forma de disco de 0,1 cm de espessura, com 35 % de grânulos de P8000C, libera frações em torno de 80 % do total da dose. As características da liberação foram obtidas com tampão salino como meio de dissolução, usando grânulos de 354-425 µm, ou em um meio onde o pH é aumentado de 1,2 para 7,4 para simular as condições do trato gastrointestinal, usando grânulos de 105-250 µm. Quando o sistema é imerso no meio de dissolução, os grânulos de polietilenoglicol irão intumescer na matriz, formando conexões ao longo dos grânulos e desenvolvendo, dessa forma, um hidrogel interconectado onde o fármaco, contido nos grânulos, pode dissolver e difundir para fora da matriz. A liberação do fármaco é controlada inicialmente pelo aumento do número e tamanho das interconexões entre os grânulos, seguida pela difusão do fármaco no hidrogel, que passa a controlar a liberação (CARELLI *et al.*, 1995).

Como o intumescimento do hidrogel é um fator determinante na liberação do fármaco, é razoável que um hidrogel com uma capacidade de intumescimento dependente do pH do meio de dissolução, ao contrário do propilenoglicol 8000 (insensível ao pH), possa gerar um padrão de liberação alternativo, onde o fármaco é preferencialmente liberado no fluido intestinal. Para este fim, uma rede interpenetrante polimérica (RIP) formada por um ácido poliacrílico e óxido de polietileno foi usada como hidrogel sensível ao pH. Discos de silicone (PDMS) de 1 mm de espessura, contendo 35 % de grânulos do hidrogel preenchidos com fármacos de diferentes solubilidades (salicilamida, nicotinamida, cloreto de clonidina e prednisolona) foram testados *in vitro*. As matrizes foram colocadas em um meio que simulava o fluido gastrointestinal, isto é, com um meio de pH 1,2 por 2

horas, seguido por um meio de pH 6,8 por 2 horas, seguido de outro meio de pH 7,4 por 5 horas. O padrão de liberação é determinado pelo intumescimento dos grânulos da rede interconectada da matriz. No fluido gástrico simulado, o grau de intumescimento da rede polimérica é baixo e a liberação é limitada a um pico inicial, seguida de um rápido declínio. Porém, no fluido intestinal simulado, o ácido poliacrílico que compõe a rede fica ionizado, aumentando o grau de intumescimento da rede, e conseqüentemente aumentando a liberação do fármaco. A fração liberada no fluido intestinal é sempre preponderante. O intumescimento da matriz e a fração do fármaco liberado também são influenciados pelo tamanho dos grânulos. Com uma concentração de 5 % nos grânulos de 355-425 μm , salicilamida, nicotinamida e prednisolona apresentaram a mesma velocidade de liberação no fluido intestinal (BILIA *et al.*, 1996).

CARELLI e colaboradores (1997) também avaliaram a liberação de fármacos de microesferas de silicone, para uso oral, contendo grânulos de polycarbopol, um hidrogel sensível ao pH formado por ácido poliacrílico com ligações cruzadas, usando nicotinamida como modelo de fármaco. Os grânulos foram dispersos na matriz de silicone (PDMS) nas concentrações de 20 % e 40 % na forma de partículas osmoticamente ativas de 15 μm de diâmetro, e encapsuladas em microesferas de 105 a 710 μm . Microesferas foram eluídas por 9 horas em fluido gastrointestinal simulado (pH de 1,2 a 7,4). Devido ao seu tamanho reduzido, as partículas osmoticamente ativas têm uma habilidade reduzida em quebrar o polímero de silicone e assim formar interconexões por intumescimento. Logo, a trajetória do hidrogel para liberação do fármaco é de menor relevância, assim como a sensibilidade do hidrogel ao pH. A liberação do fármaco é governada pela partição e difusão do fármaco na matriz de silicone, sendo independente do pH. É conclusivo que para alcançar um padrão de liberação controlado pelo pH, seriam necessários grânulos de maior tamanho dispersos no silicone.

Na continuação desses estudos, CARELLI e colaboradores (1999) descreveram um modelo bem sucedido de microesferas de silicone (PDMS) contendo um hidrogel capaz de realizar um padrão de liberação controlado pelo pH, promovendo a liberação controlada do fármaco na região intestinal. O hidrogel sensível ao pH foi preparado pela interpenetração de ácido poli-co-metil-metacrilato-metacrílico (Eudragit

(EUD) L100 ou S100) na rede hidrofílica do polietileno-glicol com ligações cruzadas 8000, formando uma rede polimérica semi-interpenetrante. Partículas de hidrogel com diâmetros de 89 a 123 μm contendo 15 % de prednisolona foram encapsuladas na concentração de 35 % em microesferas de silicone de 500 a 1000 μm de tamanho e colocadas por 9 h em fluidos que simulam o meio gastrointestinal. A liberação do fármaco foi dependente do pH do meio de dissolução e da composição do hidrogel, parâmetros que determinam a sensibilidade do hidrogel ao pH. Uma rede semi-interpenetrante composta por P8000C-EUD L100 na proporção de 1:2 causa uma gastroproteção e uma distribuição quase uniforme na liberação do fármaco entre pH 6,8 e 7,4. Com esses mesmos dois componentes na proporção de 1:1, a fração da dose liberada para o fluido gástrico aumenta para valores próximos aos encontrados nos pH de 6,8 a 7,4. Com o sistema composto apenas por P8000C, uma substância insensível ao pH, a maior dose do fármaco é liberada em meio ácido, pelos princípios de difusão de Fick. O padrão de liberação do fármaco, obtido com essa rede pode ser estendido a fármacos de diferentes solubilidades, pois a liberação é controlada pelos canais interconectados de hidrogel formados.

3 CONCLUSÃO

Silicones são polímeros lipídicos, não porosos e biocompatíveis, que podem ser usados como membrana controladora ou matriz polimérica em sistemas terapêuticos. Devido a sua natureza hidrofóbica, eles são relativamente impermeáveis a compostos iônicos e hidrofílicos. Entretanto, a permeabilidade do silicone a moléculas mais polares foi melhorada usando aditivos osmóticos e polares no polímero, para que fármacos com diferentes características, incluindo proteínas, pudessem ser liberados da matriz.

Esse polímero parece ser muito interessante devido ao seu relativo estado inerte, que minimiza o risco de intolerância no organismo e reações químicas com o fármaco. Devido a isso, é aplicado, atualmente, à vários sistemas terapêuticos de liberação controlada de fármacos discutidos no artigo, como implantes, anéis vaginais, "inserts" oculares, adesivos transdérmicos e sistemas de liberação gastrointestinal.

4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAWA, R. & NANDU, M., Physico-chemical determinations in the development of ocular polymeric drug delivery system. **Biomaterials**, v.11, p.723-728, 1990.
- BILIA, A.; CARELLI, V.; DI COLO, G.; NANNIPIERE, E., *In vitro* evaluation of a pH-sensitive hydrogel for control of GI drug delivery from silicone based matrices. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 130, p. 83-92, 1996.
- BRACHE, V.; MISHELL, D.R.; LAHTEENMAKI, P.; ALVAREZ, F.; ELOMAA, K.; JACKANICZ, T.; FAUNDES, F., Ovarian function during use of vaginal rings delivering three different doses of Nestorone. **Contraception**, v. 63, p. 257-261, 2001.
- BRANNON-PEPPAS, L., Novel vaginal drug release applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 11, p.169-177, 1993.
- CARELLI, V.; COLTELLI, S.; DI COLO, V.; NANNIPIERE, E.; SERAFINI, M.F., Silicone microspheres for pH-controlled gastrointestinal drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 179, p. 73-83, 1999.
- CARELLI, V.; DI COLO, G.; GESI, M.; MARTINI, F.; NANNIPIERI, E., Mechanism of drug release from silicone microspheres containing Polycarbophil. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 153, p. 105-114, 1997.
- CARELLI, V.; DI COLO, G.; NANNIPIERI, E.; SERAFINI, M.F., Evaluation of a silicone based matrix containing a crosslinked polyethylene glycol as a controlled drug delivery system for potencial oral application. **Journal of Controlled Release**, v. 33, p. 153-162, 1995.
- CHETONI, P.; DI COLO, G.; MORELLI, M.; SAETTONE, M.F.; DAROUGAR, S., Silicone rubber/hydrogel composite ophthalmic inserts: preparation and preliminary *in vitro/in vivo* evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 46, p.125-132, 1998.
- DI COLO, G., Controlled drug release from implantable matrices based on hydrophobic polymers. **Biomaterials**, v. 13, p. 850-856, 1992.
- FOLKMAN, J., How the field of controlled release technology began, and its central role in the development of angiogenesis research. **Biomaterials**, v. 11, p. 615-618, 1990.
- FRASER, I.S.; LACARRA, M.; MISHELL, D.R.; ALVAREZ, F.; BRACHE, V.; LAHTEENMAKI, P.; ELOMAA, K.; WEISEBERG, E.; NASH, H.A., Vaginal epithelial surface appearances in women using vaginal rings for contraception. **Contraception**, v. 61, p. 131-138, 2000.
- FRASER, I.S.; LAHTEENMAKI, P.; ELOMAA, K.; LACARRA, M.; MISHELL, D.R.; ALVAREZ, F.; BRACHE, V.; WEISEBERG, E.; HICKEY, M.; VALLENTINE, P.; NASH, H.A., Variations in vaginal epithelial surface appearance determined by coloscopy inspection in healthy, sexually active women. **Human Reproduction**, v. 14, p. 1974-1978, 1999.
- GU, S.; SIVIN, I.; DU, M.; ZHANG, L.; YING, L.; MENG, F.; WU, S.; WANG, P.; GAO, Y.; HE, X.; QI, L.; CHEN C.; LIU, Y.; WANG, D., Effectiveness of Norplant[®] implants through seven years: a large-scale study in China. **Contraception**, v. 52, p. 99-105, 1995.
- HENRIKSSON, L.; STJERNQUIST, L.; BOQUIST, I.; CEDERGREN, I.; SELINUS, A., A one-year multicenter study of efficacy and safety of a continuous, low-dose, estradiol-releasing vaginal ring (Estring[®]) in postmenopausal women with symptoms and signs of urogenital aging. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 174, p. 85-92, 1996.
- JOHANSSON, E.D.B. & SITRUK-WARE, R., New delivery systems in contraception vaginal rings. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 190, p. 554-559, 2004.
- KAJIHARA, M.; SUGIE, T.; MIZUNO, M.; TAMURA, N.; SANO, A.; FUJIOKA, K.; KASHIWAZAKI, Y.; YAMAOKA, T.; SUGAWARA, S.; URABE, Y., Development of new drug delivery system for protein drugs using silicone I. **Journal of Controlled Release**, v. 66, p. 49-61, 2000.
- KAJIHARA, M.; SUGIE, T.; HOJO, T.; MAEDA, H.; SANO, A.; FUJIOKA, K.; SUGAWARA, S.; URABE, Y., Development of a new drug delivery system for protein drugs using silicone II. **Journal of Controlled Release**, n. 73, p. 279-291, 2001.
- KEMP, J.M.; KAJIHARA, M.; NAGAHARA, S.; SANO, A.; BRANDON, M.; LOFTHOUSE, S., Continuous antigen delivery from controlled release implants induces significant and amamnestic immune responses. **Vaccine**, v. 20, p. 1089-1098, 2002.

- KNUTSON, K.; PERSHING, L. K. Topical Drugs. Chap. 65. In: GENNARO, A. R. (Ed.) REMINGTON, J.P. **The Science and Practice of Pharmacy**, 20th ed., Philadelphia, 2000. p.1202.
- KOCKRO, R.A.; HAMPL, J.A.; JANSEN, B.; PETERS, G.; SCHEIHING, M.; GIACOMELLI, R.; KUNZE, S.; ASCHOFF, A., Use of scanning electron microscopy to investigate the prophylactic efficacy of rifampicin-impregnated CSF shunt catheters. **Journal Medical Microbiology**, v. 49, p. 441-450, 2000.
- LANGER, R., Implantable controlled release systems. **Pharmaceutical and Therapeutics**, v. 21, p. 35-51, 1983.
- LAURIKKA-ROUTTY, M.; HAUKKAMAA, M.; HEIKINHEIMO, O., A contraceptive vaginal ring releasing ethinyl estradiol and the progestin ST-1435: bleeding control, serum steroid concentrations, serum lipids and serum chemistry. **Contraception**, v. 42 (1), p. 111-120, 1990.
- LEE, C.; BAGDON, R.E.; BHATT, P.P.; CHIEN, Y.W., Development of silicone-based barrier devices for controlled delivery of spermicidal agents. **Journal of Controlled Release**, v. 44, p. 43-53, 1997.
- MALCOLM, K.; WOOLFSON, D.; RUSSEL, J.; ANDREWS, C. In vitro release of nonoxydil-9 from silicone matrix intravaginal rings. **Journal of Controlled Release**, v. 91, p.355-364, 2003.
- MASSAI, R.; MIRANDA, P.; VALDIS, P.; LAVIN, P.; ZEPEDA, A.; CASADO, M.E.; SILVA, M.A.; FETIS, G.; BRAVO, C.; CHANDIA, O.; PERALTA, O.; CROXATO, H.B.; DIAZ, S., Preregistration study on the safety and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing-vaginal ring in Chilean nursing women. **Contraceptive**, v. 60, p. 9-14, 1999.
- MULDERS, T.M.T. & DIEBEN, T.O.M., Use of the novel combined contraceptive vaginal ring Nuvaring[®] for ovulation inhibition. **Fertility and Sterility**, v. 75 (5), p. 865-870, 2001.
- NASH, H.A.; BRACHE, V.; ALVAREZ-SANCHES, F.; JACKANICZ, T.M.; HARMON, T.M., Estradiol delivery by vaginal rings: potential for hormone replacement therapy. **Maturitas**, v. 26, p. 27-33, 1997.
- ROSENTHAL, S.L.; BIRO, F.M.; KOLLAR, L.M.; HILLARD, J.A.; RANH, J.L., Experience with side effects and health risks associated with Norplant[®] implant use in adolescents. **Contraception**, v. 52, p. 283-285, 1995.
- ROUMEN, F.J.M.E.; APTER, D.; MULDER, T.M.T.; DIEBEN, T.O.M., Efficacy tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl estradiol. **Human Reproduction**, v. 16, p.469-475, 2001.
- SAETTONE, M.F. & SALMINEM, L., Ocular inserts for topical delivery. **Advanced Drugs Delivery Reviews**, v. 16, p. 95-106, 1995.
- SAM, A.P., Controlled release contraceptive devices: a status report. **Journal of Controlled Release**, v. 22, p. 35-46, 1992.
- SCHIERHOLZ, J.M.; JANSEN, B.; JAENICKE, L.; PULVERER, G., In-vitro efficacy of an antibiotic releasing silicone ventricle catheter to prevent shunt infection. **Biomaterials**, v. 15, n 12, p. 996-1000, 1994.
- SCHRÖDER, A.; LEVIN, R.M.; KOGAN, B.A.; DAS, A.K.; KAY, F.; MAHASHABDE, A., Absorption of oxybutinin from vaginal inserts: drug blood levels and the response of the rabbit bladder. **Urology**, v. 56 (6), p. 1063-1067, 2000.
- SINGH, K. & RATNAM, S.S., A study on the effects of Norplant[®] implantable contraceptive on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein metabolism in Singaporean women. **Contraception**, v. 56, p. 77-83, 1997.
- TAN, H.S. & PFISTER, W.R., Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. **PSTT**, v. 2, p. 60-69, 1999.
- TODDYWALA, R.D.; ULMAN, K.; WALTERS, P.; CHIEN, Y.W., Effect of physicochemical properties of adhesive on the release, skin permeation and adhesiveness of adhesive-type transdermal drug delivery systems (a-TDD) containing silicone-based pressure-sensitive adhesives. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 76, p.77-89, 1991.
- URTTI, A.; PIPKIN, J.D.; RORK, G.; REPTA, A., Controlled drug delivery devices for experimental ocular studies with timolol 1. In vitro release studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 61, p. 235-240, 1990a.
- URTTI, A.; PIPKIN, J.D.; RORK, G.; SENDO, T.; ULLA, F.; REPTA, A.J., Controlled drug delivery devices for experimental ocular studies with timolol 2. Ocular and systemic absorption in rabbits. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 61, p. 241-249, 1990b.

VENKATRAMAN, S. & GALE, R., Skin adhesives and skin adhesion 1. Transdermal drug delivery systems. **Biomaterials**, v. 19, p. 1119-1136, 1998.

WEISBERG, E.; FRASER, I.S.; MISHALL JR., D.R.; LACARRA, M.; DARNEY, P.; JACKANICZ, M., A comparative study of two contraceptive vaginal rings releasing norethindrone acetate and differing doses of ethinyl estradiol. **Contraception**, v. 59, p. 305-310, 1999.

WOOLFSON A.D.; ELLIOT, G.R.E; GILLIGAN, C.A.; PASSMORE, C.M., Design of an intravaginal ring for the controlled delivery of 17 β estradiol as 3-acetate ester. **Journal of Controlled Release**, v. 61, p. 319-328, 1999.

WOOLFSON, A.D.; MALCOLM, R.K.; GALLAGHER, R.J., Design of a silicone reservoir intravaginal ring for the delivery of oxybutinin. **Journal of Controlled Release**, v. 91, p. 465-476, 2003.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Sílvia S. Guterres
Faculdade de Farmácia/UFRGS
Av. Ipiranga, 2752
90610-000 Porto Alegre, RS
e-mail: nanoc@farmacia.ufrgs.br

Recebido em: 16.7.2004.

Aceito em: 16.9.2004.

Revisto em: 19.12.2004.