

## FM. AVALIAÇÃO DA PERMEABILIDADE INTESTINAL EM CÉLULAS CACO-2 E DA ATIVIDADE HIPOGLICEMIANTE *IN VIVO* DE MICROPARTÍCULAS CÓLON-ESPECÍFICAS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL DE INSULINA.

Ana Luísa de Souza<sup>1</sup>, Andréia Bagliotti Meneguini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara - UNESP.

**Introdução:** O desenvolvimento de um sistema que possibilite a administração oral da insulina (INS) constitui um grande desafio, já que esta pode ser degradada nas porções superiores do trato gastrointestinal (TGI). Seu encapsulamento no interior de matrizes poliméricas baseadas em goma gelana (GG) deve oferecer significativa proteção contra as condições adversas do TGI, além do estabelecimento de interações mucoadesivas para aumento da permeação intestinal. O revestimento de formas farmacêuticas sólidas com amido resistente tipo 3 (AR) é uma estratégia tecnológica racional para se alcançar a liberação cólon-específica de fármacos. A pectina (P) também agrega propriedades importantes nesse sentido, já que é resistente à proteases e amilases. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi avaliar a permeação *in vitro* de INS em células de adenocarcinoma colônico humano (Caco-2) e avaliar a atividade hipoglicemiante *in vivo* em ratos diabéticos. **Metodologia:** As MP contendo INS foram obtidas por geleificação iônica de GG (1,5, 2,0 ou 2,5%) com Al<sup>3+</sup> (3 ou 5%) contendo 6,67 UI/mL de INS (0,23 mg/mL) e revestidas com filmes de AR/P. A fim de avaliar a permeabilidade intestinal *in vitro*, células Caco-2 cultivadas em DMEM suplementado com 20% de soro fetal bovino foram semeadas com 1 x 10<sup>5</sup> células/poço em suporte Transwell® e o meio foi alterado diariamente. Todos os experimentos foram realizados após 21 dias após semeadura quando as células exibiram máxima diferenciação. A integridade das monocamadas foi avaliada através da medida da resistência elétrica transepitelial (TEER) com o auxílio de eletrodo STX2, EVOMX World Precision Instruments. As amostras contendo 1000 µg de INS foram adicionadas ao compartimento apical contendo 500 µL de HBSS e as células foram incubadas a 37 °C por 120 min. Em tempos pré-determinados, a passagem da INS para o compartimento basolateral foi detectada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). *Diabetes mellitus* foi induzida experimentalmente em ratos pela injeção intraperitoneal de aloxano (CEUA/FCF/CAR n° 47/ 2012). Os animais receberam MP na dose de 100 UI kg<sup>-1</sup> por gavagem oral e o nível de glicose no sangue retirado da veia caudal foi verificado usando um glicosímetro ONETOUCH® Select Simple. **Resultados:** A TEER das monocamadas foi avaliada e valores acima de 800 Ω cm<sup>2</sup> foram encontrados, indicando a integridade juncional das células caco-2. As MP foram capazes de modular a abertura das junções paracelulares, contribuindo para o aumento da permeação da INS através das células Caco-2 (de 42 a 67% a partir das MP, contra apenas 25% da INS-Livre). Todas as MP produzidas induziram um importante efeito hipoglicemiante, com redução máxima da glicemia sanguínea de 51%. O efeito foi mantido por até 7h. **Conclusão:** O conjunto de resultados sugere o uso das MP de GG revestidas com amido resistente/pectina como um sistema carreador da INS, contornando problemas específicos, como os de permeabilidade intestinal e biodisponibilidade oral.

**Palavras-chave:** micropartículas, liberação cólon-específica, insulina.

**Financiamento:** FAPESP 2012/11798-0