



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES

Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**INFLUÊNCIA DE POLIETILENOGLICOL (PEG) NA LIBERAÇÃO
MODIFICADA DE TEOFILINA EM COMPRIMIDOS DE POLI-3-
HIDROXIBUTIRATO (PHB) E POLI- ϵ -CAPROLACTONA (PCL)**

KIRIAKI MOUDATSOS STRASSACAPA RODRIGUES

**Dissertação apresentada como parte dos Requisitos
para obtenção do grau de Mestre em Ciências na
Área de Tecnologia Nuclear –Materiais.**

Orientadora: Dra. Duclerc Fernandes Parra

São Paulo

2008



INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**INFLUÊNCIA DE POLIETILENOGLICOL (PEG) NA LIBERAÇÃO
MODIFICADA DE TEOFILINA EM COMPRIMIDOS DE POLI-3-
HIDROXIBUTIRATO (PHB) E POLI- ϵ -CAPROLACTONA (PCL)**

KIRIAKI MOUDATSOS STRASSACAPA RODRIGUES

**Dissertação apresentada como parte dos Requisitos para
obtenção do grau de Mestre em Ciências na Área de
Tecnologia Nuclear –Materiais.**

Orientadora: Dra. Duclerc Fernandes Parra

São Paulo

2008

Dedico essa dissertação ao meu marido Marcos
e aos meus filhos, Daniel, Júlio e Helena, por todo
o carinho, apoio e compreensão.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

A minha orientadora, Dra. Duclerc Fernades Parra, pela amizade e confiança demonstradas nesses anos.

Ao Dr. Ademar Benévolo Lugão, pela oportunidade de realizar esse trabalho.

Ao Dr. Humerto Gomes Ferraz por ter gentilmente permitido a utilização do laboratório de farmacotécnica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, sem a qual não seria possível a realização desse trabalho.

A Michele Georges Issa pela grande ajuda e apoio na realização desse trabalho.

Ao meu marido Marcos pelo apoio e carinho e aos meus filhos Daniel, Júlio e Helena.

A minha mãe, Eleni, e meus irmãos Marina, Rodanthi e Joannis, pelo incentivo e apoio.

Aos meus colegas do Colégio São Mauro, em especial a Dra. Ivone Fedeli.

Aos meus colegas do CQMA, em especial à Maria José Alves de Oliveira e Heloísa Augusto Zen, pela amizade e ajuda.

A Sizue Rogero pela possibilidade dos testes de citotoxicidade.

A Sandra do CCTM pela realização dos testes de espectroscopia no infravermelho.

A Dra. Denise Petri e Jorge Júnior possibilitar a realização dos testes de ângulo de contato.

Ao Sr. Eleosmar Gasparin do CQMA pelas análises térmicas.

Aos meus amigos que sempre estiveram ao meu lado me apoiando e incentivando durante essa etapa da minha vida.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente colaboraram para realização desse trabalho, muito obrigada.

“Minha preocupação não é se Deus está ao nosso lado;
Senhor, minha maior preocupação é estar ao lado de Deus, porque Deus é sempre
certo.”

(Abraham Lincoln)

INFLUÊNCIA DE POLIETILENOGLICOL (PEG) NA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE TEOFILINA EM COMPRIMIDOS DE POLI-3-HIDROXIBUTIRATO (PHB) E POLI- ϵ -CAPROLACTONA (PCL)

KIRIAKI MOUDATSOS STRASSACAPA RODRIGUES

RESUMO

O estudo teve a finalidade de investigar a influência da adição de polietilenoglicol (PEG) na liberação de teofilina em comprimidos confeccionados com matrizes poliméricas de PHB ou PCL. O trabalho foram confeccionados comprimidos com 100 mg de teofilina em matrizes de PHB e PCL, com e sem a adição de PEG de várias massas molares (300, 1500 e 4000) e com 10%, 25% ou 50% de celulose microcristalina. Os comprimidos foram avaliados quanto à liberação de teofilina e caracterizados através de análise termogravimétrica (TGA), calorimetria exploratória diferencial (DSC), microscopia eletrônica de varredura (MEV), avaliação da citotoxicidade do material polimérico. A avaliação da dissolução dos comprimidos foi realizada de acordo com a Farmacopéia Americana 28 ed. Os perfis de dissolução obtidos com as formulações com PEG foram comparados com os perfis de formulações sem a adição de PEG. Observou-se que a adição de PEG 4000 diminui a velocidade de liberação de teofilina para o meio. No caso de PEG 1500, o aumento da concentração de PEG diminui a quantidade liberada de fármaco para o meio aquoso. A porcentagem de teofilina liberada aumenta em função do aumento da quantidade de celulose microcristalina adicionada ao comprimido. A análise termogravimétrica mostrou que o PCL encapsula a teofilina, aumentando sua estabilidade térmica na matriz imobilizadora, nesse caso o ponto de fusão da teofilina é deslocado. O PHB não apresenta influência na estabilidade térmica da teofilina imobilizada. A microscopia eletrônica de varredura mostrou que as matrizes com PCL são mais homogêneas do que aquelas com PHB. A análise de citotoxicidade confirmou que os materiais da imobilização do fármaco não são tóxicos.

INFLUENCE OF POLYETHYLENE GLYCOL (PEG) IN DRUG DELIVERY OF THEOPHYLLINE IN TABLETS MADE WITH POLY-3-HYDROXYBUTIRATE(PHB) AND POLI-ε-CAPROLACTONE (PCL)

KIRIAKI MOUDATSOS STRASSACAPA RODRIGUES

ABSTRACT

This study proposed the investigation the influence of polyethylene glycol (PEG) addition influence in release of theophylline on tablets made with polymeric matrices of PHB and PCL. Tablets have been made with 100 mg of theophylline in matrices of PHB e PCL, with and without the addition of PEG of different molar masses (300, 1500 and 4000) and with 10%, 25% e 50% of microcrystalline cellulose. The release of theophylline in tablets had been evaluated while the tablets were characterized throught termogravimetric analysis (TGA), differential scanning calorimetry (DSC), scanning electronic microscopy (SEM) and citotoxicity evaluation of the polymeric material. The evaluation of the dissolution of tablets was carried through in accordance with American Pharmacopeia 28 ed. The dissolutions profile obtained with the formulations with PEG was compared with the profiles without addition of PEG. It was observed that the addition of PEG 4000 decreases release rate of theophylline. In the case of PEG 1500, the increase the PEG concentration also decreases the theophyllinen release. The percentage of theophylline relrase increases in function of the increase of microcrystalline cellulose concentration in the tablet. The termogravimetric analysis showed that the PCL encapsulates the theophylline, increasing its thermal stability in the matrix, in this case, melting point of theophy is displaced in matrix. The PHB does not present influence in the thermal stability of the immobilized theophylline. The scanning electronic microscopy showed that the matrices with PCL are more homogeneous than those with PHB. The citotoxixity analysis confirmed that the immobilizing materials are not toxic.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	1
2.OBJETIVOS.....	2
3. REVISÃO DA LITERATURA	3
3.1 Sistemas de liberação.....	3
3.1.1 Características de fármacos candidatos à formulação de sistemas de liberação prolongada.....	9
3.1.2 Tecnologias de liberação prolongada para formas farmacêuticas orais.....	10
3.1.2.1 Sistema reservatório.....	10
3.1.2.2 Sistema de dissolução.....	11
3.1.2.3 Sistema osmótico.....	11
3.1.2.4 Sistema de troca iônica.....	12
3.1.2.5 Sistema matricial.....	13
3.2 Polímeros em sistemas de liberação de fármacos.....	15
3.3 Dissolução.....	16
3.3.1 Modelos matemáticos que expressam a cinética do processo de liberação de fármacos.....	18
3.3.1.1 Modelo de ordem zero.....	18
3.3.1.2 Modelo de primeira ordem.....	19
3.3.1.3 Modelo de Higuchi.....	19
3.4 Polímeros biodegradáveis.....	20
3.4.1 PHB (poli-3-hidroxi-butarato).....	23
3.4.2 PCL (poli-ε-caprolactona).....	27
3.5 Fármacos metilxantínicos.....	30
3.5.1 Origem e história.....	30
3.5.2 Química.....	30
3.5.3 Teofilina.....	31

3.5.3.1	Características físico-químicas da teofilina.....	32
3.5.3.2	Aspectos farmacológicos.....	32
3.5.3.3	Papel atual da teofilina no tratamento da asma.....	33
3.5.3.4	Formas farmacêuticas de liberação controlada contendo teofilina.....	34
3.6	PEG (Polietilenoglicol).....	36
3.6.1	Propriedades do polietilenoglicol.....	36
3.6.1.1	Solubilidade.....	37
3.6.1.2	Toxicidade	37
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	39
4.1	Matérias-primas, solventes e reagentes.....	39
4.2	Equipamentos.....	39
4.3	Métodos.....	40
4.3.1	Produção da matriz polimérica.....	40
4.3.2	Produção dos comprimidos	43
4.4	Dissolução.....	49
4.4.1	Determinação da reta de calibração.....	49
4.4.2	Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos preparados	50
4.4.3	Modelos dependentes de análise	50
4.4.3.1	Modelo de ordem zero.....	51
4.4.3.2	Modelo de primeira ordem.....	51
4.4.3.3	Modelo de Higuchi.....	51
4.4.4.	Eficiência de dissolução (ED%).....	51
4.4.4.1	Teste t de <i>Student</i>	53
4.4.4.2	ANOVA.....	53
4.4.4.3	Teste de Tukey.....	54
4.5	Análise termogravimétrica (TGA).....	54
4.6	Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	54
4.7	Ângulo de contato.....	55
4.8	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	56
4.9	Citotoxicidade.....	56
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	58

5.1 Obtenção da reta de calibração de teofilina.....	58
5.2 Perfis de dissolução.....	59
5.2.1 Perfil de dissolução da formulação controle.....	59
5.2.2 Perfis de dissolução de matrizes com PHB.....	62
5.2.2.2 Perfis de comprimidos com 10% de celulose microcristalina.....	62
5.2.2.2.1 Modelos cinéticos dos perfis com PHB e 10% de celulose microcristalina.....	65
5.2.2.2.2 Eficiência de dissolução dos comprimidos com PHB e 10% de celulose microcristalina.....	66
5.2.2.2 Perfis de comprimidos com 25% de celulose microcristalina.....	67
5.2.2.2.1 Matrizes confeccionadas com PEG 300.....	67
5.2.2.2.3 Matrizes confeccionadas com PEG 1500.....	69
5.2.2.2.4 Matrizes confeccionadas com PEG 4000.....	71
5.2.2.2.5 Modelos cinéticos para comprimidos confeccionados com PHB e 25% de celulose microcristalina.....	73
5.2.2.2.6 Eficiência de dissolução dos comprimidos confeccionados com PHB e 25% de celulose microcristalina.....	74
5.2.2.3 Perfis de comprimidos com 50% de celulose microcristalina.....	76
5.2.2.3.1 Matrizes confeccionadas com PEG 300.....	77
5.2.2.3.2 Matrizes confeccionadas com PEG 1500.....	78
5.2.2.3.3 Matrizes confeccionadas com PEG 4000.....	80
5.2.2.3.4. Modelos cinéticos e comprimidos com PHB e 50% de celulose microcristalina.....	82
5.2.2.3.5 Eficiência de dissolução de comprimidos com PHB e 50% de celulose microcristalina.....	83
5.2.3 Perfis de dissolução de matrizes com PCL.....	85
5.2.3.1 Perfis de comprimidos com 25% de celulose microcristalina.....	86
5.2.3.1.1 Matrizes com PEG 1500.....	86
5.2.3.1.2 Matrizes com PEG 4000.....	87
5.2.3.1.3. Modelos cinéticos de comprimidos com PCL e 25% de celulose microcristalina.....	89

5.2.3.1.4 Eficiência de dissolução do comprimidos de PCL com 25% de celulose microcristalina.....	90
5.2.3.2 Perfis com 50% de celulose microcristalina.....	91
5.2.3.2.1 Matrizes com PEG 1500.....	91
5.2.3.2.2 Matrizes com PEG 4000.....	94
5.2.2.2.3 Modelos cinéticos	95
5.3.2.2.4 Eficiência de dissolução.....	96
5.2.4 Comparação dos perfis obtidos com as matrizes de PHB+teofilina e PCL+teofilina.....	98
5.3 Análise termogravimétrica.....	99
5.3.1 Matrizes com PHB.....	99
5.3.2 Matrizes com PCL.....	103
5.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	107
5.4.1 Matrizes com PHB.....	107
5.4.1.1 Avaliação da mudança da temperatura de fusão do PHB.....	107
5.4.1.2 Avaliação da mudança da temperatura de fusão da teofilina.....	111
5.4.2 Matrizes com PCL.....	115
5.5 Ângulo de contato.....	121
5.5.1 Filmes confeccionados com PHB.....	121
5.5.2 Filmes confeccionados com PCL.....	121
5.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	122
5.6.1 Microscopia das matrizes.....	122
5.6.2 Microscopia dos comprimidos.....	123
5.7 Citotoxicidade.....	124
5.7.1 Filmes confeccionados com PHB e PEG.....	124
5.7.2 Filmes confeccionados com PCL e PEG.....	125
6. CONCLUSÕES.....	127
7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	129

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Terminologia mais recentemente empregada na área de tecnologia de liberação modificada de fármacos.....	6
TABELA 2: Vantagens das formas farmacêuticas de liberação prolongada sobre as formas convencionais.....	9
TABELA 3: Lista representativa dos polímeros usados em liberação de fármacos.....	22
TABELA 4 : Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PHB contendo PEG 300.....	42
TABELA 5: Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PHB contendo PEG 1500.....	42
TABELA 6 : Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PHB contendo PEG 4000.....	42
TABELA 7: Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PCL contendo PEG 300.....	43
TABELA 8 : Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PCL contendo PEG 1500.....	43
TABELA 9 : Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PCL contendo PEG 4000.....	43

TABELA 10: Composição dos comprimidos controle.....	44
TABELA 11: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PHB, para as formulações com 50%, 25% e 10% de celulose microcristalina.....	44
TABELA 12: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PCL, para as formulações com 50% e 25% de celulose microcristalina.....	45
TABELA 13: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PHB e PEG 300, para as formulações com 10%, 25% e 50%, de celulose microcristalina.....	46
TABELA 14: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PHB e PEG 1500, para as formulações com 25% e 50%, de celulose microcristalina.....	47
TABELA 15: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PHB e PEG 4000, para as formulações com 10%, 25% e 50%, de celulose microcristalina.....	48
TABELA 16: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PCL e PEG 1500, para as formulações com 25% e 50% de celulose microcristalina.....	49
TABELA 17: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PCL e PEG 4000 para as formulações com 25% e 50% de celulose microcristalina.....	50
TABELA 18: Valores de absorvância obtidos na construção da reta para determinação do	

coeficiente de extinção molar da teofilina em meio aquoso, no comprimento de onda de 272 nm.....	59
TABELA 19: Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=3) <i>versus</i> tempo, de comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com lactose como diluente e 10% de celulose microcristalina.....	60
TABELA 20: Porcentagem de teofilina dissolvida <i>versus</i> tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, com PEG 300 e 10% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm o desvio padrão.....	62
TABELA 21: Porcentagem de teofilina dissolvida <i>versus</i> tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, PEG 4000 e 10% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm o desvio padrão.....	63
TABELA 22: Valores do coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados para linearização das curvas de dissolução das formulações com 10% de celulose microcristalina.....	64
TABELA 23: Análise de variância dos resultados de eficiência dos resultados da eficiência de dissolução dos comprimidos de PHB com 10% de celulose microcristalina.....	66
TABELA 24: Porcentagem de teofilina dissolvida <i>versus</i> tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, teofilina e 25% de celulose microcristalina. Os valores correspondem à média \pm desvio padrão.....	67
TABELA 25: Porcentagem de teofilina dissolvida <i>versus</i> tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, PEG 1500 e 25% de celulose microcristalina. Os valores correspondem à média \pm o desvio padrão.....	69
TABELA 26: Porcentagem de teofilina dissolvida <i>versus</i> tempo em comprimidos de 100	

mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, com 25mg de PEG 4000 e 25% de celulose microcristalina. Os valores correspondem à média \pm desvio padrão.....	71
TABELA 27: Valores do coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados para linearização das curvas de dissolução das formulações com PHB e 25% de celulose microcristalina.....	73
TABELA 28: Análise de variância de valores de ED% para as formulações com PHB e 25% de celulose microcristalina.....	74
TABELA 29: Teste de Tuckey aplicado aos valores de ED% de comprimidos de PHB com 25% de celulose microcristalina. ($q_{7,14} = 4,83$ para $\alpha = 5\%$).....	75
TABELA 30: Porcentagem de teofilina dissolvida <i>versus</i> tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB e 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.....	76
TABELA 31: Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=3) <i>versus</i> tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, PEG 1500 e 50% de celulose microcristalina.....	78
TABELA 32: Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=3) <i>versus</i> tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, PEG 4000 e 50% de celulose microcristalina.....	80
TABELA 33: Valores do coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados para linearização das curvas de dissolução das formulações com PHB e 50% de celulose microcristalina.....	82
TABELA 34: Análise de variância de valores de ED% para as formulações com PHB e 50% de celulose microcristalina.....	83

TABELA 35: Teste de Tuckey aplicado aos valores de ED% de comprimidos de PHB com 50% de celulose microcristalina. ($q_{9,18} = 4,96$ para $\alpha = 5\%$).....	84
TABELA 36: Porcentagem de teofilina dissolvida <i>versus</i> tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PCL, teofilina, PEG 1500 e 25% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm o desvio padrão.....	85
TABELA 37: Porcentagem de teofilina dissolvida <i>versus</i> tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PCL, teofilina, PEG 4000 e 25% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.....	87
TABELA 38: Valores do coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados para linearização das curvas de dissolução das formulações com PHB e 50% de celulose microcristalina.....	89
TABELA 39: Análise de variância de valores de ED% para as formulações com PCL e 25% de celulose microcristalina.....	90
TABELA 40: Teste de Tuckey aplicado aos valores de ED% de comprimidos de PHB com 50% de celulose microcristalina. ($q_{5,10} = 4,65$ para $\alpha = 5\%$).....	90
TABELA 41: Porcentagem de teofilina dissolvida, <i>versus</i> tempo de comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PCL, teofilina, PEG 1500 e 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.....	91
TABELA 42: Porcentagem de teofilina dissolvida, <i>versus</i> tempo de comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PCL, teofilina, PEG 4000 e 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.....	93
TABELA 43: Valores do coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos	

utilizados para linearização das curvas de dissolução das formulações com PHB e 50% de celulose microcristalina.....	95
TABELA 44: Análise de variância de valores de ED% para as formulações com PCL e 50% de celulose microcristalina.....	96
TABELA 45: Teste de Tuckey aplicado aos valores de ED% de comprimidos de PHB com 50% de celulose microcristalina. ($q_{5,10} = 4,65$ para $\alpha = 5\%$)	96
TABELA 46: Resultados da análise de DSC das matrizes com PHB.....	107
TABELA 47: Resultados de ângulo de contato de uma gota de água sobre os filmes confeccionados com PHB.....	120
TABELA 48: Resultados de ângulo de contato de uma gota de água sobre os filmes confeccionados com PCL.....	120

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Curvas hipotéticas de níveis plasmáticos de fármaco versus tempo para uma forma farmacêutica sólida convencional e um produto de liberação controlada.....	7
FIGURA 2: Sistema reservatório.....	12
FIGURA 3: Bomba osmótica “push- pull.....	13
FIGURA 4: Matriz hidrofílica.....	15
FIGURA 5: Matriz insolúvel.....	15
FIGURA 6: Grânulos de PHB acumulados em <i>Alcaligene latus</i>	24
FIGURA 7: Fórmula estrutural do PHB.....	25
FIGURA 8: Fórmula estrutural policaprolactona.....	28
FIGURA 9: Fórmula estrutural dos alcalóides xantínicos.....	32
FIGURA 10: Fórmula estrutural do polietilenoglicol.....	38
FIGURA 11: Etapas empregadas no processo de obtenção das matrizes de PHB e de PCL	41
FIGURA 12: Método da gota séssil: medida do ângulo de contato (θ).....	55

- FIGURA 13: Curva padrão de absorvância *versus* concentração ($\mu\text{g/mL}$) de teofilina.....58
- FIGURA 14: Curva padrão de absorvância *versus* concentração (mol/L) de teofilina.....59
- FIGURA 15: Curva de liberação de teofilina em comprimidos confeccionados com lactose como diluente, com 10% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....61
- FIGURA 16: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB, com 10% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....64
- FIGURA 17: Valores médios de ED(%) para as formulações com 10% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.....65
- FIGURA 18: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB e PEG 300, com 25% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....68
- FIGURA 19: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB e PEG 1500, com 25% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....70
- FIGURA 20: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB e PEG 4000 com 25% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....72
- FIGURA 21: Valores médios de ED (%) para as formulações com 25% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.....73
- FIGURA 22: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB e PEG 300, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....77
- FIGURA 23: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB e PEG 1500, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....79

- FIGURA 24: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB e PEG 4000, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....81
- FIGURA 25: Valores médios de ED(%) para as formulações com 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.....83
- FIGURA 26: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PCL e PEG 1500, com 25% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos..... 86
- FIGURA 27: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PCL e PEG 4000, com 25% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....88
- FIGURA 28: Valores médios de ED(%) para as formulações com PCL e 25% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.....89
- FIGURA 29: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PCL e PEG 1500, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....92
- FIGURA 30: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PCL e PEG 4000, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....94
- FIGURA 31: Valores médios de ED (%) para as formulações com PCL e 50% de celulose microcristalina.Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.....95
- FIGURA 32: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PCL e de PHB, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.....97
- FIGURA 33: Valores médios de ED(%) para as formulações com PHB e PCL, com 50% de celulose microcristalina.Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.....98

FIGURA 34: Curvas de TGA de teofilina, PHB, PHB+teofilina.....	98
FIGURA 35: Curvas de TGA de teofilina, PHB, PEG 300 e as matrizes de PHB+PEG 300 + teofilina.....	100
FIGURA 36: Curvas de TGA de teofilina, PHB, PEG 1500 e as matrizes de PHB+PEG 1500 + teofilina.....	100
FIGURA 37: Curvas de TGA de teofilina, PHB, PEG 4000 e as matrizes de PHB+PEG 4000 + teofilina.....	101
FIGURA 38: Variação da temperatura de decomposição (T_{onset}) da teofilina na matriz de PHB em função da quantidade de PEG adicionada à matriz polimérica.....	102
FIGURA 39: Curvas de TGA de teofilina, PCL, PCL+teofilina.....	102
FIGURA 40: Curvas de TGA de teofilina, PCL, PCL+teofilina as matrizes de PCL+teofilina + PEG 300.....	103
FIGURA 41: Curvas de TGA de teofilina, PCL, PCL+teofilina as matrizes de PCL+teofilina + PEG 1500.....	104
FIGURA 42: Curvas de TGA de teofilina, PCL, PCL+teofilina as matrizes de PCL+teofilina + PEG 4000.....	105
FIGURA 43: Variação da temperatura de decomposição (T_{onset}) da teofilina em função da quantidade de PEG adicionada à matriz polimérica de PCL.....	106
FIGURA 44: Curvas de DSC de amostras de PHB puro e matriz de PHB+teofilina.....	107

FIGURA 45: Curvas de DSC de amostras de PHB puro, matriz de PHB+teofilina, e PHB+teofilina+PEG 300 a 5% e 10%.....	108
FIGURA 46: Curvas de DSC de amostras de PHB puro, matriz de PHB+teofilina, e PHB+teofilina+PEG 1500 a 5% e 10%.....	109
FIGURA 47: Curvas de DSC de amostras de PHB puro, matriz de PHB+teofilina, e PHB+teofilina+PEG 4000 a 5% e 10%.....	110
FIGURA 48: Curva de DSC da teofilina pura.....	111
FIGURA 49 : Curva de DSC da matriz de PHB+teofilina	112
FIGURA 50: Curva de DSC da matriz de PHB+teofilina+ PEG 300 a 5% e 10%.....	112
FIGURA 51 Curva de DSC da matriz de PHB+teofilina+ PEG 1500 a 5% e 10%.....	116
FIGURA 52: Curva de DSC da matriz de PHB+teofilina+ PEG 4000 a 5% e 10%.....	114
FIGURA 53: Curva de DSC de PCL puro.....	115
FIGURA 54: Curva de DSC da matriz de PCL+teofilina.....	116
FIGURA 55: Curva de DSC da matriz de PCL+teofilina+ PEG 300.....	117
FIGURA 56: Curva de DSC da matriz de PCL+teofilina+ PEG 1500 a 5% e 10%.....	118
FIGURA 57: Curva de DSC da matriz de PCL+teofilina+ PEG 4000 a 5% e 10%.....	119
FIGURA 58: Imagens obtidas através de MEV das matrizes poliméricas confeccionadas com PHB+teofilina (A) e PCL+teofilina (B).....	121

- FIGURA 59: Imagens obtidas através de MEV das matrizes poliméricas confeccionadas com PHB+teofilina+PEG1500 (A) e PCL+teofilina+PEG1500 (B)..... 122
- FIGURA 60: Imagens obtidas através de MEV das matrizes poliméricas confeccionadas com PHB+teofilina+PEG 4000 (A) e PCL+teofilina+PEG 4000 (B)..... 122
- FIGURA 61: Imagens obtidas através de MEV de comprimidos confeccionados com PHB+teofilina (A) e PCL+teofilina+PEG 1500 (B)..... 123
- FIGURA 62: Imagens obtidas através de MEV de comprimidos confeccionados com PHB+teofilina+PEG 4000 (A) e PCL+teofilina+PEG 4000 (B)..... 123
- FIGURA 63: Curvas de Viabilidade Celular obtidas no Ensaio de Citotoxicidade de filmes com PHB pelo método de incorporação do vermelho neutro..... 124
- FIGURA 64: Curvas de Viabilidade Celular obtidas no Ensaio de Citotoxicidade de filmes com PCL pelo método de incorporação do vermelho neutro..... 124

1. INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico na produção de medicamentos segue necessariamente a procura por soluções menos agressivas e mais eficazes de absorção das drogas pelo organismo.

A tecnologia de liberação modificada de fármacos representa uma das fronteiras da ciência, a qual envolve diferentes aspectos multidisciplinares e pode contribuir para o avanço da saúde humana. Os sistemas de liberação modificada oferecem várias vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional.

De fato, os trabalhos da literatura (Ansel et al 2007) forneceram numerosas evidências do seguinte:

- I. Maior eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco, a partir da degradação da matriz;
- II. Diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação;
- III. Natureza e composição dos veículos variada e, ao contrário do que se poderia esperar, não há predomínio de mecanismos de instabilidade e decomposição do fármaco (bio-inativação prematura);
- IV. Administração segura (sem reações inflamatórias locais) e conveniente (menor número de doses);
- V. Direcionamento a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas;
- VI. Tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas;

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada depende estritamente da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo. Dentro das várias opções, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer tal função.

Visto que até o momento não há estudos utilizando PHB e PCL utilizando comprimidos, o presente trabalho visa estudar o comportamento das matrizes poliméricas na liberação modificada de teofilina em comprimidos, na ausência e na presença de PEG de várias massas (300, 1500 e 4000).

O PHB possui propriedades termoplásticas, que lhe permite ser moldado ou transformado em filmes para aplicações diversas, e também é biocompatível com potencial para aplicações médico-veterinárias, como suturas, suportes de culturas de tecido para implantes, encapsulação de fármacos para liberação controlada, etc.

O elevado grau de cristalinidade e sua fragilidade limitam as aplicações do PHB. A fim de se obter materiais com melhores características, foram feitas blendas de PHB e PEG. Estudos realizados verificaram que essas blendas possuem menor cristalinidade, aumento da plasticidade e um maior caráter hidrofílico (Parra et al 2006)

O PCL é um poliéster de baixo ponto de fusão que pode ser preparado por polimerização por abertura de anel da ϵ -caprolactona, sob aquecimento e presença de catalisador.

Este polímero é freqüentemente utilizado como aditivos de resinas para melhorar suas propriedades. É compatível com vários materiais, como o amido e o PVC.

A teofilina, fármaco freqüentemente utilizado no desenvolvimento de formulações farmacêuticas, é conhecida quimicamente como 1,3-dimetilxantina, sendo utilizada como broncodilatador. Relaxa o músculo liso das vias respiratórias brônquicas e vasos sanguíneos pulmonares para aliviar o broncoespasmo e aumentar o fluxo e capacidade vital (Korokolvas, 2004).

Ela possui estreita faixa terapêutica e elevada toxicidade com o uso crônico do mesmo. As preparações de liberação modificada são úteis, principalmente em pacientes que apresentam sintomas noturnos. Em fumantes e crianças é geralmente necessário administrar essas preparações com maior freqüência

O polietilenoglicol é o polímero formado a partir do etilenoglicol, com diferentes massas molares e diferentes propriedades físicas, de acordo com o grau de polimerização. São utilizados na área farmacêutica como umectantes, espessantes e agentes de recobrimento de formulações.

E, nesse contexto, o objetivo do trabalho é estudar e caracterizar as matrizes poliméricas de PHB e PCL para liberação controlada de teofilina e avaliar a influência de PEG de diferentes massas molares na cinética de liberação das matrizes.

2. OBJETIVO

- Estudar e caracterizar as matrizes poliméricas de PHB e PCL, através de técnicas de análise térmica e avaliação da citotoxicidade do material.
- Avaliar a influência da adição de PEGs de várias massas molares na cinética de liberação de teofilina.
- Determinação dos modelos cinéticos correspondentes às formulações.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Sistemas de liberação

Os sistemas de liberação de fármacos podem ser divididos, de maneira geral, em sistemas de liberação imediata e sistema de liberação modificada.

Nos sistemas de liberação imediata, a partir da absorção do fármaco sua concentração na corrente sanguínea apresenta um aumento, atinge um pico máximo e então declina, devido à biotransformação e excreção. Alguns fármacos exibem correlação entre a concentração sanguínea e o aparecimento do efeito. Para estes, a concentração sérica média representa a concentração mínima na qual se espera a produção do efeito desejado no paciente. Essa é a concentração mínima eficaz (CME). Se for necessário manter a concentração sérica do fármaco acima da concentração mínima eficaz por um período maior, uma segunda dose do medicamento seria requerida e assim sucessivamente pelo tempo requerido pelo tratamento (Allen et al, 2007)

A concentração mínima tóxica (CMT) é a concentração sérica do fármaco acima da qual são produzidos efeitos tóxicos nos indivíduos. Idealmente, a concentração sérica no paciente deve ser mantida entre a concentração mínima eficaz e a concentração mínima tóxica. Este fato é problemático se a dose eficaz estiver próxima à dose tóxica.

A relação entre os efeitos desejados e não desejados de um fármaco é comumente expressa como um índice terapêutico, que pode ser relacionado com a margem de segurança de utilização do fármaco. Quando maior o índice terapêutico, maior a segurança de utilização.

Em contraste às formas de liberação imediata, os produtos de liberação modificada permitem a liberação retardada ou modificada do fármaco.

Nos últimos anos, o termo liberação modificada tornou-se uma denominação geral para descrever formas farmacêuticas apresentando características de liberação com base no tempo, duração ou localização, desenvolvidas para alcançar os objetivos terapêuticos e conveniências oferecidas pelas formas de liberação imediata ou convencional (Bogner, 1997). A Farmacopéia dos Estados Unidos da América (USP) diferenciou as formas de liberação modificada em liberação prolongada e liberação retardada.

Embora os termos “liberação sustentada” ou “liberação prolongada” sejam muitas vezes confundidos ou substituídos por “liberação controlada”, significam desempenhos diferentes de formas farmacêuticas. Nas formas de liberação prolongada, a liberação do fármaco se dá por um maior período de tempo quando comparadas às formas convencionais. Entretanto, nas formas de liberação controlada, a velocidade de liberação do fármaco é mais precisamente controlada (através de características do próprio sistema e não pelas condições biológicas como o pH ou o tempo de permanência no trato gastrointestinal) que nos sistemas de liberação prolongada (Ansel, et al. 2007).

Os produtos de liberação retardada são comprimidos ou cápsulas com revestimento entérico, desenvolvidos de modo a passar intactos através do estômago e liberar o fármaco no trato intestinal. O revestimento entérico é utilizado para proteger uma substância da degradação pelo suco gástrico ou reduzir a irritação gástrica causada pelo fármaco.

Os produtos de liberação prolongada são desenvolvidos para liberar a substância ativa de modo controlado, em velocidade, tempo e local pré-determinados, para alcançar os níveis terapêuticos ótimos.

Em vez de proporcionar a liberação prolongada, algumas formas farmacêuticas sólidas destinam-se à liberação seqüencial de duas doses completas em uma única unidade medicamentosa. Essas formas permitem que o paciente fique sob a ação do medicamento por períodos maiores quando comparado às formas convencionais. Esses produtos são chamados de comprimidos ou cápsulas de ação repetida.

A terminologia usada para medicamentos cujas formulações utilizam mecanismos para modulação na liberação de fármacos é, em alguns casos, pouco clara, sendo muito dos termos, empregados indevidamente ou contraditórios (Costa e Lobo, 1999). Algumas das definições, bem como suas fontes de referência, são apresentadas na TAB.1:

TABELA 1: Terminologia mais recentemente empregada na área de tecnologia de liberação modificada de fármacos

Tipo de liberação	Definição	Referências
Liberação controlada Ação prolongada Liberação lenta Liberação sustentada	Sistema no qual a liberação do fármaco ocorre lentamente, quando comparado c sistema convencional	Farmacopéia dos Estados Unidos da América 26ed., 2003; Costa; Lobo, 1999
Retardada	A liberação do fármaco ocorre em período de tempo bem definido após a administração do medicamento, sendo, depois, a liberação praticamente imediata.	Farmacopéia dos Estados Unidos da América 26ed., 2003; Costa; Lobo, 1999; Ranade, 1991.
Ação repetida	Há a liberação seqüencial de 2 doses completas do fármaco.	Veiga, 1998
Modificada	Sistema onde a liberação do fármaco é determinada de acordo com objetivos ou conveniências não oferecidas pelos sistemas de pronta liberação. Abrange sistema diferentes dos convencionais	Farmacopéia dos Estados Unidos da América 26ed., 2003; Ranade, 1991.

Fonte: Pinheiro, 2005

A maioria dos produtos de liberação modificada encontra-se na forma de comprimidos e cápsulas de administração oral. Porém, outras formas farmacêuticas de liberação de fármacos são também descritas, incluindo preparações oculares, parenterais, subdérmicas, transdérmicas e vaginais.

As diferenças de concentração plasmática efetiva em função do tempo, entre sistemas convencionais e de liberação prolongada, pode ser melhor visualizado na FIG. 1.

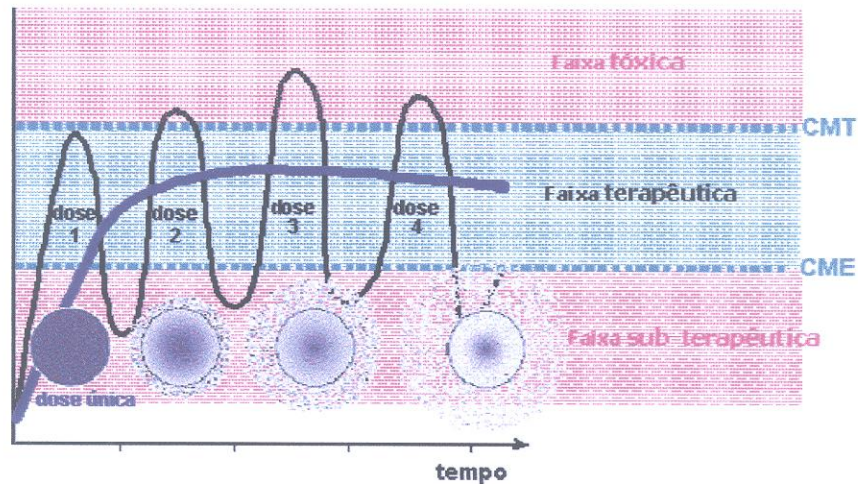


FIGURA 1: Curvas hipotéticas de níveis plasmáticos de fármaco versus tempo para uma forma farmacêutica sólida convencional e um produto de liberação controlada (fonte: www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html, acesso em 21/11/2008).

Alguns fármacos são inerentemente de ação longa, exigindo apenas a administração de uma dose diária para manter os níveis plasmáticos adequados e o efeito terapêutico necessário. Esses medicamentos são formulados de maneira convencional em formas farmacêuticas de liberação imediata. Entretanto, muito outros fármacos não apresentam ação duradoura e requerem a administração de múltiplas doses diárias para a obtenção dos resultados terapêuticos desejados (Ansel et al., 2007)

A administração de várias doses é inconveniente ao paciente e pode resultar em esquecimento, adaptação da dose e não adesão a tratamento. Quando as formas farmacêuticas de liberação imediata são administradas mais de uma vez ao dia, conduzem ao aparecimento de picos e vales de concentração sanguínea em níveis terapêuticos associados à ingestão de cada dose individual. Porém, quando a administração das doses não é rigorosamente seguida, os picos e vales de concentração resultante ficam abaixo dos valores terapêuticos ideais. Por exemplo, se as doses forem administradas com frequência,

a concentração máxima tóxica (CMT) do fármaco pode ser alcançada, resultando no aparecimento de efeitos colaterais. Se as doses forem puladas, períodos de níveis sanguíneos subterapêuticos do fármaco, ou seja, abaixo do nível mínimo eficaz (CME) podem ocorrer, sem benefício do paciente.

Comprimidos ou cápsulas de liberação prolongada são normalmente tomados apenas uma ou duas vezes ao dia para a obtenção do mesmo efeito terapêutico das formas convencionais correspondentes, que devem ser tomadas 3 ou 4 vezes por dia. Tipicamente, produtos de liberação prolongada proporcionam uma liberação imediata do fármaco, produzindo efeito terapêutico, seguido da liberação gradual de quantidades adicionais para manter esse efeito por um período determinado (FIG.1).

Algumas vantagens dos sistemas de liberação prolongada são listados na TAB.2. Algumas desvantagens são a menor flexibilidade no ajuste de dose ou do regime terapêutico e o risco da liberação súbita e total do fármaco, devido ao fracasso da metodologia da farmacotécnica empregada.

Outro fator que pode prejudicar o efeito terapêutico esperado está relacionado com a possibilidade de ocorrência da liberação total do fármaco de forma repentina (*dose dumping*) ou, ainda, em sua inadequada administração oral, no caso de o paciente fragmentar o medicamento antes de ingerir, acarretando em uma dose excessiva que leve à toxicidade. (Ansel et al, 2007).

TABELA 2: Vantagens das formas farmacêuticas de liberação prolongada sobre as formas convencionais

VANTAGEM	EXPLICAÇÃO
Menor flutuação dos níveis plasmáticos do fármaco	A velocidade de liberação controlada elimina os picos e vales dos níveis sanguíneos.
Redução da frequência da administração	Produtos de liberação prolongada frequentemente liberam mais do que uma única dose e, portanto, podem ser tomados menos vezes que as formas convencionais.
Maior conveniência e adesão	Com menor frequência de administração, o paciente está menos suscetível a esquecer uma dose; também há maior conveniência em relação à administração diurna ou noturna.
Redução nos efeitos colaterais	Devido à redução do aparecimento de picos de concentração acima dos níveis terapêuticos e em níveis tóxicos, os efeitos colaterais são menos frequentes.
Redução nos custos globais com a saúde.	Embora o custo inicial das formas farmacêuticas de liberação prolongada possa ser maior do que o das formas convencionais, o custo global do tratamento pode ser menor devido à melhoria da eficácia terapêutica, redução dos efeitos colaterais e redução do tempo requerido pelos profissionais da saúde para dispensar e administrar o medicamento e monitorar o paciente.

Fonte: Ansel et al, 2007.

3.1.1 Características de fármacos candidatos à formulação de sistemas de liberação prolongada.

Para o produto de liberação prolongada ser bem-sucedido, o fármaco deve ser liberado da forma farmacêutica em velocidade pré-determinada, dissolver nos fluidos gastrintestinais, ter um tempo de residência gastrintestinal grande o suficiente e ser absorvido numa velocidade que reponha a quantidade que está sendo metabolizada e excretada.

O controle da velocidade de liberação do fármaco após a administração é de fundamental importância. Assim sendo, características referentes às propriedades físico químicas do fármaco tais, como solubilidade, estabilidade, coeficiente de partição, massa molecular, entre outras, além das condições do paciente que podem influenciar a resposta terapêutica, devem ser consideradas para o sucesso do sistema de liberação do fármaco (Bauer et al., 1998; Chien 1992; Costa e Lobo, 2000).

A velocidade de excreção do fármaco não deve ser nem muito lenta nem muito rápida, pois fármacos com velocidade de absorção muito lenta são geralmente de longa ação, não sendo necessário preparar formas de liberação prolongada. Fármacos apresentando tempo de meia-vida muito curto (menos de 2 horas), são fracos candidatos para a liberação prolongada, porque grandes quantidades do fármaco seriam requeridas do mesmo em uma mesma formulação. Além disso, os medicamentos que agem afetando sistemas enzimáticos podem ter ação mais longa do que a indicada pela sua meia-vida, devido a efeitos residuais e recuperação do biosistema envolvido (Ansel et al, 2007).

É fundamental que o fármaco não influa quimicamente ou reaja com os excipientes da forma farmacêutica, ou seja, deve existir compatibilidade (Chien, 1992).

Fármacos que são absorvidos em locais específicos do trato intestinal não devem ser administrados em uma forma farmacêutica de liberação prolongada, pois grande parte destes é liberada em regiões onde não há liberação adequada, assim unidades do sistema de liberação comportam-se independentemente da formulação resultando num processo de absorção não-confiável. O ideal é que o fármaco seja absorvido de maneira uniforme ao longo do trato gastrintestinal, para que a duração da resposta farmacológica seja estendida (Appelt e Appelt, 1988; Storpirtis e Consiglieri, 1995).

É importante que o fármaco apresente uma grande margem de segurança evitando riscos de toxicidade, caso eventualmente ocorra uma falha, que leve ao não controle das quantidades de fármacos liberadas. O fármaco deve permitir a administração

em doses relativamente baixas para garantir manipulação adequada e evitar a formação de uma forma farmacêutica muito volumosa. (Ansel et al, 2007).

Essas, entre outras características, refletem na biodisponibilidade que, por fim, determina a relação entre a dose do fármaco e a intensidade da resposta farmacológica. As alterações da biodisponibilidade podem acarretar sérias repercussões clínicas, insuficiência terapêutica ou aparecimento de efeitos adversos graves. O ideal é que a biodisponibilidade do fármaco seja de cerca de 50 a 60%, para se evitar níveis subterapêuticos. (Appelt, Appelt, 1988; Storpirtis, Consiglieri, 1995).

3.1.2 Tecnologias de liberação prolongada para formas farmacêuticas orais

Para formas farmacêuticas administradas oralmente, a ação prolongada do fármaco é alcançada ao afetar a velocidade na qual o fármaco é liberado ou ao reduzir o tempo de trânsito do mesmo ao longo do trato gastrointestinal (Bogner, R. H., 1997).

A velocidade de liberação a partir de formas farmacêuticas sólidas pode ser modificada pelo emprego de tecnologias que em geral são baseadas na modificação de velocidade de dissolução do fármaco, pelo controle de acesso dos fluidos biológicos por meio do uso de revestimentos, pelo controle da velocidade de difusão da forma farmacêutica e pela reação química ou interação física entre a substância ativa ou adjuvante e os fluidos biológicos no sítio específico (Ansel et al, 2007).

3.1.2.1 Sistema reservatório

No sistema reservatório, um reservatório central que contém o fármaco é recoberto por uma membrana polimérica que regula a taxa de liberação do fármaco para o exterior; de forma alternativa, uma parte do fármaco pode ser incorporada na camada de revestimento para possibilitar a liberação de uma primeira dose ou para diminuir o tempo de latência (Ansel et al, 2007; Pezzini et al, 2007).

Além dessa maneira, o fármaco pode ser incorporado em pequenas unidades esféricas (pellets) ou na forma de grânulos que posteriormente são revestidos por uma membrana polimérica. Essas subunidades podem ser comprimidas ou acondicionadas em cápsulas possibilitando um fácil ajuste das doses. A quantidade de fármaco liberada em função do tempo depende da solubilidade, área, espessura e porosidade da membrana. Esse sistema apresenta maior flexibilidade na regulação da liberação do fármaco, pois, podem

ser feitas combinações de diferentes frações de fármaco que possuem distintos perfis de dissolução. (Ansel et al, 2007).

Pode-se obter também um sistema reservatório preparando-se uma forma farmacêutica que contenha camadas alternadas de ativo e de um polímero hidrossolúvel. À medida que se dissolve cada camada de polímero, o fármaco será liberado (Pezzini et al, 2007).

A FIG. 2 mostra um esquema do sistema reservatório, onde a água penetra na forma farmacêutica e dissolve o fármaco, o qual difunde através da membrana de revestimento presente na superfície da forma farmacêutica.



FIGURA 2: Sistema reservatório (fonte: Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, 2007).

3.1.2.2 Sistema de dissolução

No sistema de dissolução, o fármaco é revestido por um material pouco poroso constituindo os sistemas de dissolução encapsulados. Partículas e grânulos de fármacos são revestidos com filmes de diferentes espessuras de polímeros, o que possibilita a liberação deste em tempos diferentes. À medida que o filme se dissolve, o material presente na cápsula é absorvido. O material de revestimento controla a difusão do fármaco.

3.1.2.3 Sistema osmótico

Sistemas osmóticos são aqueles que utilizam pressão osmótica para modular a liberação do fármaco. A forma farmacêutica é constituída por um núcleo (comprimido,

cápsula gelatinosa dura ou mole) revestido com uma membrana semipermeável, que possui um orifício. O núcleo contém um agente osmótico, que pode ser a substância ativa ou outro material. Após a administração da forma farmacêutica, o solvente penetra no núcleo (atraído pelo agente osmótico), aumentando a pressão interna, o que resulta na liberação do fármaco dissolvido ou disperso, através do orifício na membrana. Os materiais mais utilizados são de poliacetato de vinila, acetato de celulose entre outros (Pezzini et al, 2007).

A FIG. 3 ilustra um sistema osmótico, onde a água entra na forma farmacêutica por osmose, desintegra o núcleo e intumescce o polímero hidrofílico. A expansão da camada osmótica (polímero hidrofílico) promove a liberação do fármaco através do orifício no revestimento.

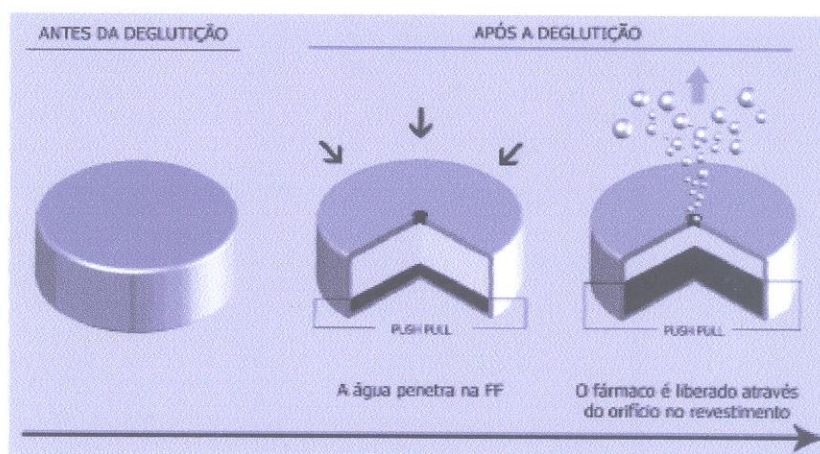


FIGURA 3: Bomba osmótica "push-pull" (fonte: Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, 2007).

3.1.2.4 Sistema de troca iônica

No sistema de troca iônica, uma solução catiônica do fármaco é passada por uma coluna contendo uma resina de troca iônica para formação de um complexo entre os átomos de hidrogênio; posteriormente, o complexo resina-fármaco formado é lavado e poderá ser encapsulado, comprimido ou suspenso num veículo aquoso. A liberação do fármaco é dependente de pH e da concentração de eletrólitos no trato gastrointestinal (Ansel et al, 2007, Chien, 1992).

No processo de erosão, fenômeno físico que ocorre durante a liberação do fármaco, há rompimento das cadeias poliméricas. Esse processo pode ser superficial,

denominado erosão heterogênea, ou com penetração de fluidos de dissolução no sistema de forma intensa, quando é denominado de erosão homogênea

3.1.2.5 Sistema matricial

No sistema matricial, o fármaco é misturado a uma matriz inerte de natureza hidrofílica ou hidrofóbica que é então comprimida por via direta ou granulação úmida. Quando em contato com o fluido gástrico, o fármaco dissolve-se e difunde-se para o exterior a partir das camadas superficiais. Esse processo progride para o interior da matriz lentamente, uma vez depletadas as camadas mais externas (Chien, 1992; Pezzini et al, 2007).

Nos sistemas matriciais pode ou não haver alteração do volume da forma farmacêutica quando em contato com os fluidos de dissolução e a liberação do fármaco envolve processos de difusão ou de difusão/degradação (Chien, 1992; Pezzini et al, 2007).

Esse sistemas podem ser constituídos de matrizes inertes formadas por materiais insolúveis de origem orgânica ou inorgânica, tanto as substâncias formadas de matrizes hidrofóbicas quanto as inertes, não se alteram na presença de água (Villanova, 2001; Costa e Lobo, 1999).

No caso da matriz hidrofílica forma-se, em volta da estrutura, uma camada de hidratação e difusão do fármaco. Aos poucos, porções mais internas de fármaco são solubilizadas, caracterizando o intumescimento. A formação de canalículos possibilita que as moléculas de fármacos nas partes mais internas da matriz sejam solubilizadas e liberadas. Os materiais mais comumente usados são hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose (Lachman et al, 1986; Lordi, 1986)

A FIG. 4 ilustra um sistema de liberação com matrizes hidrofílicas, onde a água presente no trato gastrointestinal penetra na forma farmacêutica (FF), hidrata o polímero, que intumescer e forma uma camada gelificada. O fármaco contido nessa camada dissolve e difunde a partir da matriz ou é liberado quando ela sofre erosão. Quando a camada gelificada erode, expõe novamente a superfície da forma farmacêutica novamente e o processo se repete.

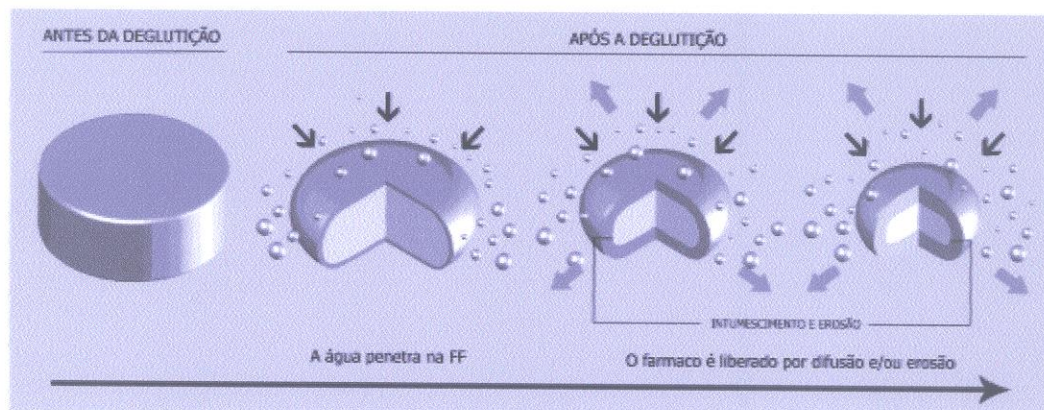


FIGURA 4: Matriz hidrofílica. (fonte: Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v.43 2007).

No caso de matrizes lipídicas ou cerosas, o fármaco é disperso na matriz fundida ou dissolvida em solvente orgânico, depois solidificada por resfriamento ou evaporação do solvente, granulada e comprimida. Neste tipo de matriz, a biodisponibilidade do fármaco, a qual é dependente da relação polímero/fármaco pode ser modificada pela inclusão de quantidades de diluentes como a lactose, substituindo em parte o polímero na formulação. Este penetra a matriz dissolvendo o fármaco, e criando canais por onde a difusão se realiza. (Longer e Robinson, 1990, Pezzini et al, 2007).

A FIG. 5 ilustra um processo de liberação de fármacos por sistema matricial insolúvel, onde após a administração, a água presente nos fluidos do trato gastrointestinal penetra na forma farmacêutica (FF) e dissolve o fármaco. Como consequência, são formados canais na estrutura da matriz através dos quais o fármaco é gradualmente liberado por difusão.

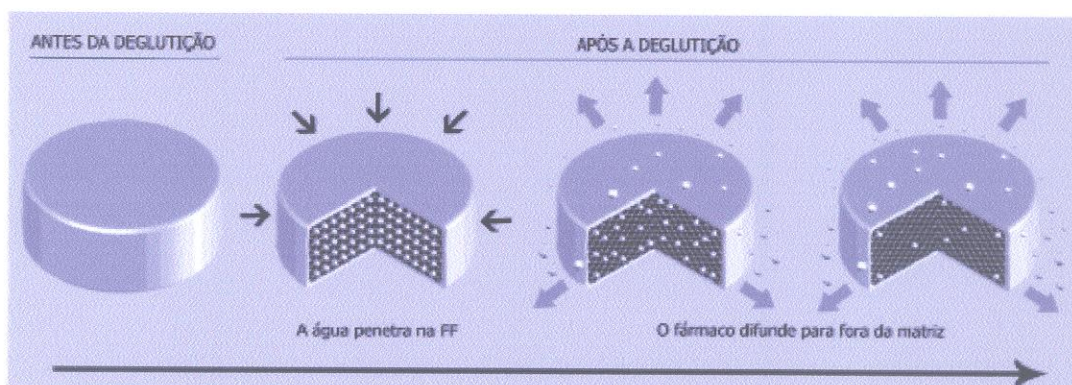


FIGURA 5: Matriz insolúvel.(fonte: Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 2007).

Nas matrizes lipofílicas freqüentemente é utilizada uma mistura de cera de carnaúba, álcool estearílico, polietilenoglicol, óleo de rícino hidrogenado, monoestearato de polietilenoglicol, carboximetil celulose sódica, hidroxipropilcelulose, metil e etil celulose e triglicérides. São materiais insolúveis em água e potencialmente suscetíveis à erosão, o controle da liberação do fármaco é por difusão e erosão. As características da liberação são mais sensíveis ao conteúdo do fluido digestivo que a matriz polimérica totalmente insolúvel e há hidrólise enzimática (Longer e Robinson, 1990).

Nas matrizes inertes, os excipientes mais utilizados são polietileno, cloreto de polivinila, polimetacrilatos e etilcelulose. Consistem em agentes retardantes que formam matrizes insolúveis ou esqueletos que incorporam o fármaco. Geralmente esses comprimidos são eliminados intactos e não sofrem modificações no trato gastrointestinal, a etapa limitante é a penetração do líquido na matriz a menos que agentes molhantes sejam incluídos para promover a permeabilidade da matriz polimérica (Ansel et al, 2007; Chien, 1992).

3.2 Polímeros em sistemas de liberação de fármacos

A fusão da ciência de polímeros com as ciências farmacêuticas conduziu para um avanço espetacular em termos de “inovação” (flexibilidade no estado físico, forma, tamanho e superfície) na modelagem e desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos (Pillai e Panchagnula, 2001).

Modificando as propriedades do polímero, um sistema de matriz pode ser elaborado para uma liberação sustentada ou controlada do fármaco. Materiais poliméricos farmacêuticos com pequena ou nenhuma toxicidade podem ser utilizados como membranas ou matrizes nas quais o ingrediente ativo é disperso ou dissolvido. Polímeros também funcionam como veículos e podem ser adicionados aos ingredientes ativos. Os polímeros estão dentre os excipientes mais utilizados na obtenção de formas farmacêuticas devido as suas diversas aplicações e funcionalidades. (Rios, 2005).

Alguns fármacos que apresentam baixa biodisponibilidade, ou quando a substância ativa tem um efeito colateral de irritação local podem ter esses problemas solucionados quando preparados em formulações multiparticuladas com matriz polimérica que proporciona uma liberação controlada (Palmieri et al., 2002). Os sistemas de liberação poliméricos são principalmente aplicados para se conseguir um controle temporal ou

especial da liberação do fármaco e são ferramentas de grande importância para tecnologia farmacêutica.

Muitas classes de polímeros farmacêuticos têm sido usadas em sistemas de liberação controlada de fármacos devido as suas diferentes permeabilidades (Jacobs e Mason, 1993). Os materiais mais comuns incluem hidroxipropil metilcelulose (HPMC), etilcelulose (EC), polivinilpirrolidona (PVP), e ésteres poliacrílicos.

3.3 Dissolução

O teste de dissolução é uma ferramenta muito importante na indústria farmacêutica, tanto no desenvolvimento de produtos quanto no controle de qualidade de rotina. Apesar de ter sido inicialmente desenvolvido para formas farmacêuticas sólidas, nos últimos anos o teste de dissolução vem sendo aplicado também a formas não sólidas, como suspensões, adesivos transdérmicos, supositórios e outras.

A dissolução de um fármaco consiste em um processo através do qual o fármaco é liberado da forma farmacêutica e se torna disponível para ser absorvido pelo organismo. O teste de dissolução é um teste físico de natureza destrutiva, onde o fármaco passa para a forma solúvel a partir da forma farmacêutica intacta ou de seus fragmentos e partículas, no caso de cápsulas e comprimidos.

A lei de Fick, descreve o processo de dissolução. O modelo correlaciona a velocidade de dissolução com o gradiente de solubilidade do sólido no meio em estudo. O fenômeno pode ser descrito pela equação (Abdou et al., 2000):

$$\frac{dc}{dt} = K(C_s - C_t) \quad (1)$$

Sendo:

dc/dt = velocidade de dissolução do fármaco

K = constante de proporcionalidade (também chamado constante de dissolução)

C_s = concentração saturada do fármaco (solubilidade máxima)

C_t = concentração no tempo “t”

$C_s - C_t$ = gradiente de concentração

Posteriormente, Brunner e Tolcko modificaram a equação (1) acrescentando a área superficial do sólido exposta ao solvente (S) (Abdou et al., 2000):

$$\frac{dc}{dt} = k_1 S (C_s - C_t) \quad (2)$$

A teoria do filme, na qual o autor considera que um sólido imerso em um líquido é submetido a dois processos consecutivos: (1) a solução da interface do sólido cria uma camada estagnada ou filme (h) e, (2) as moléculas provenientes desse filme limite difundem-se para o restante do líquido. No primeiro passo, a difusão é quase instantânea, enquanto que no segundo é muito lenta. A velocidade da segunda etapa é limitante da dissolução (Abdou et al., 2000).

Posteriormente, outros fatores relacionados à área superficial, e que afetavam a dissolução, foram incluídos na equação (2). Brunner (1900 apud ABDON et al., 2000) incluiu o coeficiente de difusão (D) e a espessura da camada de solução saturada (h) para determinação do volume (v) de dissolução, resultando na seguinte equação:

$$\frac{dc}{dt} = k_2 \frac{DS}{vh} (C_s - C_t) \quad (3)$$

A constante de proporcionalidade k_2 é conhecida como velocidade de dissolução intrínseca e é característica de cada composto.

Deve-se realçar que, de acordo com a lei de Fick, a velocidade de absorção é proporcional à diferença das concentrações dos dois lados da membrana e ao coeficiente de difusão e, ainda, inversamente proporcional à espessura da membrana, sendo também função da área da membrana envolvida nesse fenômeno. No caso da administração oral, a membrana em questão é a gastrintestinal que, devido às vilosidades e micro-vilosidades do intestino, apresenta uma grande área de absorção. (Costa e Lobo, 1999; Masaro e Zhu, 1999).

3.3.1 Modelos matemáticos que expressam a cinética do processo de liberação de fármacos

A avaliação do perfil de dissolução *in vitro* e a compreensão da cinética de liberação do fármaco estão presentes hoje na grande maioria dos estudos de desenvolvimento e controle de formas farmacêuticas de liberação prolongada. De fato, o teste de dissolução *in vitro* fornece informações importantes no decorrer do processo de desenvolvimento de produtos, uma vez que permite a seleção dos adjuvantes apropriados e da formulação que apresente o perfil de liberação mais conveniente e reprodutível (Dresmann, et al., 1998; Bartoszyński, et al, 2001; Pillay e Fasshihi, 1998).

Para as formulações de liberação prolongada, os métodos mais comumente utilizados são representados pelos modelos dependentes. Tais aplicações permitem avaliar quantitativamente, quais mecanismos regem a liberação do fármaco da sua forma farmacêutica de apresentação. Vários modelos matemáticos são apresentados como aplicáveis nessas formulações (Jorgensen e Christensen, 1996).

3.3.1.1 Modelo de ordem zero

A dissolução de fármacos a partir de forma farmacêuticas que não sofrem desagregação ocorre geralmente de forma lenta e se aplica à liberação controlada. Desse modo, é possível representar graficamente a fração de fármaco dissolvida em função do tempo. Quando a relação é linear, isto é próprio de uma cinética de ordem zero.

As formas que seguem este tipo de perfil liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo, sendo independente da quantidade restante na formulação, representando o modelo ideal para atingir uma ação farmacológica prolongada. (O'Hara, 1998; Agnes e Ortega, 2003; Andrighetti, 2003; Costa e Lobo, 2001; Sood e Panchagnula, 1999; Ferraz et al. 1998; Varelas et al., 1995). A expressão geral do modelo de ordem zero pode ser representada pela equação:

$$Q_t = K \cdot t \quad (4)$$

Sendo:

Q_t = quantidade de fármaco dissolvida no tempo t ;

K = constante de liberação de ordem zero

T = intervalo de tempo

A representação gráfica da equação acima resulta em uma reta onde o coeficiente angular corresponde a K.

3.3.1.2 Modelo de primeira ordem

A cinética de primeira ordem é obtida quando há relação linear entre o logaritmo da quantidade de fármaco não dissolvida e o tempo. Geralmente obedecida por formas farmacêuticas de pronta liberação ou de liberação modificada. (O'Hara, 1998; Ferraz et al. 1998; Sood e Panchagnula, 1999). Pode ser representada pela equação:

$$\ln m = K \cdot t \quad (5)$$

Sendo:

\ln = logaritmo neperiano.

m = massa da substância

K = constante de proporcionalidade

t = intervalo de tempo

3.3.1.3 Modelo de Higuchi

Os modelos de Higuchi descrevem a liberação de fármacos solúveis ou pouco solúveis incorporados em matrizes sólidas ou semi-sólidas. A expressão geral do denominado modelo de Higuchi mais difundido na literatura corresponde à equação:

$$Q_t = K \cdot t^{1/2} \quad (6)$$

Sendo:

Q_t = quantidade de fármaco liberada no tempo t;

K constante de dissolução de Higuchi;

$t^{1/2}$ = raiz quadrada do tempo.

A equação descreve a liberação de fármacos como um processo de difusão baseado na primeira lei de Fick, dependente, então, da raiz quadrada do tempo (Andrighetti, 2003; Pather et al., 1998; Ferraz et al., 1998, Higuchi, 1963)

Uma resposta terapêutica adequada é obtida quando níveis plasmáticos apropriados do fármaco são alcançados e se mantêm dentro da janela terapêutica, com um mínimo de flutuações. A situação ideal de liberação seria aquela na qual o fármaco é liberado do sistema matricial a uma velocidade constante do início ao fim: modelo cinético de ordem zero.

A atenuação na taxa de liberação ocorrida no modelo de Higuchi pode ser explicada do seguinte modo: quando a matriz é colocada em contato com o meio de dissolução ocorre liberação rápida do fármaco contido nas camadas periféricas. Com o decorrer do tempo, as moléculas do fármaco começam a ser liberadas da barreira. A razão primária para diminuição contínua da taxa de liberação é o aumento da distância que a água necessita para penetrar na matriz intumescida e alcançar o fármaco contido nas camadas mais profundas (Pather et al., 1998).

3.4 Polímeros biodegradáveis

Polímeros biodegradáveis vêm ganhando destaque ultimamente. Um vasto número de polímeros biodegradáveis vem sendo sintetizado e os microrganismos e enzimas capazes de degradá-los também estão sendo identificados (Nonaro, 2001).

A TAB. 3 traz uma lista representativa de polímeros que têm sido investigados para aplicações em liberação de fármacos e podem ser amplamente classificados em biodegradáveis e não-biodegradáveis.

Descobertos há mais de 10 anos, os plásticos biodegradáveis, também denominados plásticos biológicos ou bioplásticos (Reddy et al., 2003), atualmente têm uma participação mínima no mercado internacional (Körner et al, 2005). Apesar da vantagem de sua aplicação quanto à preservação do meio ambiente, os plásticos biológicos são mais caros, e têm aplicações mais limitadas que os sintéticos, por não possuírem propriedades de engenharia adequadas (Chandra e Rustgi, 1998). Em meados da década de 90, iniciou-se no Brasil o desenvolvimento de uma tecnologia para produção de plásticos biodegradáveis empregando como matéria-prima derivados da cana-de-açúcar, a partir de um projeto cooperativo desenvolvido pelo IPT, Copersucar e Universidade de São Paulo.

Desta parceria, iniciou-se um estudo, com os polímeros da família dos poli(hidroxicanoatos) (PHAs), que podem ser produzidos por bactérias em biorreatores a partir de açúcares.

Tais polímeros possuem propriedades semelhantes às dos plásticos petroquímicos, com a vantagem de poderem ser biodegradados por microrganismos presentes no meio ambiente, em curto espaço de tempo, após o descarte (Chandra e Rustgi, 1998). O principal representante dos PHAs é o poli(β -hidroxibutirato) (PHB), semelhante ao polímero sintético, polipropileno (PP) em propriedades físicas e mecânicas (Chandra e Rustgi, 1998).

Em 1992, a empresa paulista PHB Industrial desenvolveu com apoio da FAPESP um biopolímero obtido da fermentação de cana do açúcar. Três anos mais tarde, a PHB deu início à produção numa instalação piloto de 5 toneladas anuais deste biopolímero.

O Biocycle[®], PHB (polihidroxibutirato), pode substituir o polietileno ou o poliuretano em algumas de suas aplicações e a empresa desenvolveu outro PHA (polialcanoato), PHB-V (polihidroxibutirato-hidroxivalerato), para as aplicações que envolvam filmes finos de polímero, como seja a produção de sacos de plástico. Por outro lado, por ser biocompatível (Kennedy et al, 1987; Pouton et al, 1988), este polímero tem aplicações na indústria farmacêutica e pode ser utilizado em sistemas de liberação modificada.

A TAB. 3 mostra os polímeros utilizados em liberação de fármacos.

TABELA 3: Lista representativa dos polímeros usados em liberação de fármacos

<i>Classificação</i>	<i>Polímero</i>
Polímeros naturais	
Polímeros à base de proteínas	Colágeno, albumina, gelatina
Polissacarídeos	Agarose, alginato, carragena, ácido hialurônico, dextran, quitosana, cilodextrina.
Polímeros sintéticos	
<i>Biodegradáveis</i>	
Poliésteres	poli(hidroxibutirato), Poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ϵ -caprolactona), poli(ácido β -málico), poli(dioxanonas)
Polianidridos	
	Poli(ácido sebácico), poli(ácido adipico), poli(ácido tereftálico) e vários copolímeros.
Poliamidas	Poli(imino carbonatos), poli(aminoácidos)
Polímeros fosforosos	Polifosfatos, polifosfonatos, polifosfazenos
Outros	Poli(ciano acrilatos), poliuretanos, ésteres poliorto, polidihidropiranos, poliacetais
<i>Não-biodegradáveis</i>	
Derivados de celulose	Carboximetil celulose, etilcelulose, celulose acetato, celulose acetato propionato, hidroxipropil metilcelulose
Silicones	
Polímeros Acrílicos	Polidimetilsiloxano, sílica coloidal
	Polimetacrilatos, poli (metacrilato de metila),
Outros	poli hidro (metacrilato de etila)
	Polivinilpirrolidona, poloxameros, poloxaminas

Fonte: Pillai; Panchagula (2001)

3.4.1 PHB (poli-3-hidroxitirato)

Os polímeros bacterianos, que são produzidos por uma grande variedade de bactérias, como materiais de reserva intracelular, têm sido alvo de muita atenção para aplicações comerciais, como polímeros biodegradáveis, vantajosamente produzidos por fontes renováveis. Esta classe de polímeros, os poli(hidroxicanoatos) (PHAs), poliésteres alifáticos, também denominados biopolímeros ou bioplásticos, mostram uma grande variação em suas propriedades, isto é, de materiais rígidos e quebradiços a plásticos com boas propriedades de impacto ou até elastômeros resistentes, dependendo do tamanho dos grupos alquilas ramificados e da composição do polímero (Reddy et al., 2003, Chandra e Rustgi, 1998).

A FIG. 6 mostra grânulos intracelulares de PHB armazenados dentro de uma bactéria.

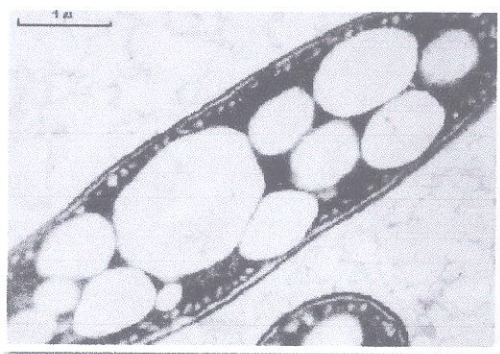


FIGURA 6: Grânulos de PHB acumulados em *Alcaligenes latus*.

(fonte: www.nrc-cnrc.gc.ca, acesso 11/2008)

Os poli(hidroxicanoatos) mais conhecidos são o poli(β -hidroxibutirato) (PHB), (FIG. 7) poli(β -hidroxivalerato) (PHV) e poli(hidroxibutirato-co-valerato) (PHB-V), sendo este último conhecido comercialmente como Biopol. Estes poliésteres têm sido sintetizados por vários tipos de microrganismos, tais como *Alcaligenes eutrophus* (Gomes et al,1997; Lee e Choi, 1998), *Ralstonia eutropha*, *Alcaligenes latus*, *Comamonas acidovorans* (Amass et al, 1998) e *Pseudomonas putrida* (Amass et al, 1998) em meios apropriados, como material de reserva de energia e têm como principais vantagens sua biocompatibilidade e biodegradabilidade (Gould et al, 1987). Gomes et al (1997) empregaram células de *Alcaligenes eutrophus*, que crescem sob condições aeróbias à 30 °C, por 24 h em um meio rico de extrato de levedura, de carne e polipeptona. Diferentes quantidades de frutose e ácido butírico foram adicionadas ao meio como fonte de carbono.

O material foi centrifugado, o sobrenadante foi retirado e as células lavadas com água destilada e liofilizadas. O polímero biodegradável, PHB, foi extraído com clorofórmio, sob agitação, durante 48 h e o material filtrado (Gomes et al, 1997). A FIG. 7 mostra a fórmula estrutural do PHB.

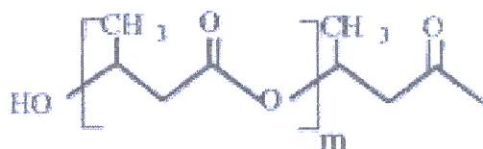


FIGURA 7: Fórmula estrutural do PHB

PHB é um polímero cristalino com alta temperatura de fusão ($T_f = 180\text{ }^\circ\text{C}$) e temperatura de transição vítrea (T_g) de cerca de $5\text{ }^\circ\text{C}$. Isto torna os filmes de PHB muito quebradiços, o que pode ser melhorado utilizando-se o copolímero PHB-V (Biopol). Este copolímero foi sintetizado pela primeira vez pela ICI (UK) em 1983 e, em 1990, garrafas deste material foram produzidas na Alemanha, para embalar xampu (Amass et al, 1998). Poliésteres microbianos são relativamente resistentes à hidrólise química, mas são suscetíveis ao ataque bacteriológico (Pantano et al, 2002), o que restringe seu uso para embalar alimentos. Entretanto, o PHBV tem excelentes propriedades de barreira à gás e pode ser usado associado com camadas de gelatinas metacriladas, que conferem ao produto uma baixa permeabilidade ao oxigênio, alta resistência à água em ebulição e boa capacidade de adesão (Amass et al, 1998).

O PHB pode ser usado na fabricação de embalagens para produtos de limpeza, higiene, cosméticos e produtos farmacêuticos. Também serve para produzir sacos e vasilhames para fertilizantes e defensivos agrícolas, vasos para mudas e produtos injetáveis. Além disso, por ser biocompatível e facilmente absorvido pelo organismo humano, pode ser empregado na área médico-farmacêutica, prestando-se à fabricação de fios de sutura, próteses ósseas e cápsulas que liberam gradualmente medicamentos na corrente sanguínea (Bohmert et al, 2002).

Na indústria, pesquisas com o PHB estão centradas em produtos de rápido descarte, como barbeadores, embalagens de cosméticos, copos e talheres plásticos.

Medeiros et al (2005) realizaram estudos com a finalidade de identificar produtos que pudessem ser processados a partir de polímeros biodegradáveis e a seleção do produto mais viável em termos econômicos e de produção a partir do levantamento

anteriormente realizado. Mediante requisitos pré-determinados, o produto mais indicado foi o cabo da escova dental, por ser de rápida descartabilidade, por permitir agregação de valor através de aprimoramentos nas características estético-formais, ergonômicas, de usabilidade, conforto, praticidade e por ser geralmente produzido com polipropileno (PP), polímero que apresenta lenta biodegradabilidade. Em vista disso, corpos de prova de poli(3-hidroxi-butirato), PHB e da blenda de PHB/poli(ξ -caprolactona), PHB/PCL (70/30) foram processados por injeção em molde e avaliados quanto às suas propriedades mecânicas. Os resultados obtidos indicam que a blenda PHB/PCL (70/30) possui excelente potencial para aplicação em cabos de escovas dentais, devido às suas propriedades mecânicas serem similares às propriedades do PP.

Muitas empresas reconhecem que ter um produto feito com plástico biodegradável é um diferencial importante. Uma aplicação do PHB na indústria é de modificar propriedades da fibra quando sintetizada em algodão. A presença de grânulos de PHB em fibras transgênicas resultou em mudanças das propriedades térmicas (aporte de calor total, capacidade relativa de transmissão de calor, condutividade térmica e calor específico), tornando-se um procedimento importante na produção de novas gerações de fibras para a indústria têxtil. (Jonh e Keller, 1996).

O elevado grau de cristalinidade e sua fragilidade limitam as aplicações do PHB. A fim de se obter materiais com melhores características, foram feitas blendas de PHB e PEG. Estudos realizados verificaram que essas blendas possuem menor cristalinidade, aumento da plasticidade e um maior caráter hidrofílico (Parra et al., 2005).

O PHB tem sido estudado como matriz polimérica para liberação de fármacos. Gould et al. (1987) verificaram que a liberação em matriz erodíveis de PHB e PHB-V, obtidas por compressão direta, era dependente da porosidade das mesmas e que adições de celulose microcristalina e lactose influenciaram notavelmente a liberação do fármaco.

A fim de melhorar as características do PHB para satisfazer as exigências de materiais biomédicos, misturas de PHB e PEG foram investigadas. A incorporação de PEG de baixo peso molecular em uma matriz de PHB pode aumentar a hidrofiliabilidade, a flexibilidade e o tempo de degradação pelo aumento da disponibilidade de água na matriz (Zao e Cheng, 2004; Parra et al 2005).

Blendas de PHB com amido natural, amido adipato e derivados uretanos de amido foram preparados e caracterizados, entretanto, nos dois primeiros casos, os materiais resultantes ainda se mostraram bastante quebradiços (Innocentini-Mei et al., 2003).

Visando o melhoramento das propriedades físicas do polímero foi estudada a adição de diversos tipos de plastificantes em PHB, concluindo-se que os que mais contribuíram para melhoramento das propriedades físicas foram triacetil glicerol a 30% em peso do polímero e uma mistura binária de poliadipato (20% m/m) e triacil glicerol (10% m/m)¹³⁸. PHB e PHB-*co*-HV parcialmente degradados e *transesterificados* foram caracterizados visando adequar suas propriedades como matrizes para liberação de substâncias. Estes materiais foram usados para compor microcápsulas em emulsão dupla, contendo hormônios luteinizante e folículo estimulante, estudando-se os perfis de liberação dos mesmos (Eligio et al, 1999).

Microesferas de PHB e PHB-*co*-HV foram avaliadas para verificar a influência do PHB-*co*-HV, bem como das condições de processamento sobre as propriedades finais das microesferas produzidas, tendo-se observado que os fatores mais influentes sobre o tamanho da partícula formada foram a concentração de surfactante na fase aquosa da emulsão, bem como a composição do solvente (Maia et al, 2004).

Membranas de PHAs foram caracterizadas recentemente, tendo sido demonstrada a influência de sua alta cristalinidade tanto na morfologia como na sua permeabilidade. Membranas PHB mostraram alta seletividade para vapor de água, comparada a etanol e acetona. Já o copolímero PHB-*co*-HV (polihidroxibutirato-*co*-valerato) não mostrou a mesma seletividade à água ou ao vapor de etanol (Galego et al 2002). Empregando polimerização induzida por radiação, foram também sintetizadas e caracterizadas redes de diacrilato de poliglicol etilênico com PHB, visando a produção de materiais com possibilidades de aplicação médica, tendo-se observado os efeitos da radiação na alteração parcial da região cristalina do polímero o que interfere também no processo de degradação (Martellini et al 2004).

Em 2006, novas microesferas de PHB/PHPE foram produzidas e estudadas como um sistema liberador de fármaco para a terapia fotodinâmica de células neoplásicas (Ré, 2006). Com a finalidade de estudar sistemas injetáveis de liberação de fármacos, Loh et al (2007), sintetizaram e estudaram copolímeros de PHB (polihidroxibutirato), PEG (poliglicoletilênico) e PPG (poliglicolpropilênico). A estrutura química e as características moleculares do copolímero foram estudadas por cromatografia, espectros de ¹H NMR, ¹³C NMR e infravermelho (FTIR). A estabilidade térmica do poli(PEG/PPG/PHB uretano) foi analisada por análise termogravimétrica (TGA) e o conteúdo de PHB foi calculado com base no perfil de degradação térmica. O material foi considerado um candidato promissor

para utilização em sistemas injetáveis de liberação de fármacos que podem ser formulados a baixas temperaturas e que se depositam sob a forma de gel no local da injeção subcutânea.

3.4.2 PCL (poli-ε-caprolactona)

Esta classe de polímeros tem sido muito empregada em usos biomédicos, tais como cápsulas de liberação controlada de fármacos em organismos vivos, fixadores em cirurgias (suturas, clips, pinos para ossos) e para embalagens especiais. Os polímeros mais usados têm sido poli(ácido lático) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido glicólico-ácido lático) (PGLA), poli(ε-caprolactona) (PCL) (Chandra e Rustgi, 1998). Estes polímeros são ésteres alifáticos biodegradáveis, por possuírem cadeias carbônicas hidrolizáveis. Se a biodegradação for por meio da ação de enzimas, a cadeia polimérica deve se ajustar aos sítios ativos das enzimas e isto é favorecido pela flexibilidade das cadeias poliméricas alifáticas, o que não ocorre com os poliésteres aromáticos. PLA, PGA e PGLA são poliésteres muito utilizados em suturas absorvíveis dentro de um sistema vivo, sendo que uma grande vantagem é sua biodegradabilidade por hidrólise simples da cadeia de éster em meio aquoso, ou seja, nos fluidos corporais (Chandra e Rustgi, 1998). O PCL é biodegradado através da hidrólise enzimática, por fungos (Chandra e Rustgi, 1998). Suas constantes físicas, temperatura de transição vítrea (Tg) e temperatura de fusão (Tf) são para o PCL -60 e 60°C, para o PLA 58 e 180°C e para o PGA 36 e 224-226°C, respectivamente (Amass et al., 1998).

A FIG.8 mostra a fórmula estrutural do PCL, que tem como unidade monomérica a caprolactona.

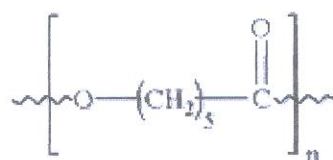


FIGURA 8 : Fórmula estrutural poli-ε-caprolactona

O PCL é muito estudado como substrato para biodegradação, aplicações em próteses e como matriz para liberação controlada de drogas.

Com o intuito de analisar histologicamente a blenda PLLA/PCL poli(ácido lático/ poli(ε- caprolactona) na composição 70/30 com 3% de plastificante para

aplicação como prótese de menisco, foi realizado um estudo in vivo em coelhos, os quais foram submetidos à remoção total do menisco medial do joelho, sendo que em um dos joelhos foi implantada a prótese da blenda e o outro, sem implante, serviu como controle. Após 8, 16 e 24 semanas, foram recolhidos deles, a prótese juntamente com o tecido ao seu redor, o côndilo femural da prótese e o côndilo femural controle. Os materiais foram submetidos à análise histológica por microscopia óptica. Os resultados mostraram que após 24 semanas, ocorreu a formação de um tecido do tipo fibrocartilagem, indicando que a blenda estudada apresenta grande potencial para ser utilizada para aplicação em questão, já que o material favorece a formação de um tecido muito semelhante ao do menisco. (Pinto et al, 2006).

Lionzo et al. (2007), realizaram estudos com o objetivo de verificar a influência da adição de policaprolactona (PCL) em micropartículas de PHB-HV (polihidroxibutirato-co-valerato) na liberação de dexametasona e verificaram que um aumento da concentração de PCL aumentou a velocidade de liberação do fármaco.

Biocompósitos com matrizes microporosas compostas de uma fase contínua de PCL e uma fase dispersa de lactose ou partículas de gelatina com tamanho definido (45–90, 90–125 e 125–250 μm), foram produzidas por Wang et al. (2007) através da precipitação do PCL em acetona. Uma estrutura altamente porosa foi obtida por extração de uma fase solúvel em água. As partículas foram analisadas por microscopia eletrônica de varredura e tomografia microcomputadorizada (Micro-CT) e mostraram um sistema extenso de macroporos suficientemente conectados para permitir a difusão da proteína e uma ausência de grandes quantidades de canais interporos. Foram realizados ensaios de dissolução que mostraram que 80% da lactose foi liberada em 3 dias e os biocompósitos contendo gelatina com tamanhos de partícula de 90–125 e 125–250 μm mostrou uma liberação gradual e eficiente da proteína em 21 dias. A integração do tecido seria confinada à superfície da matriz se o sistema estudado fosse utilizado na engenharia de tecidos como sistema de depósito para liberação controlada de fatores de crescimento em suportes para cultura de células.

Yáñez et al. (2008), estudaram a farmacocinética, distribuição sanguínea e histológica da rapamicina em micelas de PEG e poli(ϵ -caprolactona) (PEG-b-PCL), confeccionadas com e sem a adição de α -tocoferol. A rapamicina foi incorporada nas micelas de PEG-b-PCL a 10% em massa e injetada por via intravenosa em ratos. Para analisar a distribuição nos tecidos, após 24 horas da injeção foram coletados sangue,

plasma, hemácias e tecidos representativos, que foram rapidamente congelados em nitrogênio líquido e pulverizados. A concentração de rapamicina no plasma e nas hemácias foi utilizada para determinar a distribuição nos tecidos (coeficiente de partição entre o plasma e as hemácias). Para determinação dos parâmetros farmacocinéticos, urina, sangue e plasma foram coletados por 48h após a administração. Os resultados mostraram que a pequena distribuição das micelas de PEG-b-PCL com rapamicina no cérebro melhorou sua neurotoxicidade. A formulação aumenta a distribuição da rapamicina no plasma, o que poderia facilitar o acesso em tumores contínuos. O sistema de liberação micelar de rapamicina forneceu uma liberação controlada do fármaco e a mortalidade dos ratos foi dramaticamente reduzida.

Miyai et al. (2008), estudaram um sistema de tratamento para a osteomielite o qual foi um compósito de PCL (policaprolactona) carregado com gatifloxacina (GFLX), um antibiótico e β -fosfato tricálcico (β -TCP), preparado em um processo livre de solventes tóxicos. A GFLX reteve suas propriedades bactericidas após o processamento. O compósito liberou GFLX por 4 semanas e manteve sua atividade bactericida sobre *Streptococcus milleri* and *Bacteroides fragilis* por mais uma semana. O compósito foi implantado em uma lesão induzida por *S. milleri* e *B. fragilis* em mandíbulas de ratos. A lesão da osteomielite expandiu no sentido medial-longitudinal do ponto de origem quando nenhum composto foi implantado ou quando a lesão foi tratada somente com o desbridamento. O compósito estudado mostrou eficiência no controle da infecção no defeito ósseo formado pelo desbridamento e sustentou a reconstrução óssea do defeito, através de um efeito osteoindutor.

Lee et al. (2008) estudaram um sistema duplo de liberação de fármacos com PCL que libera simultaneamente fator de crescimento fibroblástico básico (bFGF) e indometacina (IMC), os quais promovem a regeneração do tecido danificado e previnem a resposta inflamatória após implantação. O sistema de liberação foi confeccionado conjugando o PCL com a heparina, formando uma micela. A eficiência de carregamento de IMC e do bFGF foi de 30,9% e 70,5% respectivamente. O perfil de dissolução dos sistema foi investigado. IMC foi liberada durante 3 semanas e o bFGF foi liberado durante 2 meses de maneira controlada. Os resultados do perfil de liberação mostraram que a micela de TCH poderia incorporar uma droga hidrofóbica no núcleo mas também ligar o bFGF à heparina que existe em sua superfície. O sistema mostrou-se adequado à liberação simultânea de fármacos.

O antibiótico gentamicina (GS) foi incorporado em fibras de PCL, através da agitação de uma suspensão do fármaco em uma solução de PCL, para produzir um sistema de liberação de fármacos por Chang et al. (2008). A cinética de dissolução pôde ser ajustada pela variação do carregamento de GS nas fibras de PCL e das condições de preparação. Estudos de inibição de crescimento de *Staphylococcus epidermidis* indica que GS liberada após 2 semanas das fibras de PCL inibem a atividade bacteriana. O sistema parece ser promissor para o tratamento de infecções associadas à doença periodontal e lesões músculo-esqueléticas.

3.5 Fármacos metilxantínicos

3.5.1 Origem e história

A teofilina, cafeína e a teobromina são três alcalóides estreitamente relacionados que ocorrem em plantas distribuídas larga e geograficamente. Acredita-se que o homem do paleolítico descobriu as principais plantas que contém cafeína por todo o mundo e a partir delas obteve bebidas. Pelo menos metade da população do mundo consome chá, que contém pequenas quantidades desses alcalóides e que é preparado a partir das folhas de *Theasinensis*, um arbusto nativo do sul da China, atualmente cultivado em outros países (Gilman et al, 2000).

Cacau e chocolate, das sementes de *Theobroma cacao*, contém teobromina e alguma cafeína. Café, a mais importante fonte da cafeína na dieta americana, é extraída da do fruto da *Coffea arabica* e espécies relacionadas. Bebidas aromatizadas com cola usualmente contém quantidades consideráveis de cafeína, em parte pela adição de cafeína como tal em sua produção, em parte pelo seu conteúdo de extratos de nozes de *Cola acuminata* (Gilman et al, 2000).

3.5.2 Química

Teofilina, cafeína e teobromina são xantinas metiladas. A xantina por si só é uma dixipurina e é estruturalmente relacionada ao ácido úrico. Teofilina: (1,3-dimetilxantina), Cafeína: (1,3,7-trimetilxantina) e teobromina: (3,7-dimetilxantina) (Gilman et al.,2000; Martindale, 1996, British Pharmacopeia, 2000). A FIG.8 mostra a fórmula estrutural dos alcalóides xantínicos.

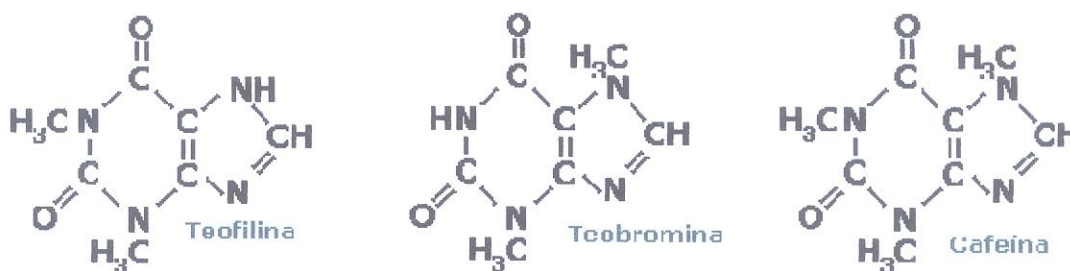


FIGURA 9: Fórmula estrutural dos alcalóides xantínicos (Fonte: Gilman et al, 2000; Martindale, 1996).

A solubilidade das metilxantinas é baixa e é aumentada pela formação de complexos com uma larga variedade de compostos. O mais notável de tais complexos é aquele entre a teofilina e etilenodiamina. Há mais de 50 anos a aminofilina (sal etilenodiamina da teofilina) foi introduzida por via venosa para tratamento da asma.

A formação de complexos de sais duplos ou sais verdadeiros também aumenta a hidrossolubilidade. Esses sais ou complexos se dissociam para formar as metilxantinas originais quando dissolvidos em solução aquosa e não devem ser confundidos com derivados covalentemente modificados como a difilina (Gilman et al., 2000; Korolkovas, 2001; Reilly, et al., 1994; Scharstman, 1988; Zanini, Oga, 1994).

3.5.3 Teofilina

A teofilina é um broncodilatador xantínico empregado largamente para relaxar o músculo liso brônquico no tratamento da asma e para aliviar a dispnéia no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), estimular o músculo cardíaco, estimular o sistema nervoso central, diminuir a resistência periférica e a pressão sanguínea (Gilman et al., 2000; Korolkovas, 2004; Reilly, et al., 1994; Scharstman, 1988; Zanini, Oga, 1994). No presente trabalho a teofilina foi utilizada como fármaco modelo.

Dentre as xantinas, a teofilina é a mais eficaz e produz um aumento significativo na capacidade vital, sendo de grande valor no tratamento da asma brônquica (Gilman et al., 2000; Korolkovas, 2004; Reilly, et al., 1994; Scharstman, 1988; Zanini, Oga, 1994).

De uma forma geral, a teofilina afeta favoravelmente todos os fatores limitantes do paciente com (DPOC). Há redução da dispnéia, melhora na capacidade de exercício, melhora da força muscular e da capacidade respiratória.

Os mecanismos de ação celular propostos para as metilxantinas são a inibição da fosfodiesterase (e, portanto, o aumento intracelular do AMP-c), efeito na concentração de cálcio intracelular (direto e indireto via hiperpolarização da membrana celular), desacoplamento do cálcio intracelular favorecendo elementos contráteis musculares e antagonizando receptores de adenosina (Campos et al., 2003). Crê-se que este último seja o fator mais importante para explicar os efeitos farmacológicos das xantinas. Por possuírem estreita faixa terapêutica, sua toxicidade é frequente com o uso crônico e a monitorização torna-se essencial.

3.5.3.1 Características físico-químicas da teofilina

A teofilina pode ser descrita como um pó cristalino branco, sem odor e de gosto amargo, estável à temperatura ambiente, com massa molar de $180\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$, ponto de fusão entre 270°C e 274°C e fórmula molecular $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$.

Sua solubilidade em água, à temperatura ambiente, é na proporção de 1/120 e, em álcool, 1/80 e tem baixa solubilidade em clorofórmio. É rapidamente dissolvida em soluções alcalinas de hidróxidos como o de potássio, o de amônio e ácidos minerais. (Gilman et al., 2000; Korolkovas, 2004; Reilly, et al., 1994; Scharstman, 1988).

Quanto à estabilidade, a teofilina pode ser acondicionada na forma líquida livre de álcool, em embalagens de polipropileno transparente ou âmbar, em temperatura ambiente por cerca de 180 dias. A identificação de teofilina pode ser obtida por ensaios como o ponto de fusão ou testes específicos com ácido clorídrico e cloreto de potássio (Gilman et al., 2000; Korolkovas, 2004; Reilly, et al, 1994; Scharstman, 1988; Zanini, Oga, 1994).

3.5.3.2 Aspectos farmacológicos

A teofilina pode ser administrada por via oral, parenteral ou retal e sua absorção depende da forma farmacêutica utilizada. Os líquidos orais e os comprimidos não recobertos são absorvidos com rapidez e por completo no intestino, e alcançam níveis séricos adequados em 30 minutos. Os comprimidos com cobertura entérica e os de liberação prolongada, projetados para intervalos de 8, 12 ou 24 horas, têm uma absorção mais lenta (Gilman et al, 2000; Korolkovas, 2004; Reilly, et al, 1994; Scharstman, 1988; Zanini, Oga, 1994).

A alimentação ordinariamente diminui a velocidade de absorção da teofilina, mas não limita sua extensão. Nas preparações de liberação lenta, o alimento pode diminuir a biodisponibilidade da teofilina em alguns produtos, mas pode aumentar em outros. Repouso e sono podem também diminuir a velocidade ou extensão da absorção em grau importante, desta forma, torna-se difícil manter constantes os níveis de teofilina no plasma ao longo do dia. Estudos dão ênfase ao planejamento em intervalos de doses que assegurem picos de concentração nas primeiras horas da manhã, quando os sintomas frequentemente pioram (Gilman et al, 2000).

A meia vida da teofilina é de cerca de 3,5 horas em crianças menores, e de 8 ou 9 horas em adultos. Na maioria dos pacientes, o fármaco obedece à cinética de eliminação de primeira ordem dentro da faixa terapêutica. No entanto, em concentrações mais elevadas torna-se evidente a cinética de ordem zero, por causa da saturação das enzimas metabólicas, o que prolonga o declínio das concentrações de teofilina para níveis não tóxicos (Gilman et al, 2000; Korolkovas, 2004; Reilly, et al, 1994; Scharstman, 1988; Zanini, Oga, 1994).

As reações adversas podem ocorrer nos casos de concentração inadequada do fármaco, administração intravenosa realizada de forma rápida, e na administração repetida por via oral e parenteral (Gilman et al., 2000; Korolkovas, 2004; Reilly, et al, 1994; Scharstman, 1988; Zanini, Oga, 1994).

Sintomas como cefaléia, palpitação, vertigem, náusea, hipotensão e dor precordial, taquicardia, agitação, respiração acelerada, músculo tenso e inquietação grave se pronunciam quando os níveis de teofilina estão entre 25 e 35 $\mu\text{g/mL}$, ou seja, acima da faixa terapêutica de 10 a 20 $\mu\text{g/mL}$, e quando os níveis séricos atingem esses valores, convulsões e hemorragias gastrintestinais podem ocorrer. As manifestações de distúrbios como hipocalcemia, hiperglicemia, hipercalcemia, hipofosfatemia, acidose metabólica e alcalose respiratória também são notados (Gilman et al, 2000; Korolkovas, 2004; Reilly, et al, 1994; Scharstman, 1988; Zanini, Oga, 1994)

3.5.3.3 Papel atual da teofilina no tratamento da asma

De uma forma geral, as diretrizes atuais sugerem o uso da teofilina como última opção terapêutica (tratamento adjuvante) na asma persistente moderada e na asma

persistente grave, quando os sintomas persistirem após os tratamentos preconizados (Campos et al, 2003).

A aminofilina é considerada última opção como broncodilatador para alívio imediato dos sintomas da asma, atrás dos beta-adrenérgicos, anticolinérgicos e corticóides. Seu uso na crise deve se restringir aos pacientes que são hospitalizados e que persistem sintomáticos apesar da terapêutica adequada com antiinflamatórios. Seu papel como droga de manutenção também vem sendo abandonado em prol dos corticosteróides inalados, que apresentam a melhor relação custo/risco/benefício para o controle da asma persistente. Mesmo em relação à asma noturna, a aminofilina se mostrou inferior aos beta-2 adrenérgicos de longa duração por via inalatória.

3.5.3.4 Formas farmacêuticas de liberação controlada contendo teofilina

Com a finalidade de reduzir os custos na produção de comprimidos de liberação controlada de teofilina, Pather et al (1998) aplicaram uma técnica simples de compressão direta utilizando como constituintes da formulação o dióxido de silício, o estearato de magnésio e a etilcelulose, como polímero retardante da viscosidade de 14 cP. Para produção dos comprimidos misturou-se a teofilina à etilcelulose, posteriormente, adicionou-se estearato de magnésio e, por último, o dióxido de silício. Os estudos de dissolução foram realizados de acordo com o método da Farmacopéia Americana (28 ed.), aparato 1 (cesta) em meio de dissolução de pH 7,4 na rotação de 100 rpm. As determinações de doseamento e concentração de teofilina nos comprimidos foram realizadas pela leitura espectrofotométrica no comprimento de onda de 272 nm. Atingiram-se os objetivos de redução gradual de liberação de teofilina, pois a camada mais externa do comprimido matricial foi empobrecida possibilitando a penetração mais profunda dos fluidos no interior da estrutura. Este mecanismo de erosão envolvido na liberação do fármaco pode ser utilizado em outros sistemas matriciais onde existem problemas com a utilização de matrizes plásticas hidrófobas.

Neau et al (1999) desenvolveram comprimidos matriciais utilizando etilcelulose, estearato de magnésio e derivados xantínicos como a teofilina, cafeína e difilina. Foi observada a liberação de fármacos no sistema, bem como características de solubilidade dos derivados xantínicos. Nos estudos de dissolução foram aplicadas leituras espectrofotométricas no comprimento de onda de 272 nm e o modelo ANOVA para interpretação dos resultados. O mecanismo de liberação envolvido foi de difusão pela

matriz e verificou-se que a liberação do fármaco teve como fator determinante as características de solubilidade e permeabilidade das xantinas.

A hidropropilcelulose foi utilizada juntamente com a teofilina, talco, estearato de magnésio e fosfato tricálcico num processo de compressão direta, obtendo comprimidos de teofilina de liberação modificada. Os objetivos do estudo foram verificar a influência dos efeitos de diferentes proporções de hidroxipropilmetilcelulose e a adição de eluentes nas características de liberação da teofilina. O conteúdo de teofilina nos comprimidos matriciais foi determinado espectrofotometricamente em 285 nm. Os estudos de dissolução atenderam às especificações da Farmacopéia Americana 22 ed., aparato 2 (pá), na rotação de 60 rpm e as soluções usadas para os meios de dissolução foram: solução de fosfato ácido de potássio com ácido acético glacial ambas a 0,05M e Tween 20. Neste estudo foi realizada uma variação gradual do pH do meio de dissolução em função do tempo, nos primeiros trinta minutos, valor de pH de 1,3; até a primeira hora valor de pH de 5,0; até a quarta hora, valor de pH de 6,3 e até as últimas oito horas, valor de pH de 6,9. Os resultados obtidos constataram a obtenção de um comprimido com características de liberação gradual, onde cerca de 80% de fármaco foi liberado após 8 horas. Além disso, observou-se que o aumento nas proporções de polímero ocasionou a diminuição de velocidade de liberação do fármaco (Siepmann et al, 1999).

Dürig et al (1999), através de um estudo de investigação do comportamento de erosão em sistema matriciais e influência de lubrificantes no perfil de dissolução de comprimidos, formularam por compressão direta, comprimidos contendo teofilina, talco, estearato de magnésio e hidroxipropilmetilcelulose. Os estudos de dissolução de teofilina na formulação forma feitos de acordo com a Farmacopéia Americana 23 ed., aparato 1 (cesta), na rotação de 100 rpm e tendo como meio de dissolução água deionizada. As leituras das amostras coletadas foram realizadas em um espectrofotômetro UV. A constatação da ação retardante do estearato de magnésio foi notada especialmente nas concentrações acima de 1%, nas quais o filme de hidratação formado possibilitou uma menor erosão do fármaco.

Resinas acrílicas de Eudragit[®] S100 e Eudragit[®] RSPM foram empregadas por Pezoa et al (1992), juntamente ao Avicel[®], lactose, Aerosil[®] e estearato de magnésio na obtenção de comprimidos de liberação controlada tendo como fármaco a teofilina. Os comprimidos foram obtidos através de granulação por via úmida para posterior estudo da biodisponibilidade da formulação. As porcentagens de Eudragit[®] foram variadas. Os

estudos de dissolução demonstraram que as formulações apresentaram cinéticas de ordem zero. Os resultados demonstraram não haver diferenças significativas no perfil de liberação do fármaco entre 0-12 h e 0-24h (Pezzoa et al, 1992).

Vendruscolo (2006), elaborou comprimidos de teofilina de 100 mg, contendo xantana (X) (Keltrol®) e galactomanana (G) de sementes de *Mimosa scabrella*, (variedade Argentina conhecida como bracinga), como agentes de controle de liberação do fármaco e lactose como diluente. Os biopolímeros X e G foram utilizados em mistura (X:G 1:1) ou isoladamente nas concentrações de 8; 12,5; 25 e 50%. A galactomanana foi extraída em escala piloto, utilizando-se dois processos de secagem: estufa a vácuo (EV) ou spray dryer (SD). A liberação de teofilina *in vitro* foi avaliada por 8 horas, utilizando o aparato tipo I USP, a 37°C e 100 rpm. O meio de dissolução sofreu aumento progressivo de pH, iniciando em 1,4 para 4,0 e 6,8; após 2 e 3 h, respectivamente. O fármaco foi quantificado por espectrofotometria de absorção UV. Em algumas formulações, houve uma completa erosão (como aquelas contendo G(EV) em baixas concentrações), enquanto outros demonstraram rápida hidratação e intumescimento quando em contato com o meio de dissolução. Foi observada uma diminuição na liberação da teofilina com o aumento da concentração dos polímeros, sendo que todas as formulações contendo 25% ou mais de polímeros demonstraram uma excessiva retenção do fármaco. As formulações contendo xantana isolada mostraram excessiva retenção do fármaco em todas as concentrações, enquanto que aquelas contendo G isolado liberaram muito rapidamente a teofilina. Os comprimidos elaborados com a mistura X:G 8% apresentaram o perfil de dissolução mais adequado, liberando cerca de 90% do fármaco em 8h, produzindo uma cinética de ordem zero, com maior predominância do mecanismo de erosão.

3.6 PEG (Polietilenoglicol)

O polímero conhecido como polietilenoglicol, cuja estrutura aparece na FIG. 10 parece ser uma simples molécula. É um poliéter neutro, pode ser linear ou ramificado, disponível em uma variedade de massas molares e é solúvel na maioria dos solventes orgânicos, como benzeno, tetracloreto de carbono, dimetilformamida (DMF), clorofórmio e acetonitrila. É solúvel em água, porém a solubilidade em água decresce conforme aumenta a massa molar (Harris, 1992).

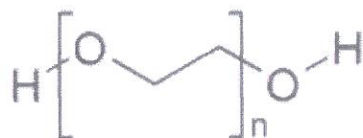


FIGURA 10: Fórmula estrutural do polietilenoglicol.

Os polietilenglicóis são compostos atóxicos e podem ser usados em formulações farmacêuticas, como aditivos de alimentos e em aplicações biomédicas.

3.6.1 Propriedades do polietilenoglicol

O PEG de massas molares menores que 1000 apresenta-se como um líquido viscoso e incolor. Com altas massas molares, se apresenta como sólido ceroso. O ponto de fusão do sólido é proporcional à massa molecular, aproximando-se de um nível próximo a cerca de 67°C. As massas moleculares comumente utilizadas em aplicações biomédicas e biotecnológicas vão de poucas centenas até cerca de 20.000.

A distribuição de massas molares do PEG é geralmente estreita, pois sua síntese é normalmente realizada por um processo de iniciação aniônico com poucas transferências de cadeia e pontos de terminação.

Os PEGs algumas vezes são chamados de polióxido de etileno (PEO), polioxietileno (POE) e polioxirano. Em geral, o termo polietilenoglicol se refere à polióis com massa molar abaixo de 20.000, o termo polióxido de etileno refere-se à polímeros de alta massa molar.

Os PEGs possuem uma variedade de propriedades pertinentes para aplicações biomédicas e biotecnológicas. Abaixo segue uma breve lista com as propriedades de interesse:

- Solubilidade em água, tolueno, cloreto de metileno e outros solventes orgânicos.
- Insolúvel em éter etílico, hexano e etilenoglicol.
- Insolúvel em água a altas temperaturas.
- Forma complexos cátions metálicos.
- Altamente móvel; grande volume de exclusão em água.
- Forma sistemas bifásicos com soluções aquosas de outros polímeros.

- Atóxico.
- Hospedeiro de materiais biológicos
- Causa fusão celular (em altas concentrações)
- Fracamente imunogênico

Se covalentemente ligado, o PEG poderá:

- Solubilizar outras moléculas.
- Produzir proteínas não-imunogênicas
- Reduzir a velocidade de *clearance* renal
- Mover moléculas através de membranas celulares
- Alterar farmacocinética de fármacos.

3.6.1.1 Solubilidade

O PEG exibe um modelo incomum de solubilidade, já que é solúvel em água e, em vários graus, em vários solventes orgânicos, incluindo tolueno, cloreto de metileno, etanol e acetona. O PEG é insolúvel em hexano e hidrocarbonetos alifáticos similares, em éter etílico e etilenoglicol, que são moléculas estruturalmente parecidas com o PEG.

As propriedades de solubilidade de PEG são muito utilizadas quando este é utilizado como copolímero, com a finalidade de tornar um composto mais solúvel ou em blendas poliméricas, que podem ser miscíveis ou imiscíveis. Miscibilidade polimérica é um fenômeno complexo no qual mudanças de parâmetros termodinâmicos são importantes.

3.6.1.2 Toxicidade

O PEG é atóxico e é aprovado pelo FDA, sendo largamente utilizado como excipiente em formulações farmacêuticas e em uma grande variedade de cosméticos e produtos de uso pessoal. É interessante notar que PEGs de massa molar inferior a 400 podem exibir alguma toxicidade. PEG livre administrado em humanos por via intravenosa é rapidamente excretado pelo rim.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Matérias-primas, solventes e reagentes

- Teofilina monohidratada, grau de pureza farmacêutico, EMS lote 099096860
- PEG 300, grau analítico de pureza, Synth lote 87611
- PEG 1500, grau analítico de pureza, Synth lote 92986
- PEG 4000, grau analítico de pureza, Synth lote 89654
- Celulose microcristalina Blanver tipo MC- 102 lote 1526/04
- Estearato de magnésio, grau de pureza farmacêutico Natural Pharma lote 853
- Água destilada e desgaseificada
- Clorofórmio, grau analítico de pureza, Synth
- Lactose M200, grau analítico de pureza, lote 2821: Galena
- PHB, usina da Pedra, lote 67
- PCL, grau analítico de pureza, mass molar média 42500 Sigma-Aldrich, lote:11008LE
- Linhagem celular: NCTC Clone 929, da *American Type Culture Collection* (ATCC)

4.2 Equipamentos

- Equipamento de dissolução com 8 cubas de 1000 mL de capacidade, Logan D800 - Dissolution tester (Logan Instruments Corp.).
- Balança analítica Sartorius modelo BL 21505
- Banho de ultrassom: Unique, modelo USC-2800
- Espectrofotômetro: Beckman Coulter, modelo DU 640, com cubetas de quartzo de 1 cm de abertura óptica: Micronal
- Estufa com circulação de ar: Fabbe
- Placa agitadora com aquecimento modelo Corning PC-320
- Rotaevaporador Tecnal TE-210.
- Moinho de facas IKA – A11 basic
- Equipamento da marca Mettler-Toledo - TGA/SDTA 851
- Equipamento DSC 822 da marca Mettler Toledo

- Equipamento da marca EDX Philips modelo XR-3.

4.3 Métodos

4.3.1 Produção da matriz polimérica

Foram confeccionadas matrizes poliméricas com: PHB+teofilina, PHB+teofilina+PEG 300 (5%, 10% e 25%), PHB+teofilina+PEG 1500 (5% , 10% e 25%) e PHB+teofilina+PEG 4000 (5% , 10% e 25%), PCL+teofilina, PCL+teofilina+PEG 300 (5% E 10%), PCL+teofilina+PEG 1500 (5% e 10%) e PCL+teofilina+PEG 4000 (5% , 10%). O teor de teofilina nas matrizes produzidas foi sempre de 20%. A composição, em porcentagem de cada matriz é descrita nas TAB. 4, 5, 6, 7, 8 e 9.

Para a produção da matriz polimérica contendo a teofilina incorporada foi feita a solubilização do PHB ou do PCL, teofilina e do PEG, quando foi o caso, em clorofórmio, em placa agitadora com aquecimento a uma temperatura de 60 °C durante 1 h, seguida de evaporação do solvente em rotaevaporador. A secagem foi feita em estufa com circulação de ar (Fabbe) durante 12h. O fluxograma abaixo descreve o processo de obtenção das matrizes.

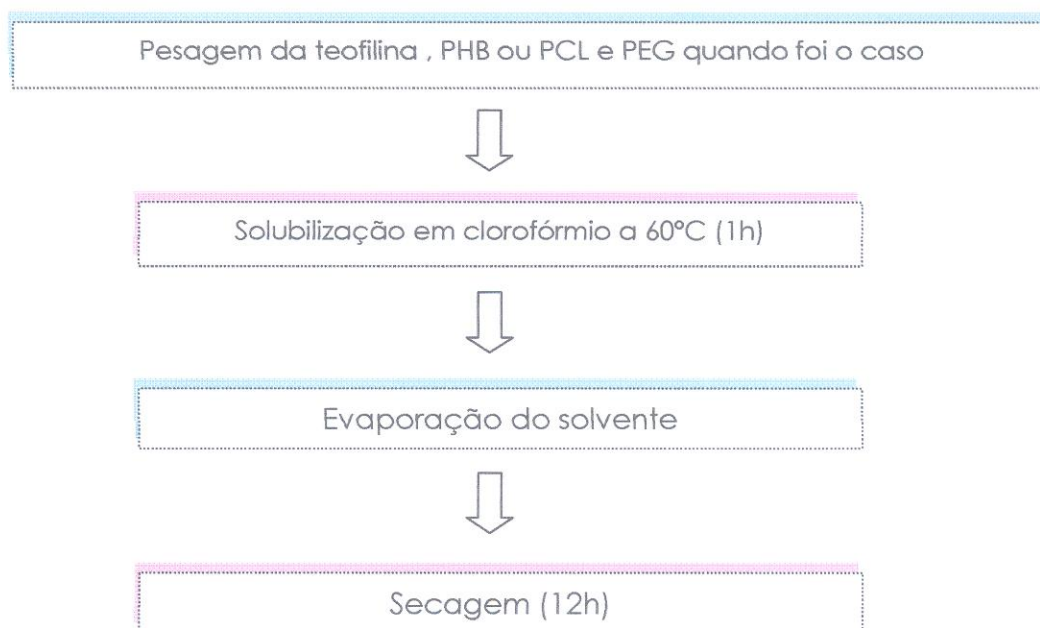


FIGURA 11: Etapas empregadas no processo de obtenção das matrizes de PHB e PCL.

TABELA 4 : Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PHB contendo PEG 300

Componente	PHB+teofilina (%)	PHB+teofilina +PEG 300 5% (%)	PHB+teofilina +PEG 300 10% (%)	PHB+teofilina +PEG300 25% (%)
teofilina	20	20	20	20
PHB	80	75	70	55
PEG 300	0	5	10	25

TABELA 5 : Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PHB contendo PEG 1500

Componente	PHB+teofilina (%)	PHB+teofilina +PEG 1500 5% (%)	PHB+teofilina +PEG 1500 10% (%)	PHB+teofilina +PEG1500 25% (%)
teofilina	20	20	20	20
PHB	80	75	70	55
PEG 1500	0	5	10	25

TABELA 6 : Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PHB contendo PEG 4000

Componente	PHB+teofilina (%)	PHB+teofilina +PEG 4000 5% (%)	PHB+teofilina +PEG 4000 10% (%)
teofilina	20	20	20
PHB	80	75	70
PEG 4000	0	5	10

TABELA 7: Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PCL contendo PEG 300

Componente	PCL+teofilina (%)	PCL+teofilina +PEG 300 5% (%)	PCL+teofilina +PEG 300 10% (%)
teofilina	20	20	20
PHB	80	75	70
PEG 300	0	5	10

TABELA 8 : Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PCL contendo PEG 1500

Componente	PCL+teofilina (%)	PCL+teofilina + PEG 1500 5% (%)	PCL+ teofilina + PEG 1500 10% (%)
teofilina	20	20	20
PHB	80	75	70
PEG 1500	0	5	10

TABELA 9 : Porcentagem dos componentes das matrizes poliméricas com PCL contendo PEG 4000

Componente	PCL+teofilina (%)	PCL+teofilina + PEG 4000 5% (%)	PCL+teofilina + PEG 4000 10% (%)
teofilina	20	20	20
PHB	80	75	70
PEG 4000	0	5	10

4.3.2 Produção dos comprimidos

Foram confeccionados como controle, comprimidos sem os polímeros e com a adição de lactose. A composição desses comprimidos é descrita na TAB 10.

TABELA 10: Composição dos comprimidos controle

Matérias-primas	(mg)
Teofilina	100
Lactose	500
Celulose microcristalina	60
Estearato de magnésio	6
crosporidona	6
Total	672

Após a secagem, as matrizes poliméricas foram moídas em moinho de facas (IKA – A11 basic), sendo então, adicionadas aos excipientes e submetidas à compressão. Para a produção dos comprimidos, que possuem 100mg de teofilina, foi utilizada, além da matriz polimérica, celulose microcristalina PH 102 (Blanver) e estearato de magnésio. A composição dos comprimidos confeccionados com a matriz de PHB+teofilina utilizados está descrita na TAB 11.

TABELA 11: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PHB, para as formulações com 50%, 25% e 10% de celulose microcristalina

Matérias-primas	PHB+teofilina	PHB+teofilina	PHB+teofilina
	MC50%	MC25%	MC10%
	(mg)	(mg)	(mg)
Teofilina	100	100	100
PHB	400	400	400
Celulose microcristalina	250	125	50
Estearato de magnésio	5	5	5
Total	755	625	555

A composição dos comprimidos confeccionados com a matriz de PCL+teofilina utilizados está descrita nas TAB 12.

TABELA 12: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PCL, para as formulações com 50% e 25% de celulose microcristalina

Matérias-primas	PCL+teofilina MC50%	PCL+teofilina MC25%
	(mg)	(mg)
Teofilina	100	100
PCL	400	400
Celulose microcristalina	250	125
Estearato de magnésio	5	5
Total	755	625

Utilizando a matriz de PHB, foram confeccionados comprimidos com equivalente de 25mg e 50mg de PEG 300, 1500 e 4000. Foram também confeccionados comprimidos com equivalente a 125 mg de PEG 300 e 1500. Foram realizados ensaios de dissolução com comprimidos com porcentagem de celulose de 10%, 25% e 50%.

A composição dos comprimidos confeccionados com a matriz de PHB+teofilina+PEG 300 utilizados está descrita na TAB. 13.

TABELA 13: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PHB e PEG 300, para as formulações com 10%, 25% e 50%, de celulose microcristalina

Matérias-primas	PHB+teofilina+25	PHB+teofilina+50	PHB+teofilina+150
	mg de PEG 300 (mg)*	mg de PEG 300 (mg)**	mg de PEG 300 (mg)***
Teofilina	100	100	100
PHB	375	350	250
PEG 300	25	50	150
Estearato de magnésio	5	5	5
Celulose microcristalina(10%)	50	50	-
Total	555	555	-
Celulose microcristalina(25%)	125	125	-
Total	630	630	-
Celulose microcristalina(50%)	250	250	250
Total	755	755	755

*comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 5% de PEG

** comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 10% de PEG

*** comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 25% de PEG

A composição dos comprimidos confeccionados com a matriz de PHB+teofilina+PEG 1500 utilizados está descrita na TAB. 14.

TABELA 14: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PHB e PEG 1500, para as formulações com 25% e 50%, de celulose microcristalina

Matérias-primas	PHB+teofilina	PHB+teofilina	PHB+teofilina
	+25 mg de PEG	+50 mg de PEG	+150 mg de PEG
	1500*	1500**	1500***
	(mg)	(mg)	(mg)
Teofilina	100	100	100
PHB	375	350	250
PEG 1500	25	50	150
Estearato de magnésio	5	5	5
Celulose microcristalina (25%)	125	125	-
Total	630	630	-
Celulose microcristalina (50%)	250	250	-
Total	755	755	755

* comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 5% de PEG

** comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 10% de PEG

*** comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 25% de PEG

A composição dos comprimidos confeccionados com a matriz de PHB+teofilina+PEG 4000 utilizados está descrita na TAB. 15.

TABELA 15: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PHB e PEG 4000, para as formulações com 10%, 25% e 50%, de celulose microcristalina

Matérias-primas	PHB+teofilina+	PHB+teofilina+
	25 mg de PEG 4000*	50 mg de PEG 4000**
	(mg)	(mg)
Teofilina	100	100
PHB	375	350
PEG 300	25	50
Estearato de magnésio	5	5
Celulose microcristalina (10%)	50	50
Total	555	555
Celulose microcristalina (25%)	125	125
Total	630	630
Celulose microcristalina (50%)	250	250
Total	755	755

*comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 5% de PEG

** comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 10% de PEG

Utilizando a matriz de PCL, foram confeccionados comprimidos com equivalente de 25mg e 50mg de PEG 1500 e 4000. Foram realizados ensaios de dissolução com comprimidos com porcentagem de celulose de 25% e 50%.

A composição dos comprimidos confeccionados com a matriz de PCL + teofilina + PEG 1500 e 25% de celulose microcristalina utilizados está descrita na TAB.16.

TABELA 16: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PCL e PEG 1500, para as formulações com 25% e 50% de celulose microcristalina

Matérias-primas	PCL+teofilina+	PCL+teofilina+
	25 mg de PEG 1500*	50 mg de PEG 1500**
	(mg)	(mg)
Teofilina	100	100
PCL	375	350
PEG 1500	25	50
Estearato de magnésio	5	5
Celulose microcristalina (25%)	125	125
Total	630	630
Celulose microcristalina (50%)	250	250
Total	755	755

*comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 5% de PEG

** comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 10% de PEG

A composição dos comprimidos confeccionados com a matriz de PCL + teofilina + PEG 4000 com 25% e 50% de celulose microcristalina utilizados está descrita na TAB. 17.

TABELA 17: Composição dos comprimidos de teofilina (100mg), confeccionados com matrizes poliméricas contendo PCL e PEG 4000 para as formulações com 25% e 50% de celulose microcristalina

Matérias-primas	PCL+teofilina+	PCL+teofilina+
	25 mg de PEG 4000*	50 mg de PEG 4000**
	(mg)	(mg)
Teofilina	100	100
PCL	375	350
PEG 4000	25	50
Estearato de magnésio	5	5
Celulose microcristalina (25%)	125	125
Total	630	630
Celulose microcristalina (50%)	250	250
Total	755	755

* comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 5% de PEG

** comprimidos confeccionados com a matriz com teor de 10% de PEG

4.4 Dissolução

No teste de dissolução a porcentagem dissolvida do fármaco é medida em determinados tempos de coleta e a avaliação de vários pontos, isto é, o perfil de dissolução, é mais conclusivo do que a avaliação de um único ponto. Na maioria dos casos, é feita a comparação entre uma formulação de referência e uma formulação teste. No presente trabalho, as formulações de referência foram aquelas que não continham PEG.

4.4.1 Determinação da reta de calibração

Foram pesados 10 mg de teofilina, e dissolvidos em água destilada em um balão volumétrico de 100 mL. A solução foi submetida a banho de ultrassom por 10 minutos. A partir dessa solução foram preparadas soluções com concentrações finais de

teofilina entre 2 e 20 µg/mL. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro ultravioleta a 272 nm, utilizando água destilada como branco.

Os resultados foram plotados em gráfico traçado, utilizando-se o programa Microsoft Excel 2007[®], que também foi utilizado na determinação da reta de equação e no cálculo do valor do coeficiente de correlação.

4.4.2 Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos preparados

Os ensaios de dissolução dos comprimidos confeccionados foram efetuados em dissolutor Logan D800 - Dissolution tester (Logan Instruments Corp.) de acordo com as condições estabelecidas na Farmacopéia Americana (USP XXVIII): aparato 2 (pá), rotação de 50 rpm, água, 900 mL a 37°C.

Foram retiradas alíquotas de 10 mL do meio de dissolução, água destilada degaseificada, com a finalidade de quantificar a porcentagem de teofilina liberada e o volume retirado foi repostado com o mesmo volume do meio de dissolução, à mesma temperatura. As alíquotas foram retiradas nos tempos contados desde o início do ensaio de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 240, 360, 420, 480 e 1440 minutos.

Foram também confeccionados comprimidos controle com lactose com diluente e sem a matriz polimérica, cujas alíquotas foram retiradas em 5, 10, 15, 20, 30 e 45 minutos. A quantidade retirada em cada alíquota foi de 10mL e o volume foi repostado com o meio de dissolução que foi água destilada degaseificada.

A quantificação do fármaco dissolvido foi realizada em espectrofotômetro UV-VIS (Beckman Coulter – DU 640), no comprimento de onda de 272 nm, de acordo com varreduras realizadas com soluções do fármaco em água e reta de calibração construída.

Após as análises, foram construídas curvas de porcentagem dissolvida do fármaco *versus* tempo.

4.4.3 Modelos dependentes de análise

Uma vez que a extensão da liberação de medicamento produz diferenças nos mecanismos que regem esta disponibilização, tornam-se bastante complexos os modelos de avaliação e controle de qualidade destas apresentações. Modelos matemáticos dependentes são amplamente utilizados na avaliação de formulações de liberação prolongada. (Moore et al, 1996; Jorgensen e Christensen, 1996).

Foram aplicados três modelos matemáticos para interpretação da cinética de dissolução, visando a determinação da ordem do processo (Abdou et al, 200; Ferraz et al., 1998; Shah et al. 1995).

4.4.3.1 Modelo de ordem zero

Foram traçados, para os comprimidos confeccionados, gráficos de tempo (t) *versus* quantidade total (Q_{∞}) menos quantidade dissolvida do fármaco (Q): (t x Q_{∞} - Q).

4.4.3.2 Modelo de primeira ordem

Foram traçados, para as formulações confeccionadas, gráficos de tempo *versus* logaritmo neperiano da porcentagem de fármaco não dissolvida (t x ln%ND).

4.4.3.3 Modelo de Higuchi

Foram traçados, para as formulações confeccionadas, gráficos da raiz quadrada do tempo (\sqrt{t}) *versus* porcentagem dissolvida (%D): (\sqrt{t} x %D).

4.4.4. Eficiência de dissolução (ED%)

A ED% pode ser definida como área sob a curva de dissolução em um tempo específico e é expressa como percentual da área do retângulo descrito por 100% de dissolução nesse tempo. Esse parâmetro está relacionado com a quantidade real de fármaco dissolvida no meio e, desta forma, pode-se ter um melhor prognóstico dos resultados *in vivo* (Serra, et al, 2007; Polli, 1996, Ferraz ET al, 1999).

Para cada comprimido confeccionado foi calculada a eficiência de dissolução (ED) a partir das curvas de porcentagem do fármaco dissolvida *versus* tempo (perfil de dissolução). Esse parâmetro, expresso em %, foi obtido através da razão entre a área sob a curva de dissolução do fármaco entre os tempos 0 e 1440 minutos (ASC) e a área total do retângulo (AST_{TR}) definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abscissa (tempo igual a 1440 minutos), segundo a seguinte equação (Khan e Rhodes, 1975).

$$ED = \frac{ASC (0 - 1440min)}{AST_{TR}} \times 100\% \quad (7)$$

Alguns pesquisadores têm defendido a utilização deste recurso matemático para comparar formulações farmacêuticas, uma vez que a biodisponibilidade é estimada por integração da área sob a curva de concentrações plasmáticas e os resultados de dissolução *in vitro* são expressos através da razão entre a área sob a curva de concentrações dissolvidas do fármaco (Polli e Recki, 1996).

Os resultados da eficiência de dissolução foram submetidos à análise estatística ANOVA (Yuksel et al, 2000) e para verificar a existência de diferenças significativas, utilizou-se o Teste de Tukey, e o programa Microsoft Excel 2007[®].

4.4.4.1 Teste t de *Student*

Teste de hipótese é uma regra de decisão utilizada para aceitar ou rejeitar uma hipótese estatística com base em elementos amostrados. O teste t de Student é um teste de hipótese para médias.

Teremos sempre duas hipóteses, H_0 , que é a hipótese nula ou hipótese probanda e H_1 ou H_A (hipótese alternativa). Geralmente a hipótese alternativa (H_1) representa a suposição que o pesquisador quer provar, sendo a hipótese nula (H_0) formulada com o exposto propósito de ser rejeitada. Conseguindo rejeitar H_0 , a hipótese alternativa terá de ser aceita, conseguindo, então, o pesquisador provar o que queria. A hipótese nula é sempre a hipótese a ser examinada. Se a aceitarmos, implicitamente estaremos rejeitando H_1 e se rejeitarmos H_0 , então não podemos rejeitar H_1 , devendo esta ser aceita.

São tomados limites como base para afirmar que certo desvio é decorrente do acaso ou não. São aceitos como estatisticamente significantes os níveis $P=0,05$ e $P=0,01$, ou seja, 5% e 1% respectivamente.

A partir de um nível de significância convencionado (alfa) os desvios são devidos à lei do acaso e o resultado é considerado não significativo. Na prática, se considera satisfatório o limite de 5% de probabilidade de erro, não sendo significativas as diferenças que tiverem uma probabilidade acima desse limite.

4.4.4.2 ANOVA com um fator

A análise de variância com um fator (One-Way ANOVA) é semelhante a um teste t para duas médias, sendo utilizada quando se pretende verificar se existem diferenças entre as médias de três ou mais grupos de uma variável quantitativa. A análise de variância indica se existem diferenças entre as médias, no entanto não identifica que médias são

diferentes. Para se poder determinar quais as médias que são diferentes é necessário utilizar testes de comparação das médias duas a duas, usualmente designados por testes Post-hoc (ou a posteriori). Os testes mais vulgarmente utilizados são os testes de Tukey e de Scheffé (Ferraz et al., 2007)

4.4.4.3 Teste de Tukey

Utilizado quando se deseja compara todos os pares de médias de r populações, adotando-se um único nível de confiança (Ferraz et al, 2007).

O teste consiste em calcular um valor (D_{crit}) acima do qual a diferença entre duas médias amostrais (em absoluto) é significativamente diferente de zero. A equação que possibilita o cálculo de D_{crit} pode ser escrita como:

$$D_{crit} = \frac{q_{r,nt-r}}{\sqrt{2}} \sqrt{QME \left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_j} \right)} \quad (8)$$

Sendo:

$q_{r,nt-r}$ = valor tabelado (vindo de uma distribuição *studentizada- student range*), associado ao nível de significância adotado.

QME = quadrados médios entre os tratamentos (tabela ANOVA)

n_i = número de ensaios do experimento i

n_j = número de ensaios do experimento j

4.5 Análise termogravimétrica (TGA)

As curvas termogravimétricas foram obtidas em equipamento TGA/SDTA 871 Mettler Toledo com termobalança utilizando-se faixa de temperatura de 50 a 650°C, com razão de aquecimento de 10°C min⁻¹, sob atmosfera inerte. As amostras foram pesadas entre 10-11mg e colocadas em cadinhos de alumina.

O gás nitrogênio utilizado nas análises possui grau de pureza de 99,999%, com nível de oxigênio com menos de 1 ppm da empresa White Martins. Para purga durante a análise foi utilizado gás nitrogênio com grau de pureza 99,996% com nível de oxigênio menor que 5 ppm da empresa White Martins.

4.6 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As medidas de DSC foram realizadas no equipamento DSC 822 da Mettler Toledo sob atmosfera de nitrogênio. Foram utilizados os seguintes programas para as

matrizes com PHB: foi aquecimento de -50°C até 200°C à razão de aquecimento de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, seguido de resfriamento até -50°C seguido de aquecimento até 180°C à razão de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, sendo considerados os valores referentes à segunda varredura. Para as matrizes com PHB também utilizou-se o programa com uma única varredura de -50°C até 350°C à razão de aquecimento de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, para verificar se houve deslocamento do ponto de fusão da teofilina. O programa utilizado para o PCL puro foi de aquecimento de -50 a 80°C , à razão de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, seguido de resfriamento até -50°C , com posterior aquecimento até 100°C , à razão de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Para as matrizes com PCL o programa utilizado foi de aquecimento de 50 a 80°C , à razão de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, seguido de resfriamento até -50°C , com posterior aquecimento até 350°C . As amostras foram pesadas entre $5-5,5$ mg e colocadas em cadinhos de alumínio com tampa de alumínio. Os gases foram utilizados conforme item 4.5.

4.7 Ângulo de contato

Com a finalidade de se avaliar mudança na hidrofiliicidade de filmes confeccionados com as matrizes poliméricas em estudo (a concentração de PEG em todos os filmes foi de 10%) foi efetuada a análise de ângulo de contato, através da medida do ângulo de contato de uma gota de água sobre o filme analisado, que representa o valor em graus que uma determinada substância líquida forma com a superfície, por exemplo, o ângulo formado de uma gota de água sobre a superfície de um filme.

Para realização do experimento uma gota de água de $0,08$ mL foi colocada sobre a superfície da amostra com auxílio de uma seringa e a imagem da gota foi captada por uma câmera digital (marca CASIO QV-10).

O ângulo de contato do lado direito da gota foi calculado automaticamente por meio de *Corel draw 8* software. Foram realizadas medidas de ângulo do lado direito de três gotas para cada filme estudado. Segundo esquema da FIG.12.

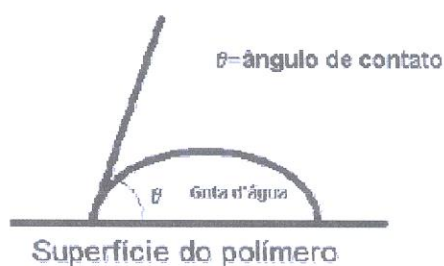


FIGURA 12: Método da gota séssil: medição do ângulo de contato (θ).

Ângulos de contatos maiores indicam uma menor hidrofiliçidade do filme.

4.8 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Para ter uma melhor resolução e visualização de detalhes da matriz polimérica e dos comprimidos utilizou-se a microscopia eletrônica de varredura, equipamento da marca EDX Philips modelo XR-30. As amostras foram pulverizadas sobre suporte metálico adequado e recobertas com ouro pela técnica de espalhamento.

4.9 Citotoxicidade

Foi realizado o teste de citotoxicidade de filmes confeccionados com PHB+teofilina, PHB+teofilina+PEG 300, PHB+teofilina+PEG 4000 e PHB + teofilina + PEG 4000 utilizando-se o seguinte método (Rogerio et al 2003):

Linhagem celular foi: NCTC Clone 929, da *American Type Culture Collection* (ATCC). O cultivo foi feito em meio mínimo de *Eagle* (MEM) suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) e 0,1 mM de piruvato de sódio (MEM-uso).

Utilizou-se microplaca de 96 poços: distribuídos 200 μ L da suspensão celular contendo 5.10⁵ células/mL em cada poço e a placa incubada em estufa úmida a 37°C com 5% CO₂ por 24h.

O preparo dos extratos seguiu a diluição seriada, utilizando-se 1,5 mL de (MEM-uso) em cada frasco, preparando-se 5 diluições: 100; 50; 25; 12,5 e 6,25%. O meio de cultura da microplaca é substituído pelos extratos diluídos dos controles das amostras em triplicatas.

1- Controle positivo: solução estoque fenol 0,2% em PBS (solução tampão fosfato salina pH 7,4).

Solução de uso: solução estoque diluído 1/10 com MEM-uso.

2 – Controle negativo: Material polimérico de grãos de PVC (Dacarto) – 0,3g *pellets* em 5mL MEM-uso em estufa, a 37°C por 24h.

3 - Amostras: filme confeccionado com PHB+PEG ou PCL+PEG com 1cm² de área superficial por mL MEM - uso - 24h a 37 °C.

A microplaca é colocada em estufa de CO₂ por 24h. Os extratos são substituídos por solução de vermelho neutro e a placa deixada por 3h para incorporação do corante vital. Microplaca lavada 2 vezes com PBS e uma vez com solução de lavagem.

Coloca-se ao leito de ELISA: agitação por 10 min e leitura em 540 nm com filtro de referência de 620nm.

Com os valores obtidos calculou-se a média da porcentagem de viabilidade celular em relação ao controle de células (100%), que foi colocada em função da concentração do extrato em gráfico para obter as curvas de viabilidade celular. Através desta curva pode-se encontrar o índice de citotoxicidade ($IC_{50\%}$) que significa a concentração do extrato que induz 50% de lise ou morte celular e como consequência a inibição de incorporação do vermelho neutro.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Obtenção da reta de calibração de teofilina

A reta de calibração foi determinada a partir dos resultados das absorvâncias obtidas que foram plotados em função da concentração de teofilina. A reta de calibração, em água destilada desgaseificada a 272 nm, pode ser observada na FIG 13. Foram definidos a equação da reta $y = 0,0705x - 0,134$, e o coeficiente de correlação de Pearson (r ou R^2). O valor de r deve estar compreendido entre 1 e -1. Quanto mais próximo de 1, maior a probabilidade de existir uma relação linear entre as variáveis x (concentração) e y (absorvância). (Vieira e Hoffmann, 1989; Vogel, 1992). O valor obtido para o coeficiente de correlação foi de 0,999 (FIG. 13), indicando uma boa linearidade do método.

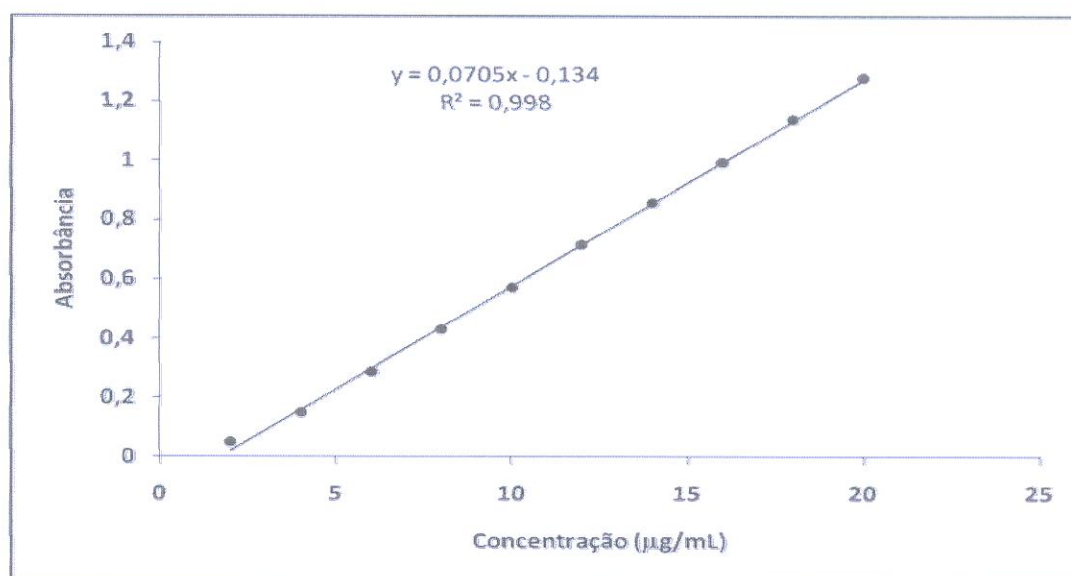


FIGURA 13: Curva padrão de absorvância *versus* concentração ($\mu\text{g/mL}$) de teofilina

Para obter-se o coeficiente de extinção molar da teofilina preparamos uma curva de calibração (FIG 13), onde foram preparadas várias soluções entre $1,1 \cdot 10^{-5}$ e $1,1 \cdot 10^{-4}$ mol/L (TAB 18). Uma vez medidas as absorvâncias correspondentes obteve-se a relação linear entre as grandezas cuja tangente do ângulo da curva é o coeficiente de extinção molar.

TABELA 18: Valores de absorvância obtidos na construção da reta para determinação do coeficiente de extinção molar da teofilina em meio aquoso, no comprimento de onda de 272 nm.

Concentração de teofilina (10^{-5} mol/L)	Absorbância
1,1	0,009
2,8	0,230
5,6	0,564
8,3	0,932
11	1,290

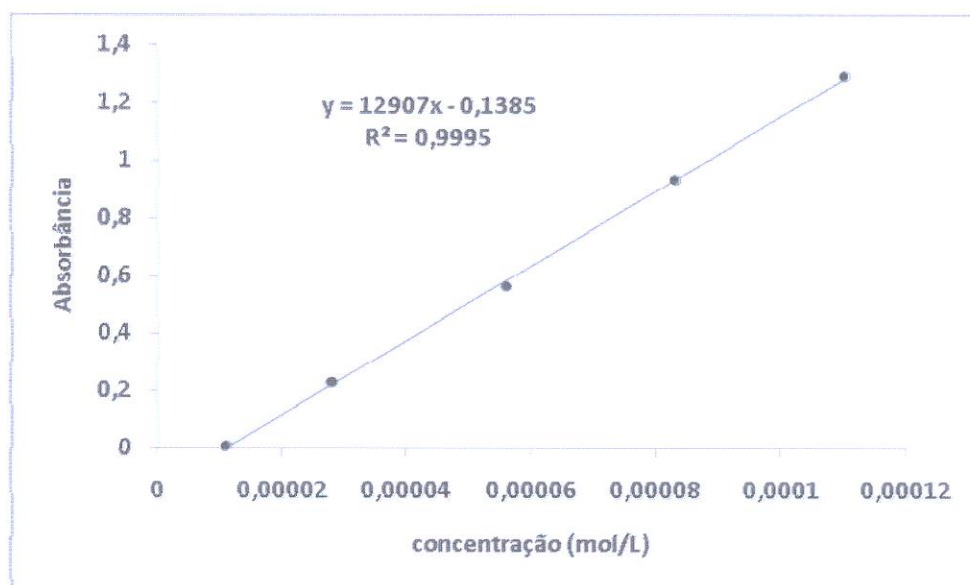


FIGURA 14 : Curva padrão de absorvância *versus* concentração (mol/L) de teofilina

A reta de calibração, em água destilada desgaseificada a 272 nm, pode ser observada na FIG 14. Foram definidos a equação da reta $y = 12907x - 0,1385$, e o coeficiente de correlação de Pearson (r ou R^2). O valor obtido para o coeficiente de correlação foi de 0,9995 indicando uma boa linearidade do método.

A reta (FIG.14) obtida com as absorvâncias das soluções em diferentes concentrações de teofilina (TAB. 18) determinou o valor do coeficiente de extinção molar, calculado em 12907 L/mol.cm.

5.2 Perfis de dissolução

5.2.1 Perfil de dissolução da formulação controle

Na TAB. 19 podem ser observados os resultados de porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos confeccionados.

TABELA 19: Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=3) *versus* tempo, de comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com lactose como diluente e 10% de celulose microcristalina.

Tempo (min)	Porcentagem de teofilina dissolvida	DP
5	60,14	0,55
10	78,38	0,18
15	84,32	0,32
20	89,46	0,43
30	92,44	0,27
45	94,77	0,30

DP = desvio padrão

Na FIG. 15 é apresentado o perfil de dissolução de teofilina na formulação controle, de cinética máxima.

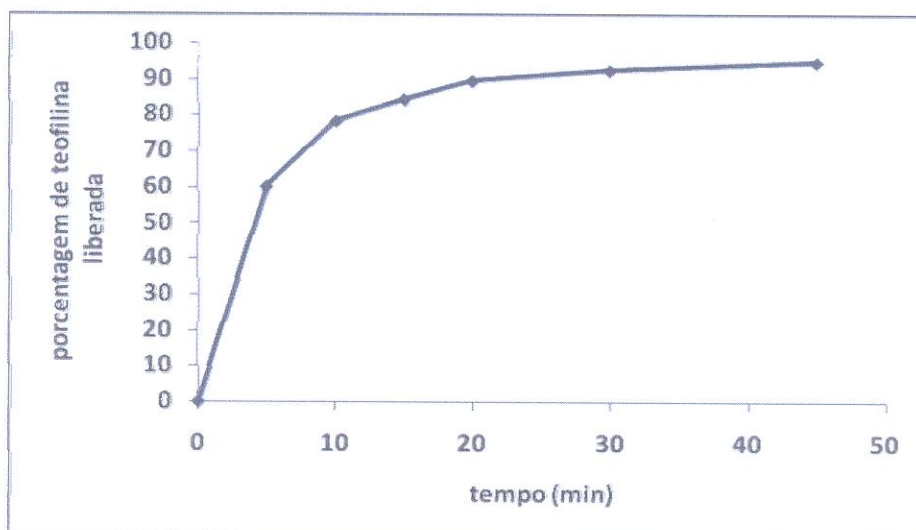


FIGURA 15: Curva de liberação de teofilina em comprimidos confeccionados com lactose como diluente, com 10% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

Observa-se que, na ausência dos polímeros estudados (PHB e PCL), os comprimidos apresentam perfil de dissolução de liberação imediata, pois mais que 80% do fármaco foi liberado em 45 min.

5.2.2 Perfis de dissolução de matrizes com PHB

5.2.2.2 Perfis de comprimidos com 10% de celulose microcristalina

Nas TAB. 20 e 21 podem ser observados os resultados de porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos confeccionados com 10% de celulose microcristalina.

TABELA 20: Porcentagem de teofilina dissolvida *versus* tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, com PEG 300 e 10% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média (\pm desvio padrão)

Tempo (min)	PHB + teofilina	PHB+teofilina+25mg	PHB+teofilina+25mg
		PEG 300	PEG 300
5	5,15(\pm 0,24)	5,14(\pm 0,50)	5,14 (\pm 0,03)
10	7,04(\pm 0,24)	6,77(\pm 0,66)	6,51 (\pm 0,02)
15	7,57(\pm 0,27)	8,19(\pm 0,80)	7,71 (\pm 0,18)
20	8,44(\pm 0,32)	9,08(\pm 0,89)	8,72 (\pm 0,19)
30	9,81(\pm 0,37)	10,40(\pm 1,03)	10,27 (\pm 0,23)
45	11,68(\pm 0,42)	12,09(\pm 0,85)	11,98 (\pm 0,22)
60	13,09(\pm 0,50)	15,54(\pm 1,2)	15,88 (\pm 0,12)
120	22,94(\pm 0,79)	19,94(\pm 0,75)	18,59 (\pm 0,10)
150	23,69(\pm 1,76)	23,10(\pm 1,92)	24,25 (\pm 0,10)
180	26,29(\pm 1,74)	26,80(\pm 2,32)	26,92 (\pm 0,20)
240	35,46(\pm 1,44)	34,14(\pm 3,98)	29,95(\pm 0,45)
300	39,53(\pm 1,47)	36,03(\pm 1,97)	35,04(\pm 0,87)
360	41,38(\pm 2,43)	37,96(\pm 2,07)	38,77(\pm 0,11)
480	40,36(1,63)	43,91(\pm 2,13)	43,03(\pm 0,25)
1440	58,46(\pm 1,52)	60,69(\pm 2,40)	59,75(\pm 0,98)

TABELA 21: Porcentagem de teofilina dissolvida *versus* tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, PEG 4000 e 10% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média (\pm desvio padrão)

Tempo (min)	PHB+teofilina+25mg	PHB+teofilina+50mg
	PEG 4000	PEG 4000
5	4,37(\pm 0,27)	4,49(\pm 0,27)
10	5,72(\pm 0,15)	5,51(\pm 0,25)
15	6,71(\pm 0,11)	6,25(\pm 0,18)
20	7,50(\pm 0,18)	6,92(\pm 0,09)
30	9,01(\pm 0,24)	6,01(\pm 3,71))
45	10,82(\pm 0,30)	9,55(\pm 0,19)
60	12,27(\pm 0,35)	10,98(\pm 0,12)
90	16,42(\pm 0,48)	14,91(\pm 0,20)
120	18,2(\pm 0,50)	16,78(\pm 0,22)
180	23,17(\pm 0,78)	22,37(\pm 0,66)
240	25,74(\pm 0,60)	24,92(\pm 0,44)
300	27,86(\pm 0,88)	26,52(\pm 0,72)
360	29,15(\pm 0,81)	29,67(\pm 0,63)
420	29,87(\pm 0,77)	29,16(\pm 0,43)
480	31,50(\pm 0,24)	35,20 (\pm 1,22)
1440	52,24(\pm 1,18)	51,36 (\pm 1,02)

Na FIG. 16 são apresentados os perfis de dissolução das formulações de PHB com teofilina contendo os diversos PEGs.

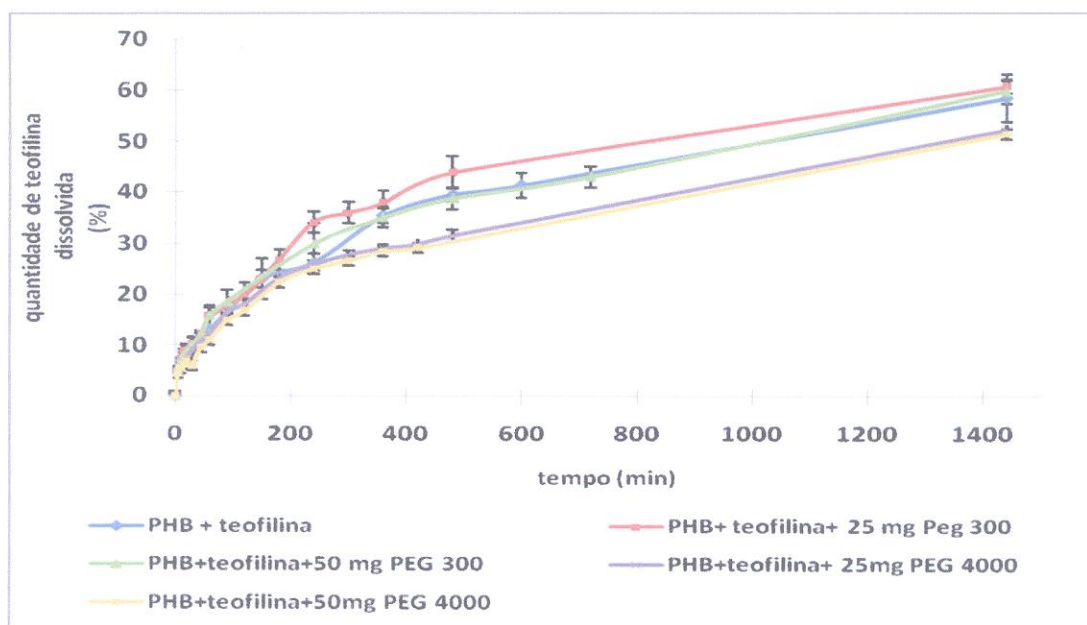


FIGURA 16: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB, com 10% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos

5.2.2.2.1 Modelos cinéticos dos perfis com PHB e 10% de celulose microcristalina

A TAB. 22 apresenta os resultados do tratamento matemático para linearização das curvas de dissolução.

TABELA 22: Valores do coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados para linearização das curvas de dissolução das formulações com 10% de celulose microcristalina

Formulação	Ordem zero	Primeira ordem	Higuchi
	r	r	r
PHB+teofilina	0,844	0,922	0,988
PHB + teofilina+ 25 mg PEG 300	0,948	0,868	0,969
PHB + teofilina+ 50 mg PEG 300	0,857	0,929	0,989
PHB +teofilina+ 25mg PEG 4000	0,912	0,894	0,989
PHB +teofilina+ 50mg PEG 4000	0,937	0,900	0,986

Foram efetuados cálculos, a partir de valores obtidos com o perfil de dissolução das amostras para indicar o modelo mais compatível para cada formulação. É considerado o modelo mais adequado aquele que se ajustar ao perfil da formulação, demonstrado pelo coeficiente de correlação (r).

O modelo cinético que se mostrou mais adequado foi o de Higuchi, o que já era esperado, pois as formulações estudadas são de liberação prolongada.

5.2.2.2.2 Eficiência de dissolução dos comprimidos com PHB e 10% de celulose microcristalina

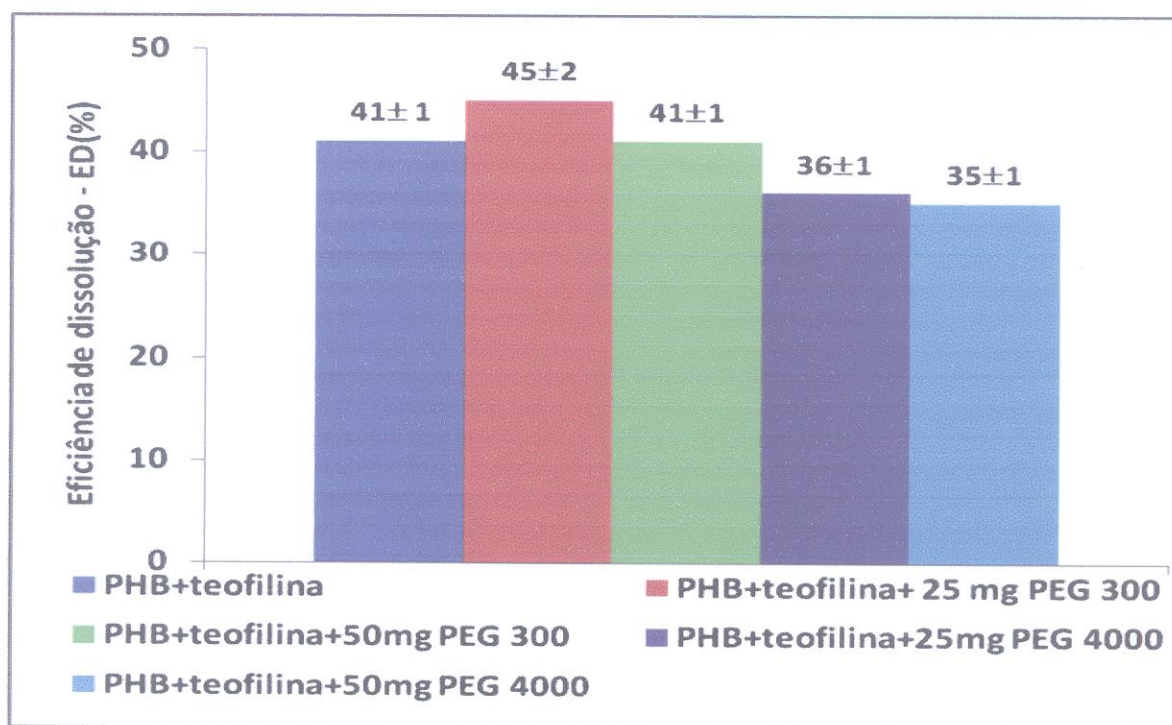


FIGURA 17: Valores médios de ED(%) para as formulações com 10% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.

Os valores de eficiência de dissolução obtidos (FIG. 17) foram analisados através da análise de variância (ANOVA), conforme mostra TAB. 23.

De acordo com os resultados obtidos, as médias de eficiência de dissolução das formulações com 10% de celulose microcristalina não apresentam diferença significativa ($F_{\text{crítico}} = 3,48$).

TABELA 23: Análise de variância dos resultados de eficiência dos resultados da eficiência de dissolução dos comprimidos de PHB com 10% de celulose microcristalina

FONTE DE VARIÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F OBSERVADO
Entre os tratamentos	4	20,04	5,01	3,13
Dentro dos tratamentos	10	16,0	1,60	
Total	14	36,04	6,61	Não significativo

5.2.2.2 Perfis de comprimidos com 25% de celulose microcristalina

5.2.2.2.1 Matrizes confeccionadas com PEG 300

Na TAB. 24 podem ser observados os resultados de porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos confeccionados com PHB e adição de PEG 300.

TABELA 24: Porcentagem de teofilina dissolvida *versus* tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, teofilina e 25% de celulose microcristalina. Os valores correspondem à média (\pm desvio padrão)

Tempo (min)	PHB + teofilina	PHB + teofilina+25mg	PHB +teofilina+ 50mg
		PEG 300	PEG 300
5	6,77(\pm 0,79)	5,70(\pm 0,47)	5,10(\pm 0,28)
10	9,06(\pm 0,92)	7,63(\pm 1,23)	6,98(\pm 0,09)
15	17,24(\pm 1,39)	10,18(\pm 0,16)	8,24(\pm 0,15)
20	18,47(\pm 1,62)	11,99(\pm 0,21)	9,66(\pm 0,25)
30	20,68(\pm 1,72)	21,74(\pm 0,29)	11,85(\pm 0,56)
45	24,10(\pm 2,82)	25,57(\pm 0,03)	22,34(\pm 0,75)
60	26,20(\pm 1,92)	28,91(\pm 0,81)	25,11(\pm 1,37)
90	28,62(\pm 2,51)	33,35(\pm 0,58)	29,88(\pm 0,99)
120	31,53(\pm 2,33)	34,23(\pm 0,75)	30,84(\pm 1,37)
180	37,39(\pm 2,92)	41,66(\pm 2,76)	36,16(\pm 1,01)
240	41,90(\pm 3,06)	45,05(\pm 1,03)	39,48(\pm 0,86)
300	45,33(\pm 0,13)	47,62(\pm 0,72)	42,48(\pm 0,76)
360	47,18(\pm 3,47)	50,16(\pm 2,20)	44,90(\pm 0,18)
420	52,83(\pm 3,34)	52,48(\pm 2,87)	47,01(\pm 0,38)
480	54,36(\pm 4,19)	57,58(\pm 2,86)	51,74(\pm 3,06)
1440	79,73(\pm 3,95)	75,36(\pm 0,12)	73,10(\pm 0,23)

As curvas referentes aos resultados tabelados estão apresentadas na FIG. 18.

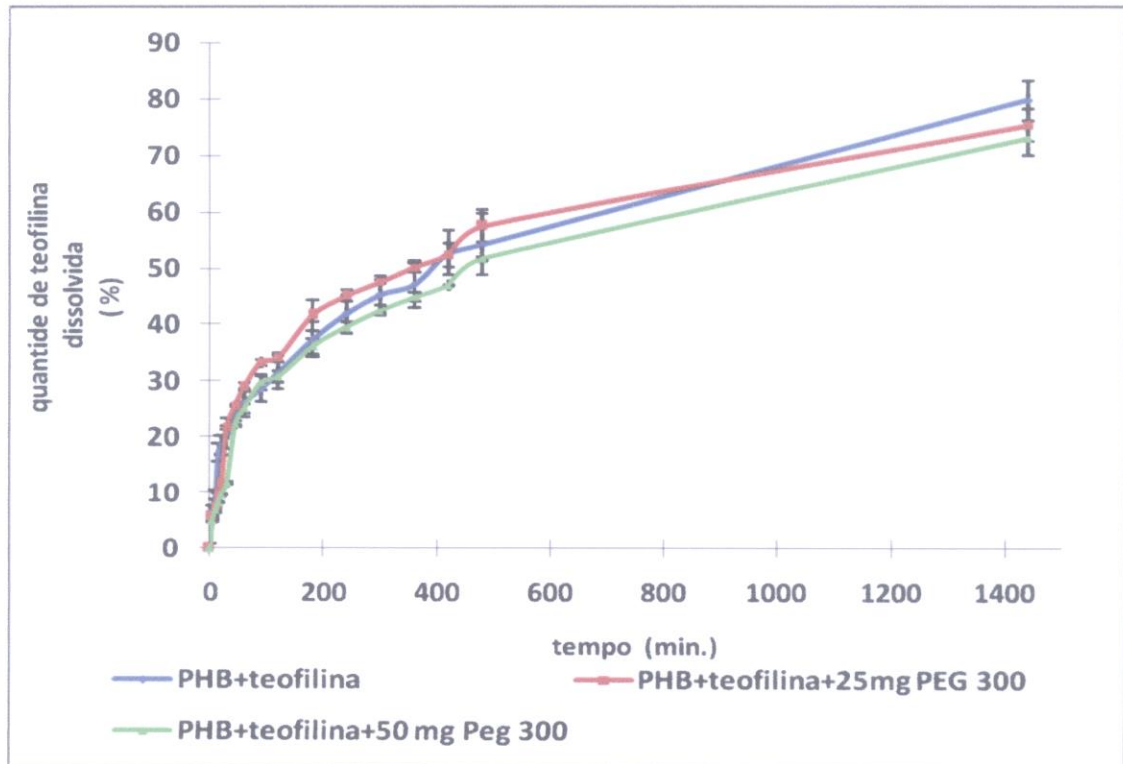


FIGURA 18: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB e PEG 300, com 25% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

5.2.2.2.3 Matrizes confeccionadas com PEG 1500

Os valores correspondentes à liberação do fármaco nos comprimidos confeccionados com matrizes de PHB e PEG 1500 foram tabelados (TAB. 25) e os perfis destas curvas de liberação estão ilustrados na FIG. 19.

TABELA 25: Porcentagem de teofilina dissolvida *versus* tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, PEG 1500 e 25% de celulose microcristalina. Os valores correspondem à média (\pm desvio padrão)

Tempo (min)	PHB+teofilina	PHB+25mg PEG 1500	PHB+50mg PEG 1500
5	6,77(\pm 0,79)	6,48(\pm 1,39)	4,19(\pm 0,27)
10	9,06(\pm 0,92)	8,45(\pm 0,14)	5,50(\pm 0,30)
15	17,24(\pm 1,39)	10,08(\pm 0,32)	6,51(\pm 0,35)
20	18,47(\pm 1,62)	14,15(\pm 0,22)	9,05(\pm 0,48)
30	20,68(\pm 1,72)	24,24(\pm 0,80)	11,26(\pm 0,60)
45	24,10(\pm 2,82)	26,71(\pm 0,58)	12,99(\pm 0,70)
60	26,20(\pm 1,92)	30,52(\pm 0,87)	22,29(\pm 1,2)
90	28,62(\pm 2,51)	33,30(\pm 1,86)	25,20(\pm 1,41)
120	31,53(\pm 2,33)	36,99(\pm 2,45)	28,50(\pm 1,53)
180	37,39(\pm 2,92)	38,96(\pm 3,21)	32,52(\pm 1,70)
240	41,90(\pm 3,06)	43,06(\pm 2,26)	34,61(\pm 1,86)
300	45,33(\pm 0,13)	45,03(\pm 2,32)	36,49(\pm 1,95)
360	47,18(\pm 3,47)	48,19(\pm 2,07)	40,11(\pm 2,27)
420	52,83(\pm 3,34)	52,52(\pm 1,59)	42,20(\pm 2,24)
480	54,36(\pm 4,19)	55,42(\pm 2,12)	52,67(\pm 2,55)
1440	79,73(\pm 3,95)	81,90(\pm 2,24)	72,67(\pm 2,06)

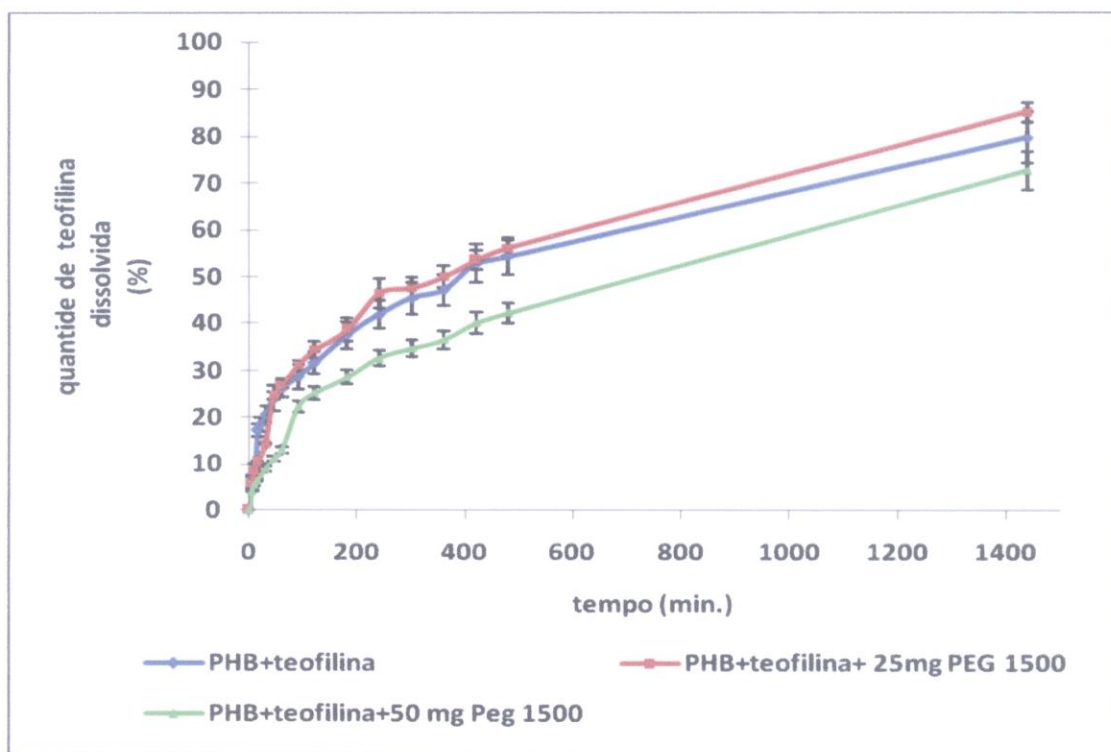


FIGURA 19: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB e PEG 1500, com 25% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

5.2.2.2.4 Matrizes confeccionadas com PEG 4000

Para o PEG 4000 na matriz de PHB contendo teofilina os resultados obtidos estão expressos na TAB. 26, sendo as curvas respectivas apresentadas na FIG. 20.

TABELA 26: Porcentagem de teofilina dissolvida *versus* tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, com 25mg de PEG 4000 e 25% de celulose microcristalina. Os valores correspondem à média (\pm desvio padrão)

Tempo (min)	PHB+teofilina	PHB+25mg PEG 4000	PHB+50mg PEG 4000
5	6,77(\pm 0,79)	4,90(\pm 0,49)	3,79(\pm 0,59)
10	9,06(\pm 0,92)	7,26(\pm 0,64)	5,26(\pm 0,06)
15	17,24(\pm 1,39)	9,19(\pm 0,83)	6,30(\pm 0,14)
20	18,47(\pm 1,62)	10,57(\pm 0,96)	7,03(\pm 0,08)
30	20,68(\pm 1,72)	12,82(\pm 1,05)	8,68(\pm 0,13)
45	24,10(\pm 2,82)	21,88(\pm 1,65)	10,24(\pm 0,09)
60	26,20(\pm 1,92)	22,53(\pm 1,98)	11,48(\pm 0,07)
90	28,62(\pm 2,51)	26,55(\pm 1,95)	14,04(\pm 0,11)
120	31,53(\pm 2,33)	29,14(\pm 2,15)	22,48(\pm 0,46)
180	37,39(\pm 2,92)	33,42(\pm 2,57)	26,16(\pm 0,57)
240	41,90(\pm 3,06)	36,46(\pm 2,77)	30,00(\pm 1,59)
300	45,33(\pm 0,13)	40,14(\pm 2,84)	31,42(\pm 0,64)
360	47,18(\pm 3,47)	45,74(\pm 2,59)	33,43(\pm 1,08)
420	52,83(\pm 3,34)	46,52(\pm 2,54)	35,25(\pm 4,62)
480	54,36(\pm 4,19)	47,92(\pm 4,04)	37,14(\pm 3,62)
1440	79,73(\pm 0,18)	79,16(\pm 1,14)	67,46(\pm 3,21)

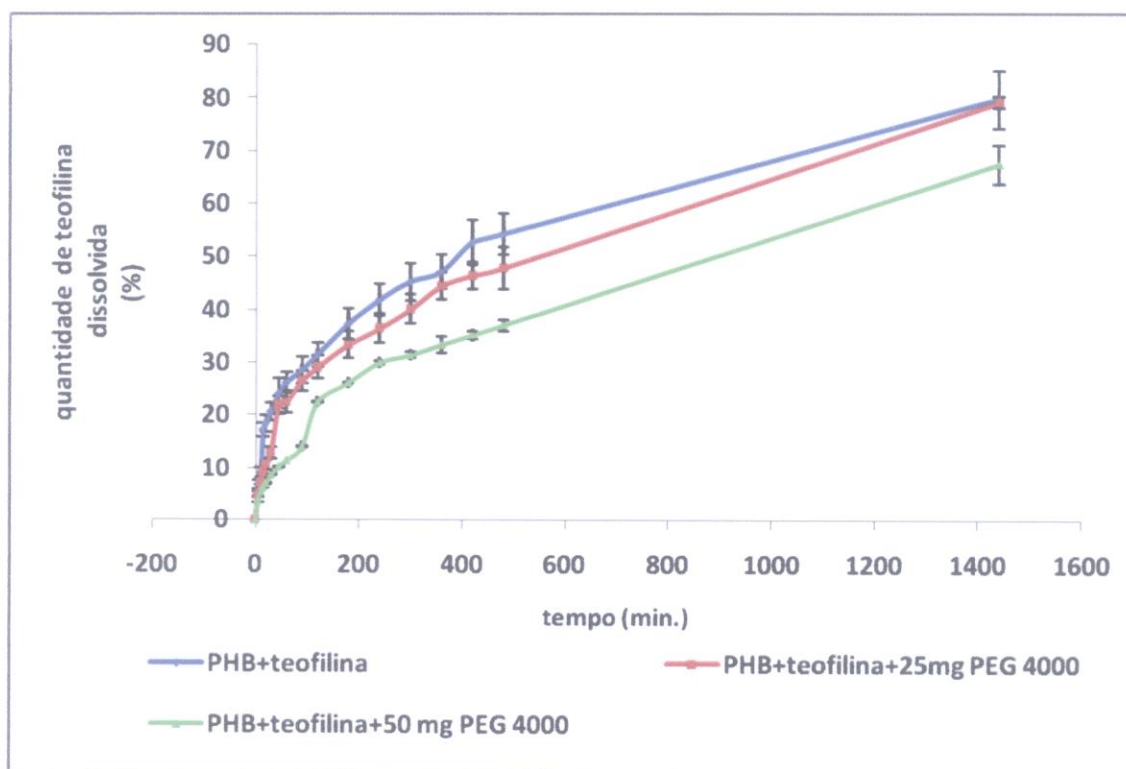


FIGURA 20: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB e PEG 4000, com 25% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

5.2.2.2.5 Modelos cinéticos para comprimidos confeccionados com PHB e 25% de celulose microcristalina

A TAB. 27 apresenta os resultados do tratamento matemático para linearização das curvas de dissolução, para as formulações com PHB e 25% de celulose microcristalina.

Observou-se que, o modelo cinético que melhor se ajustou aos perfis de liberação com 25% foi o de Higuchi, que é o modelo que melhor se aplica às formas farmacêuticas de liberação prolongada.

TABELA 27: Valores do coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados para linearização das curvas de dissolução das formulações com PHB e 25% de celulose microcristalina

Formulação	Ordem zero	Primeira ordem	Higuchi
	r	r	r
PHB+teofilina	0,802	0,940	0,975
PHB + teofilina+ 25 mg PEG 300	0,689	0,840	0,954
PHB + teofilina+ 50 mg PEG 300	0,740	0,887	0,952
PHB + teofilina+25 mg PEG 1500	0,782	0,945	0,972
PHB +teofilina+50 mg PEG 1500	0,857	0,962	0,980
PHB +teofilina+ 25mg PEG 4000	0,861	0,960	0,985
PHB +teofilina+ 50mg PEG 4000	0,925	0,962	0,990

5.2.2.2.6 Eficiência de dissolução dos comprimidos confeccionados com PHB e 25% de celulose microcristalina

Os valores da eficiência de dissolução dos comprimidos confeccionados com 25% de celulose microcristalina são mostrados na FIG.21.

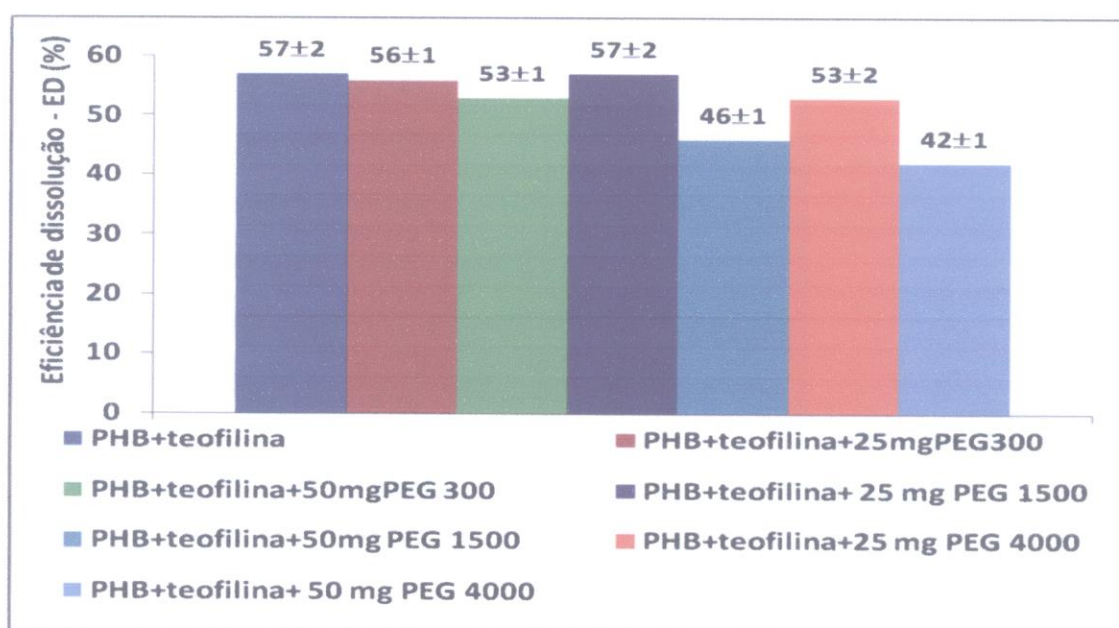


FIGURA 21: Valores médios de ED (%) para as formulações com 25% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.

Foi realizada uma análise de variância com os resultados obtidos na eficiência de dissolução (TAB. 28) com a finalidade de verificar a existência de diferenças entre as médias e constatou-se que havia diferenças significativas. ($F_{\text{crítico}}=2,59$, para $\alpha = 5\%$).

TABELA 28: Análise de variância de valores de ED% para as formulações com PHB e 25% de celulose microcristalina

FONTE DE VARIACÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F OBSERVADO
Entre os tratamentos	6	612,00	102,00	44,73
Dentro dos tratamentos	14	31,92	2,28	
Total	20	643,92	104,28	significativo

O teste de Tukey foi aplicado para verificar quais pares de formulações não apresentavam diferenças estatisticamente significativas, já que este teste é capaz de determinar, após a aplicação da ANOVA, quais são as formulações consideradas semelhantes. Os resultados obtidos com esta análise encontram-se na TAB. 29.

TABELA 29: Teste de Tuckey aplicado aos valores de ED% de comprimidos de PHB com 25% de celulose microcristalina. ($q_{7,14} = 4,83$ para $\alpha = 5\%$)

	PHB+teo	25mg PEG300	50mg PEG 300	25 mg PEG 1500	50 mg PEG 1500	25 mg PEG 4000	50 mg PEG 4000
PHB+teo	-	S	S	S	D	S	D
25mg PEG300	S	-	S	S	D	S	D
50mg PEG 300	S	S	-	S	D	S	D
25 mg PEG 1500	S	S	S	-	D	S	D
50 mg PEG 1500	D	D	D	D	-	D	S
25mg PEG 4000	S	S	D	S	D	-	D
50mg PEG 4000	D	D	D	D	S	D	-

S = semelhante

D = diferente

Através da análise efetuada, percebe-se que as eficiências de dissolução dos comprimidos de PHB com 50mg de PEG 1500 e com 50 mg de PEG 4000 apresentaram diferença em relação à eficiência de dissolução dos comprimidos sem PEG, dos comprimidos com PEG 300 e dos comprimidos confeccionados com 25 mg de PEG 4000 e os comprimidos confeccionados com 50mg de PEG 1500. Evidencia-se que um aumento na quantidade de PEG diminui a porcentagem de teofilina liberada.

5.2.2.3 Perfis de comprimidos com 50% de celulose microcristalina

Na tentativa de melhorar a desintegração dos comprimidos em função de níveis de liberação mais diferenciados obtiveram-se os resultados de comprimidos com 50% de celulose microcristalina.

5.2.2.3.1 Matrizes confeccionadas com PEG 300

Na TAB. 30 podem ser observados os resultados de porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos confeccionados com matrizes de PHB e PEG 300.

TABELA 30: Porcentagem de teofilina dissolvida *versus* tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB e 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média (\pm desvio padrão)

Tempo (min)	PHB+teofilina	PHB+25mg PEG300	PHB+50mg PEG 300	PHB+125mg PEG 300
5	6,70(\pm 0,14)	8,24(\pm 0,02)	8,44(\pm 0,19)	5,92(\pm 0,83)
10	10,10(\pm 0,39)	9,54(\pm 0,95)	11,32(\pm 0,43)	7,87(\pm 1,04)
15	11,51(\pm 0,65)	9,89(\pm 0,38)	17,24(\pm 0,08)	9,99(\pm 1,21)
20	13,28(\pm 0,42)	14,90(\pm 1,84)	20,08(\pm 0,20)	12,71(\pm 1,59)
30	18,25(\pm 0,58)	23,51(\pm 0,38)	27,70(\pm 0,38)	16,33(\pm 2,02)
45	23,25(\pm 0,88)	28,82(\pm 1,73)	28,55(\pm 0,40)	21,10(\pm 2,28)
60	34,97(\pm 1,45)	32,88(\pm 1,34)	30,10(\pm 0,25)	21,89(\pm 2,78)
90	44,21(\pm 1,35)	43,05(\pm 2,71)	36,09(\pm 0,52)	26,64(\pm 3,58)
120	45,49(\pm 3,76)	45,48(\pm 0,94)	43,90(\pm 1,12)	34,62(\pm 3,84)
180	49,47(\pm 1,78)	50,41(\pm 0,73)	45,38(\pm 0,51)	38,36(\pm 4,11)
240	52,41(\pm 1,57)	54,59(\pm 0,96)	47,37(\pm 1,04)	42,95(\pm 4,39)
300	55,29(\pm 1,42)	57,29(\pm 0,62)	50,19(\pm 1,13)	46,47(\pm 5,06)
360	57,31(\pm 1,29)	60,77(\pm 4,28)	55,56(\pm 2,89)	49,44(\pm 5,38)
420	58,50(\pm 1,14)	60,69(\pm 4,24)	61,67(\pm 0,99)	54,96(\pm 3,89)
480	62,77(\pm 1,18)	62,13(\pm 3,14)	62,95(\pm 0,34)	56,88(\pm 3,93)
1440	89,14(\pm 01,17)	86,49(\pm 3,27)	87,83(\pm 1,67)	85,84(\pm 1,23)

Na FIG. 22 são apresentados os perfis de dissolução das formulações de PHB com PEG 300.

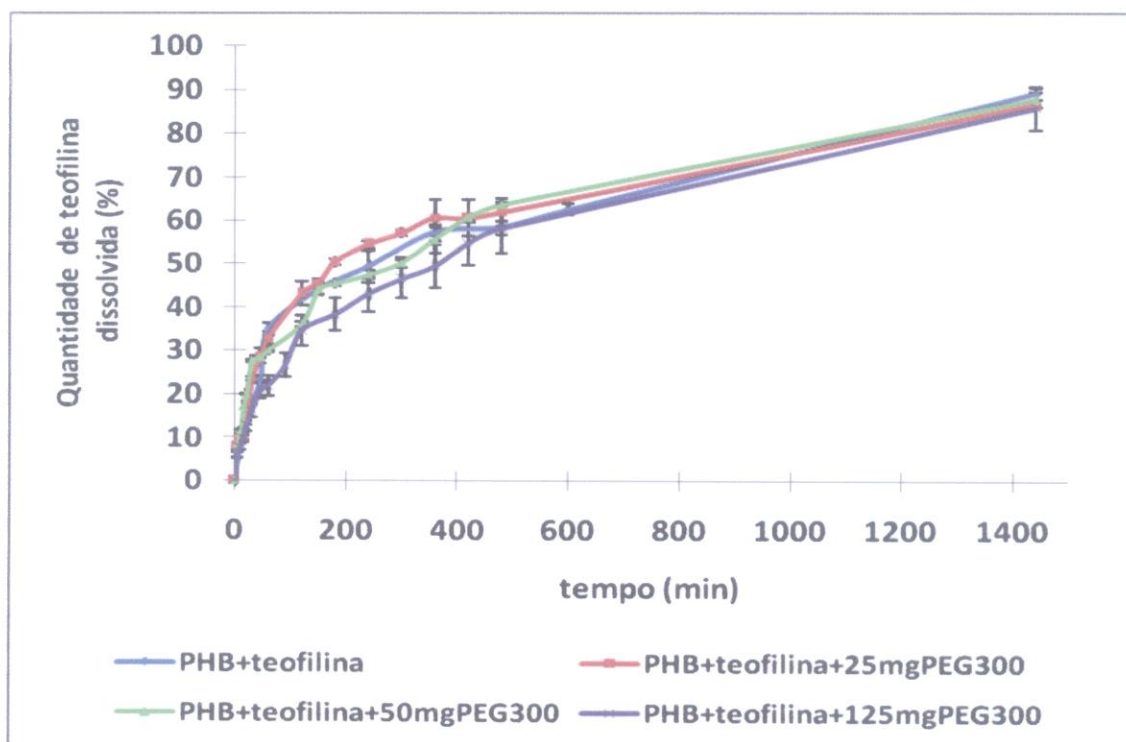


FIGURA 22: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB e PEG 300, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

Observa-se que a porcentagem de teofilina liberada aumenta à medida que aumenta a quantidade de celulose microcristalina no comprimido, sendo que os comprimidos com 50% de celulose microcristalina apresentam maior quantidade de teofilina liberada em relação aos comprimidos com 10% e 25 %.

5.2.2.3.2 Matrizes confeccionadas com PEG 1500

Por outro lado, os comprimidos com PEG 1500 e PHB apresentaram resultados de porcentagem dissolvida de fármacos distintos conforme TAB.31 e FIG.23.

TABELA 31: Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=3) *versus* tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, PEG 1500 e 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média (\pm desvio padrão)

Tempo (min)	PHB+teofilina	PHB+25mg PEG1500	PHB+50mg PEG 1500	PHB+125mg PEG 1500
5	6,70(\pm 0,14)	8,61(\pm 0,66)	6,46(\pm 0,24)	5,05(\pm 0,53)
10	10,10(\pm 0,39)	10,73(\pm 0,38)	9,76(\pm 0,53)	6,25(\pm 0,60)
15	11,51(\pm 0,65)	13,14(\pm 0,44)	11,97(\pm 0,77)	7,33(\pm 0,56)
20	13,28(\pm 0,42)	16,58(\pm 0,48)	15,79(\pm 0,93)	8,25(\pm 0,52)
30	18,25(\pm 0,58)	19,72(\pm 0,47)	19,64(\pm 1,64)	9,89(\pm 0,54)
45	23,25(\pm 0,88)	23,17(\pm 1,27)	23,25(\pm 1,57)	11,84(\pm 0,36)
60	34,97(\pm 1,45)	26,11(\pm 0,08)	26,21(\pm 1,58)	13,64(\pm 0,41)
90	44,21(\pm 1,35)	38,10(\pm 0,10)	38,02(\pm 3,17)	17,67(\pm 1,03)
120	45,49(\pm 3,76)	43,33(\pm 2,33)	40,35(\pm 1,10)	20,39(\pm 0,91)
180	49,47(\pm 1,78)	49,66(\pm 2,43)	45,97(\pm 0,95)	26,30(\pm 0,70)
240	52,41(\pm 1,57)	53,34(\pm 1,68)	50,89(\pm 2,22)	35,59(\pm 0,64)
300	55,29(\pm 1,42)	60,56(\pm 2,20)	56,24(\pm 1,26)	37,03(\pm 0,81)
360	57,31(\pm 1,29)	64,12(\pm 2,53)	58,16(\pm 2,40)	39,89(\pm 1,02)
420	58,50(\pm 1,14)	63,00(\pm 0,20)	58,57(\pm 1,70)	41,82(\pm 0,54)
480	62,77(\pm 1,18)	66,25(\pm 1,67)	60,99(\pm 1,50)	44,75(\pm 0,85)
1440	89,14(\pm 1,17)	98,83(\pm 1,56)	90,32(\pm 1,42)	78,89(\pm 1,76)

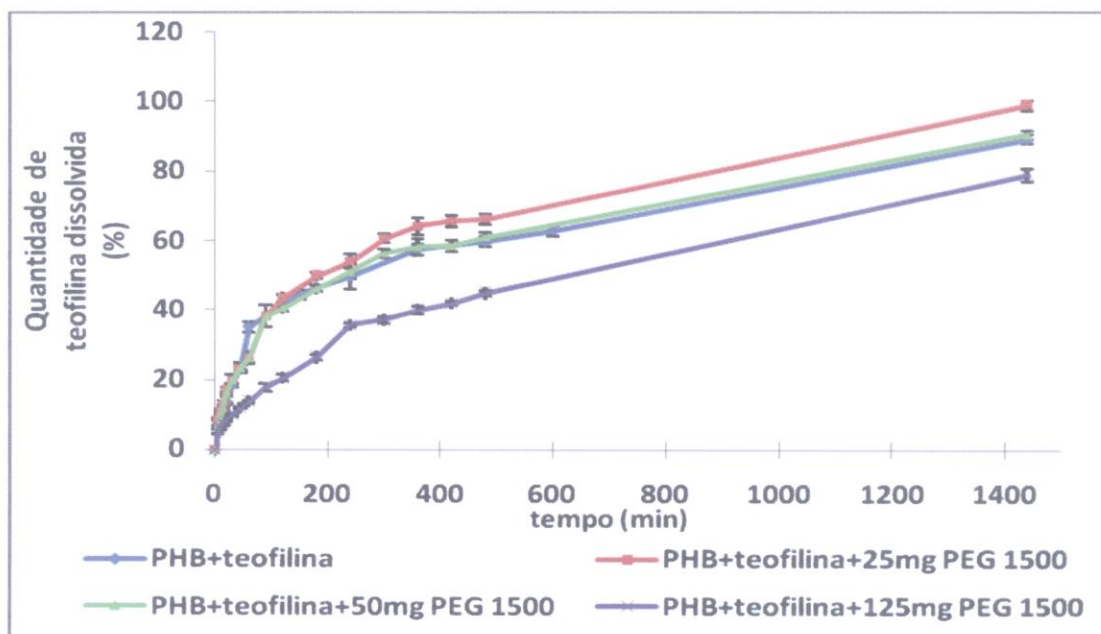


FIGURA 23: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB e PEG 1500, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

5.2.2.3.3 Matrizes confeccionadas com PEG 4000

Utilizando-se o PEG de maior massa molar, foram obtidos os resultados de porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos confeccionados com matrizes de PHB e PEG 4000, de acordo com a TAB. 32 e ilustrados no gráfico da FIG. 24.

TABELA 32: Porcentagem de teofilina dissolvida, desvio padrão (n=3) *versus* tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PHB, PEG 4000 e 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média (\pm desvio padrão)

Tempo (min)	PHB+teofilina	PHB+25mg PEG4000	PHB+50mg PEG 4000
5	6,70(\pm 0,14)	11,65(\pm 1,03)	5,57(\pm 0,02)
10	10,10(\pm 0,39)	14,33(\pm 0,55)	6,68(\pm 0,15)
15	11,51(\pm 0,65)	18,70(\pm 1,17)	7,98(\pm 0,27)
20	13,28(\pm 0,42)	20,74(\pm 1,44)	9,41(\pm 0,22)
30	18,25(\pm 0,58)	24,34(\pm 1,42)	11,34(\pm 0,21)
45	23,25(\pm 0,88)	26,83(\pm 2,02)	13,82(\pm 0,38)
60	34,97(\pm 1,45)	29,62(\pm 1,51)	17,82(\pm 0,54)
90	44,21(\pm 1,35)	35,55(\pm 2,88)	21,04(\pm 0,41)
120	45,49(\pm 3,76)	38,46(\pm 2,58)	23,45(\pm 0,51)
180	49,47(\pm 1,78)	43,95(\pm 4,22)	25,45(\pm 1,84)
240	52,41(\pm 1,57)	47,18(\pm 4,28)	27,68(\pm 0,49)
300	55,29(\pm 1,42)	50,20(\pm 3,55)	29,96(\pm 0,43)
360	57,31(\pm 1,29)	52,23(\pm 3,67)	33,11(\pm 0,52)
420	58,50(\pm 1,14)	54,55(\pm 1,79)	34,43(\pm 0,44)
480	62,77(\pm 1,18)	54,90(\pm 2,43)	35,13(\pm 0,28)
1440	89,14(\pm 1,17)	96,49(\pm 1,56)	77,19(\pm 3,06)

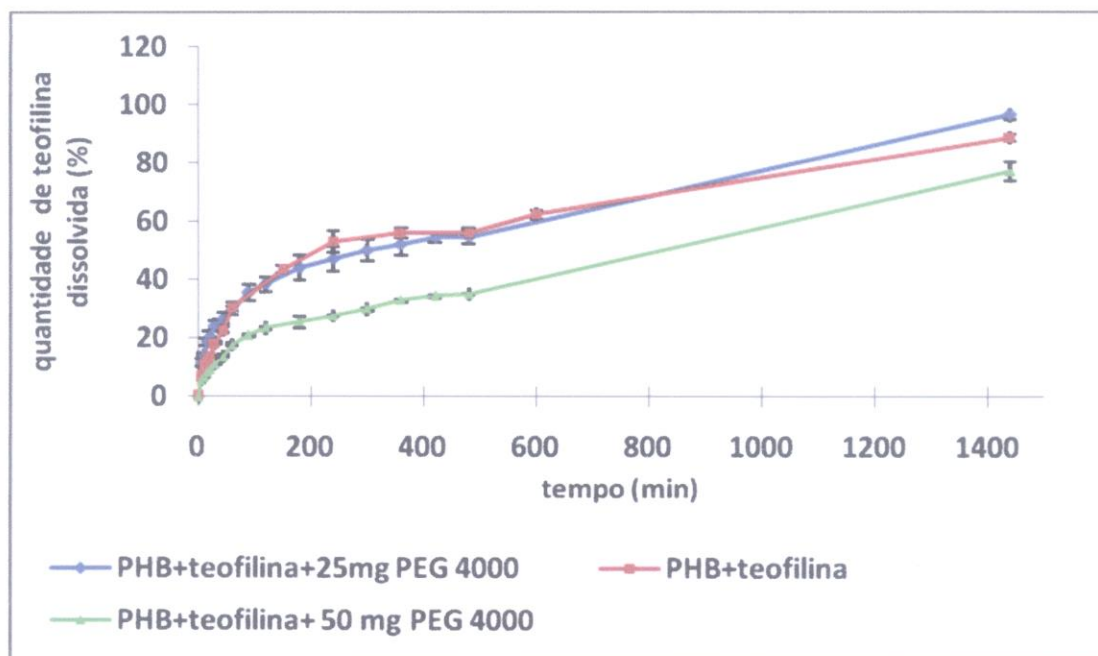


FIGURA 24: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PHB, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

5.2.2.3.4 Modelos cinéticos e comprimidos com PHB e 50% de celulose microcristalina

A TAB. 33 apresenta os resultados do tratamento matemático para linearização das curvas de dissolução, para as formulações com PHB e 50% de celulose microcristalina.

Observou-se que, o modelo cinético que melhor se ajustou aos perfis de liberação com 50% foi o de Higuchi, que é o modelo que melhor se aplica à formas farmacêuticas de liberação prolongada.

TABELA 33: Valores do coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados para linearização das curvas de dissolução das formulações com PHB e 50% de celulose microcristalina

Formulação	Ordem zero	Primeira ordem	Higuchi
	r	r	r
PHB+teofilina	0,785	0,950	0,953
PHB + teofilina+ 25 mg PEG 300	0,593	0,820	0,960
PHB + teofilina+ 50 mg PEG 300	0,607	0,838	0,965
PHB + teofilina+125mg PEG 300	0,813	0,977	0,989
PHB + teofilina+25 mg PEG 1500	0,882	0,938	0,978
PHB +teofilina+50 mg PEG 1500	0,737	0,964	0,979
PHB+teofilina+125mg PEG 1500	0,889	0,989	0,994
PHB +teofilina+ 25mg PEG 4000	0,870	0,966	0,985
PHB +teofilina+ 50mg PEG 4000	0,942	0,950	0,970

5.2.2.3.5 Eficiência de dissolução de comprimidos com PHB e 50% de celulose microcristalina

A figura 25 mostra os valores médios de ED% para os comprimidos confeccionados com PHB e 50% de celulose microcristalina. Os resultados foram comparados através do teste ANOVA (TAB.34) e do teste de Tuckey (TAB. 35) a fim de se estabelecer quais são os perfis semelhantes.

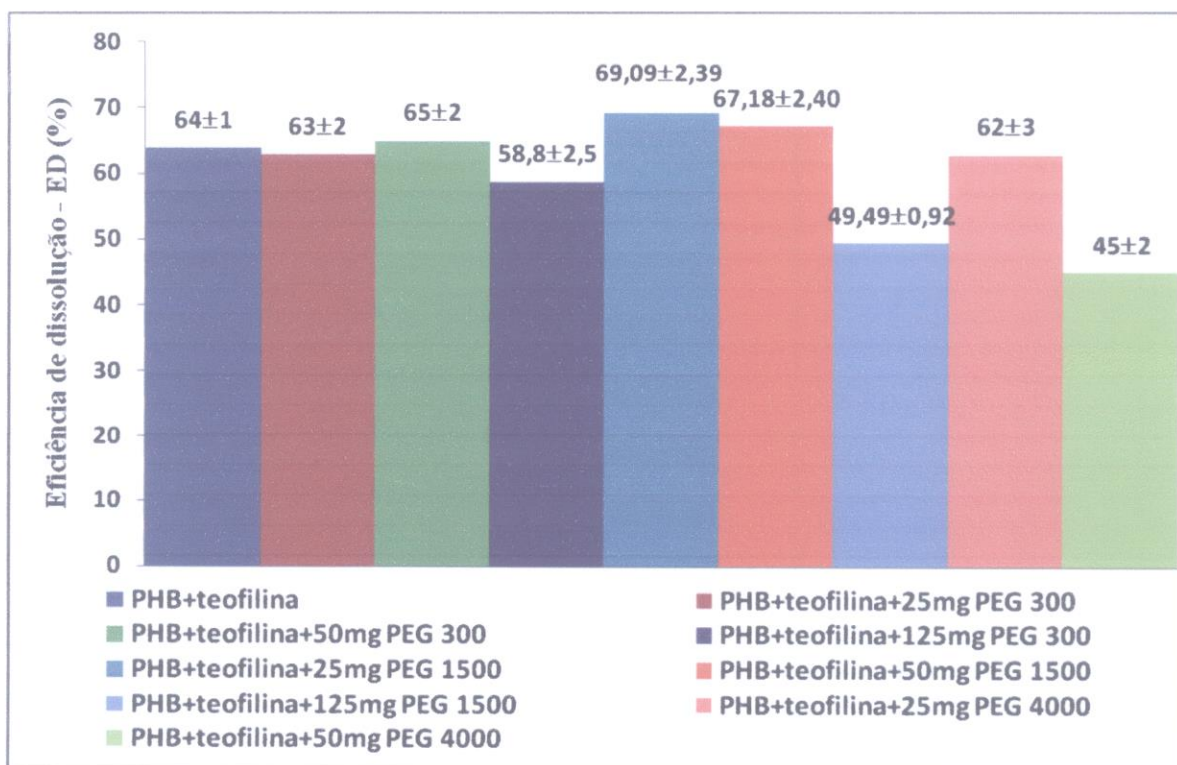


FIGURA 25: Valores médios de ED(%) para as formulações com PHB e 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.

TABELA 34: Análise de variância de valores de ED% para as formulações com PHB e 50% de celulose microcristalina.

FONTE DE VARIÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F OBSERVADO
Entre os tratamentos	8	1566,72	195,84	50,34
Dentro dos tratamentos	18	70,02	3,89	
Total	26	1636,74	199,73	

A análise de variância mostrou que há diferença entre as médias de ED% estudadas e o Teste de Tukey foi aplicado para avaliar quais médias são semelhantes.

TABELA 35: Teste de Tuckey aplicado aos valores de ED% de comprimidos de PHB com 50% de celulose microcristalina. ($q_{9,18} = 4,96$ para $\alpha = 5\%$)

	PHB+teo	25mg PEG 300	50 mg PEG 300	125mg PEG 300	25mg PEG 1500	50mg PEG 1500	125mg PEG 1500	25mg PEG 4000	50mg PEG 4000
PHB+teo	---	S	S	D	S	S	D	S	D
25mg PEG 300	S	---	S	S	D	S	S	S	D
50 mg PEG 300	S		----	D	S	S	D	S	D
125 mg PEG 300	S	S	S	----	D	D	D	S	D
25 mg PEG1500	S	S	S	D	----	S	D	D	D
50 mg PEG 1500	S	S	S	D	S	----	D	D	D
125 mg PEG 1500	D	D	D	D	D	D	----	D	S
25 mg PEG 4000	S	S	S	D	D	D	D	----	D
50 mg PEG 4000	D	D	D	D	D	D	D	D	----

S= semelhante

D = diferente

A porcentagem de teofilina liberada diminui à medida que aumenta a concentração de PEG no comprimido. Observa-se que as eficiências de dissolução de comprimidos com 125mg de PEG 1500, e 50mg de PEG 4000 diferenciaram-se dos resultados obtidos com comprimidos sem PEG e daqueles obtidos com quantidades menores de PEG.

5.2.3 Perfis de dissolução de matrizes com PCL

O PCL possui características bem distintas do PHB e assim espera-se que a liberação da teofilina seja mais rápida devido à menor hidrofobicidade do PCL frente ao PHB.

5.2.3.1 Perfis de comprimidos com 25% de celulose microcristalina

5.2.3.1.1 Matrizes com PEG 1500

Na TAB. 36 podem ser observados os resultados de porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos confeccionados com matrizes de PHB e PEG 1500.

TABELA 36: Porcentagem de teofilina dissolvida *versus* tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PCL, teofilina, PEG 1500 e 25% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média (\pm desvio padrão).

Tempo (min)	PCL+teofilina	PCL+25mg PEG 1500	PCL+50mg PEG 1500
5	5,90(\pm 1,01)	4,90 (\pm 1,25)	4,85(\pm 0,18)
10	8,52(\pm 1,02)	7,71(\pm 0,85)	7,61(\pm 0,17)
15	10,10(\pm 1,14)	10,03(\pm 0,73)	9,98(\pm 0,32)
20	11,82(\pm 1,26)	11,96(\pm 0,7)	11,84(\pm 0,48)
30	21,86(\pm 3,33)	22,56 (\pm 1,99)	22,62(\pm 0,82)
45	25,50(\pm 4,06)	28,16(\pm 1,49)	27,99(\pm 1,17)
60	28,45(\pm 5,12)	32,43(\pm 0,97)	31,48(\pm 1,35)
90	33,02(\pm 5,88)	37,15(\pm 2,19)	37,22(\pm 1,58)
120	37,09(\pm 3,45)	41,03(\pm 3,48)	42,30(\pm 3,53)
180	43,71(\pm 3,81)	48,09(\pm 2,27)	47,66(\pm 1,79)
240	47,79(\pm 3,88)	50,99(\pm 3,05)	50,57(\pm 3,33)
300	55,69(\pm 3,06)	58,26(\pm 4,48)	58,61(\pm 5,97)
360	55,80(\pm 5,73)	60,41(\pm 1,95)	59,02(\pm 3,31)
420	65,30(\pm 4,86)	71,22(\pm 5,22)	70,60(\pm 1,67)
480	68,33(\pm 5,52)	71,97(\pm 0,94)	72,70(\pm 4,08)
1440	88,76(\pm 3,57)	86,34(\pm 1,62)	89,38(\pm 0,79)

Na FIG. 26 são apresentados os perfis de dissolução das formulações com PCL e PEG 1500.

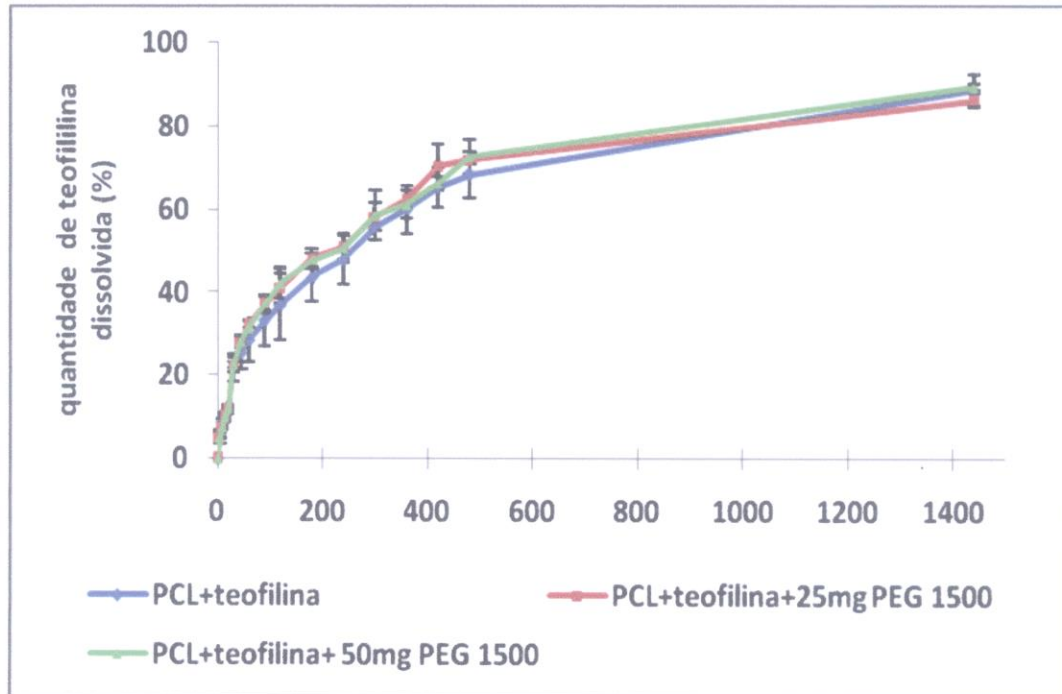


FIGURA 26: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PCL e PEG 1500, com 25% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

5.2.3.1.2 Matrizes com PEG 4000

Matrizes de PCL contendo PEG 4000 apresentaram resultados distintos daqueles obtidos com os comprimidos contendo PEG 1500, conforme TAB. 37 e ilustração da FIG. 27.

TABELA 37: Porcentagem de teofilina dissolvida *versus* tempo em comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PCL, teofilina, PEG 4000 e 25% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média (\pm desvio padrão)

Tempo (min)	PCL+teofilina	PCL+25mg PEG 4000	PCL+50mg PEG 4000
5	5,90(\pm 1,01)	5,40(\pm 0,16)	5,53(\pm 0,19)
10	8,52(\pm 1,02)	7,41(\pm 0,65)	6,85(\pm 0,20)
15	10,10(\pm 1,14)	9,41(\pm 1,19)	8,41(\pm 0,45)
20	11,82(\pm 1,26)	10,86(\pm 1,50)	9,66(\pm 0,12)
30	21,86(\pm 3,33)	13,07(\pm 1,46)	11,79(\pm 0,13)
45	25,50(\pm 4,06)	21,87(\pm 1,87)	22,05(\pm 0,08)
60	28,45(\pm 5,12)	24,34(\pm 2,31)	24,50(\pm 0,13)
90	33,02(\pm 5,88)	27,97(\pm 3,25)	28,32(\pm 0,26)
120	37,09(\pm 3,45)	30,87(\pm 4,06)	29,71(\pm 0,67)
180	43,71(\pm 3,81)	36,09(\pm 4,58)	33,84(\pm 0,65)
240	47,79(\pm 3,88)	40,19(\pm 5,39)	39,06(\pm 0,06)
300	55,69(\pm 3,06)	42,89(\pm 4,00)	43,59(\pm 1,20)
360	55,80(\pm 5,73)	45,11(\pm 6,48)	45,89(\pm 3,39)
420	65,30(\pm 4,86)	46,43(\pm 3,99)	50,20(\pm 0,50)
480	68,33(\pm 5,52)	48,69(\pm 3,98)	51,14(\pm 0,78)
1440	88,76(\pm 3,57)	59,87(\pm 3,83)	59,68(\pm 3,55)

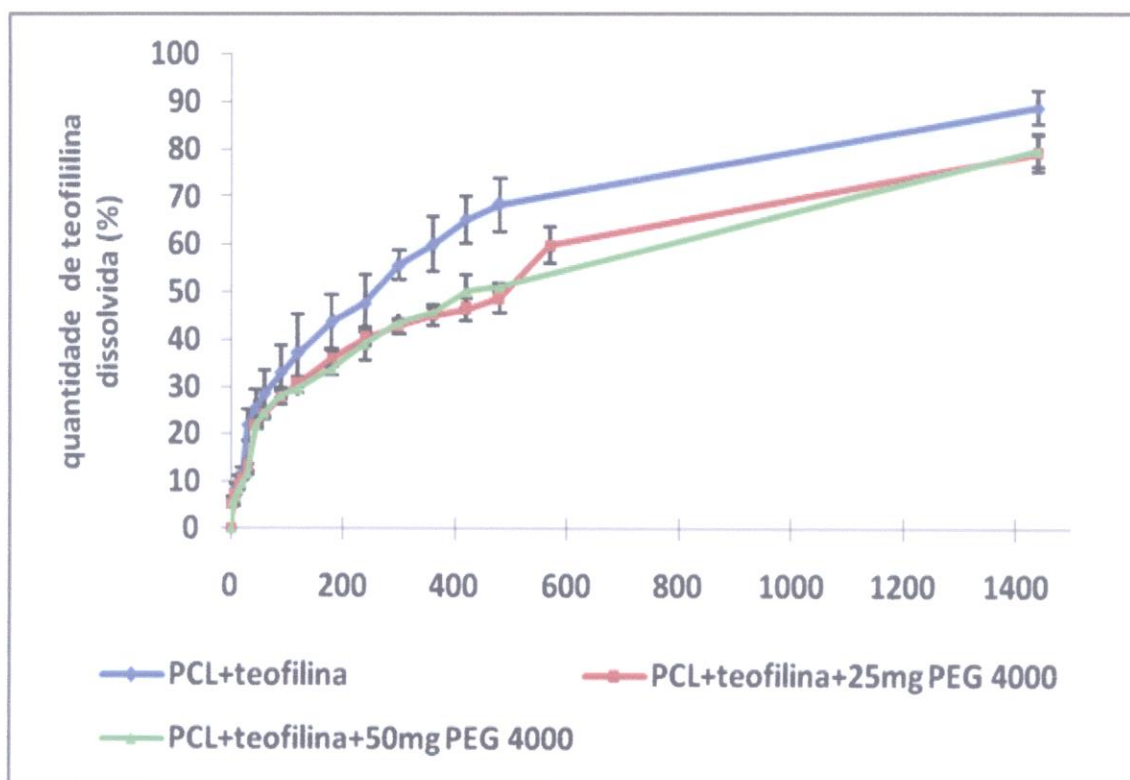


FIGURA 27: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PCL e PEG 4000, com 25% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

5.2.3.1.3. Modelos cinéticos de comprimidos com PCL e 25% de celulose microcristalina

A TAB. 38 apresenta os resultados do tratamento matemático para linearização das curvas de dissolução, para as formulações com PCL e 25% de celulose microcristalina.

Observou-se que, o modelo cinético que melhor se ajustou aos perfis foi o de Higuchi.

TABELA 38: Valores do coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados para linearização das curvas de dissolução das formulações com PCL e 25% de celulose microcristalina

Formulação	Ordem zero	Primeira ordem	Higuchi
	r	r	r
PCL+teofilina	0,718	0,940	0,941
PCL + teofilina+25 mg PEG 1500	0,641	0,905	0,943
PCL +teofilina+50 mg PEG 1500	0,664	0,908	0,912
PCL +teofilina+ 25mg PEG 4000	0,813	0,909	0,937
PCL +teofilina+ 50mg PEG 4000	0,797	0,944	0,947

5.2.3.1.4 Eficiência de dissolução do comprimidos de PCL com 25% de celulose microcristalina.

A figura 28 mostra os resultados das eficiências de dissolução para as formulações com 25% de celulose microcristalina e PCL. A TAB. 39 mostra o tratamento estatístico ANOVA para os valores de ED.

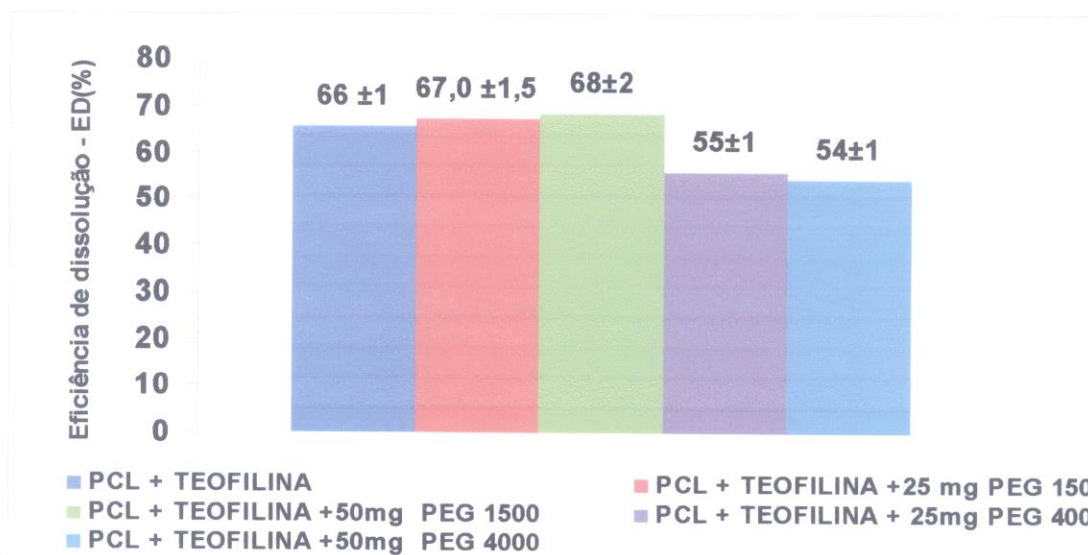


FIGURA 28: Valores médios de ED(%) para as formulações com PCL e 25% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média (\pm desvio padrão).

TABELA 39: Análise de variância de valores de ED% para as formulações com PCL e 25% de celulose microcristalina.

FONTE DE VARIACÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F OBSERVADO
Entre os tratamentos	4	611,68	282,9	152,91
Dentro dos tratamentos	10	18,5	1,85	
Total	14	643,92	104,28	

TABELA 40: Teste de Tuckey aplicado aos valores de ED% de comprimidos de PHB com 50% de celulose microcristalina. ($q_{5,10} = 4,65$ para $\alpha=5\%$)

	PCL+teo	25mg PEG1500	50mg PEG1500	25mg PEG4000	50mg PEG4000
PCL+teo	----	S	S	D	D
25mg PEG1500	S	----	S	D	D
50mg PEG1500	S	S	-----	D	D
25mg PEG4000	D	D	D	-----	D
50mg PEG4000	D	D	D	S	-----

S= semelhante

D= diferente

Através dos resultados da TAB. 40 observa-se que as eficiências de dissolução de comprimidos com adição de PEG 4000 diferenciaram-se dos resultados obtidos com comprimidos sem a adição de PEG e com a adição de PEG 1500.

5.2.3.2 Perfis com 50% de celulose microcristalina

Da mesma forma variou-se a quantidade de celulose nas matrizes de PCL, a fim de se obter comprimidos com uma melhor cinética de liberação.

5.2.3.2.1 Matrizes com PEG 1500

Na TAB. 41 podem ser observados os resultados de porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos confeccionados com matrizes de PCL e PEG 1500.

TABELA 41: Porcentagem de teofilina dissolvida, *versus* tempo de comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PCL, teofilina, PEG 1500 e 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média (\pm desvio padrão)

Tempo (min)	PCL+teofilina	PCL+25mg PEG 1500	PCL+50mg PEG 1500
5	8,44 ($\pm 1,37$)	6,02($\pm 0,44$)	6,07($\pm 0,32$)
10	12,36($\pm 1,48$)	10,02($\pm 0,91$)	10,11($\pm 0,87$)
15	21,65($\pm 1,06$)	13,28($\pm 0,80$)	13,34($\pm 0,93$)
20	26,41($\pm 5,13$)	22,91($\pm 0,84$)	23,10($\pm 1,45$)
30	32,20($\pm 5,41$)	28,38($\pm 1,00$)	28,59($\pm 1,79$)
45	37,31($\pm 5,57$)	35,72($\pm 1,85$)	36,02($\pm 2,55$)
60	40,19 ($\pm 3,05$)	47,46($\pm 5,00$)	47,73($\pm 3,25$)
90	50,84($\pm 3,38$)	50,77($\pm 2,86$)	50,91($\pm 4,42$)
120	55,84($\pm 2,83$)	57,26($\pm 0,76$)	61,26($\pm 2,92$)
180	61,84($\pm 7,73$)	66,05($\pm 1,31$)	66,48($\pm 3,24$)
240	71,51($\pm 5,54$)	72,98($\pm 0,45$)	69,15($\pm 3,41$)
300	75,77($\pm 5,91$)	86,23($\pm 2,33$)	82,36($\pm 5,27$)
360	78,69($\pm 3,93$)	88,09($\pm 1,77$)	85,28($\pm 3,54$)
420	82,10($\pm 0,05$)	88,80($\pm 1,21$)	87,78($\pm 4,22$)
480	83,18($\pm 0,09$)	89,74($\pm 1,54$)	90,14($\pm 5,05$)
1440	94,20($\pm 0,14$)	92,73($\pm 1,69$)	93,42($\pm 0,15$)

Na FIG. 29 são apresentados os perfis de dissolução das formulações com PCL e PEG 1500.

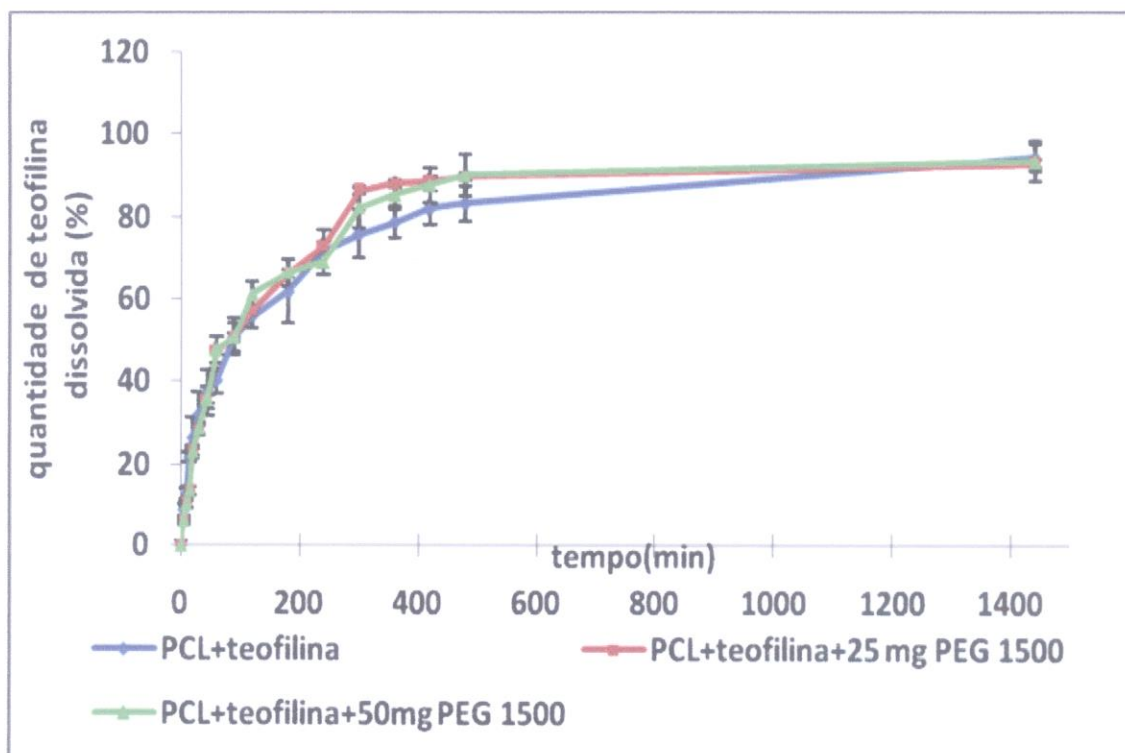


FIGURA 29: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PCL e PEG 1500, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

5.2.3.2.2 Matrizes com PEG 4000

Na TAB. 42 podem ser observados os resultados de porcentagem dissolvida de fármaco nos comprimidos confeccionados com matrizes de PCL e PEG 4000.

TABELA 42: Porcentagem de teofilina dissolvida, *versus* tempo de comprimidos de 100 mg de teofilina, confeccionados com matriz polimérica de PCL, teofilina, PEG 4000 e 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média (\pm desvio padrão)

Tempo (min)	PCL+teofilina	PCL+25mg PEG 4000	PCL+50mg PEG 4000
5	8,44 (\pm 1,37)	5,73(\pm 0,14)	4,36(\pm 0,45)
10	12,36(\pm 1,48)	8,33(\pm 0,20)	6,21(\pm 0,12)
15	21,65(\pm 1,06)	10,72(\pm 0,30)	8,34(\pm 0,13)
20	26,41(\pm 5,13)	12,29(\pm 0,45)	9,90(\pm 0,08)
30	32,20(\pm 5,41)	22,76(\pm 0,57)	20,28(\pm 0,13)
45	37,31(\pm 5,57)	26,12(\pm 0,85)	24,60(\pm 0,26)
60	40,19 (\pm 3,05)	28,60(\pm 1,22)	27,98(\pm 0,67)
90	50,84(\pm 3,38)	32,85(\pm 1,65)	32,83(\pm 0,65)
120	55,84(\pm 2,83)	36,00(\pm 1,23)	34,34(\pm 0,06)
180	61,84(\pm 7,73)	42,04(\pm 1,78)	41,12(\pm 1,20)
240	71,51(\pm 5,54)	45,86(\pm 1,48)	47,53(\pm 3,39)
300	75,77(\pm 5,91)	49,97(\pm 1,53)	50,70(\pm 0,50)
360	78,69(\pm 3,93)	52,20(\pm 2,24)	53,61(\pm 0,78)
420	82,10(\pm 0,05)	52,70(\pm 2,37)	56,84(\pm 3,55)
480	83,18(\pm 0,09)	57,51(\pm 3,14)	62,28(\pm 1,01)
1440	94,20(\pm 0,14)	80,01(\pm 3,93)	85,72(\pm 3,38)

Na FIG. 30 são apresentados os perfis de dissolução das formulações com PCL e PEG 4000.

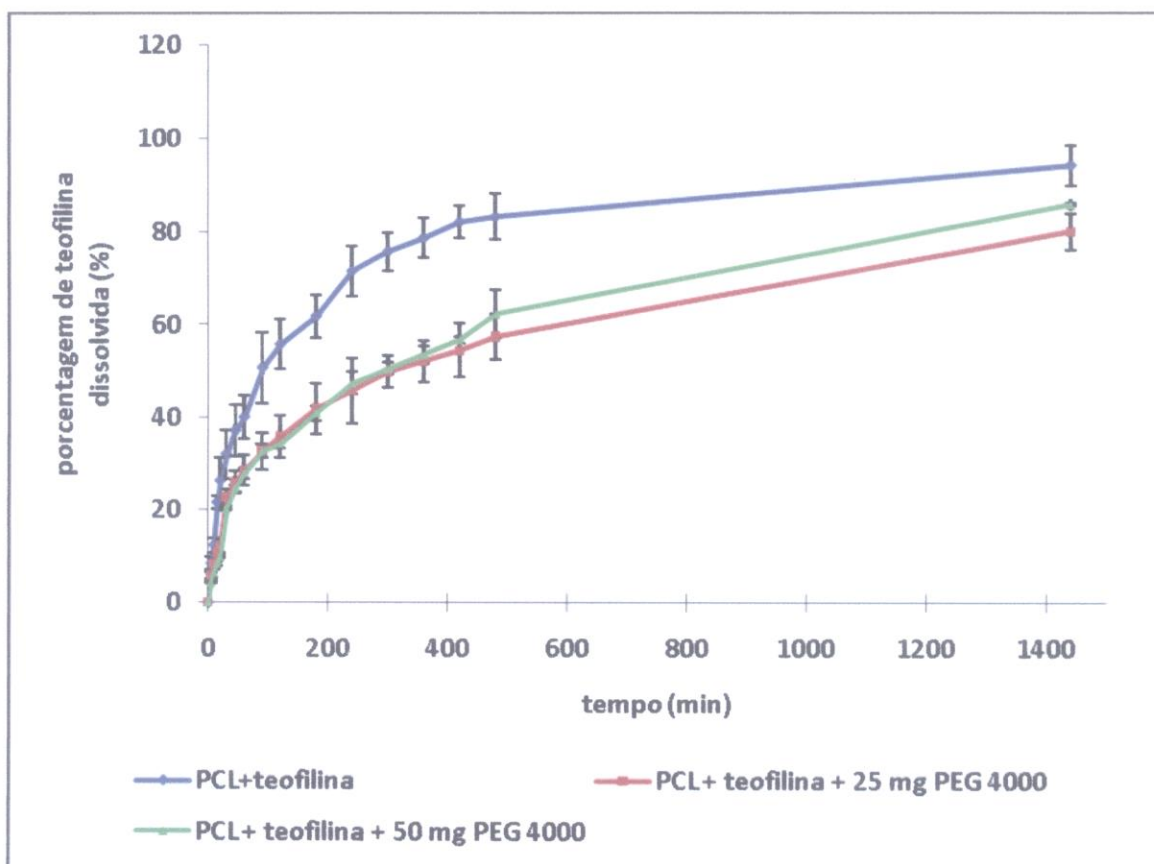


FIGURA 30: Curva de liberação de teofilina em matrizes de PCL e PEG 4000, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

5.2.2.2.3 Modelos cinéticos

A TAB. 43 apresenta os resultados do tratamento matemático para linearização das curvas de dissolução, para as formulações com PCL e 50% de celulose microcristalina.

O modelo que mais se ajustou aos perfis de PCL+teofilina e PCL+PEG1500 (5% e 10%) foi o de 1ª. ordem, característico de formulações de liberação imediata e o modelo que mais se ajustou aos perfis obtidos com PEG 4000 (5% e 10%) foi o de Higuchi, aplicável à formulações de liberação prolongada.

TABELA 43: Valores do coeficiente de correlação (r) para os três modelos matemáticos utilizados para linearização das curvas de dissolução das formulações com PCL e 50% de celulose microcristalina

Formulação	Ordem zero	Primeira ordem	Higuchi
	r	r	r
PCL+teofilina	0,546	0,943	0,836
PCL + teofilina+25 mg PEG 1500	0,467	0,857	0,774
PCL +teofilina+50 mg PEG 1500	0,852	0,908	0,784
PCL +teofilina+ 25mg PEG 4000	0,717	0,909	0,972
PCL +teofilina+ 50mg PEG 4000	0,733	0,947	0,972

5.3.2.2.4 Eficiência de dissolução

A FIG. 31 mostra os resultados obtidos para a ED% a partir dos perfis construídos para os comprimidos com PCL e 50% de celulose microcristalina.

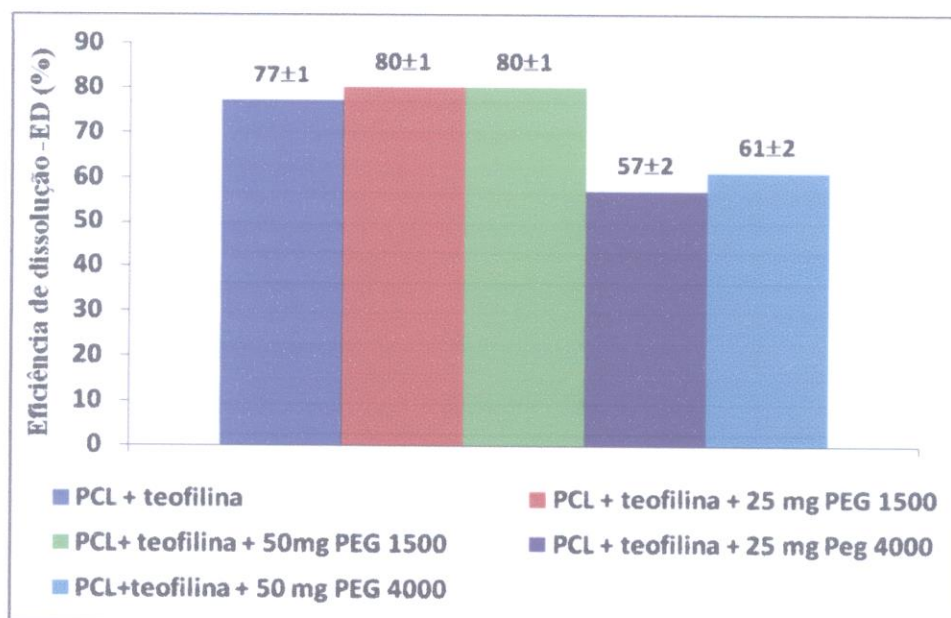


FIGURA 31: Valores médios de ED (%) para as formulações com PCL e 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão.

TABELA 44: Análise de variância de valores de ED% para as formulações com PCL e 50% de celulose microcristalina

FONTE DE VARIÇÃO	GRAUS DE LIBERDADE	SOMA DOS QUADRADOS	QUADRADOS MÉDIOS	F OBSERVADO
Entre os tratamentos	4	1482	370,5	168,40
Dentro dos tratamentos	10	22	2,20	
Total	14	1504	372,7	

TABELA 45: Teste de Tuckey aplicado aos valores de ED% de comprimidos de PHB com 50% de celulose microcristalina. ($q_{5,10} = 4,65$ para $\alpha=5\%$)

	PCL+teo	25mg PEG1500	50mg PEG1500	25mg PEG4000	50mg PEG4000
PCL+teo	----	S	S	D	D
25mg PEG1500	S	----	S	D	D
50mg PEG1500	S	S	----	D	D
25mg PEG4000	D	D	D	----	S
50mg PEG4000	D	D	D	S	----

S=semelhante

D= diferente

De maneira semelhante ao observado com as matrizes de PCL com 25% de celulose microcristalina, conclui-se, a partir dos resultados das TAB. 44 e 45, que as eficiências de dissolução de comprimidos confeccionados com PEG 4000 diferenciam-se dos demais.

5.2.4 Comparação dos perfis obtidos com as matrizes de PHB+teofilina e PCL+teofilina.

Com a finalidade de comparar as matrizes confeccionadas com polímeros diferentes (PHB e PCL), sem a adição de PEG, foi efetuada análise estatística dos perfis obtidos com comprimidos de PHB+teofilina e PCL+teofilina.

As curvas de liberação de teofilina são mostradas na FIG.31. A comparação das ED(%) é ilustrada na FIG. 32 .

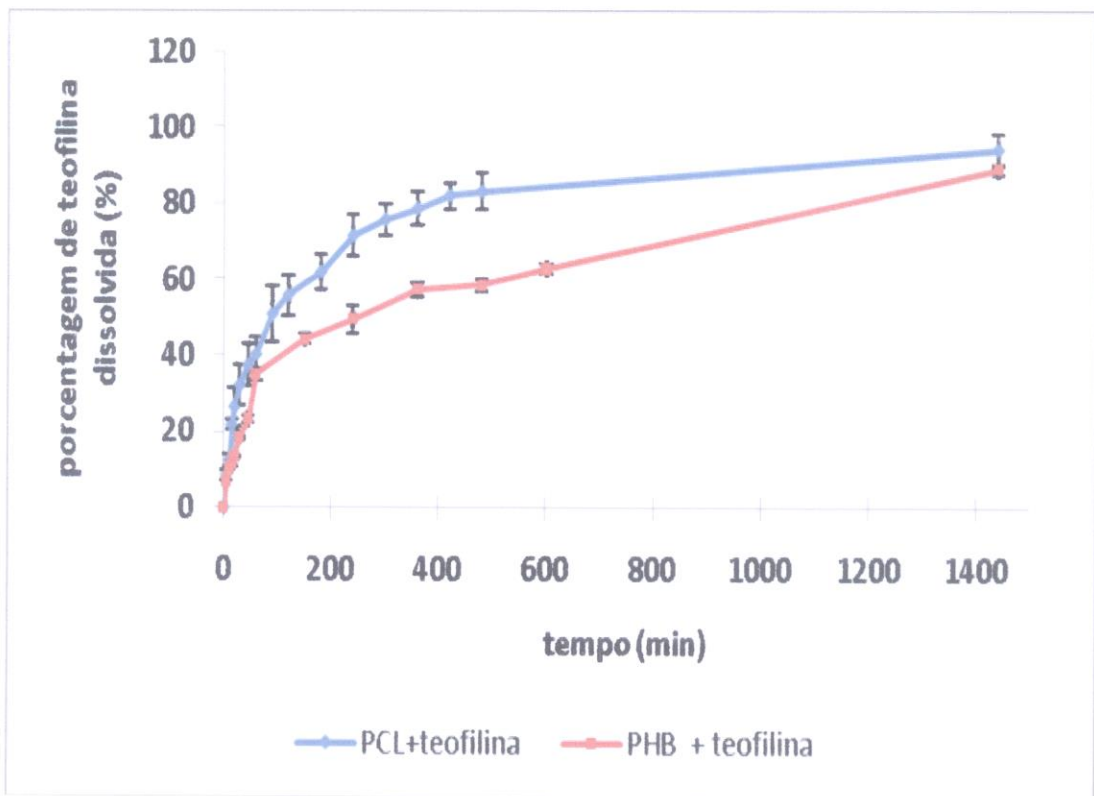


FIGURA 32: Curva de liberação em comprimidos de 100mg de teofilina confeccionados com matriz de PCL e de PHB, com 50% de celulose microcristalina, média de 3 comprimidos.

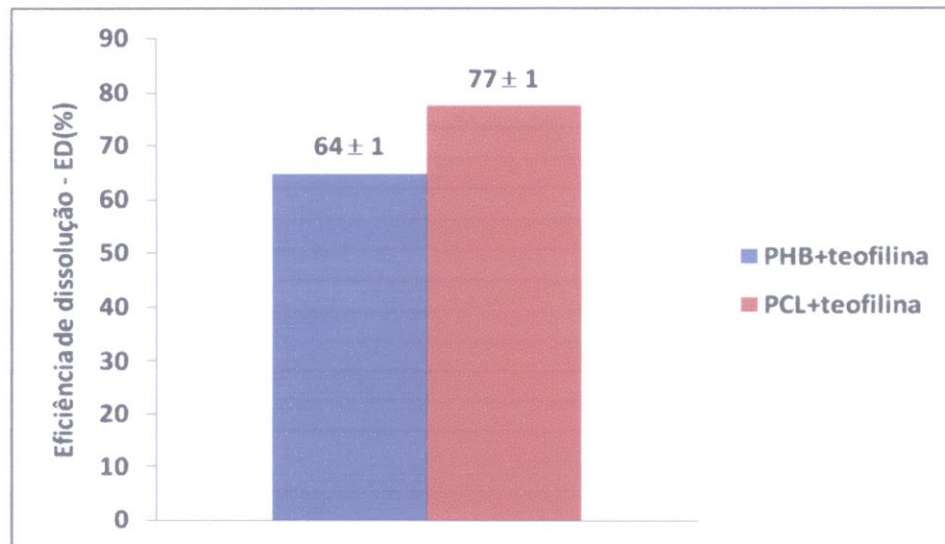


FIGURA 33: Valores médios de ED(%) para as formulações com PHB e PCL, com 50% de celulose microcristalina. Os valores referem-se à média \pm desvio padrão

As eficiências de dissolução foram comparadas através do teste t de *Student* e conclui-se que as médias obtidas com as duas eficiências de dissolução são diferentes.

A maior velocidade de liberação da teofilina no comprimido contendo PCL pode ser atribuída ao menor caráter hidrofóbico do PCL frente ao PHB, como demonstrado através da análise de ângulo de contato.

5.3 Análise termogravimétrica

5.3.1 Matrizes com PHB

As curvas termogravimétricas obtidas são mostrados nas FIG.34, 35, 36, 37.

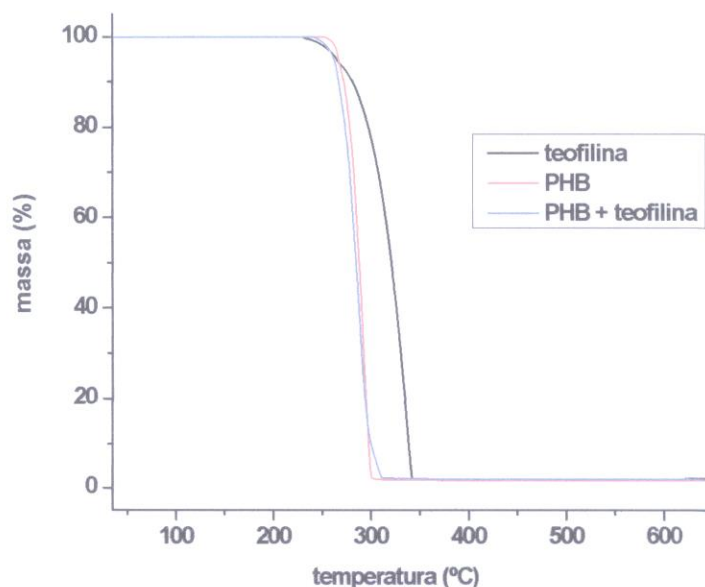


FIGURA 34: Curvas de TGA de teofilina, PHB, PHB+teofilina

As curvas termogravimétricas da da FIG. 34, mostram que o PHB e a teofilina sofrem apenas um estágio de perda de massa, sendo que a teofilina inicia sua decomposição térmica antes do PHB. O complexo contendo PHB + teofilina (FIG.33) também sofre apenas um estágio de perda de massa. Os valores de T_{\max} foram determinados a partir das temperaturas mínimas dos picos observados na DTGA (primeira derivada das curvas de TGA) e referem-se à temperatura de máxima velocidade de perda de massa. O PHB puro possui $T_{\text{onset}}=280,8^{\circ}\text{C}$ e $T_{\max}=293,9^{\circ}\text{C}$. A teofilina pura possui $T_{\text{onset}}=262,8^{\circ}\text{C}$ e $T_{\max}=337,5^{\circ}\text{C}$ e a matriz contendo o fármaco possui $T_{\text{onset}}=271,6^{\circ}\text{C}$ e $T_{\max}=284,7^{\circ}\text{C}$.

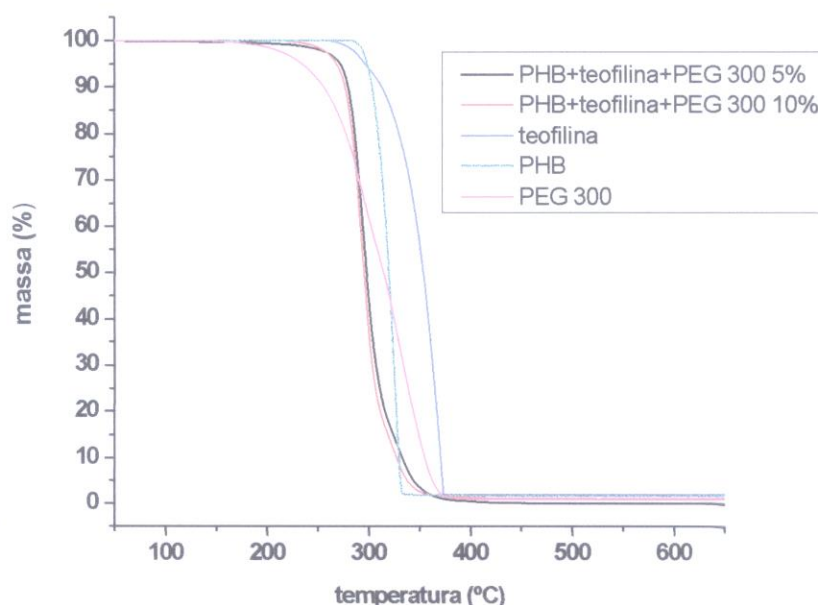


FIGURA 35: Curvas de TGA de teofilina, PHB, PEG 300 e as matrizes de PHB+PEG 300 + teofilina.

Observa-se (FIG. 35) que as matrizes que contém o PEG 300 decompõem-se em um estágio de perda de massa e possuem $T_{\text{onset}}=270,9^{\circ}\text{C}$ e $T_{\text{max}}=285,7^{\circ}\text{C}$ (matriz com PEG300 a 5%) e $T_{\text{onset}}= 270,8^{\circ}\text{C}$ e $T_{\text{max}}=284,5^{\circ}\text{C}$ (matriz com PEG300 a 10%) tendo estabilidades térmicas semelhantes e relativamente inferior à matriz que não contém o PEG (FIG.33).

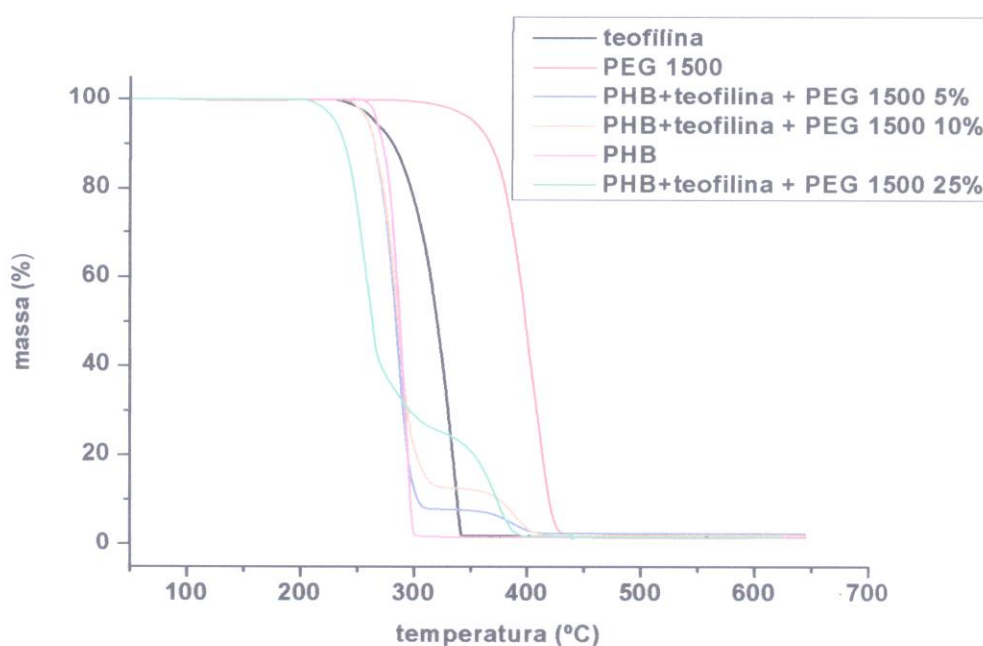


FIGURA 36: Curvas de TGA de teofilina, PHB, PEG 1500 e as matrizes de PHB+PEG 1500 + teofilina

Analisando curvas termogravimétricas mostradas na FIG. 36, observa-se que as matrizes com PEG 1500 sofrem dois estágios de perda de massa, sendo o primeiro estágio atribuído à perda de massa da teofilina mais o polímero e o segundo à perda da massa do PEG. A teofilina pura possui $T_{\text{onset}} = 262,8^{\circ}\text{C}$ e $T_{\text{max}} = 337,5^{\circ}\text{C}$. Os valores de T_{onset} e T_{max} do evento de perda de massa teofilina + PHB diminuíram em função do aumento do conteúdo de PEG na matriz. A adição de 5, 10 e 25% de PEG 1500 na matriz diminuiu o T_{onset} da teofilina + PHB, mas não diminuiu o T_{onset} do PEG (FIG. 34).

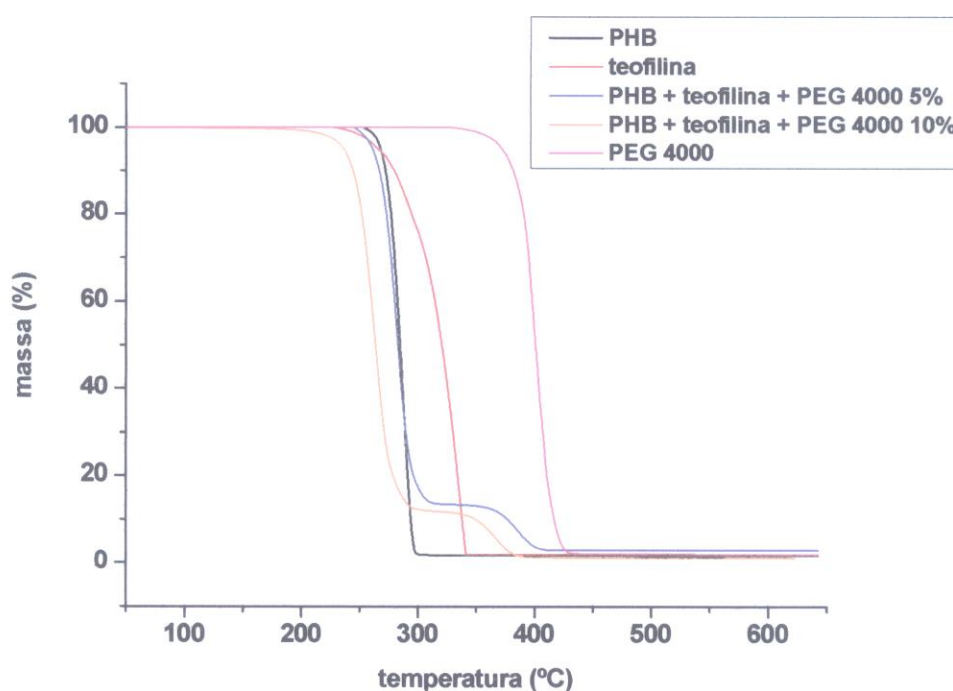


FIGURA 37: Curvas de TGA de teofilina, PHB, PEG 4000 e as matrizes de PHB+PEG 4000 + teofilina

Pelas curvas termogravimétricas mostradas na FIG. 37, observa-se que as matrizes com PEG 4000 sofrem dois estágios de perda de massa, sendo o primeiro estágio atribuído à perda de massa da teofilina e o segundo à perda da massa do PEG. A adição de 5% de PEG 4000 na matriz polimérica também aumentou o T_{onset} da teofilina (FIG. 35), porém a adição de 10% de PEG 4000 (FIG. 35) na matriz provocou a diminuição do T_{onset} da teofilina indicando que o aumento do teor de PEG diminui a estabilidade térmica das matrizes que contém PEG 1500 e 4000.

Considerando-se a variação da temperatura de decomposição T_{onset} da teofilina na matriz polimérica de PHB como sendo a temperatura de início de decomposição do evento teofilina+PHB, o gráfico da FIG. 36 mostra a variação dessa temperatura em função da quantidade de PEG adicionada.

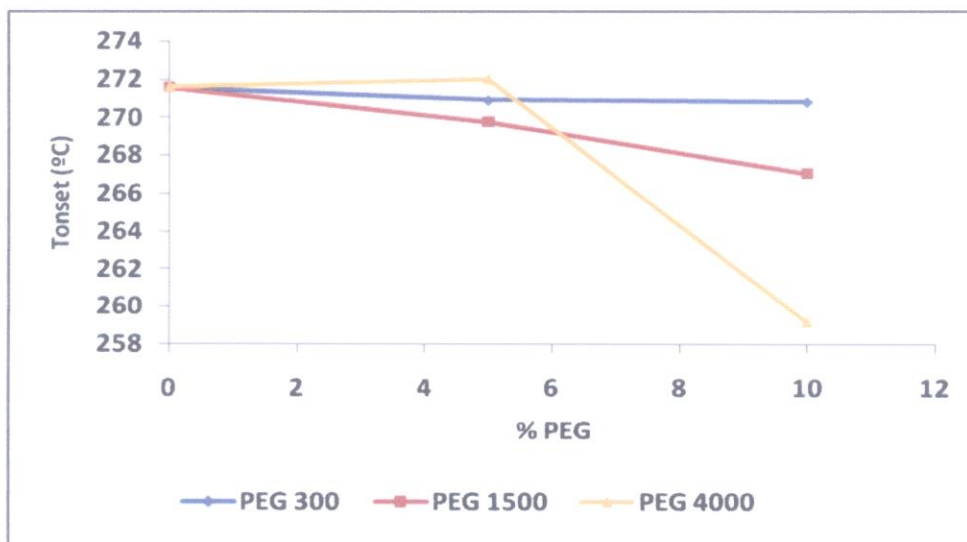


FIGURA 38: Variação da temperatura de decomposição (T_{onset}) da teofilina na matriz de PHB em função da quantidade de PEG adicionada à matriz polimérica.

Com isto, observa-se que com o aumento da massa molar do PEG é prejudicada a estabilidade térmica da teofilina na matriz de PHB.

5.3.2 Matrizes com PCL

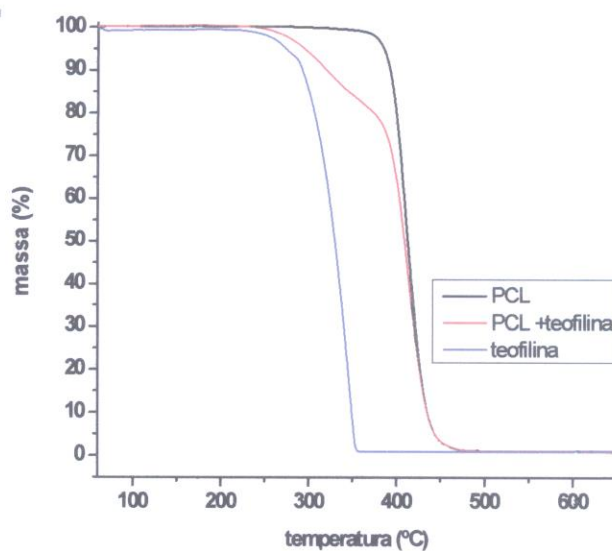


FIGURA 39: Curvas de TGA de teofilina, PCL, PCL+teofilina

Pelas curvas termogravimétricas mostradas na FIG. 39 observou-se que tanto o PCL puro que possui, em atmosfera inerte, $T_{\text{onset}} = 394,75^{\circ}\text{C}$ e $T_{\text{max}} = 412,5^{\circ}\text{C}$, quanto a teofilina sofrem apenas um estágio de perda de massa, e a teofilina possui menor estabilidade térmica que o PCL. A matriz de PCL e teofilina sofre dois estágios de perda de massa, sendo o primeiro estágio atribuído à perda de massa da teofilina e o segundo à perda da massa do PCL. O aumento de temperatura de início de decomposição da matriz de PCL + teofilina indica que o PCL encapsula a teofilina tornando-a mais estável termicamente.

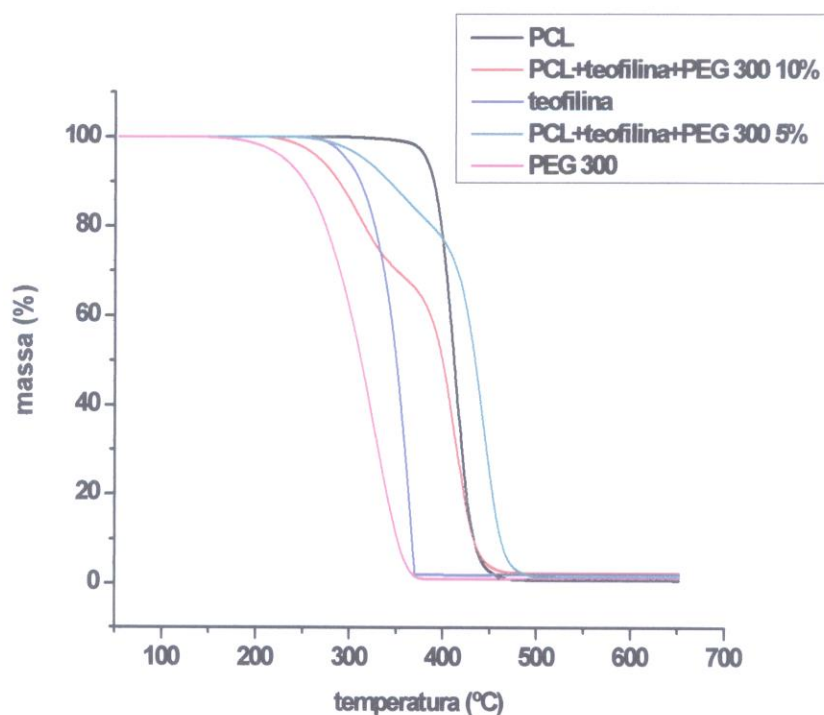


FIGURA 40: Curvas de TGA de teofilina, PCL, PCL+teofilina as matrizes de PCL+teofilina + PEG 300.

A adição de 5 a 10 % de PEG 300 na matriz (FIG 40) diminuiu o T_{onset} da teofilina, mas não diminuiu o T_{onset} do PCL. Os valores de T_{onset} e T_{max} do PCL permaneceram constantes com o aumento do conteúdo de PEG na matriz. Observa-se que a estabilidade da matriz que contém o PEG 300 a 5% e possui $T_{\text{onset}} = 275,2^{\circ}\text{C}$ e $T_{\text{max}} = 285,7^{\circ}\text{C}$ é maior que o T_{onset} da matriz que não possui PEG. Esses valores indicam que esse nível de PEG 300 auxilia o encapsulamento da teofilina ocasionando um aumento da temperatura de decomposição desta de cerca de 5°C , aumentando a estabilidade da matriz.

Na matriz de concentração de PEG 300 a 10% (FIG. 40) observa-se $T_{\text{onset}} = 267,6^{\circ}\text{C}$. Essa diminuição da temperatura de início de decomposição indica que nessa concentração o encapsulamento é prejudicado e a matriz torna-se assim menos estável termicamente do que as outras matrizes e mesmo do que a teofilina pura.

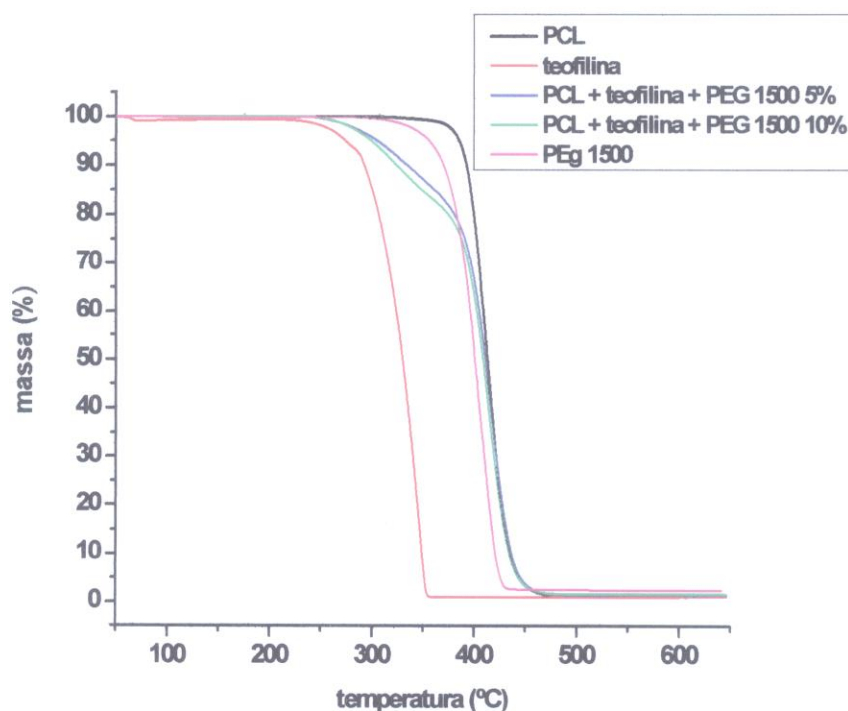


FIGURA 41: Curvas de TGA de teofilina, PCL, PCL+teofilina as matrizes de PCL+teofilina + PEG 1500.

Nas curvas termogravimétricas mostradas na FIG. 41, as matrizes com PCL + teofilina+ PEG 1500 sofrem dois estágios de perda de massa, sendo o primeiro estágio atribuído à perda de massa da teofilina e do PEG 1500 e o segundo à perda da massa do PCL. Os valores de T_{onset} e T_{max} do PCL permaneceram constantes com o aumento do conteúdo de PEG na matriz. A adição de 5 % de PEG 1500 na matriz (FIG. 39), aumenta o T_{onset} da teofilina indicando o encapsulamento da teofilina e aumentando sua estabilidade térmica.

A adição de PEG 1500 a 10%, (FIG. 41), também aumenta estabilidade, porém em menor grau.

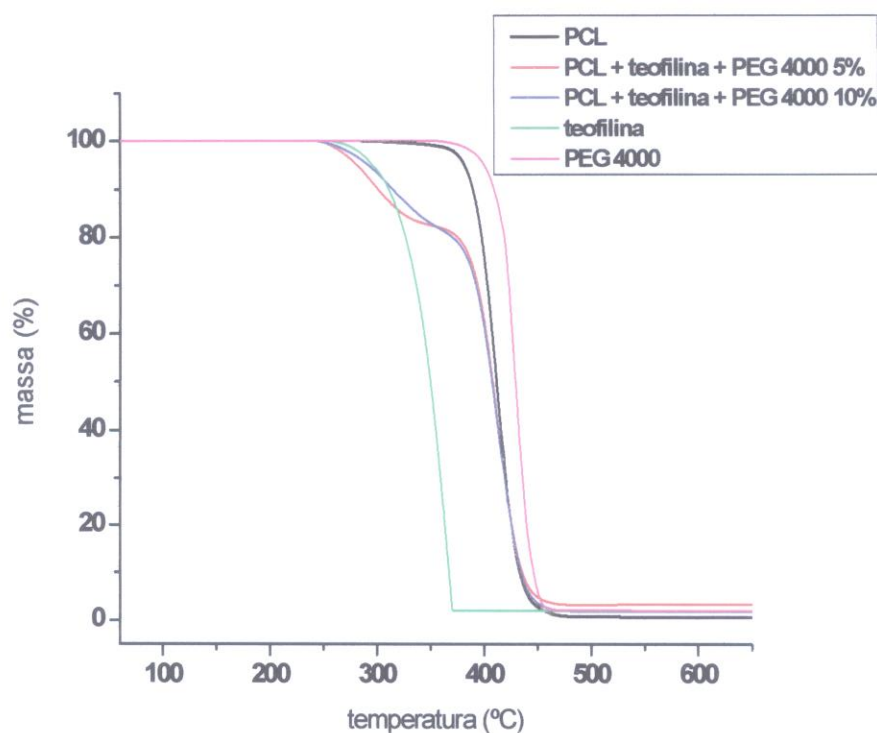


FIGURA 42: Curvas de TGA de teofilina, PCL, PCL+teofilina as matrizes de PCL+teofilina + PEG 4000.

Nas curvas termogravimétricas mostradas na FIG.42, as matrizes com PCL + teofilina+ PEG 4000 também sofrem dois estágios de perda de massa, sendo o primeiro estágio atribuído à perda de massa da teofilina e o segundo à perda da massa do PCL e do PEG 4000.

Para as matrizes ternárias contendo PEG 4000, (FIG. 42), observa-se nenhuma alteração com a concentração de 10%, e pequena alteração na estabilidade na concentração de 5% de PEG 4000.

A FIG. 43 mostra a variação da temperatura de decomposição (T_{onset}) da teofilina na matriz de PCL, considerando-se como início de temperatura de decomposição a T_{onset} do evento PCL+teofilina, em função da adição de PEG à matriz polimérica.

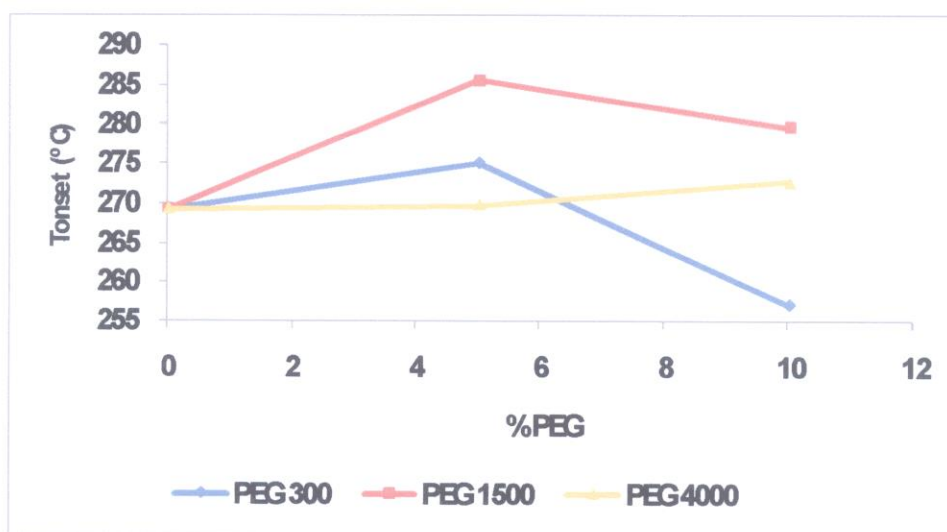


FIGURA. 43: Variação da temperatura de decomposição (T_{onset}) da teofilina em função da quantidade de PEG adicionada à matriz polimérica de PCL.

Com isto infere-se que na matriz de PCL o aumento da massa molar do PEG tende a facilitar o encapsulamento da teofilina.

5.4 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

5.4.1 Matrizes com PHB

5.4.1.1 Avaliação da mudança da temperatura de fusão do PHB

A avaliação da mudança do ponto de fusão em função da adição de teofilina e do tipo e quantidade de PEG adicionado foi realizada através de análises de DSC onde o programa utilizado foi aquecimento de -50°C até 200°C à razão de aquecimento de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, seguido de resfriamento até -50°C seguido de aquecimento até 180°C à razão de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$, sendo que foram observados os valores referentes ao segundo aquecimento.

As curvas da temperatura de fusão do PHB puro e das matrizes contendo teofilina na FIG. 44, onde se observa que a adição de teofilina provocou uma diminuição da temperatura de fusão do PHB puro, que era de 174°C , passando para 170°C quando da adição de teofilina.

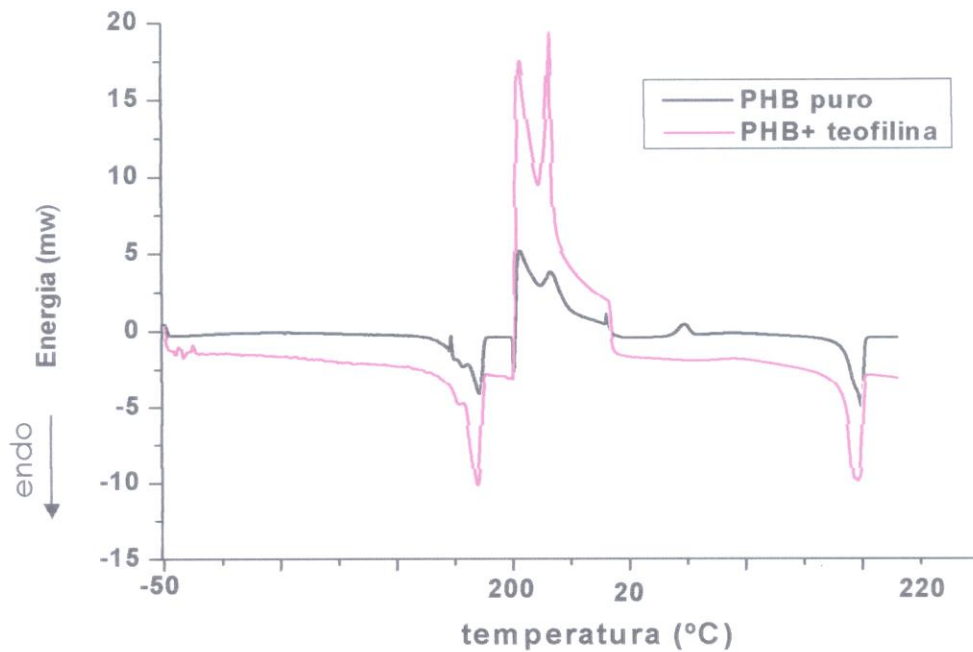


FIGURA 44: Curvas de DSC de amostras de PHB puro e matriz de PHB+teofilina

Foram também realizadas análises de DSC em amostras contendo PHB, teofilina e PEG. O programa utilizado foi o mesmo das análises de PHB puro e da matriz de PHB e teofilina. Os resultados obtidos podem ser visualizados nas FIG. 42, e observou-se que adição de PEG à matriz de PHB+teofilina não provocou uma diminuição significativa do ponto de fusão, como mostra a TAB.46.

TABELA 46: Resultados da análise de DSC das matrizes com PHB

PHB	Tf (°C)
PHB+teofilina	174
PHB+teofilina+ 5% de PEG 300	170
PHB+teofilina+ 10% de PEG 300	170
PHB+teofilina+ 5% de PEG 1500	168
PHB+teofilina+ 10% de PEG 1500	170
PHB+teofilina+ 5% de PEG 4000	170
PHB+teofilina+ 10% de PEG 4000	168

Tf= temperatura de fusão

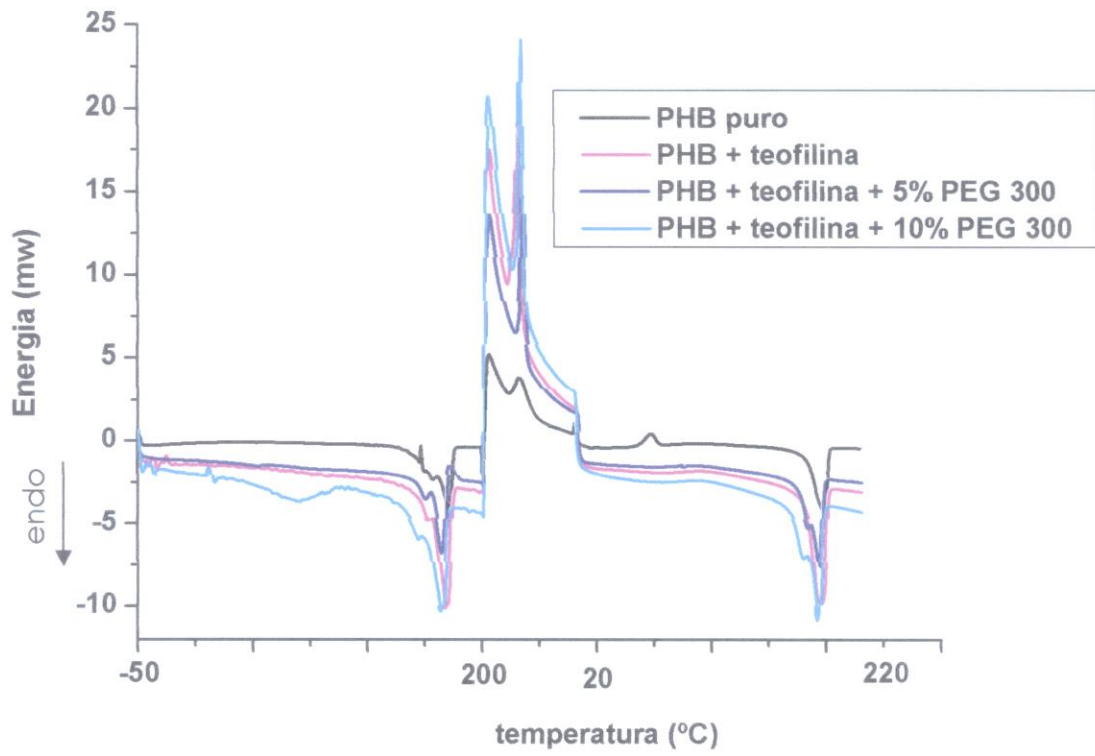


FIGURA 45: Curvas de DSC de amostras de PHB puro, matriz de PHB+teofilina, e PHB+teofilina+PEG 300 a 5% e 10%.

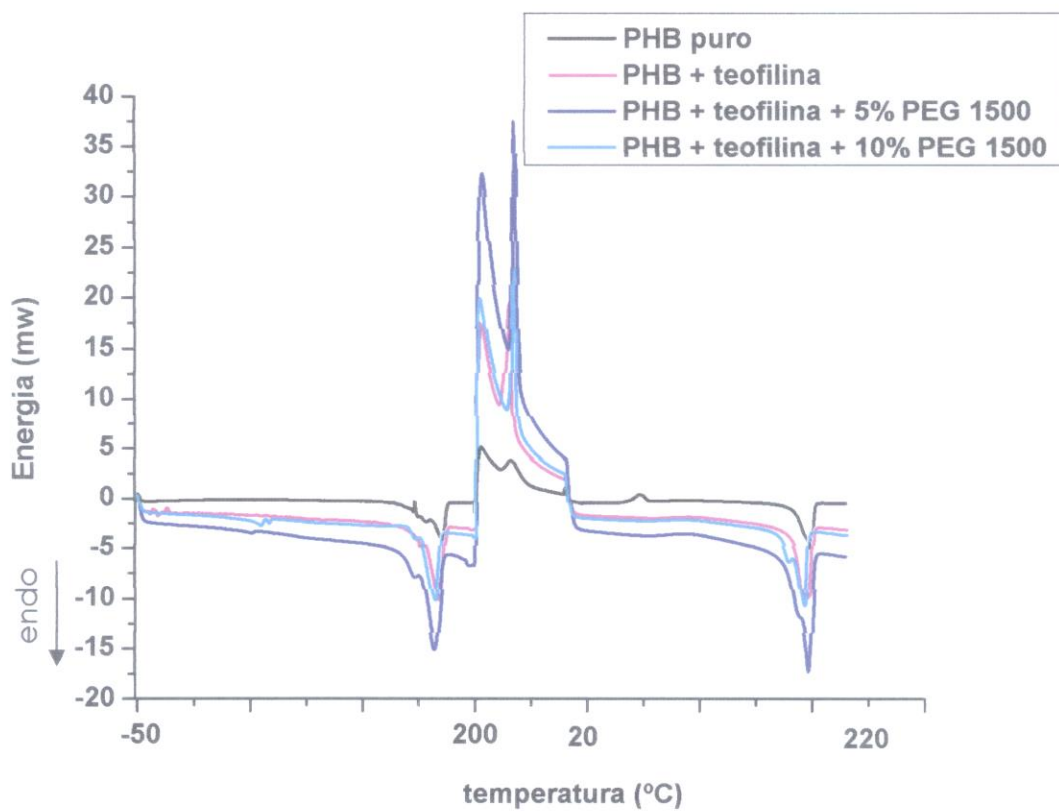


FIGURA 46: Curvas de DSC de amostras de PHB puro, matriz de PHB+teofilina, e PHB+teofilina+PEG 1500 a 5% e 10%.

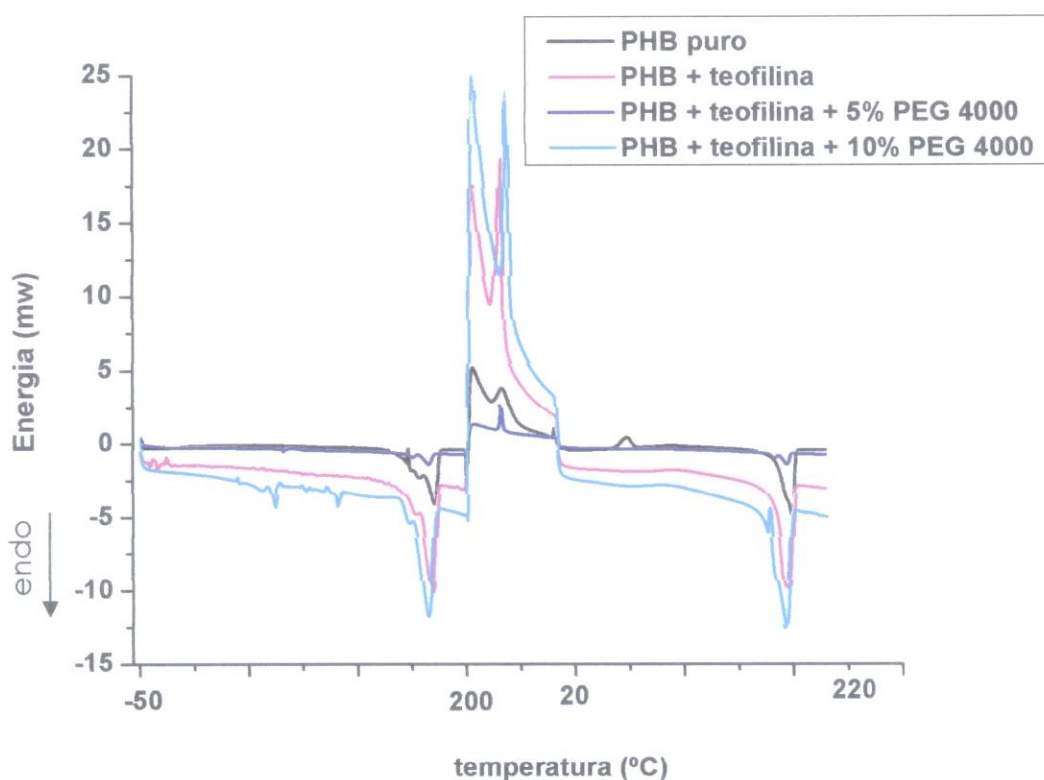


FIGURA 47: Curvas de DSC de amostras de PHB puro, matriz de PHB+teofilina, e PHB+teofilina+PEG 4000 a 5% e 10%.

5.4.1.2 Avaliação da mudança da temperatura de fusão da teofilina

A fim de se avaliar se houve mudança na temperatura de fusão da teofilina foram realizadas análises de DSC utilizando o programa de aquecimento de -50°C até 350°C à razão de aquecimento de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Para as matrizes poliméricas o programa utilizado foi de aquecimento de 50°C até 350°C à razão de aquecimento de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

O resultado obtido através do DSC da teofilina pura é mostrado na FIG. 48, onde se verifica que o seu ponto de fusão é de 272°C .

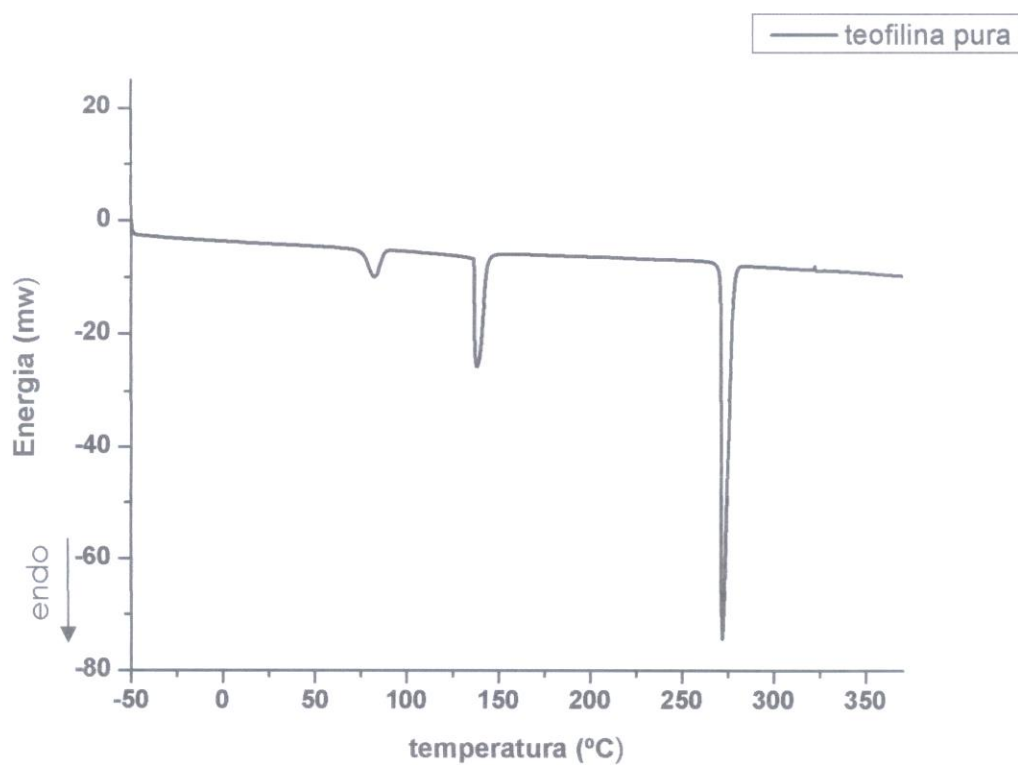


FIGURA 46: Curva de DSC da teofilina pura.

A FIG. 48, correspondente a curva de DSC da matriz de PHB+teofilina mostra que a fusão da teofilina nessa matriz ocorre a 270°C, não apresentando, portanto, diferença em relação ao ponto de fusão obtido com a teofilina pura.

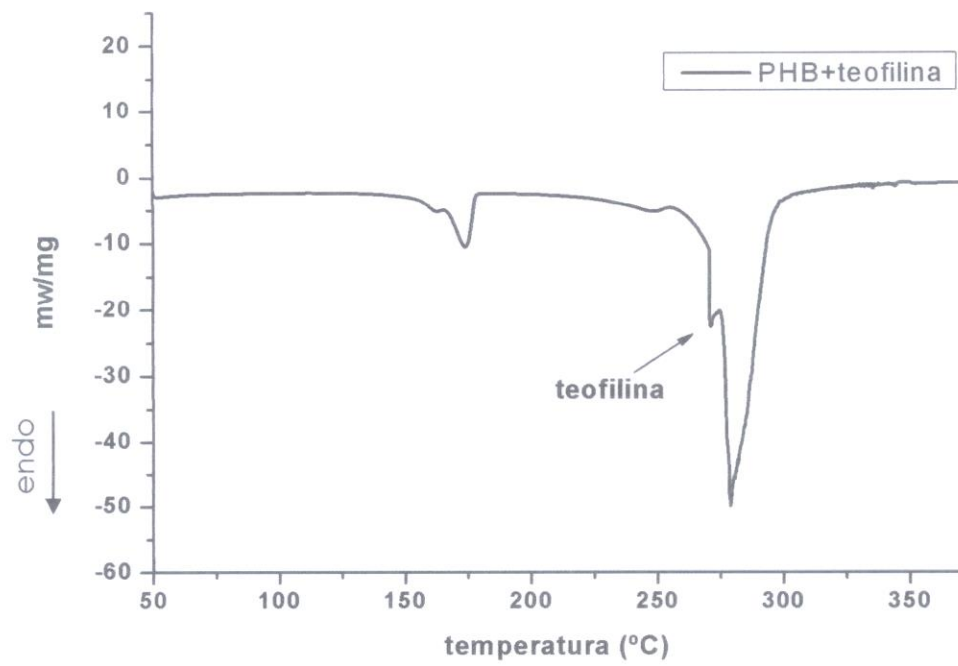


FIGURA 49 : Curva de DSC da matriz de PHB+teofilina

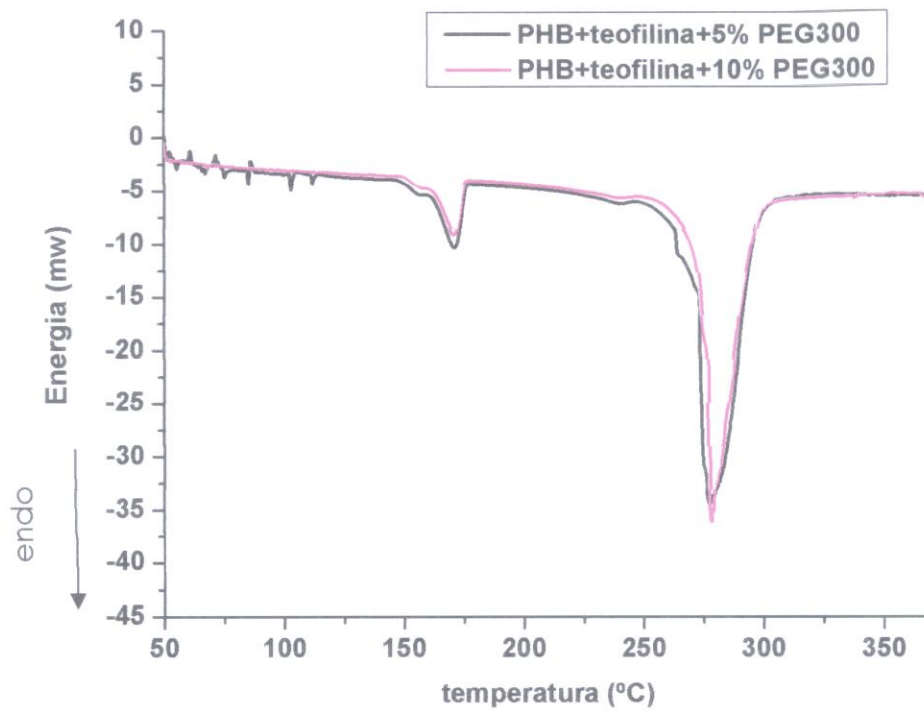


FIGURA 50: Curva de DSC da matriz de PHB+teofilina+ PEG 300 a 5% e 10%

Não foi possível observar o ponto de fusão de teofilina nas matrizes de PHB, teofilina e PEG 300 (FIG.50), pois a fusão se encontra sobreposta à degradação térmica do PHB.

Na FIG. 51 também não foi possível observar a temperatura de fusão de teofilina nas matrizes de PHB, teofilina e PEG 1500, uma vez que se encontra sobreposta à temperatura de decomposição térmica do PHB

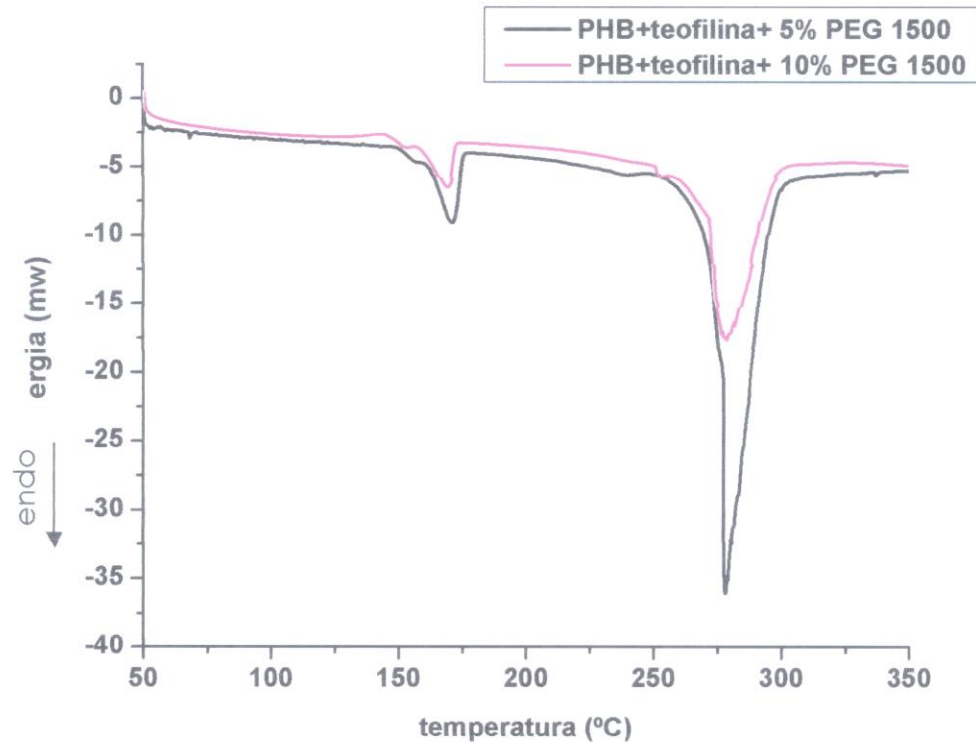


FIGURA 51: Curva de DSC da matriz de PHB+teofilina+ PEG 1500 a 5% e 10%

Na FIG. 52 são mostradas as curvas de DSC das matrizes de PHB, teofilina e PEG 4000 e observa-se que o ponto de fusão da teofilina na matriz com 5% de PEG 4000 é de 271°C, não apresentando diferença significativa em relação ao ponto de fusão obtido com a teofilina pura.

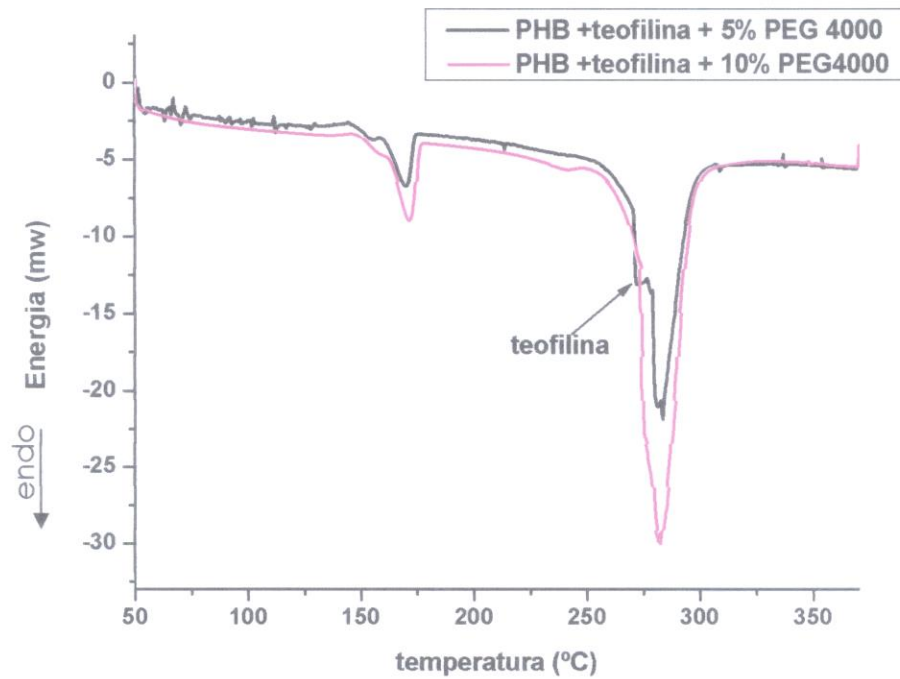


FIGURA 52: Curva de DSC da matriz de PHB+teofilina+ PEG 4000 a 5% e 10%

5.4.2 Matrizes com PCL

Com a finalidade de se avaliar a mudança do ponto de fusão do PCL e da teofilina nas matrizes confeccionadas com PCL, teofilina e PEG foram realizadas análises de DSC. O programa utilizado para o PCL puro foi de aquecimento de -50 a 80°C, à razão de 5°C/min, seguido de resfriamento até -50°C, com posterior aquecimento até 100°C, à razão de 5°C/min. Para as matrizes com PCL o programa utilizado foi de aquecimento de 50 a 80°C, à razão de 5°C/min, seguido de resfriamento até -50°C, com posterior aquecimento até 350°C. Observou-se que a fusão do PCL nessas condições foi de 59°C (FIG. 53).

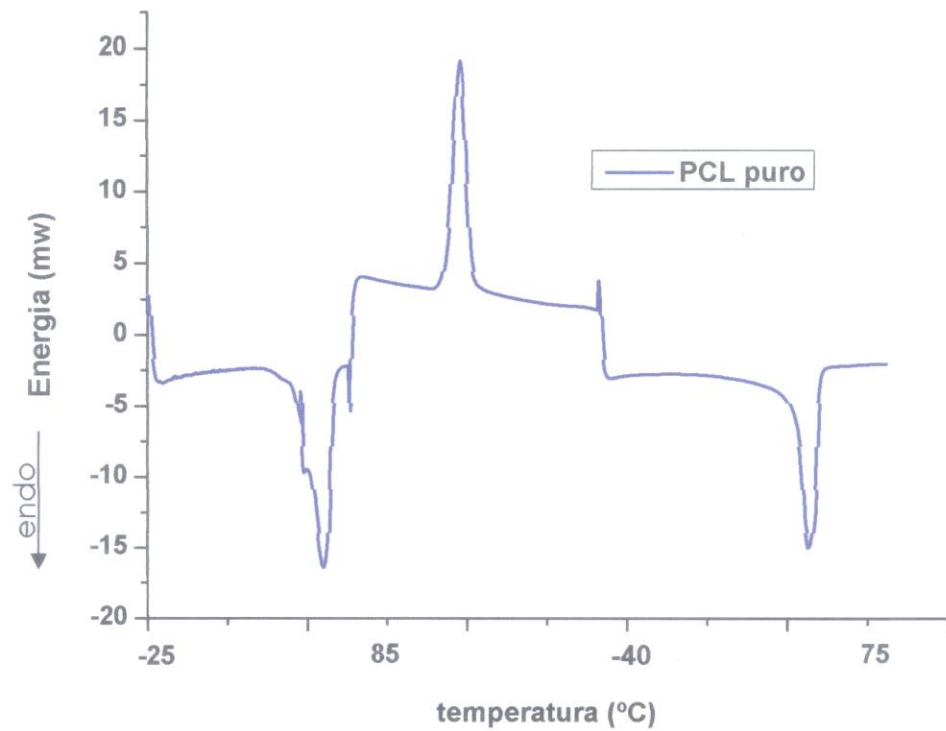


FIGURA 53: Curva de DSC de PCL puro

Na FIG. 54, podem ser visualizadas a curva de DSC da matriz de PCL e teofilina. Podemos observar que o ponto de fusão da teofilina sofreu acentuada diminuição, pois quando pura ela funde a 271°C (FIG. 48) e nessa matriz o ponto de fusão da teofilina é de 234°C. O ponto de fusão do PCL também sofreu diminuição, sendo que na matriz foi de 55°C, enquanto que o PCL puro apresenta fusão a 59°C.

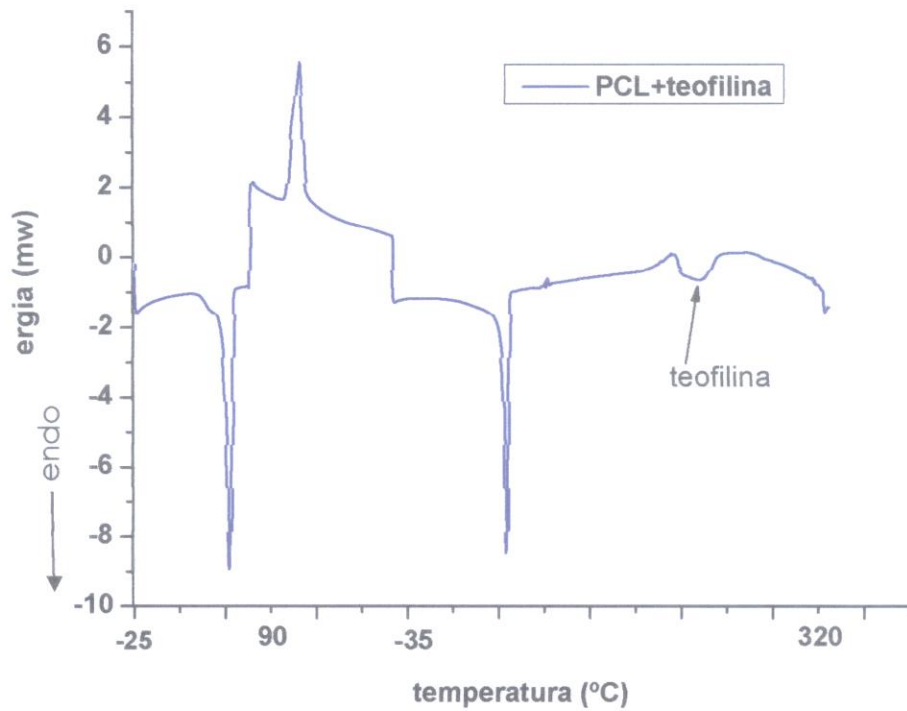


FIGURA 54: Curva de DSC da matriz de PCL+teofilina

Com a finalidade de se avaliar a influência da adição de PEG na matriz de PCL e teofilina foram realizadas análises com as matrizes com PEG 300 e os resultados podem ser visualizados na FIG. 55. Observa-se que o ponto de fusão da teofilina para as matrizes estudadas foram de 235°C (matriz com 5% de PEG 300) e 234 °C (matriz com 10% de PEG 300), não havendo diferença em relação aos valores obtidos na matriz sem PEG. Os pontos de fusão obtidos para o PCL foram 56°C (matriz com 5% de PEG 300) e 57°C (matriz com 10% de PEG 300), que não apresentam diferença em relação à matriz sem PEG.

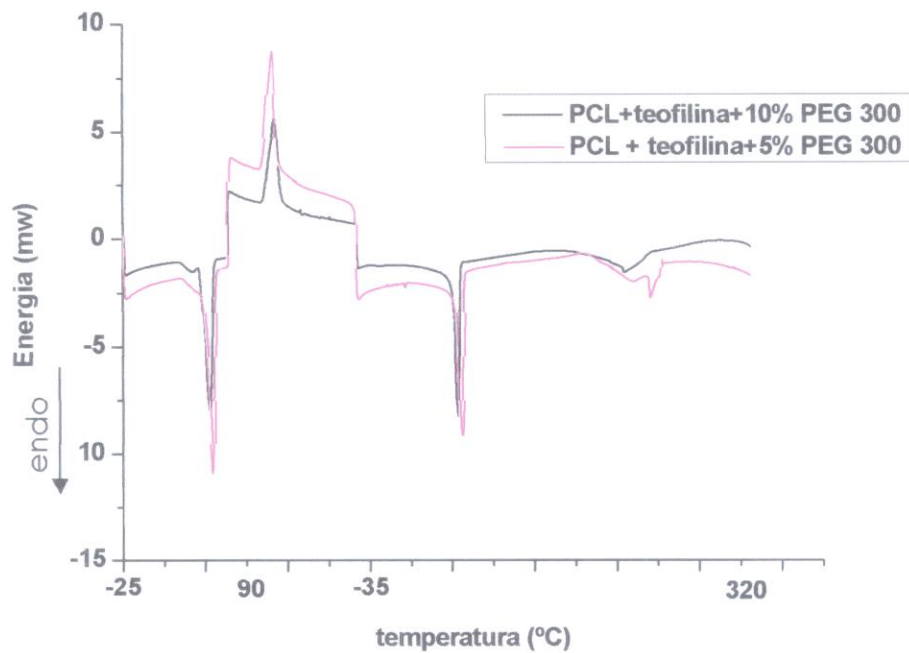


FIGURA 55: Curva de DSC da matriz de PCL+teofilina+ PEG 300

As curvas de DSC das matrizes com PCL e PEG 1500 podem ser visualizadas na FIG. 56. Na matriz contendo 5% de PEG 1500, o ponto de fusão do PCL foi de 57°C e da teofilina foi de 240°C. Na matriz com 10% de PEG 1500, o ponto de fusão do PCL foi de 57°C e da teofilina foi de 236°C. Podemos, então, observar que houve um significativo abaixamento do ponto de fusão de teofilina, que quando pura funde a 271°C (FIG 46), devido à interação da teofilina com o PCL. Porém, o valor obtido não apresentou diferença em relação à matriz sem PEG. O ponto de fusão do PCL não sofreu diminuição significativa provocada pela adição de PEG, quando comparado com o valor obtido na matriz de PCL+teofilina.

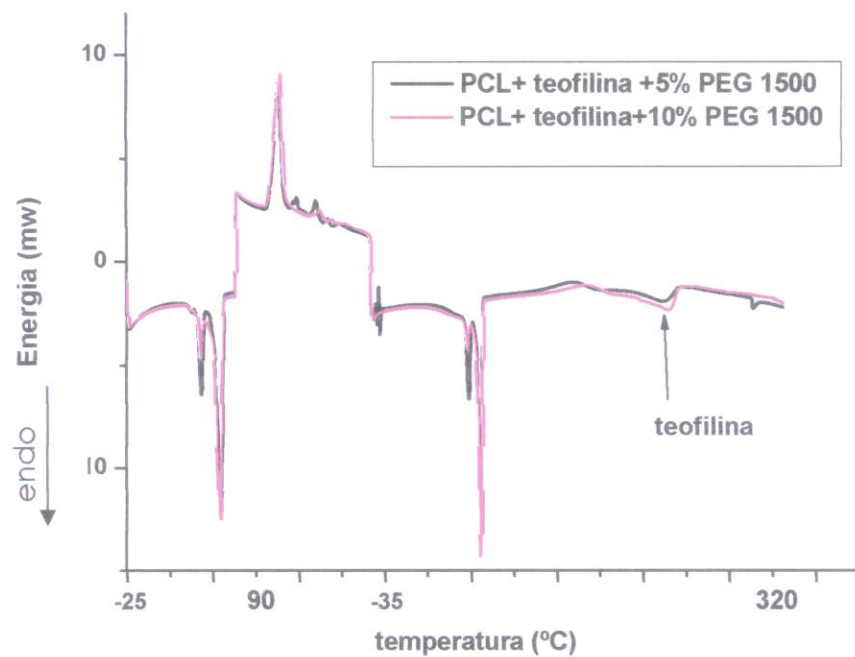


FIGURA 56: Curva de DSC da matriz de PCL+teofilina+ PEG 1500 a 5% e 10%

Os resultados das curvas de DSC das matrizes contendo PCL, teofilina e PEG 4000 (FIG.57) também mostraram uma acentuada diminuição do ponto de fusão da teofilina. A matriz com 5% de PEG 4000 apresentou um ponto de fusão de 237°C e a com 10% de PEG 4000, 235°C, salientando-se que não houve diminuição em relação à matriz sem PEG. O ponto de fusão do PCL não apresentou alteração significativa sendo de 58°C para ambas as matrizes contendo PEG 4000.

Estes resultados indicam que o PCL está encapsulando este fármaco alterando seu ponto de fusão quando imobilizada na matriz polimérica.

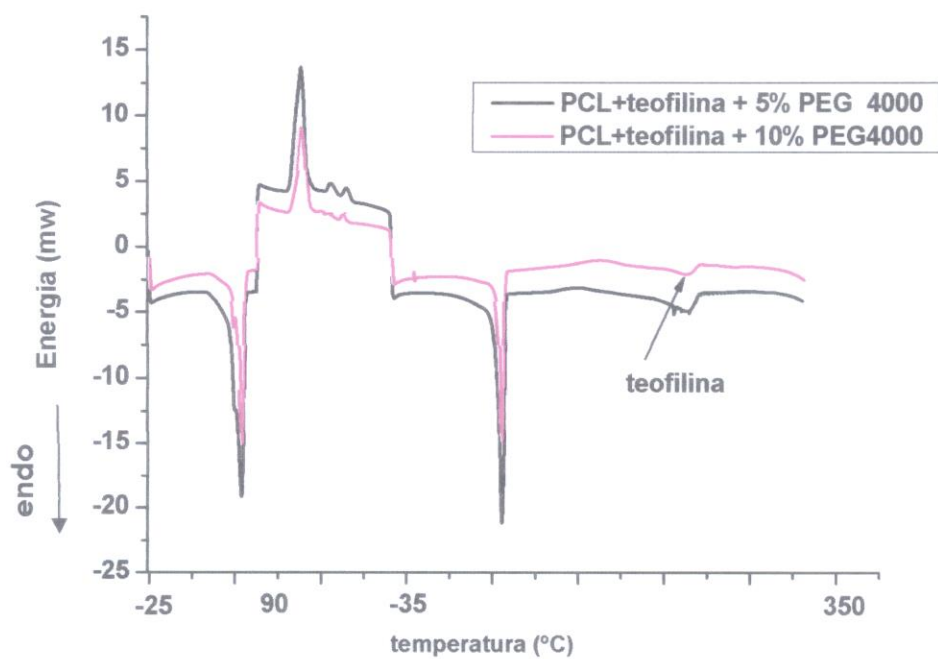


FIGURA 57: Curva de DSC da matriz de PCL+teofilina+ PEG 4000 a 5% e 10%

5.5 Ângulo de contato

Os resultados obtidos na dissolução dos comprimidos foram diversos dos esperados, pois pensava-se que com o aumento da concentração de PEG na matriz haveria uma maior liberação da teofilina. Com a finalidade de verificar se a adição de PEG na matriz provocou uma alteração de hidrofiliicidade que pudesse interferir na liberação, foi efetuada a análise de ângulo de contato.

Os valores obtidos na análise de ângulo de contato dos filmes confeccionados com as matrizes poliméricas em estudo são mostrados abaixo nas TAB. 46 e 47.

5.5.1 Filmes confeccionados com PHB

TABELA 47: Resultados de ângulo de contato de uma gota de água sobre os filmes confeccionados com PHB

Filme	ângulos obtidos			Média	Desvio padrão
PHB+teofilina	65	64,5	66	65,2	0,8
PHB+teofilina+PEG300	57	56,4	58	57,1	0,8
PHB+teofilina+PEG1500	63,5	65	64	64,2	0,8
PHB+teofilina+PEG4000	66,5	68	67	67,2	0,8

Através das medidas realizadas e da análise estatística efetuada através de um teste de hipótese unilateral empregando-se o teste F, verificamos que a adição de PEG 300 e PEG 1500 (na concentração de 10%) provocaram um aumento do caráter hidrofílico dos filmes analisados e a adição de PEG 4000 diminuiu o caráter hidrofílico do filme.

5.5.2 Filmes confeccionados com PCL

TABELA 48: Resultados de ângulo de contato de uma gota de água sobre os filmes confeccionados com PCL.

Filme	Ângulos obtidos			Média	Desvio padrão
PCL+teofilina	57	58	56	57	1
PCL+teofilina+PEG300	59	56	57	57	1
PCL+teofilina+PEG1500	59	60	58	59	1
PCL+teofilina+PEG4000	65	60,5	63,5	63	2

Efetuando-se um teste de hipótese, utilizando o teste t de *Student* ($\alpha=5\%$) observa-se que os filmes obtidos com as matrizes poliméricas contendo PEG 4000 (na concentração de 10%) apresentam um maior ângulo de contato, indicando um menor caráter hidrofílico. A adição de PEG 300 e 1500 (na concentração de 10%) não provocou diferenças significativas no caráter hidrofílico do filme

5.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

5.6.1 Microscopia das matrizes

Com a finalidade de avaliar a homogeneidade, comparou-se as matrizes obtidas com PHB e PCL, através de fotos obtidas com a microscopia eletrônica de varredura (aumento de 1000 vezes).

A FIG. 58 mostra as matrizes de PHB e PCL sem a adição de PEG.

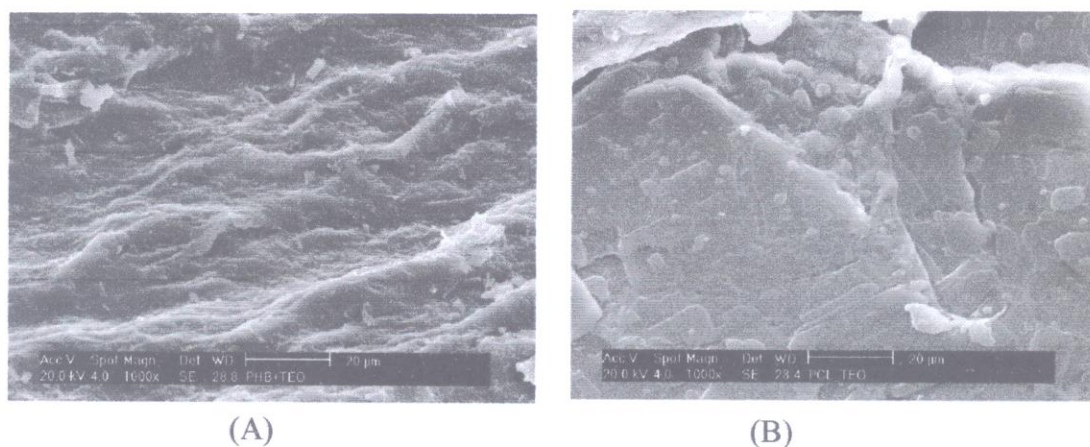


FIGURA 58: Imagens obtidas através de MEV das matrizes poliméricas confeccionadas com PHB+teofilina (A) e PCL+teofilina (B).

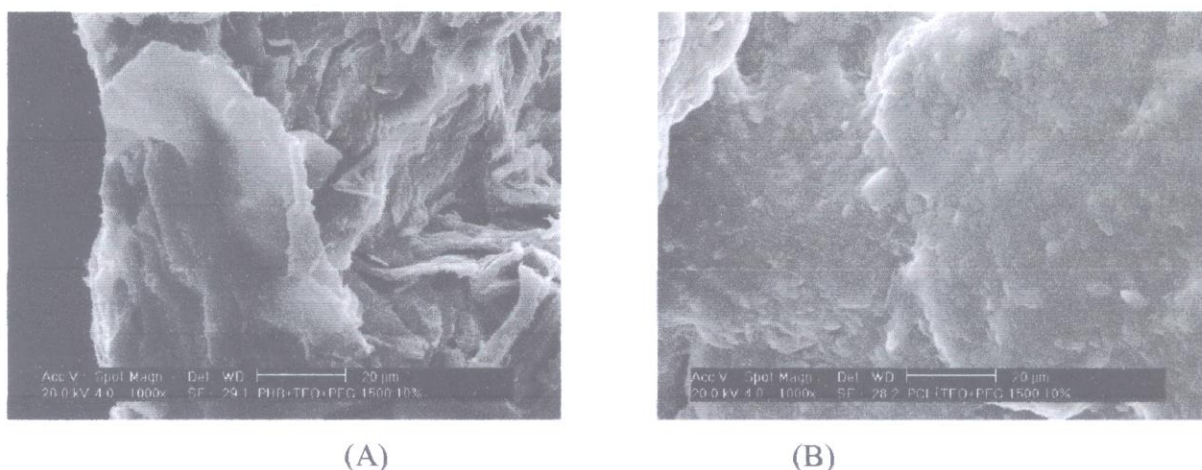


FIGURA 59: Imagens obtidas através de MEV das matrizes poliméricas confeccionadas com PHB+teofilina+PEG1500 (A) e PCL+teofilina+PEG1500 (B).

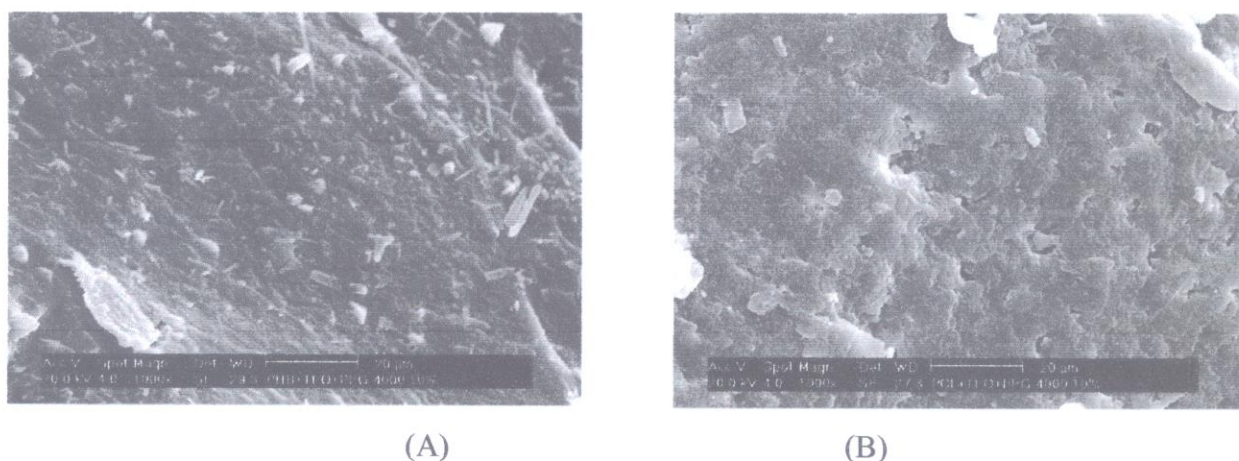


FIGURA 60: Imagens obtidas através de MEV das matrizes poliméricas confeccionadas com PHB+teofilina+PEG 4000 (A) e PCL+teofilina+PEG 4000 (B).

Através da observação das imagens percebe-se que nas matrizes com PHB há cristais de teofilina parcialmente recobertos pelo polímero e nas matrizes contendo PCL há homogeneidade em que não se observam cristais separados da fase polimérica, e o fármaco está totalmente recoberto pelo polímero.

5.6.2 Microscopia dos comprimidos

Foram comparadas as imagens obtidas com comprimidos confeccionados com as matrizes poliméricas de PHB e PCL, com a finalidade de se observar a localização dos cristais de celulose microcristalina. Os resultados são mostrados na FIG. 59.

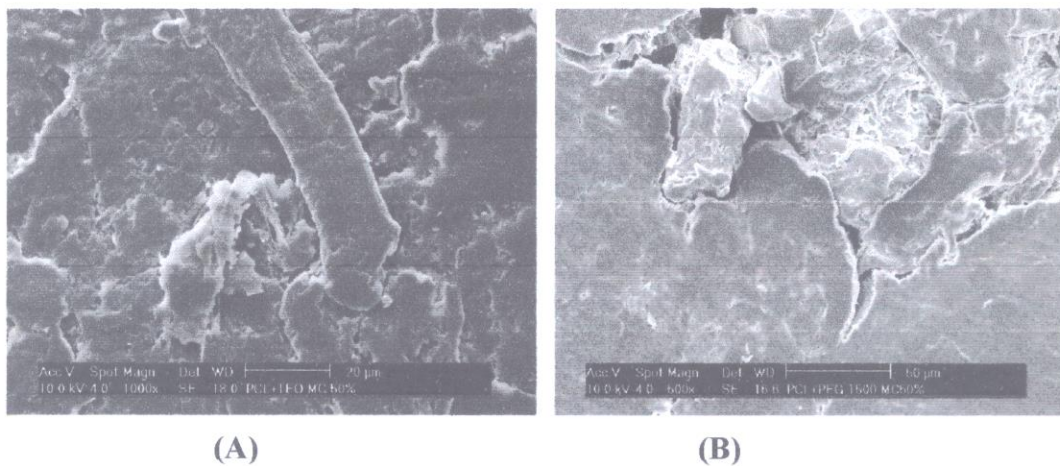


FIGURA 61: Imagens obtidas através de MEV de comprimidos confeccionados com PHB+teofilina (A) e PCL+teofilina+PEG 1500 (B).

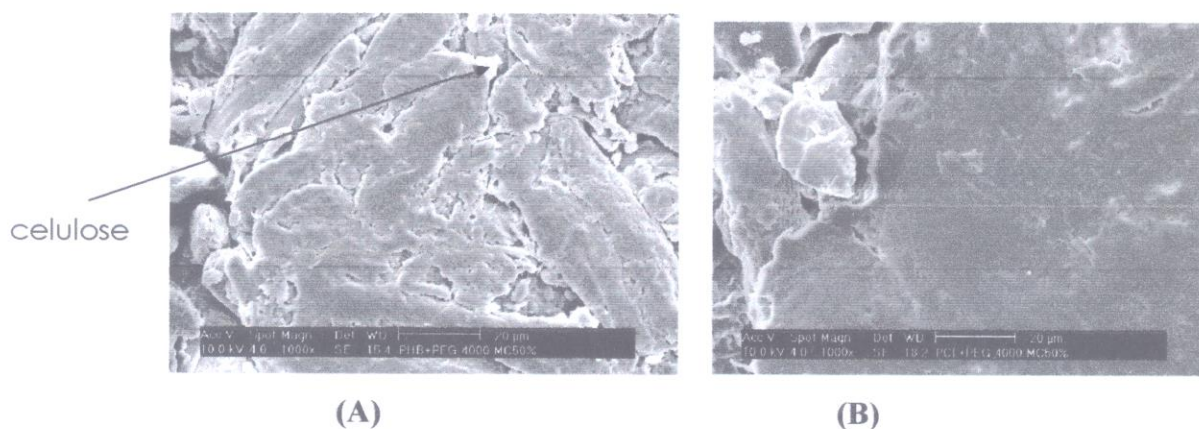


FIGURA 62: Imagens obtidas através de MEV MEV de comprimidos confeccionados com PHB+teofilina+PEG 4000 (A) e PCL+teofilina+PEG 4000 (B).

Observando-se as imagens verifica-se que as fibras de celulose (área mais clara da figura) estão dispersos entres os grânulos de matriz polimérica comprimida (FIG. 60A) e que a superfície do comprimido contendo a matriz com PCL é mais homogênea (FIG. 60B), apresentando regiões mais uniformes e com maior cobrimento das fibras.

5.7 Citotoxicidade

5.7.1 Filmes confeccionados com PHB e PEG

Na FIG. 63 são apresentadas as curvas de viabilidade celular dos filmes analisados.

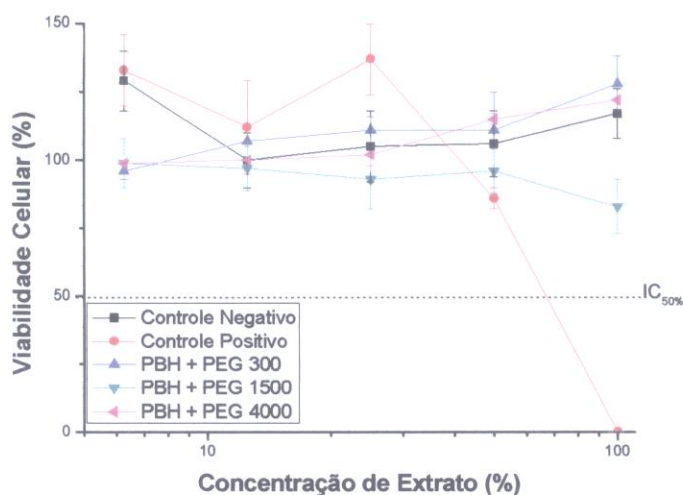


FIGURA 63: Curvas de Viabilidade Celular obtidas no Ensaio de Citotoxicidade de filmes com PHB pelo método de incorporação do vermelho neutro

5.7.2 Filmes confeccionados com PCL e PEG

Na FIG. 64 são apresentadas as curvas de viabilidade celular dos filmes analisados.

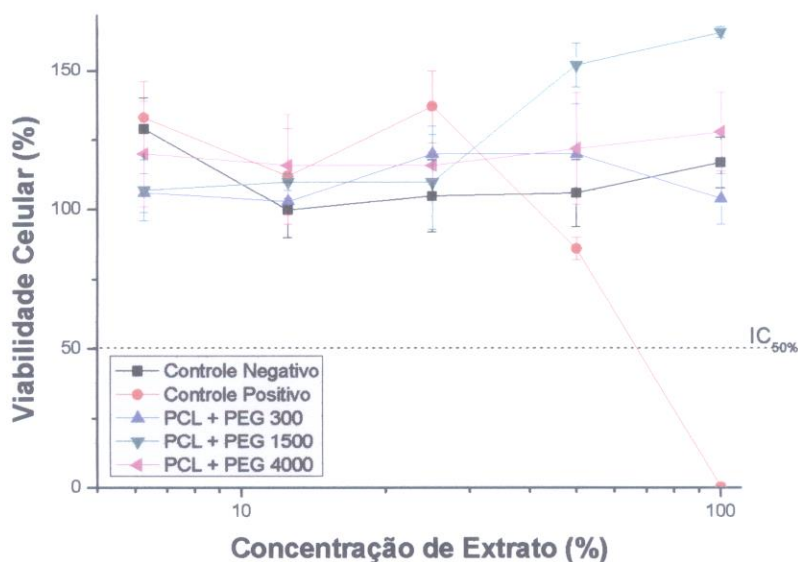


FIGURA 64: Curvas de Viabilidade Celular obtidas no Ensaio de Citotoxicidade de filmes com PCL pelo método de incorporação do vermelho neutro.

Todas as amostras apresentaram comportamento semelhante ao controle negativo, não tóxico.

Todas as amostras estudadas foram consideradas não tóxicas, pois suas curvas de viabilidade celular ficaram acima da linha correspondente a 50% para todos os filmes estudados, no gráfico obtido no ensaio. Quando a curva de viabilidade celular cruza a linha de 50%, o índice de citotoxicidade do material testado é obtido do eixo da concentração do extrato, no ponto do cruzamento.

6. CONCLUSÕES

- Os comprimidos confeccionados com matriz polimérica de PCL liberaram a teofilina mais rapidamente que os confeccionados com PHB, devido à menor hidrofobicidade da matriz com PCL, como demonstrado através da análise de ângulo de contato.
- O aumento do teor de celulose microcristalina nos comprimidos aumentou a quantidade de teofilina liberada no tempo de ensaio considerado. O fato se deve a maior quantidade formada de canais disponíveis para entrada de água e maior velocidade de difusão da teofilina à medida que a quantidade de celulose aumenta.
- A adição de PEG 4000 (em comprimidos com 25mg e 50mg) às matrizes poliméricas de PCL e PHB diminuiu a velocidade de liberação de teofilina, fato que pode ser explicado, em parte, pela diminuição do caráter hidrofílico da matriz com a adição de PEG 4000. Outro fator que pode ter contribuído para a diminuição da liberação da teofilina é a interação desta com o PEG 4000 por, provavelmente, pontes de hidrogênio entre os grupos amino e carbonila da teofilina e as hidroxilas do PEG.
- A adição de PEG 1500 em comprimidos confeccionados com PHB (125mg de PEG 1500 por comprimido) provou uma diminuição da liberação de teofilina, devido à uma maior interação da teofilina com o PEG 1500 por pontes de hidrogênio, o que diminuiria a velocidade de difusão da mesma para o meio.
- A adição de PEG 1500 aos comprimidos confeccionados com a matriz de PCL não provocou mudança na quantidade de teofilina liberada, quando comparada aos comprimidos sem PEG.
- A adição de PEG 300 aos comprimidos confeccionados com a matriz polimérica de PHB não provocou mudança na quantidade de teofilina liberada.
- O modelo cinético que mais se ajustou aos perfis de liberação obtidos foi o de Higuchi, aplicável a formulações de liberação prolongada, onde se tem a liberação de fármacos solúveis ou pouco solúveis incorporados em matrizes sólidas ou semi-sólidas.
- Na matriz de PCL e teofilina, observamos um aumento da estabilidade térmica da teofilina, pois o PCL encapsula a mesma.
- Na matriz de PHB não houve alteração na estabilidade térmica da teofilina.

- A estabilidade térmica da teofilina na matriz de PHB com PEG diminui em função da massa molar do PEG adicionado e na matriz de PCL observamos que o aumento da massa molar do PEG tende a facilitar o encapsulamento da teofilina, aumentando a sua estabilidade térmica.
- As matrizes com PCL são mais homogêneas que as com PHB, fato comprovado através das análises de MEV.
- Os materiais estudados não apresentaram citotoxicidade.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

- Testes de dissolução de teofilina em comprimidos confeccionados com matrizes de PHB e PECL em diferentes pHs.
- Utilização de outros fármacos em testes de dissolução com comprimidos confeccionados em matrizes de PHB e PCL.

9 . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDOU, H.M.; HANNA, S.; MUHAMMAD, N. *Dissolution. In: REMINGTON: The science and practice pharmacy*. 20 ed. Baltimore: Lippincot Willians & Wilkins, 2000, p. 654-666.
2. AGNES, E. J.; ORTEGA, G.G. Modelos matemáticos e físico-química da difusão. *Caderno de Farmácia*, v.19, n.1, p. 1-9, 2003.
3. ANDRIGHETTI, L.H. *Avaliação tecnológica da concentração de hidroxipropilmetilcelulose e de adjuvantes não-poliméricos solúveis em comprimidos matriciais contendo elevado teor de fármaco solúvel*. 2003. p. 16-25. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
4. AMASS, W; AMASS, A; TIGHE, B. A Review of Biodegradable Polymers: Uses, Current Developments in the Synthesis and Characterization of Biodegradable Polyesters, Blends of Biodegradable Polymer and Recent Advances in Biodegradation Studies. *Polymer Int.*, v.47, p. 89-144, 1998.
5. ANSEL, H.C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN L.V. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. São Paulo: Artmed, 2007. p. 283-298
6. APPELT, G. D.; APPELT, J. M. *Therapeutic pharmacology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1998, 503p.
7. BARRETO, M; MENDES, Z.; BICA, A.; FARINHA, A.R.; Desempenho de diferentes metodologias para comparação dos perfis de dissolução *in vitro* – f1, f2 e ANOVA. *R. Port. Farm.*, Lisboa, v.50, n.4, p. 171-176, 2000.
8. BARTOZYNSKY, R.; POWERS, J. D.; HERDERICK, E.E.; PULTZ, J. A. Statistical comparision of dissolution curves. *Pharm. Res.*, v. 43, n.4, p. 369-387, 2001.

9. BAUER, K. H. ; LEHMANN, K.; OSTWALD, H. P.; HOTHGANG, G. *Coated pharmaceutical dosage forms: fundamentals, manufacturing techniques, biopharmaceutical aspects, test methods and raw materials*. Boca Raton: CRC Press; Stuttgart: Medpharm Scientific Publishers, 1998, 280p.
10. BOGNER, R. H. Bioavailability and bioequivalence of extended release oral dosage forms. *US Pharmacist*, v.22, p.3-12, 1997.
11. BOHMERT, K.; BALBO, I.; STEINBÜCHEL, A.; TISCHENDORF, G.; WILLMITZER, L. Constitutive Expression of the -Ketothiolase Gene in Transgenic Plants. A Major Obstacle for Obtaining Polyhydroxybutyrate-Producing Plants. *Plant. Physiol.*, v.128, p.1282-1290, 2002.
12. BRITISH PHARMACOPEIA 1993. London: Her Majesty's Stationary Office, 1993. p. 663-664.
13. CAMPOS, H.; XISTO, D; ZIN, W. A.; ROCCO, P. R. M. Inibidores de fosfodiesterases: novas perspectivas de uma antiga terapia na asma? *J. Pneumologia*. v.29, n.6, p.405-412, 2003.
14. CHANDRA, R.; RUSTGI, R. Biodegradable polymers. *Prog. Polym. Sci.*, v. 23, p. 1273-1335, 1998.
15. CHANG, H. I.; LAU, Y. C.; YAN, C.; COOMBES, A.G.A. Controlled release of an antibiotic, gentamicin sulphate, from gravity spun polycaprolactone fibers. *J. Biomed. Mat. Res.*, p. 230-237, 2008.
16. CHIEN, Y. H. *Novel drug delivery systems*. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1992. p. 139-196 (Drugs and pharmaceutical sciences, v. 50).
17. COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Port. Farm.*, v. 49, n. 4, p. 181-190, 1999.

18. COSTA, P.; LOBO, J.M.S.; Modeling of dissolutions profiles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v.13, p. 123-133, 2001.
19. DRESSMAN, J.B.; AMIDON, G.L.; REPPAS, C.; SHAH, V. P. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm. Res.*, v. 15, p. 11- 12, 1998.
20. DÜRIG, T.; VENKATESH, G. M., FASSIHI, R. An investigation into the erosion behavior of a high drug-load (85%). Particulate system designed for an extended-release matrix tablet. Analysis of erosion kinetics in conjunction with variations in lubrication, porosity and compaction rate. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 51, p. 1085-1092, 1999.
21. ELIGIO, T.; RIEUMONT, J.; SÁNCHEZ, R.; SILVA, J. F. S.; Characterization of chemically modified poly(3-hydroxyalkanoates) and their performance as matrix for hormone release, *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, v. 270, p.69, 1999.
22. FERRAZ, H. G.; CARPENTIERI, L. N.; WATANEBE, S.P. Dissolution Profile Evaluation of Solid Pharmaceutical Forms Containing Chlorphenicol Marketed in Brazil. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, v. 50, n.1, p. 57-65, 2007.
23. FERRAZ, H. G.; CONSIGLIERI, V. O.; STORPIRTIS, S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. *Rev. Farm. Bioquim.*, v. 34, n. 2, p. 93-99.
24. FERRAZ, H.G.; PINHO, J.J.R.G.; UEHARA, A. C.; REIS, M. T.L.; SIGUENAGA, A.M. Estudo comparativo do perfil de dissolução de comprimidos de cloreto de potássio comercializados no Brasil. *Rev. Bras. Ciênc. Farm.*, v.35, n.1, 1999.
25. GALEGO, N.; MIGUENS, F. C.; SÁNCHEZ, R.; Physical and functional characterization of PHA_{SCL} membranes. *Polymer*, v.43, p.3109, 2002.

26. GILMAN, A.G.; RALL, T. W; NIES, A. S. *Goodman & Gilman's - as bases farmacológicas da terapêutica*. Rio de Janeiro, 13. Ed. Guanabara Koogan, 2000. P. 409-418.
27. GOMES, J. G. C.; BUENO NETTO, C. L.; Produção de Plásticos Biodegradáveis por Bactérias” *Rev. Bras. Eng. Química*, v.17, p.24, 1997
28. GOULD, P. L.; HOLLAND, S. J.; TIGHE, B. J. Polymers for biodegradable medical devices. IV. Hydroxybutyrate-valerate copolymers as non-disintegrating matrices for controlled-release oral dosage forms. *Int. J. Pharm.*, v.38, p. 231-237, 1987.
29. GRACIDA, J.; ALBA, J.; CARDOSO, J.; PEREZ-GUEVARA, F.; Studies of biodegradation of binary blends of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHBHV) with poly(2-hydroxyethylmetacrilate) (PHEMA) *Polym. Degrad. Stab.* 83, 247, 2004.
30. HIGUCHI, T. Mechanism of sustained-action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, v.52, n. 12, p.1145-1149.
31. INNOCENTINI-MEI, L. H.; BARTOLI, J. R.; BALTIERI, R. C.; Mechanical and thermal properties of poly(3-hydroxybutyrate) blends with starch and starch derivatives, *Macromol. Symp.*, v. 197, p. 77, 2003.
32. JACOBS, I.C.; MASON, N.S. *Polymer delivery systems concepts, in Polymeric delivery systems: properties and applications*, B.A. Charpentier, Editor, American Chemical Society: Washington, DC. 1993, p. 1-17.
33. JOHN, M.E.; KELLER, G. Metabolic pathway engineering in cotton: Biosynthesis of polyhydroxybutyrate in fiber cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, v. 93, p.12768-12773, 1996.
34. JORGENSEN, K.; CHRISTENSEN, F. N. Shape modeling of dissolution profiles by non-integer kinetic orders, *Int. J. Pharm.*,v. 143, p. 223-232, 1996.

35. KENNEDY, J.E., NOTARIANINI, L.J., POUTON, C.W., Assesment of the Cellular Toxicity of a Biodegradable Polyester. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 40, p.33, 1988.
36. KHAN, K. A.; RHODES, C. T. The concept of dissolution efficiency. *J. Pharm. Pharmacol.*, v. 27, p. 48-49, 1975.
37. KÖRNER, I; REDERMANN, K; STEGMANN, R. Behaviour of biodegradable plastics in composting facilities. *Waste mang.* v.25, n.4, p. 409-415, 2005.
38. KOROKOLVAS, A.; ALBUQUERQUE, F.F.; FRANÇA, C. *Dicionário terapêutico Guanabara 2004/2005*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.2.2.
39. LACHMANN, L.; LIEBERMANN, H.A.; KANIG, J. L. *The theory and practice of industrial pharmacy*. 3. Ed. Philadelphia: Lea & Fabirger, 1986. P. 26-67.
40. LEE, J. S.; BAE, J. W.; JOUNG, Y. K.; LEE, J. L.; HAN, D. K.; PARK, K. D. Controlled dual release of basic fibroblast growth factor and indomethacin from heparin-conjugated polymeric micelle. *Int. J. Pharm.*, v.346, p.57-63, 2008.
41. LEE, S. Y.; CHOI, J. Effect of fermentation performance on the economics of poly(3-hydroxybutyrate) production by *Alcaligenes latus*. *Polym. Degrad. Stab.*, v. 59, p. 387-393, 1998.
42. LIEBARMAN, H. A.; LACHMAN, L.; SCHATZ, J. B. *Pharmaceutic dosage forms: tablets*. New York: Marcel Dekker, v. 2, p. 156-168, v.3, p. 549-553, 1990.
43. LIONZO, M. I. Z.; RÉ, M. I; GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A. R. Microparticules prepared with poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) and poly(ϵ -caprolactone) blends to control the release of a drug model. *Journal of microencapsulation*. v. 24, n. 2, p. 175-186, 2007.

44. LOH, X.J.; GOH, S. H.; LI, J. Hydrolytic degradation and protein release studies of thermogelling polyuretan copolymers consisting of poly[(R)-3-hydroxybutyrate], poly(ethylene glycol) and poly(propylene glycol). *Biomaterials*, v.28, n.28, p. 4113-4123, 2007.
45. LONGER, M. A.; ROBINSON, R. J. *Sustained-release drug delivery systems. In: Remington's pharmaceutical sciences*. 19 ed. Easton: Mack, 1995. p. 1676-1686.
46. LORDI, N. G. Sustained release dosage form. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANIG, J. L. , eds. *The theory and practice of industrial pharmacy*. 3. Ed. Philadelphia: LEA & FABIGER, 1986. p.430-456.
47. MAIA, J. L.; SANTANA, M. H. A.; RÉ, M. I.; The effect of some processing conditions on the characteristics of biodegradable microspheres obtained by an emulsion solvent evaporation process. *Braz. J. Chem. Eng.* , v.21, p.1, 2004.
48. MARTIN, A. N. *Physical pharmacy: physical chemical principles in the pharmaceutical sciences*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. p. 324-361.
49. MARTINDALE, W. H. *The extra pharmacopoeia*. 31. Ed. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996. p. 1651-1665.
50. MASARO, L.; ZHU, X. X. Physical models of diffusion for polymers solutions, gels and solids. *Prog. Polym. Sci.*, v. 24, p. 731-775.
51. MATELINNI, F.; INNOCENTINI-MEI, L. H.; SILVANO, L.; CARENZA, M.; Semi-interpenetrating polymer networks of poly(3-hydroxybutyrate) prepared by radiation-induced polymerization *Radiat. Phys. Chem.* v.71, p.257, 2004.
52. MEDEIROS, I.L.; MARACACINI, J.M.S.A. ; DUARTE, M.A.T. ; PEZZIN, S.H. ; SOBRAL, J.C.; BALZER, P.S. ; BERNARDO, H.P.; EVERLING, M.T. ; PEZZIN, A.P.T. Inovação em Materiais: Estudo para Desenvolvimento de Escova Dental a partir de Polímeros Biodegradáveis. *Rev. Mat.*, v.10, n.1, p 1-7, 2005.

53. MIYAI, T.; ITO, A.; TAMAZAWA, G.; MATSUNO, T.; SOGO, Y.; NAKAMURA, C.; YAMAZAKI, A.; SATOH, T. Antibiotic-loaded poly-ε-caprolactone and porous β-tricalcium phosphate composite for treating osteomyelitis. *Biomater.*, v. 29, p. 350-358, 2008.
54. MOORE, J. W.; FLANNER, H.H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Technol.*, v.20, n.6, p.64-74, 1996.
55. NEAU, S. H.; HOWARD, M. A.; CLAUDIUS, J. S.; HOWARD, D. R. The effects of the aqueous solubility of xantine derivatives on the release mechanism from ethylcellulose matrix tablets. *Int. J. Pharm.* v. 179, p. 97-105, 1999.
56. NONATO, R.V.; MANTELATTO, P. E.; ROSSEL, C. E.; Integrated production of biodegradable plastic, sugar and ethanol. *Applied Microbial. Biotetchnol*, v.57, p.1-5, 2001.
57. OJOE, E.; MIYAUCHI, E. M.; KANEKO, T. M.; VELASCO, M.V.R.; CONSIGLIERI, V. O. Influence of cellulose polymers type on *in vitro* controlled release tablets containing theophylline. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* v. 43, p.571-579, 2007.
58. O'HARA, T.; DUNNE, A; BUTLER, J.; DENAVE, J. A review of methods used to compare dissolution profile data. *Pharm. Sci. Technol. Today*, v.1, n. 5, p. 214-223, 1998.
59. PALMIERI, G. F.; WERLE, P.; STAMM, A. Aqueous acrylic resin for coating an original theophylline granulate. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v.21, n.13, p. 879-888, 1995.
60. PANTANO FILHO, R.; ROSA, D. S. Avaliação da biodegradação de poli-B-(hidroxibutirato), poli-B-(hidroxibutirato-co-valerato) e poli-ε-(caprolactona) em solo compostado. *Polímeros - Ciência e Tecnologia*, v. 12, n. 4, p. 311-317, 2002.
61. PARRA, D. F.; FUSARO, J.; GABOARDI F.; ROSA, D. F. Influence of poly(ethylene glycol) on thermal, mechanical, morphological, physical-chemical and biodegradation

- properties of poly (3-hydroxybutyrate). *Pol. Degrad. Stab.*, v. 91, n. 9, p. 1954-1959, 2006.
62. PARRA, D. F.; RODRIGUES, J. A. F. R.; LUGÃO, A. B. Biodegradable Polymeric Films of PHB from *Buldokeria Sacharia* in presence of polyetilenoglycol. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, v.8, 2005.
63. PATHER, S. I.; RUSSEL, I.; SYCE, J. A., NEAU, S. H. Sustained release theophylline by direct compression. Part. I. Formulation and *in vitro* testing. *Int. J. Pharm.*, v. 164, p 1-10, 1998.
64. PEZOA, R.; GAI, M. N.; CORBEAUX, J.; ARANCIBIA, A. Desarrollo de um comprimido de teofilina de liberación controlada: evaluación "in vitro" e "in vivo": preliminary communications. *An. R. Acad. Farm.* v.58, p. 269-283, 1992.
65. PEZZINI, B. R.; SILVA, M.A.S.S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas de liberação prolongada: sistemas monolíticos e particulados. *Rev. Bras. de Ciênc. Farm.*, v.43, n.4, p.491-502, 2007.
66. PILLAY, V.; FASSIHI, R. Evaluation and comparison of dissolution data derived from different modified release dosage forms: an alternative method. *J. Controlled Release*, v.55, n.1, p.45-55, 1998.
67. PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Polymers in drug delivery, *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 5, p. 447-451, 2001.
68. PINHEIRO, V. A. *Desenvolvimento e avaliação "in vitro" de cápsulas de teofilina de liberação modificada em escala magistral*. 2005 . Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, São Paulo
69. PINTO, M. R.; MARIANO, E. C.; CARDOSO, T. P; DUEK, E. A. R. Blendas de PLLA/PCL como prótese de menisco.In: 17º CBECIMat - Congresso Brasileiro de

Engenharia e Ciência dos Materiais, 15 a 19 de Novembro, 2006. Resumos. Foz do Iguaçu, Brasil.

70. POLLI, J. E.; REKHI, G. S.; Methods to compare dissolution Profiles. *Drug information Journal*, v. 30, p.1113-1120, 1996.
71. POUTON, C.W., KENNEDY, J.E., NATARIANINNI, J; GOULD, P.L. Biocompatibility of Polyhydroxybutirate and Related Copolymers. *Proc. International Symposium Controlled Release Bioactivies Materials* v.15, p.179-180, 1988
72. RÉ, M. I.; Formulating Drug Delivery Systems by Spray Drying. *Drying Technol.*, v. 24, p. 433, 2006,
73. RÉ, M. I.; RODRIGUES, M. F. A.; SILVA, E. S.; CASTRO, I. M.; SIMIONI, A. R.; PELISSON, M. M.; BELTRAME, M.; TEDESCO, A. C.; New PHB/PHPE microspheres obtained from Burkholderia cepacia as biodegradable drug delivery systems for photodynamic therapy. *Minerva Biotecnologica*, v.18, n.1, p.3-9, 2006.
74. REDDY, C. S. K.; GHAI, R.; RASHIMI, R; KALIA, V. C. Polyhydroxyalkanoates: an overview. *Bioresource Technol.*,v. 87, p. 137-145, 2003.
75. REILLY, R.; ARROS, J.; SANDBERG, K. *Basic pharmacology and calculation*. El Paso: Skidmore- Roth Publishing, 1994, p.45.
76. RIOS, M. Polymers for Controlled Release: Formulation Follows Function. *Pharm. Technol.*, New York, v. 29, n. 6, p. 42-50, 2005.
77. ROGERO, S. O; MALMONGE, S. M.; LUGÃO, A. B.; IKEDA, T. I; MIYAMARU, L.; CRUZ, A. S. Biocompatibility Study of Polymeric Biomaterials. *Artificial Organs*, v. 27, n. 5, p.424-427, 2003.
78. SCHAVARSTSMAN, S. *Medicamentos em pediatria*. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 1988, p. 206-212.

79. SCOTT, G. & GILEAD, D. *Degradable Polymers Principles and Application*. London, Chapman & Hall, 1995.
80. SEGAL, M. S.; LEVINSON, L.; BRESNIK, E. Evaluation of therapeutic substances employed for the relief of bronchoesasm. VI Aminophylline. *J. Clin. Invest.*, v. 28, p.190, 1949.
81. SERRA, C. H. R.; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). *Rev. Bras. Ciênc. Farm.* V. 43, n.1, p.78-87, 2007.
82. SIEPMANN, J.; KRANZ, H.; BODMEIER, R.; PEPPAS, N. A. HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. *Pharm. Res.*, v.16, n. 11, p. 1748-1756, 1999.
83. SOOD, A.; PANCHAGNULA, R. Role of dissolution studies in controlled release drug delivery systems. *S.T.P. Pharma Sci.*, v.9, n.2, p.157-168, 1999.
84. STOPRIRTIS, S.; CONSIGLIERI, V. O. Biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos: aspectos fundamentais para o planejamento e execução de estudos. *Rev. Farm. Bioquim. Univ. São Paulo*, v. 31, n.2, p. 63-70, 1995.
85. United States Pharmacopeia 28 – National Formulary 18. U.S. Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2005.
86. VARELAS, C. G.; DIXON, D. G.; STEINER, C. A. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. *J. controlled Release*, v. 34, p. 185-192
87. VERDUSCOLO, C. W. *Goma xantana e galactogama (M.scabrella): Desenvolvimento de matrizes hidrofílicas para liberação modificada de teofilina*. 2005, Dissertação de mestrado Univale –SC, Itajaí.

88. VIEIRA, S.;HOFFMANN, R. *Estatística experimental*. São Paulo- Atlas, 1989. 179p.
89. VILLANOVA, J. C. O. *Desenvolvimento de comprimidos de liberação modificada contendo cloridrato de propanolol: avaliação do perfil de dissolução*. São Paulo, 2001. 195p. Dissertação de mestrado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo.
90. VOGEL, A. I. *Análise química quantitativa*. 5. Ed. Rio de Janeiro: Livros técnicos e científicos, 1992. 712 p.
91. WANG, Y.; CHANG, H.; WERTHEIN. D.F.; JONES, A.S.; JACKSON, C.; COOMBES, A. G. A. Characterisation of the macroporosity of polycaprolactone-based biocomposites and release kinetics for drug delivery. *Biomat.*, v. 28, p. 4619-4627, 2007.
92. YAÑES, J.A.; FORREST, M. L.; OHGAMI, Y.; KWON, G.S.; DAVIES, N. M. Pharmacometrics and delivery fo novel nanoformulated PEG-b-poly(epsilon-caprolactone) micelles of rapamycin. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, v.61, n.1, p. 133-44, 2008.
93. YUKSEL, N.; KANIK, A.E.; BAYKARA, T. Comparison of in vitro profiles by ANOVA-based, model-dependent and independent methods. *Internat. J. Pharm.*, v. 209, p. 57-67, 2000.
94. ZANINI, A. C.; OGA, S. *Farmacologia Aplicada: uso racional de medicamentos*. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 595-598.
95. ZHAO, Q.; CHENG, G. Preparation of biodegradable poly(3-hydroxybutyrate) and poly(ethylene glycol) multiblock copolymers. *J. Mat. Sci.*, v.39, p. 3829-3831, 2004.