

Estudo da liberação de teofilina em comprimidos de PHB e PEG

Kiriaki M. S. Rodrigues¹, Duclerc F. Parra¹, Michele G. Issa², Humberto G. Ferraz², Ademar B. Lugao¹

¹Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Centro de Química e Meio Ambiente, CEP 05508-900
Cid. Universitária, São Paulo, SP, Brasil. strassacapa@uol.com.br

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, São Paulo – SP

Resumo: O PHB (poli-3-hidroxibutirato) é um biopolímero que apresenta potencialidade como matriz polimérica para a liberação modificada de fármacos no organismo. Neste trabalho foi realizado um estudo sobre a utilização de uma matriz de PHB e PEG 300 (utilizado como copolímero), na confecção de comprimidos de liberação onde o fármaco utilizado foi a teofilina, a qual é freqüentemente utilizada como modelo no desenvolvimento de formulações sólidas.

Palavras-chave: teofilina, PHB, PEG,

1. INTRODUÇÃO

Em busca do desenvolvimento, aprimoramento e inovação na área médico-farmacêutica, os polímeros biodegradáveis constituem o foco da indústria farmacêutica mundial. Dentre os biopolímeros em estudo, o poli-3-hidroxibutirato (PHB) é um dos mais promissores. O PHB é produzido por fermentação bacteriana e a matéria-prima para sua obtenção é o açúcar. Além da vantagem de sua biocompatibilidade, este bioplástico propicia a liberação modificada de fármacos no organismo.

A teofilina é um fármaco conhecido quimicamente como 1,3-dimetilxantina, sendo utilizado como broncodilatador. É um fármaco bastante conhecido, sendo utilizado freqüentemente como modelo no desenvolvimento de formulações sólidas. Relaxa o músculo liso das vias respiratórias brônquicas e vasos sanguíneos pulmonares para aliviar o broncoespasmo e aumentar o fluxo e capacidade vital.

O mecanismo de ação como estimulante respiratório não está completamente elucidado. Contudo, julga-se que atua primariamente através da estimulação do centro respiratório medular.

Neste trabalho foi realizado um estudo sobre a liberação modificada da teofilina em função do tempo, através da produção de complexos binários e ternários do fármaco com PHB (3-poli-hidroxibutirato) e PEG (polietilenoglicol): teofilina – PHB e teofilina – PHB – PEG 300. Para avaliação da liberação do fármaco foram preparados comprimidos contendo os complexos e diferentes quantidades de celulose microcristalina e os mesmos foram submetidos a ensaios de dissolução. Foram preparados, como controle comprimidos contendo lactose em lugar dos complexos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a produção dos complexos foram utilizados PHB (Usina da Pedra), clorofórmio (Merck), teofilina (EMS) e PEG 300(Oxiteno).

O complexo binário (A) foi preparado na seguinte proporção: 20% de teofilina e 80% de PHB e o ternário (B) 20% de teofilina, 10% de PEG 300 e 70% de PHB.

Para a complexação foi feita a solubilização dos pós em placa agitadora com aquecimento (Corning PC-320) a uma temperatura de 50 °C durante 1 h, seguida de evaporação do solvente em Rotaevaporador (Tecnal TE-210). A secagem dos complexos foi feita em estufa com circulação de ar (Fabbe) durante 12 h.

Após a secagem, os complexos foram triturados em moinho de facas (IKA – A11 basic), sendo então, adicionados aos excipientes e submetidos à compressão.

As formulações utilizadas foram: formulação A₁ (500mg do complexo A, 50mg de celulose microcristalina PH 102 (Blanver), 5mg estearato de magnésio (EMS); formulação A₅ (500mg complexo A, 250mg de celulose microcristalina PH 102, 5 mg estearato de magnésio); formulação B₁ (500mg complexoB, 50 mg celulose microcristalina PH 102 e 5 mg de estearato de magnésio); formulação B₅ (500 mg complexo B, 250 mg celulose microcristalina PH 102 e 5 mg de estearato de magnésio); formulação C – controle (100 mg teofilina, 500 mg lactose malha 200 (Henrifarma), 6 mg estearato, 6 mg crospovidona (Polypladone K29/30 – ISP), 6 mg celulose microcristalina PH 102.

Os ensaios de dissolução foram efetuados em dissolutor Logan D800 - Dissolution tester (Logan Instruments Corp.), de acordo com as condições estabelecidas na Farmacopéia Americana (USP XXVII): aparato 2 (pá), 50 rpm, água, 900 mL a 37°C. Os tempos de coleta foram diferenciados entre as formulações, sendo a formulação controle (C), submetida a testes de 45 minutos, de acordo com a USP XXVII e as formulações A₁, A₅, B₁ e B₅, a tempos maiores, totalizando vinte e quatro horas de ensaio.

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 leituras realizadas com soluções do fármaco em água e reta de calibração construída.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os resultados obtidos, verifica-se que com a formação dos complexos houve um retardo na liberação do fármaco, havendo assim, uma modificação do perfil de dissolução do mesmo.

A formulação controle (C) apresentou o perfil esperado, mais do que 80% de teofilina dissolvida em 45 minutos (fig 1); enquanto as formulações dos complexos resultaram em liberação de mais de 80% em mais de 480 minuto de ensaio (fig. 2). Os complexos ternários (B₁ e B₅) apresentaram maior liberação em relação aos binários (A₁ e A₅), porém manteve-se o padrão de que formulações com maior porcentagem de celulose microcristalina (A₅ e B₅), liberam o fármaco mais rapidamente.

Figura 1: Perfis de liberação da formulação controle (C).

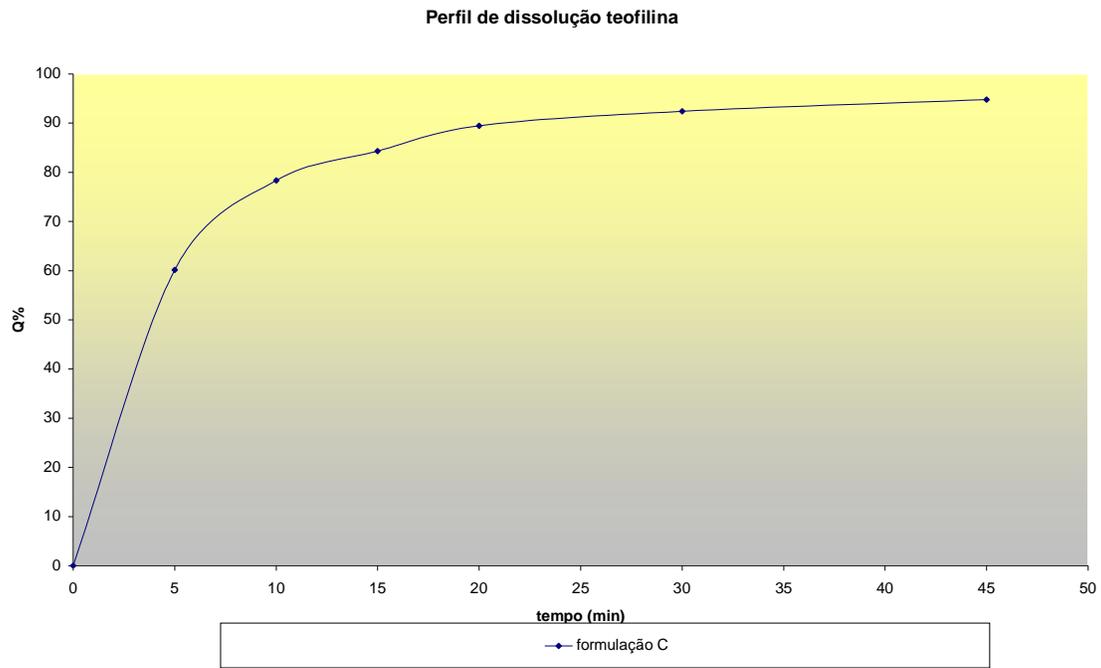
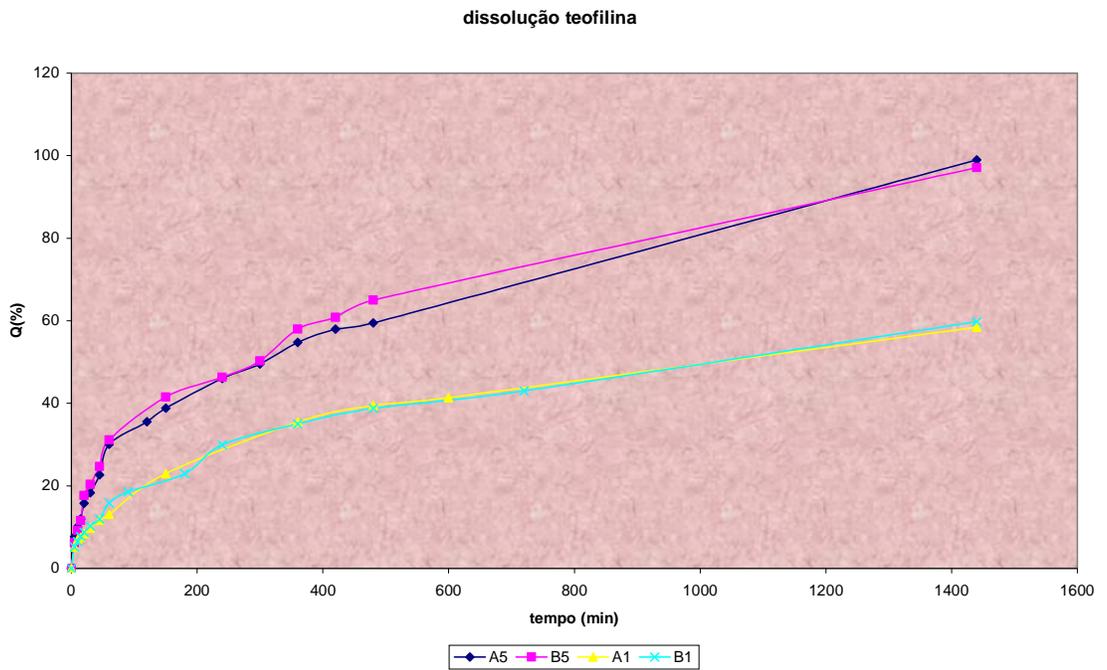


Fig. 2 : Perfis de liberação das formulações contendo PHB e PHB+PEG300



CONCLUSÕES

A taxa de liberação da teofilina pode ser controlada através da escolha da matriz polimérica (binária ou ternária) e da alteração da quantidade de excipientes, no caso a celulose microcristalina.

Comparando os perfis das formulações do complexos binários e ternários percebemos que maiores porcentagens de liberação ocorrem no complexo ternário, devido a um aumento do caráter hidrofílico da matriz através da adição de PEG300.

O aumento da quantidade de celulose microcristalina provocou um aumento da porosidade da formulação acarretando também um aumento da taxa de dissolução do fármaco.

Concluimos que os complexos estudados possuem potencial como matriz polimérica biodegradável e não-desintegrável conforme o verificado para o fármaco modelo utilizado, a teofilina.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à FAPESP e CNPq pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

- Barr, R.G.;Rowe, B.H.:(2001) "Methyl-xanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease" , 1;CD002168.
- Gould,P.L; Holland,S.J.;Tighe, B.J.(1987) "Polymers for biodegradable medical devices. IV.Hidroxybutirate-valerate copolymer as non-disintegrating matrices for controlled-release oral dosage forms", *Internatioal Journal of Pharmaceutics*, 38, 231-237.
- Parra,D.F.; Rodrigues, J.A.F.r.; Lugão, A. B.(2005) "Biodegradable Polymeric Films of PHB from Burkholderia saccaria in presence of Polyetilenoglycol",*Pakistan Journal of Biological Sciences*, 8.
- Rodrigues, J.A.F.R.;Parra, D. F.; Lugão,A. B.(2005) "Crystalization on films of PHB/PEG blends"*Journal of Thermal analysis and Calorimetry* , 79, 379-381.

Study of modified release in tablets of PHB and theophyline

Kiriaki M. S.Rodrigues¹, Duclerc F. Parra¹ Michele G. Issa², , Humberto G. Ferraz²,

¹Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Centro de Química e Meio Ambiente, CEP 05508-900 Cid.Universitária,São Paulo, SP, Brasil. strassacapa@uol.com.br

²Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP, São Paulo – SP

Abstract: Poly-3-hydroxybutyrate (PHB) is a biodegradable polymer, biocompatible and it can be used in the controlled release of drugs.Theophyline is a drug that has a narrow therapeutic index, so its use must be monitored to avoid toxicity. In this work was realized a study of a modified release in time of theophyline in PHB tablets and PEG300 was utilized as copolymer.