



ESTUDO DA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE TEOFILINA EM COMPRIMIDOS CONFECCIONADOS EM MATRIZ POLIMÉRICA DE PHB COM PEG DE DIFERENTES MASSAS MOLARES .

Kiriaki M. S. Rodrigues^{1*}, Duclerc F. Parra¹, Maria J. Oliveira¹, Ademar B. Lugão¹

¹Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN / CNEN - SP) Av. Professor Lineu Prestes 2242
05508-000 São Paulo, SP- strassacapa@uol.com.br

Study of modified release of theophylline in tablets of polymeric matrix with PHB and PEG of different MM

Polyhydroxybutyrate (PHB) is considered a biodegradable, biocompatible polymer. PHB matrix has been discussed as systems for the controlled release of drugs. The aim of this work is to study the release of theophylline (TEO) in PHB-PEG-theophylline tablets using polyethyleneglicol of different molar masses. The polymeric system of PHB and PEGs modified with polyethyleneglycol (PEG) performs one decrease of the drug release as observed in dissolution tests.

Introdução

O PHB (poli 3-hidroxibutirato) é produzido pela bactéria *Bulkodéria saccharia* (identificada pelo Instituto de Pesquisas Tecnológicas – IPT). Esta bactéria alimenta-se diretamente de açúcar (sacarose), transformando o excedente do seu metabolismo em grânulos intracelulares que são os poliésteres (PHB). Com um solvente orgânico promove-se quebra da parede celular dos microorganismos e conseqüente liberação dos grânulos. Sua vantagem é levar de um a dez anos para se degradar no ambiente, enquanto que o plástico de origem petroquímica pode levar centenas de anos para se degradar. Além de propriedades termoplásticas, que lhe permite ser moldado ou transformado em filmes para aplicações diversas, é também biocompatível^(1,2,3) com potencial para aplicações médico-veterinárias, como suturas, suportes de culturas de tecido para implantes e encapsulação de fármacos para liberação controlada^(2,3).

Tecnicamente, o PHB possui propriedades mecânicas semelhantes às do polipropileno, é resistente à água, tem boa estabilidade à radiação ultravioleta e barreira à permeabilidade dos gases. Quanto à biodegradabilidade, ele se decompõe em uma diversidade de meios, liberando apenas água e gás carbônico.

O elevado grau de cristalinidade e sua fragilidade limitam as aplicações do PHB⁽⁴⁾. 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⁽⁵⁾.

A teofilina é a 1,3-dimetilxantina, um fármaco bem conhecido utilizado como modelo no desenvolvimento de formulações. Os mecanismos de ação celular proposto para as metilxantinas são a inibição da fosfodiesterase⁽⁶⁾ (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. Afirma-se que este último seja o fator mais importante para explicar os efeitos farmacológicos das xantinas. Por possuírem estreita faixa terapêutica, sua toxicidade é freqüente com o uso crônico e a monitoração torna-se essencial. Formulações de liberação modificada são úteis para diminuição da toxicidade.

Este trabalho tem por objetivo apresentar um estudo da influência, na liberação de teofilina, da presença de PEG de diferentes massas molares em comprimidos confeccionados com matrizes poliméricas de PHB.

As matrizes poliméricas utilizadas foram: apenas PHB e PHB com PEG, de diferentes massas molares (300, 1500 e 4000).

Foram confeccionados comprimidos com as matrizes poliméricas citadas e teofilina, que é o fármaco modelo escolhido. Os mesmos foram submetidos a testes de dissolução e o perfil foi avaliado.

Materiais e Métodos

Para a produção da matriz polimérica contendo a teofilina incorporada foi feita a solubilização do PHB (Usina da Pedra), teofilina (EMS) com ou sem PEG (Oxiten), 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 é feita em estufa (Fabbe) com circulação de ar durante 12 h.

As matrizes foram preparadas nas seguintes proporções: binária (20% de teofilina e 80% de PHB) e a ternária (20% de teofilina, 5% de PEG e 75% de PHB) ou (20% de teofilina e 10% de PEG e 70% de PHB). Foram utilizados PEG 300, 1500 ou 4000.

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 1- comprimidos contendo 100mg de teofilina , 400mg de PHB e 125mg de celulose microcristalina.
- Formulação 2 – comprimidos contendo 500mg de matriz terciária (equivalente a 100mg de teofilina, 25 mg de PEG 300 e 375 mg de PHB) e 125mg de celulose microcristalina

- Formulação 3 comprimidos contendo 500mg de matriz terciária (equivalente a 100mg de teofilina, 50 mg de PEG 300 e 350 mg de PHB) e 125mg de celulose microcristalina
- Formulação 4 – comprimidos contendo 500mg de matriz terciária (equivalente a 100mg de teofilina, 25 mg de PEG 1500 e 375 mg de PHB) e 125mg de celulose microcristalina
- Formulação 5 - comprimidos contendo 500mg de matriz terciária (equivalente a 100mg de teofilina, 50 mg de PEG 1500 e 50 mg de PHB) e 125mg de celulose microcristalina
- Formulação 6 – comprimidos contendo 500mg de matriz terciária (equivalente a 100mg de teofilina, 25 mg de PEG 4000 e 375 mg de PHB) e 125mg de celulose microcristalina
- Formulação 7 – comprimidos contendo 500mg de matriz terciária (equivalente a 100mg de teofilina, 50 mg de PEG 4000 e 50 mg de PHB) e 125mg de celulose microcristalina

Os ensaios de dissolução foram efetuados em dissolutor “Logan D800 – Dissolution tester” (Logan Instruments Corp.), de acordo com as condições estabelecidas pela Farmacopéia Americana (USP XXVIII): aparato 2 (pá), 50 rpm, água, 900 ml a 37°C.

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.

Resultados e Discussão

A figura 1 mostra os perfis de dissolução dos comprimidos confeccionados com matriz binária (formulação 1) e com as matrizes ternárias contendo PEG 300 (formulações 2 e 3).

Observa-se, nessas três formulações, que a porcentagem dissolvida de teofilina em 24 h é menor que 80% .

Os perfis obtidos com os comprimidos confeccionados com a matriz ternária (formulações 2 e 3) não apresentaram diferença significativa quando comparados ao perfil obtido com os comprimidos confeccionados com a matriz binária (formulação 1), notando-se, apenas, nas formulações 2 e 3, uma discreta diminuição da quantidade de teofilina dissolvida em 24h, em relação à matriz binária.

Liberação de teofilina

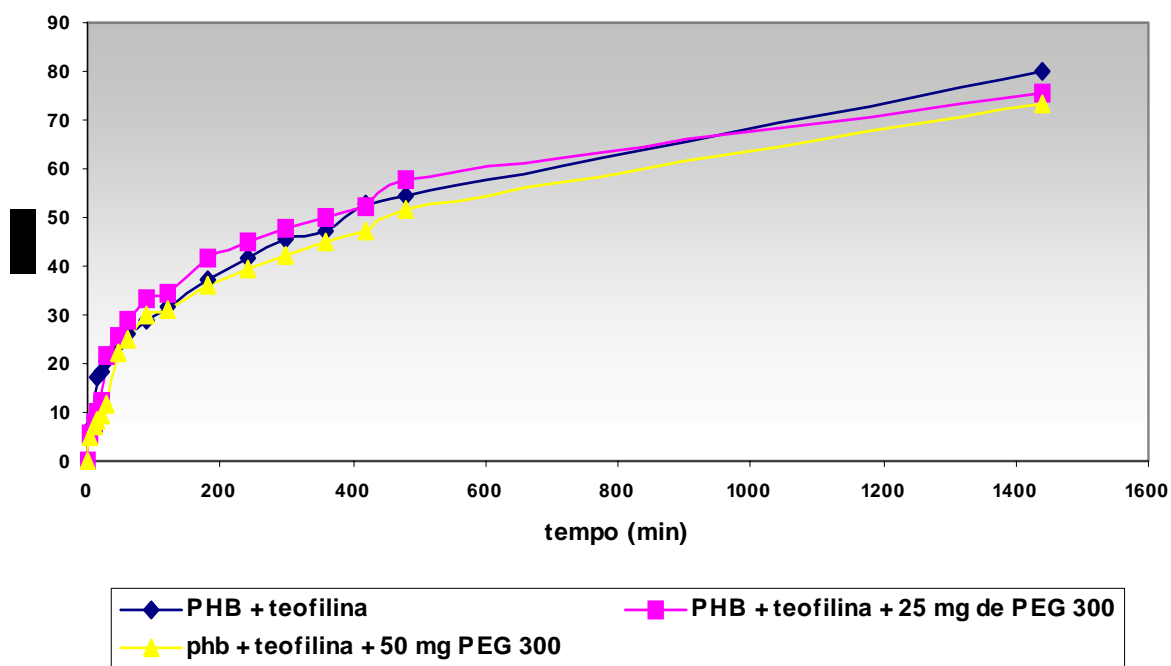


Fig. 1: Perfil de dissolução de comprimidos contendo a matriz binária (formulação 1) e matrizes ternárias contendo 25 e 50 mg de PEG 300, respectivamente (formulações 2 e 3).

A figura 2 mostra os perfis de dissolução de comprimidos confeccionados com a matriz binária (formulação 1) e com as matrizes ternárias contendo PEG 1500 (formulações 4 e 5). Observa-se que nessas três formulações a porcentagem de teofilina dissolvida após 24h foi menor que 80%.

O perfil de dissolução obtido com comprimidos confeccionados com a matriz terciária e que continham 25 mg de PEG 1500 por comprimido (formulação 4), não se apresentou significativamente diferente do perfil obtido com comprimidos confeccionados com a matriz binária (formulação 1).

O perfil obtido com comprimidos confeccionados com a matriz terciária e que continham 50 mg de PEG 1500 por comprimido (formulação 5) mostra uma porcentagem dissolvida de teofilina, em todo o intervalo de tempo do ensaio de dissolução, menor do que a obtida com a dissolução de comprimidos confeccionados com a matriz binária (formulação 1).

Liberação de teofilina

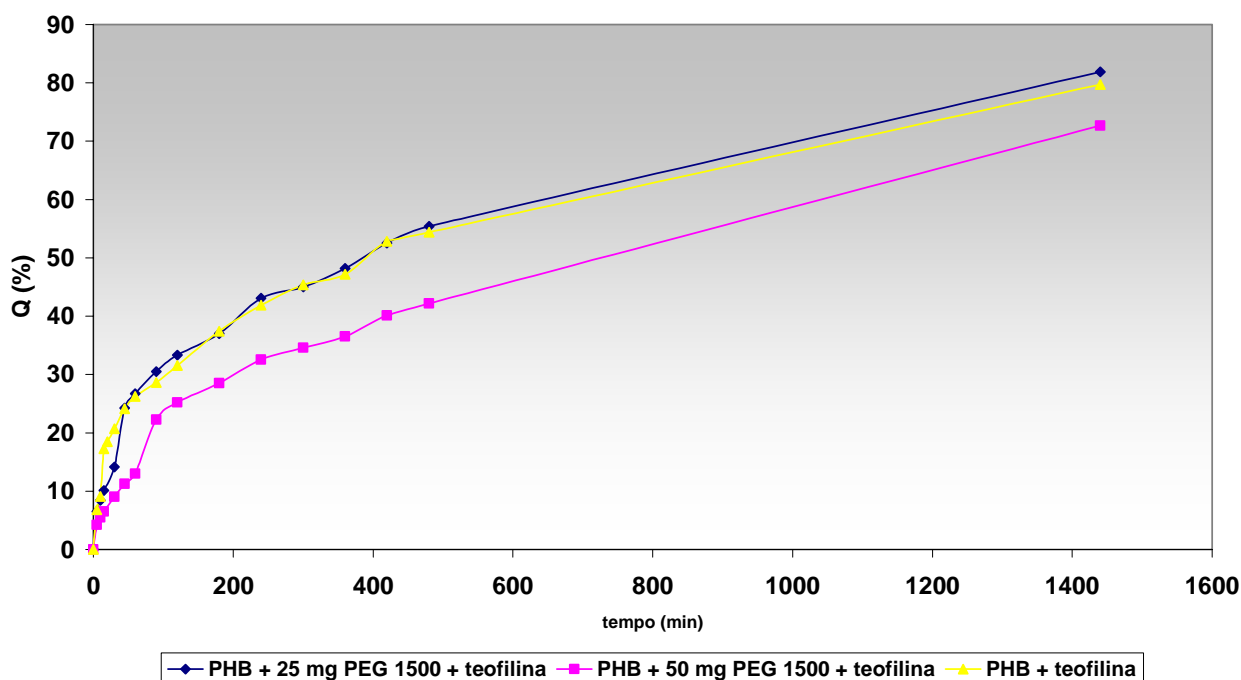


Fig. 2: Perfil de dissolução de comprimidos contendo a matriz binária (formulação 1) e matrizes ternárias contendo 25 e 50 mg de PEG 1500, respectivamente (formulações 4 e 5).

A figura 3 mostra os perfis de dissolução de comprimidos confeccionados com a matriz binária (formulação 1) e com as matrizes ternárias contendo PEG 4000 (formulações 6 e 7).

Observa-se que nessas três formulações a porcentagem de teofilina dissolvida após 24h foi também menor que 80%.

O perfil obtido com a dissolução de comprimidos confeccionados com a matriz terciária e que continha 25 mg de PEG 4000 (formulação 6) mostra uma menor porcentagem de teofilina dissolvida até os 480 minutos de ensaio, em relação à porcentagem, obtida com a dissolução dos comprimidos confeccionados com a matriz binária (formulação 1). Aos 1440 minutos de ensaio, a quantidade de teofilina dissolvida pela formulação 6 mostra-se praticamente igual à da formulação 1.

O perfil obtido com a dissolução de comprimidos confeccionados com a matriz binária e que continham 50 mg de PEG 4000 por comprimido (formulação 7), mostra uma menor porcentagem dissolvida de teofilina em todo o intervalo de tempo do ensaio de dissolução do que a obtida com a dissolução de comprimidos confeccionados com a matriz binária (formulação 1).

Liberação de teofilina

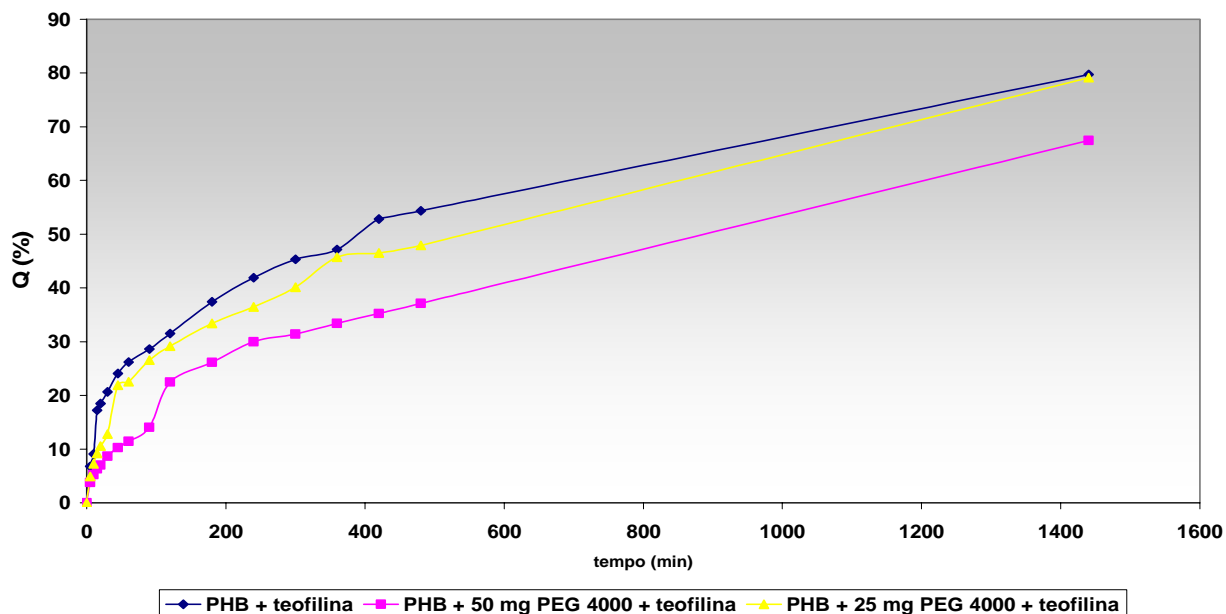


Fig. 3: Perfil de dissolução de comprimidos contendo a matriz binária (formulação 1) e matrizes ternárias contendo 25 e 50 mg de PEG 4000, respectivamente (formulações 5 e 6).

Conclusões

A adição de PEG à matriz binária não aumentou a porcentagem de teofilina dissolvida, no intervalo de tempo considerado na dissolução (24h). Esperava-se um aumento de hidrofiliabilidade da matriz proporcionado pela adição de PEG à matriz binária, e com isso a dissolução da teofilina se tornaria mais rápida, fato que não foi comprovado pelas análises realizadas.

A adição de PEG 300 foi a que apresentou menor influência sobre a porcentagem de teofilina dissolvida, por outro lado a adição em quantidades equivalentes de PEG 1500 e 4000 diminuíram a quantidade de teofilina dissolvida.

A adição de PEG 4000 (formulação 7), foi a que apresentou um efeito inibitório maior, pois ao final de 24 h de ensaio 67,46% da quantidade de teofilina presente no comprimido foi liberada, contra 72,67% de teofilina liberada pela formulação PEG 1500 e 73,00% da formulação contendo PEG 300.

Agradecimentos

Os autores agradecem a FAPESP e ao CNPQ pelo suporte financeiro.

Referências Bibliográficas

1. C. Pouton; S. Aktar. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 18,133-162.
2. S. J. Holland.; B. J. Tighe; P.L. Gould. *Journal of Controlled Release*, 1986, 4, 155-18.
3. P.L.Gould.; S.J. Holland.B.J.; Tighe. *International Journal of Pharmaceutics*, 1987, 38, 231-237.
4. J.A.F.R. Rodrigues.; D.F. Parra.; A.B. Lugão. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* , 2005, 79, 379-381.
5. D.F.Parra.; J.A.F.R. Rodrigues.; A.B. Lugão. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 2005 ,8
6. R.G. Barr; B.H. Rowe; C.A. Camargo Jr. *Cochrane Database Syst Rev 2001; (1):CD002168. Review. Updatein: Cochrane Database Syst. Rev 2003; (2):CD002168.*