UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos

Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Avaliação da goma gelana como aglutinante
em formulações de pellets contendo teofilina

Eduardo José Barbosa

Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

SÃO PAULO

2016

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Avaliação da goma gelana como aglutinante
em formulações de pellets contendo teofilina

Eduardo José Barbosa

Versão original

Dissertação para obtenção do Título de Mestre
Orientador: Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz

SÃO PAULO
2016

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Barbosa, Eduardo José
B238a Avaliação da goma gelana como aglutinante em formulações
de pellets contendo teofilina / Eduardo José Barbosa. -- São
Paulo, 2016.
111p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia
Orientador : Ferraz, Humberto Gomes

1. Formulações farmacêuticas I. T. II. Ferraz, Humberto
Gomes, orientador.

615.4 CDD

Eduardo José Barbosa

Avaliação da goma gelana como aglutinante
em formulações de pellets contendo teofilina

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do Título de Mestre

Prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz
Orientador/ Presidente

1º examinador

2º examinador

São Paulo, ____ de _____ de 2017

*Dedico este trabalho aos meus pais,
por toda ajuda e suporte em todos esses anos
em que pude estudar e aprender.*

Agradecimentos

À minha família pelo suporte em todos esses anos de estudos.

Ao prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz, pela oportunidade de aprender, e de enfrentar desafios na busca pelo conhecimento e inovação.

À Universidade de São Paulo, por proporcionar que seus alunos possam aprender e divulgar o conhecimento.

Aos professores das disciplinas de pós-graduação, com quem pude aprender e participar de discussões.

Aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, em especial aos funcionários do Departamento de Farmácia, pelo suporte durante o período.

À FIPFARMA e seus funcionários, pelo auxílio durante o período.

A todos os colaboradores do Deinfar pelo auxílio e contribuição para o meu trabalho. Em especial à Amanda Campos, Felipe Fernandes, Leandro Giorgetti, Michele Issa e Marcelo Duque, pelas discussões e sugestões; aos colaboradores Franz, Diego Aroca, e Gabriela “little deut”, pela ajuda com os experimentos; e à Eremita, por sua ajuda com os suprimentos e suporte técnico.

À prof^a. Dr^a. Nádia Araci Bou Chacra e seus alunos, por gentilmente disponibilizar seus equipamentos.

Aos amigos que fiz durante o período.

À Capes pelo auxílio financeiro concedido.

À CPKelco Brasil, e a todas as empresas que gentilmente nos forneceram os materiais.

(...)

Quem está ao sol e fecha os olhos,

Começa a não saber o que é o sol

E a pensar muitas cousas cheias de calor.

Mas abre os olhos e vê o sol,

E já não pode pensar em nada,

Porque a luz do sol vale mais que os pensamentos

(...)

Alberto Caeiro

RESUMO

BARBOSA, E.J. **Avaliação da goma gelana como aglutinante em formulações de pellets contendo teofilina**. 2016. 111p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

O objetivo deste trabalho foi desenvolver formulações de pellets contendo teofilina, utilizando a goma gelana como aglutinante. Inicialmente, o uso desse polímero foi avaliado em comparação com o PVP. Por meio de delineamento experimental 3^2 foram analisadas as variáveis aglutinante e diluente. Os pellets obtidos apresentaram resultados satisfatórios na friabilidade e esfericidade. Verificou-se que o diluente exerceu influência significativa na granulometria, de modo que formulações com manitol apresentaram maior formação de pó após a produção. Com relação ao aglutinante sua maior influência foi na dissolução, pois formulações com gelana apresentaram eficiência de dissolução, em média, menor que as formulações com PVP. A seguir, foi avaliada a influência do polímero, sua quantidade, e seu modo de incorporação nas formulações. Para isso foi realizado um delineamento experimental 2^3 , tendo a gelana, a quantidade, e a incorporação como variáveis. Verificou-se que a característica que sofreu maior influência das variáveis foi a granulometria, pois as condições empregadas influenciaram significativamente o rendimento de pellets. Com relação à friabilidade, esfericidade e dissolução, não foram observadas diferenças significativas entre os resultados, ainda que algumas tendências puderam ser identificadas.

Palavras-chave: goma gelana, aglutinante, pellets, teofilina.

ABSTRACT

BARBOSA, E.J. **Evaluation of gellan gum as a binding agent in pellet formulations containing theophylline.** 2016. 111p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Aim of this work was to develop pellet formulations containing theophylline, using gellan gum as a binding agent. Initially, application of the polymer was compared with PVP. By a 3^2 experimental design, variables binder and diluent were analyzed. Pellets presented satisfactory results in friability and sphericity. It was found that the diluent exerted significant influence on granulometry, so formulations with mannitol showed higher dust formation after production. Regarding binder variable, its higher influence was in the dissolution, since formulations with gellan presented smaller dissolution efficiency than formulations with PVP. Next, the influence of polymer, amount, and incorporation were evaluated. In this part, a 2^3 experimental design was carried out, with gellan, quantity, and incorporation as variables. It was found that granulometry was the most influenced by variables. So conditions employed influenced significantly the yield of pellets. Regarding friability, sphericity and dissolution, no significant differences were observed, although some trends could be identified.

Keywords: gellan gum, binder, pellets, theophylline.

SUMÁRIO

Capítulo I – Goma gelana: propriedades físico-químicas e aplicações

1. Introdução	14
2. Goma gelana	15
2.1 Produção, extração e purificação	15
2.2 Propriedades físico-químicas	16
2.3 Hidrocolóides e hidrogéis	18
2.4 Mecanismo de formação de gel da gelana	19
2.5 Geleificação ionotrópica e <i>in situ</i>	21
2.6 Aplicações	25
3. Doenças respiratórias: asma e doença respiratória obstrutiva crônica	26
4. Metilxantinas	27
5. Teofilina	28
5.1 Propriedades físico-químicas	28
5.2 Farmacocinética	30
5.3 Farmacodinâmica	31
5.4 Indicações	31
5.5 Efeitos adversos	32
6. Conclusões	32
7. Referências	33

Capítulo II – Avaliação da gelana como aglutinante em formulações de pellets contendo teofilina, comparando-a com PVP

1. Introdução	44
2. Objetivo	45
3. Materiais e método	45
3.1. Delineamento experimental e preparo das formulações	45
3.1.1 Delineamento experimental.....	45
3.1.2 Preparo da dispersão de aglutinante	47
3.1.3 Malaxagem	47
3.1.4 Extrusão/esferonização	47
3.1.5 Secagem	47

3.2 Caracterização das formulações.....	48
3.2.1 Granulometria	48
3.2.2 Friabilidade	48
3.2.3 Densidade verdadeira	49
3.2.4 Esfericidade	49
3.2.5 Teor	49
3.2.6 Dissolução	49
3.2.7 Análise estatística	50
4. Resultados e discussão	50
4.1 Granulometria	50
4.2 Friabilidade	55
4.3 Densidade verdadeira	58
4.4 Esfericidade	59
4.5 Dissolução	63
5. Conclusões	69
6. Referências	70
Capítulo III – Avaliação da gelana, quantidade, e incorporação em formulações de pellets contendo teofilina	
1. Introdução	76
2. Objetivo	77
3. Materiais e método	77
3.1. Delineamento experimental e preparo das formulações	78
3.1.1 Delineamento experimental.....	78
3.1.2 Preparo da dispersão de gelana	80
3.1.3 Malaxagem	80
3.1.4 Extrusão/esferonização	80
3.1.5 Secagem	80
3.2 Caracterização das formulações.....	81
3.2.1 Granulometria	81
3.2.2 Friabilidade	81
3.2.3 Densidade verdadeira	82
3.2.4 Esfericidade	82
3.2.5 Teor	82

3.2.6 Dissolução	83
3.2.7 Análise estatística	83
4. Resultados e discussão	83
4.1 Granulometria	83
4.2 Friabilidade	89
4.3 Densidade verdadeira	90
4.4 Esfericidade	92
4.5 Dissolução	95
5. Conclusões	102
6. Referências	103
7. ANEXOS	106
A – Ficha do Aluno	107
B – Currículo Lattes	110

Capítulo I

Goma gelana:

propriedades físico-químicas e aplicações

Capítulo I – Goma gelana: propriedades físico-químicas e aplicações

Resumo

A goma gelana é um polissacarídeo utilizado pela indústria alimentícia como espessante e geleificante, seja em geléias, bebidas lácteas, ou em produtos de confeitaria. Entre outras propriedades, esse composto pode formar dispersões líquidas viscosas em baixas concentrações, além de géis reticulados na presença de cátions. Essas propriedades motivaram a pesquisa na área farmacêutica para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos. Assim, diversos trabalhos na literatura descrevem o potencial desse composto como agente modulador de liberação em grânulos produzidos por geleificação ionotrópica, ou agente geleificante em formas farmacêuticas líquidas, por via nasal ou ocular. Entretanto, poucos trabalhos exploram o uso desse polímero adotando uma abordagem mais prática, visando a aplicação industrial desse composto. Por outro lado, a teofilina é um fármaco de Classe I de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SBC), que ainda é muito utilizada no tratamento da asma.

1. Introdução

A maioria dos fármacos são administrados pela via oral, haja vista a praticidade e eficácia em se utilizar essa via quando se deseja um efeito sistêmico no tratamento de determinada doença. Porém, devido às características fisiológicas do trato gastrointestinal, fármacos administrados por essa via encontram um ambiente complexo, sujeito a variações de pH, presença de alimentos, enzimas e tensoativos, microorganismos, e cujo tempo de residência é determinado pelo esvaziamento gástrico e pela motilidade intestinal. Para conseguir resultados terapêuticos satisfatórios, o desenvolvimento de formulações deve ter como foco liberar determinada quantidade de fármaco em um intervalo de tempo durante a passagem no trato gastrointestinal (WEN et al, 2010).

Em circunstâncias normais, um fármaco pode permanecer no estômago por 2 a 4 horas, e no intestino delgado por 4 a 10 horas. Considerando que esses órgãos possuem áreas de absorção e valores de pH diferentes entre si (Figura 1), o desenvolvimento de uma formulação deve-se relacionar essas características fisiológicas às quais o fármaco estará submetido às suas características físico-químicas, pois dada a natureza ácida ou básica do fármaco, sua dissolução terá forte influência do pH do meio, assim como sua lipofílicidade influenciará sua capacidade de atravessar membranas biológicas; esses fatores em conjunto estarão associados à absorção do fármaco ao longo do tempo, e à eficácia terapêutica (ALLEN et al, 2013). Nesse caso, além das informações sobre características físico-químicas da molécula, os excipientes empregados no desenvolvimento da formulação, seja para compor a forma farmacêutica ou para atuar diretamente na liberação, são fatores importantes (WEN et al, 2010).

Nesse contexto, polímeros naturais despertam grande interesse de pesquisadores por serem compostos biocompatíveis, economicamente viáveis, capazes de sofrerem modificações químicas, além de serem versáteis, podendo desempenhar diferentes funções quando aplicados em produtos alimentícios, farmacêuticos, entre outros (BENEKE et al., 2009).

Figura 1 – Variação do pH e área superficial de porções do trato gastrointestinal em estado alimentado e em jejum

Fonte: AVDEEF (2001)

2. Goma gelana

Goma gelana é o nome genérico de um polissacarídeo aniônico linear, produzido pelo processo de fermentação aeróbica pela bactéria *Sphingomonas elodea* (antigamente denominada *Pseudomonas elodea*) (MAO et al., 2000).

Esse composto foi descoberto em 1978 pela empresa C.P. Kelco durante um trabalho de “screening” de bactérias do solo e da água para encontrar polissacarídeos com características semelhantes ao ágar. Em seus primeiros testes de caracterização esse polissacarídeo apresentou características como resistência à degradação enzimática e estabilidade térmica após sucessivos ciclos de autoclavagem (KANG et al., 1982).

2.1 Produção, extração e purificação

A goma gelana é produzida por um processo de fermentação aeróbica por bactérias do gênero *Sphingomonas*, que são um grupo de bactérias gram-negativas em forma de bastonete, estritamente aeróbicas. Na produção industrial desse composto é utilizada a espécie *Sphingomonas paucimobilis* ATCC 31461. O meio

necessário para produção possui constituição simples, havendo a necessidade de fornecer fontes de carbono, nitrogênio, oxigênio, eventualmente vitaminas e sais inorgânicos para o crescimento do microorganismo e biossíntese do polissacarídeo (BAJAJ et al., 2007).

A fonte de carbono é um dos fatores mais importantes por afetar diretamente a produção. Carboidratos como glicose, frutose, maltose, sacarose, manitol e amido podem ser usados isolados ou em combinação. Maior secreção do polissacarídeo é observada quando o meio é suprido com uma quantidade abundante desses compostos e quantidades mínimas de nitrogênio, que pode ser suprido por fontes orgânicas (KANG et al., 1983).

Outros fatores importantes para a produção são o pH e a temperatura. Em sua produção industrial o pH do meio pode variar de 6,5 a 7; um meio mais ácido ou mais básico reduz o crescimento celular e a produção. Já em relação à temperatura, valores entre 20 e 25 °C produzem maiores rendimentos, enquanto que em temperaturas acima de 30 °C a produção é reduzida. A agitação do meio e a aeração também são fatores que podem interferir na produção (BAJAJ et al., 2007; GIAVASIS et al., 2000).

Para a extração e purificação do composto, no processo descrito por Kang (1983) o meio de cultura é aquecido a 90-95°C por 10 a 15 minutos, o que não só mata a cultura celular como também reduz a viscosidade do meio. O composto é separado da cultura celular por um processo de filtração ou centrifugação; o sobrenadante obtido é adicionado a álcool isopropílico em baixas temperaturas (4 °C) durante cerca de 12 horas para a completa precipitação e o produto é secado a 55 °C durante 1 hora. A purificação do material consiste em submeter o precipitado dissolvido em uma mistura de acetona e éter em sucessivas sessões de diálise com água deionizada.

2.2 Propriedades físico-químicas

O composto obtido consiste em uma cadeia polimérica linear composta pela repetição de uma unidade tetrassacarídica de resíduos de ácido glicurônico (D-GlcpA), ramnose (L-Rhap) e glicose (D-Glcp), numa proporção molar de 01:01:02 (OSMAŁEK et al., 2014; PRAJAPAT et al., 2013):

Figura 2 – Estrutura química da goma gelana

Fonte: PRAJAPATI (2013)

Em sua forma nativa, esse polissacarídeo possui dois grupos acila (acetato e glicerato), ambos ligados a um resíduo de glicose adjacente a um resíduo de ácido glicurônico. Esses grupos podem ser removidos por um tratamento alcalino do meio de cultura ainda durante o processo de produção. Assim, podem ser obtidos dois tipos de gelana: a parcialmente desacetilada (“high acyl”), e a altamente desacetilada (“low acyl”) (Figura 2) (MAO et al., 2000):

Figura 3 – Estrutura química da goma gelana:

A – “High acyl”; B – “Low acyl”

Fonte: Lee (2011)

Além de sua composição em carboidratos, a goma gelana é composta também por quantidades consideráveis de proteínas celulares e cinzas, que podem ser removidas por centrifugação e filtração a quente, o que permite a obtenção de um composto clarificado (BAJAJ et al., 2007).

Uma das características mais importantes desse polissacarídeo é a sua capacidade de formar géis. A força do gel depende da concentração do composto; sistemas aquosos geleificantes podem ser produzidos com concentração de gelana

de até 1% (p/v). Outro fator importante, amplamente relatado na literatura, é a presença de cátions, que favorece a formação do gel (MORRIS et al., 2012).

Em água, mudanças no pH não alteram a temperatura de geleificação, que se encontra entre 35 e 50 °C. Entretanto, podem afetar a temperatura de fusão. Géis preparados com quantidades pequenas de cátions monovalentes fundem em cerca de 70 °C em pH neutro, mas em pH 3,5 a temperatura de fusão aumenta consideravelmente. Esse fenômeno não é observado para cátions divalentes (BAJAJ et al., 2007).

A goma gelana é estável em temperaturas mais elevadas, preservando sua força em 90°C. Como comparação, a goma xantana perde 74% de sua força original após aquecimento até essa temperatura. A fusão do gel pode variar em temperaturas abaixo ou acima de 100 °C, dependendo das condições de geleificação; o fator mais importante para essa flexibilidade é a concentração de cátions presente no polissacarídeo. Isso pode ser considerado algo interessante já que pode-se aumentar a estabilidade do gel, quando for desejado a obtenção de um sistema mais resistente, como também pode-se diminuir sua estabilidade quando for desejado um gel mais fluído durante o processamento (GIAVASIS et al., 2000).

Outra característica desse polissacarídeo é a sua compatibilidade com outros tipos de goma ou polímeros. Isso é importante porque aumenta o espectro de versatilidade e sua aplicação. Como exemplo, géis de gelatina possuem propriedades organolépticas agradáveis mas seu ponto de fusão é baixo; uma mistura com a goma gelana pode aumentar a estabilidade térmica do gel enquanto são preservadas as propriedades desejadas da gelatina. Combinações com goma xantana permitem obter misturas com texturas variáveis, enquanto que as combinações com amido podem aumentar a capacidade de retenção de gases desse polissacarídeo (BAJAJ et al., 2007).

2.3 Hidrocolóides e hidrogéis

Hidrocolóides são um grupo heterogêneo de polímeros de cadeia longa, que possuem a característica de formar dispersões viscosas em água. Essas dispersões possuem uma característica intermediária entre uma solução verdadeira e uma suspensão, exibindo propriedades de um colóide, e por essa razão são utilizados largamente como espessante pela indústria alimentícia (SAHA et al., 2010).

O espessamento de uma solução envolve o emaranhamento de cadeias desordenadas do polímero e depende da concentração do composto. Esse fenômeno ocorre acima de uma concentração crítica (C^*), a partir da qual o sistema apresenta um comportamento não-newtoniano, ou seja, em uma medição da viscosidade a tensão e a velocidade de cisalhamento não são diretamente proporcionais. Esse comportamento é geralmente encontrado em formulações líquidas de medicamentos, como dispersões coloidais, emulsões, suspensões e unguentos; abaixo dessa concentração a dispersão exibe um comportamento newtoniano. A explicação para o espessamento é que em um sistema diluído as moléculas do polímero estão livres para se movimentar; porém, em uma sistema mais concentrado, as moléculas encontram resistência de umas com as outras, o que restringe seu movimento e provoca o espessamento do sistema. Esse efeito depende do composto utilizado, de sua concentração, do sistema onde será aplicado, além do pH e da temperatura. Entre os compostos largamente utilizados estão amido, goma xantana, goma arábica, carboximetilcelulose, goma gelana, entre outros (SAHA et al., 2010; SINKO, 2008).

Alguns hidrocolóides possuem ainda a capacidade de formar géis. Esses compostos, também denominados hidrogéis, quando dispersos em água podem formar uma rede de ligações cruzadas tridimensionais de cadeias do polímero em um meio líquido, que aprisiona ou imobiliza moléculas de água em seu interior para formar um sistema rígido, resistente à fluidez. As chamadas zonas de junção são regiões onde há a associação de duas ou mais cadeias do polímero, sendo que a formação do gel é essencialmente a formação dessas zonas de junção, cujo arranjo pode ser influenciado por fatores como temperatura, presença de íons e a própria estrutura do composto. Justamente um dos fatores mais importantes para a retenção de água por esses compostos é a reticulação da cadeia polimérica, que são ligações estabelecidas entre as cadeias do polímero mediadas por um agente reticulador; para polissacarídeos negativos, o processo de geleificação geralmente é mediado por cátions (SAHA et al., 2010; SINKO, 2008).

2.4 Mecanismo de formação de gel da gelana

A goma gelana possui um processo de formação de gel que é termo-reversível. Em solução esse composto se dissolve, produzindo um sistema

homogêneo cuja consistência e fluidez depende da concentração de gelana. Quando submetido a aquecimento, o polissacarídeo se encontra em um estado de cadeias desordenadas. Após resfriamento ocorre a formação de gel, caracterizada em duas etapas: 1) inicialmente há uma transição conformacional de cadeias desordenadas para dupla-hélice em solução; 2) em seguida essas duplas-hélices formam zonas de junção formando um retículo tridimensional (MORRIS et al., 2012), conforme Figura 4. O grau de acetilação do composto influencia a característica do gel formado: a gelana acetilada produz um gel flexível, enquanto que a desacetilada produz um gel mais rígido e quebradiço (COVIELLO et al., 2007).

Figura 4 – Etapas de geleificação da goma gelana

Fonte: Lee (2011)

O simples ordenamento conformacional das cadeias do polissacarídeo não é suficiente para formar uma rede coesiva do gel; é necessário que essas cadeias formem agregados estáveis (etapa 2). Em água, com reduzida força iônica e pH neutro, a agregação das hélices para formar zonas de junção é prejudicada pela repulsão eletrostática entre as cadeias, dada a natureza negativa do polissacarídeo provocada pelos grupos carboxila ligados. A adição de sal ou a redução do pH diminui a repulsão entre essas cadeias, o que favorece a formação dos agregados e consequente formação do gel (HORINAKA et al., 2004; LEE et al., 2011; MORRIS et al., 2012; PICONE et al., 2011).

Uma forma de se promover a geleificação é pela adição de sal contendo cátions mono ou divalentes. Inicialmente cátions mono-valentes sofrem atração eletroestática e promovem uma redução da carga negativa ao longo da cadeia do polissacarídeo, o que favorece a junção dos agregados; essas ligações são aumentadas e estabilizadas pela formação de complexos de coordenação com átomos de oxigênio de ambas as cadeias do polissacarídeo. Esse equilíbrio de ligação é determinado pela eficiência da coordenação, que decresce com a

diminuição do raio iônico ($\text{Cs} > \text{Rb} > \text{K} > \text{Na} > \text{Li}$). Já Cátions divalentes mantêm ligações coordenadas mais eficientes com o grupo carboxila de duas cadeias adjacentes. Essa configuração permite que haja uma estabilização maior das cadeias e, assim, consiga se promover uma maior agregação das cadeias em dupla-hélice (MORRIS et al., 2012).

Considerando um sistema com uma mesma quantidade de gelana, a concentração de cátions divalentes é significativamente menor, comparada com a concentração de cátions monovalentes, para se obter uma força equivalente de gel. Isso já havia sido observado por Kang e colaboradores (1982) em seus trabalhos iniciais com o composto, conforme Figura 5:

Figura 5 – Força do gel em função da % de sal em solução contendo 1% de gelana desacetilada

Fonte: Kang (1982)

2.5 Geleificação ionotrópica e *in situ*

Segundo Sinko (2008), há quatro principais mecanismos de liberação controlada a partir de um sistema de liberação, que podem ocorrer isoladamente ou em conjunto: *difusão*, *degradação*, *intumescimento seguido de difusão* e *efluxo ativo*. A difusão ocorre quando o fármaco passa através do dispositivo de liberação, que pode ocorrer em escala macroscópica por meio de poros, ou em nível microscópico através da passagem pelas moléculas de uma matriz. Ainda segundo Sinko (2008),

um polímero e um fármaco podem ser misturados para formar um sistema homogêneo, denominado matricial; a difusão ocorre quando o fármaco passa da matriz polimérica para o meio externo.

Assim, polímeros naturais podem controlar a liberação do fármaco por difusão a partir de grânulos que possuem a capacidade de intumescimento em fluidos biológicos simulados. Esses grânulos são formados quando uma dispersão do polímero é adicionada gota a gota por uma seringa a uma solução contendo íons, um fenômeno denominado *geleificação ionotrópica*. O fármaco pode estar localizado no núcleo ou na camada externa do grânulo se no início estiver na dispersão polimérica ou solução iônica, respectivamente; nesse último caso cápsulas de polímero são formadas. Esses grânulos ou cápsulas são então lavados com água e secados, sendo submetidos a caracterização de tamanho, forma, área superficial e dissolução (PATIL et al., 2012; OSMAŁEK et al., 2014). A Figura 6 representa a produção de grânulos ou cápsulas de gelana tendo o cálcio como reticulador:

Figura 6 – Geleificação ionotrópica de grânulos e cápsulas de gelana

Fonte: adaptado de OSMAŁEK (2014, p.331)

Diversos trabalhos já foram publicados utilizando essa técnica, onde descrevem a aplicação de polímeros como quitosana, alginato, colágeno, dextrana, entre outros (PATIL et al, 2012). No caso da gelana, muitos trabalhos utilizam essa técnica para produzir formas farmacêuticas sólidas (grânulos e cápsulas) ou líquidas (soluções oftálmicas ou nasais) (OSMAŁEK et al., 2014). Ao contrário da geleificação ionotrópica, a produção de pellets por extrusão/esferonização e a

secagem/revestimento por leito fluidizado, tendo a gelana como componente principal, seja como aglutinante ou modulador de liberação, não é comum em publicações científicas. Nas patentes de Flanagan e colaboradores (2002;2003) há a descrição do revestimento de comprimidos por essa técnica com a finalidade de polimento para facilitar a ingestão de comprimidos e formação de filme utilizando plastificante. Na Tabela 1 estão exemplos de trabalhos publicados que avaliaram a aplicação da goma gelana em formas farmacêuticas sólidas:

Tabela 1 – Trabalhos que utilizaram gelana para produzir formas farmacêuticas sólidas por geleificação ionotrópica (A) ou por granulação úmida (B).

Fármaco	Forma farmacêutica	Técnica de produção	Aplicação	Referência
Teofilina e benzamida	Grânulos e cápsulas	A	Modulador de liberação	ALHAIQUE et al., 1996
Propranolol	Grânulos	A	Modulador de liberação	KEDZIEEWICZ et al., 1999
Não - especificado, vitaminas e placebo	Comprimidos	A	Revestimento	FLANAGAN et al., 2002
Não - especificado, vitaminas e placebo	Comprimidos	A	Formação de filme	FLANAGAN et al., 2003
Cefalexina	Grânulos	A	Modulador de liberação	AGNIHOTRI et al., 2006
Metronidazol e paracetamol	Comprimidos	B	Aglutinante	IKE-NOR et al., 2006
Efedrina	Grânulos	B	Modulador de liberação	FRANKLIN-UDE et al., 2007
Amoxicilina	Grânulos	A	Modulador de liberação	BABU et al., 2010
Metronidazol	Comprimidos	B	Desintegrante e modulador de liberação	EMEJE et al., 2010
Rifabutina	Grânulos	A	Modulador de liberação	VERMA et al., 2011

Tabela 1 – Trabalhos que utilizaram gelana para produzir formas farmacêuticas sólidas por geleificação ionotrópica (A) ou por granulação úmida (B). Continuação

Fármaco	Forma farmacêutica	Técnica de produção	Aplicação	Referência
Glipizida	Grânulos	A	Modulador de liberação	MAITI et al, 2011
5-Fluoracil	Grânulos	A	Modulador de liberação	SAHOO et al., 2013
Sinvastatina	Grânulos	A	Modulador de liberação	KULKARNI et al, 20113
Ácido tranexâmico	Grânulos	A	Modulador de liberação	BHATTACHARYA et a, 2013
Cetoprofeno	Grânulos	A	Modulador de liberação	PREZOTTI el al., 2014
Estavudina	Grânulos	A	Modulador de liberação	SAHOO et al, 2015
Prednisolona	Grânulos e cápsulas	A	Modulador de liberação	CERCIELLO et al, 2016

Fonte: Resultados da pesquisa bibliográfica

Na Tabela 2 estão apresentados exemplos de trabalhos que avaliam o potencial de aplicação da gelana para o desenvolvimento de formas farmacêuticas líquidas, seja para administração via nasal ou ocular. Nesse caso, o contato da solução contendo o polímero com os meios fisiológicos promove mudança na viscosidade ou mucoadesividade do produto, fenômeno chamado de geleificação *in situ*, o que aumenta o tempo de contato da solução com o sítio de absorção, visando promover uma absorção mais eficaz do fármaco (KIRCHHOF et al, 2015; KARAVASILI et al, 2016).

Tabela 2 – Trabalhos que utilizaram gelana para produzir formas farmacêuticas líquidas para administração ocular ou nasal por geleificação *in situ*.

Fármaco	Via de administração	Referência
Maleato de timolol	Ocular	ROZIER et al, 1989
Metilprednisolona	Ocular	SANZGIRI et al, 1993
Furoato de mometasona	Nasal	CAO et al, 2009
Gastrodin	Nasal	CAI et al, 2011
Carvedilol	Nasal	SAINDANE et al, 2013
Curcumina	Ocular	DUAN et al, 2015
Cetotifeno	Ocular	ZHU et al, 2015
Cetorolaco	Nasal	LI et al, 2015
Sistema gelana/carragenana/aginato	Ocular	FERREIRO et al, 2015
Salbutamol	Nasal	SALUNKE et al, 2016

2.6 Aplicações

Estudos pré-clínicos e clínicos na década de 80 indicaram que a gelana pode ser considerada como um composto relativamente não-tóxico. Esse polissacarídeo recebeu então aprovação como aditivo alimentar em 1988 no Japão e em 1992 pelo FDA nos Estados Unidos. Outros países (incluindo Canadá, Austrália, países da Europa, Ásia e América do Su) também aprovaram o uso em alimentos (PRAJAPATI et al., 2013).

Assim, esse polímero foi inicialmente aplicado em produtos da área alimentícia. Sua capacidade de atuar como espessante e geleificante permitiu que fosse utilizada como um aditivo para se obter produtos com características únicas quando misturadas com outros componentes. Como exemplo, geléias de amido levam de 24 a 48 horas para se definirem; em uma mistura com goma gelana esse tempo pode ser reduzido para até 12 horas. Então, esse polissacarídeo pôde ser

aplicado em produtos de confeitaria como em coberturas de bolos, ou recheio de tortas e pudins, além de produtos como iorgutes, milk-shakes, sorvetes, entre outros (GIAVASIS et al., 2000).

Como já mencionado, o potencial da gelana já foi descrito na literatura para formulações sólidas ou líquidas. Especificamente para uso oftálmico, esse composto já é aplicado como geleificante *in situ*. No Brasil, o produto mais conhecido é o Timoptol-XE®, que corresponde ao maleato de timolol, utilizando para tratamento do glaucoma (MUNDADA et al., 2009; OSMAŁEK et al., 2014).

Outras aplicações desse composto estão relacionadas à área biomédica. Biopolímeros como alginato, quitosana e gelana absorvem alto conteúdo de água, o que facilita a difusão de nutrientes e moléculas sinalizadoras relacionadas ao crescimento celular. Assim, esses compostos podem ser utilizados para promover o crescimento de culturas celulares bi ou tridimensionais. Essa característica pode então ser aplicada para promover a regeneração de tecidos fibrocartilagosos (OLIVEIRA et al., 2009; SMITH et al., 2014).

3. Doenças respiratórias: asma e doença pulmonar obstrutiva crônica

A asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica são exemplos de doenças comuns que comprometem a função pulmonar. A inflamação é a questão central nessas duas doenças. Apesar de características específicas da resposta inflamatória e do sítio de inflamação serem diferentes, ambos os casos envolvem o recrutamento e ativação de células inflamatórias e mudanças estruturais no tecido pulmonar (CARAMORI et al., 2003).

A asma é uma desordem inflamatória crônica das vias aéreas associada com aumento da hiperreatividade do tecido pulmonar, o que conduz a um Tabela de falta de ar, dificuldade de respiração, rigidez torácica e tosse. Esses episódios são acompanhados de obstrução das vias aéreas, que pode ser revertido espontaneamente ou por tratamento. Na inflamação crônica, as paredes das vias aéreas são infiltradas por leucócitos como linfócitos, eosinófilos e macrófagos. Essa doença tem um componente genético como causa, porém estímulos ambientais como alérgenos, infecções virais, poeira, assim como fatores emocionais ou variações hormonais promovem o surgimento dos sintomas. A manifestação na infância frequentemente se mantém até a adolescência e pode haver recorrência

durante a vida adulta; já a asma em adultos tende a se persistir durante toda a vida. O tratamento pode ser realizado por agentes broncodilatadores, como os β -agonistas, e antiinflamatórios como os glicocorticóides; em casos de asma moderada a severa outros fármacos podem ser administrados, como antagonistas de leucotrienos, a teofilina (broncodilatador) e imunossupressivos (TATTERSFIELD et al., 2002; CARAMORI et al., 2003; GAGA et al., 2007).

Já a doença pulmonar obstrutiva crônica é caracterizada por um Tabela inflamatório das vias aéreas centrais e periféricas e destruição do parênquima pulmonar. Muitos pacientes apresentam bronquite obstrutiva crônica, enfisema e excesso de muco nas vias respiratórias. Como há um Tabela inflamatório, há um excesso de leucócitos no tecido pulmonar, além de ocorrer obstrução dos bronquíolos por fibrose e infiltração de leucócitos como linfócitos-T, macrófagos e neutrófilos. O tratamento pode ser por terapia medicamentosa ou não-medicamentosa. Os fármacos que podem ser administrados incluem os mesmos administrados para a asma como β -agonistas broncodilatadores e glicocorticóides, além da teofilina. Entre as estratégias não-farmacoterápicas há a interrupção do hábito de fumar, melhora da nutrição e reabilitação pulmonar (HANANIA et al., 2006).

4. Metilxantinas

Metilxantinas são um grupo de alcalóides naturais, encontrados em folhas de chá e outras plantas, derivados da purina. Esses compostos são conhecidos por exercerem efeito estimulante no sistema nervoso central, no músculo cardíaco e nos rins, e por inibirem o tonus muscular bronquial. Quimicamente essas substâncias são compostas por anéis heterocíclicos de pirimidina e imidazol, conforme Figura 7 e Tabela 3 (ANDREEVA et al., 2012).

Figura 7 – Estrutura básica das metilxantinas

Fonte: ANDREEVA (2012)

Tabela 3 – Composição molecular da xantina e seus derivados

Composto	Nome tradicional	R1	R2	R3
1	Xantina	H	H	H
2	Teofilina (1,3 dimetilxantina)	Me	Me	H
3	Teobromina (3,7 dimetilxantina)	H	Me	Me
4	Cafeína (1,3,7 trimetilxantina)	Me	Me	Me

Fonte: Andreeva (2012)

Essas substâncias são capazes de formar sais com ácidos e bases; por possuírem uma natureza mais básica que ácida, a formação de sal com ácidos é preferível. Outra característica é que são pouco solúveis em água, o que pode ser atribuído a fortes ligações intra e intermoleculares de hidrogênio. O relativo alto valor de ponto de fusão desses compostos também pode ser atribuído a esse fenômeno. Esses compostos possuem ainda diferentes propriedades com relação à lipofilicidade, sendo predominantemente hidrofílicos (POBUDKOWSKA et al., 2014).

5. Teofilina

A teofilina foi sintetizada quimicamente em 1895, sendo usada inicialmente como um diurético. Sua ação anti-espasmódica sobre o músculo liso dos brônquios foi relatada na década de 20 após estudos clínicos independentes nos Estados Unidos e na Alemanha. Na década de 30 foi introduzida clinicamente na terapia para o tratamento da asma, substituindo fármacos na época utilizados como epinefrina e, em casos mais extremos, a morfina (MAY, 1974; BARNES, 2013)

5.1 Propriedades físico-químicas

As características físico-químicas da teofilina estão indicadas na Tabela 4. Trata-se de um fármaco de classe I segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (Lindenber et al, 2004).

Na mesma Tabela, o pKa ácido de 8,81 indica que a molécula se apresenta neutra ao longo da maior parte da faixa fisiológica de pH. Entretanto, o fato do valor do logP ser de -0,2 indica que o fármaco se distribui aproximadamente de forma equivalente entre a fase orgânica e a aquosa. Assim, essas características favorecem sua dissolução em fluídos gastrointestinais e a permeação em membranas biológicas, como indicado pela sua classificação no SCB.

Figura 8 – Estrutura química da teofilina

Fonte: USP (2013)

Tabela 4 – Propriedades físico-químicas da teofilina

Descrição	Pó branco ou quase branco cristalino	MARTINDALE, 2011
Fórmula molecular	C ₇ H ₈ N ₄ O ₂ ·H ₂ O	USP 2013
Peso molecular	198,18 (monohidratada) 180,17 (anidra)	USP 2013
Ponto de fusão	270 a 274 °C	USP 2013
logP	- 0,2	ANDREEVA et al., 2012
pKa	8.81 (ácido)	ANDREEVA et al., 2012
Solubilidade	Pouco solúvel em água, solúvel em etanol	POBUDKOWSKA et al., 2014
Classificação de acordo com SCB	I	LINDENBERG et al., 2004

Fonte: Resultado da pesquisa bibliográfica

Esse fármaco possui grande capacidade de hidratação, podendo existir nas formas anidra (I) e monoidratada (II), sendo a anidra a mais comum utilizada em formas farmacêuticas sólidas. Esse anidrato possui também uma forma polimórfica

metaestável (I^*) que se converte à forma I . Assim, durante um processo de granulação úmida, são esperadas a sequências de transição $I - II - I^* - I$, sendo que a transição de I^* para I depende de fatores como temperatura, pressão de vapor de água e excipientes utilizados (PHADNIS et al., 1997).

5.2 Farmacocinética

A teofilina é rapidamente e completamente absorvida quando administrada em soluções orais ou sólidas para liberação imediata; porém, devido a grandes flutuações nas concentrações séricas, aliado à estreita faixa terapêutica, formulações para liberação prolongada se tornaram populares. As concentrações máximas são atingidas em 1 hora para solução oral, 2 horas para formulações de liberação imediata e cerca de 5 horas para liberação prolongada. O fármaco se distribui por todos os compartimentos corporais, atravessando a barreira hematoencefálica e a placenta (HENDELES et al., 1985; KOROLKOVAS et al., 2009).

O metabolismo hepático é responsável por sua biotransformação parcial, fenômeno que apresenta grande variação interindividual em decorrência de fatores genéticos e ambientais. Sua meia-vida é de cerca de 3,5 h em crianças, de 8 a 9 h em adultos não fumantes, e de 5 horas em fumantes. Sua excreção ocorre pela urina, cerca de 10% de forma inalterada (KOROLKOVAS et al., 2009; MACIEL et al., 2010)

Haja vista a estreita faixa terapêutica e à variação interindividual em seu metabolismo, as concentrações séricas devem ser monitoradas constantemente. Fatores como cirrose hepática, insuficiência cardíaca e edema pulmonar aumentam sua meia-vida. Já crianças e fumantes possuem clearance aumentado do fármaco. Interações medicamentosas também podem provocar alterações. Fármacos como rifampicina, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina induzem seu clearance hepático; já a cimetidina, alopurinol, propranolol, entre outros diminuem seu metabolismo (BARNES, 2013; UNDEM, 2010; MACIEL et al., 2010).

5.3 Farmacodinâmica

Apesar de décadas de seu uso, o mecanismo de ação da teofilina ainda não foi completamente esclarecido. Assim, os dois principais mecanismos propostos são: 1) inibição não seletiva de enzimas fosfodiesterases, sendo responsável pela relaxação dos músculos lisos das vias aéreas, apesar do grau de inibição ser baixo em concentrações terapêuticas e 2) antagonismo de receptor de adenosina, já que esse mediador promove a liberação de mediadores inflamatórios responsáveis pela constrição das vias aéreas em pacientes com asma (GREENE et al., 2008; BARNES, 2013).

5.4 Indicações

Esse fármaco é indicado para a profilaxia e tratamento da asma, assim como para o tratamento de bronquite e enfisema, estando disponível nas dosagens de 100, 200 e 300 mg em formulações sólidas para liberação prolongada. As doses iniciais (a cada 4 a 8 horas) e de manutenção (a cada 6 a 12 horas) devem ser ajustadas (KOROKOLVAS et al., 2009).

Com o surgimento de fármacos mais efetivos administrados por via inalatória, como os glicocorticóides e os agonistas beta-adrenérgicos, o uso da teofilina foi reduzido, sendo considerada como terceira ou quarta opção na linha de tratamento para pacientes cuja asma é difícil de controlar de outro modo. Ainda sim, é um dos fármacos mais administrados no mundo para doenças obstrutivas aéreas, sendo que as preparações de liberação prolongada são úteis especialmente em pacientes que apresentam sintomas noturnos (UNDEM, 2010).

A Figura 9 mostra a hierarquia dos fármacos considerando os diferentes níveis de severidade da asma. O tratamento deve ser determinado considerando os sintomas, as exacerbações e a função pulmonar, desde que o fármaco não esteja contribuindo para a melhora dos sintomas (TATTERSFIELD et al., 2002).

Figura 9 – Hierarquia na farmacoterapia conforme a severidade da asma

Fonte: adaptado de TATTERSFIELD (2002, p.).

5.5 Efeitos adversos

A principal limitação do uso da teofilina em doses convencionais tem sido sua relativa alta frequência de efeitos adversos, que podem ocorrer mesmo em concentrações terapêuticas (10 - 20 $\mu\text{g/mL}$) (GREENE et al., 2008; BARNES, 2013).

Os efeitos mais comuns são dores de cabeça, náusea, vômito, aumento da acidez gástrica e refluxo gastroesofágico, que podem ser atribuídos à inibição da fosfodiesterase. Em altas concentrações podem ocorrer convulsões e arritmia cardíaca, que podem ser atribuídos ao antagonismo de receptor de adenosina (BARNES, 2013).

6. Conclusões

A goma gelana é um polissacarídeo que possui características físico-químicas interessantes como a capacidade de formar soluções viscosas e géis reticulados. A compatibilidade com outros compostos contribui para sua versatilidade, já que pode atuar como espessante ou geleificante em diferentes concentrações e em diferentes produtos. Diversas publicações indicam que esse polímero tem potencial para atuar em produtos farmacêuticos, o que pode servir como alternativa para o desenvolvimento de formas farmacêuticas mais eficazes e viáveis.

7. Referências

ABDUL, S.; CHANDEWAR, A.V.; JAISWAL, S.B. A flexible technology for modified-release drugs: Multiple-unit pellet system (MUPS). **Journal of Controlled Release**, v.147, p.2-16, 2010.

AGNIHOTRI, S.A.; JAWALKAR, S.S.; AMINABHAVI, T.M. Controlled release of cephalexin through gellan gum beads: Effect of formulation parameters on entrapment efficiency, size, and drug release. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.63, p.249-261, 2006.

ALHAIQUE, F.; SANTUCCI, E.; CARAFA, M.; COVIELLO, T.; MURTAS, E.; RICCIERI, F.M. Gellan in sustained release formulations: preparation of capsules and release studies. **Biomaterials**, v.17, n.20, p.1981-986, 1996.

ALLEN, L.V.J.; ANSEL, H.C.; POPOVICH, N.G. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2013, p.151.

ANDREEVA, E.Y.; DMITRIENKO, S.G.; ZOLOTOV, Y.A. Methylxanthines: properties and determination in various objects. **Russian Chemical Reviews**, v.81, n.5, p.397-414, 2012.

AVDEEF, A. Physicochemical Profiling (Solubility, Permeability and Charge State). **Current Topics in Medicine Chemistry**, v.1, p.277-351, 2001.

BABU, R.J.; SATHIGARI, S.; KUMAR, M.T.; PANDIT, J.K. Formulation of Controlled Release Gellan Gum Macro Beads of Amoxicillin. **Current Drug Delivery**, v.7, p.36-43, 2010.

BAJAJ, I.B.; SURVASE, S.A.; SAUDAGAR, P.S.; SINGHAL, R.S. Gellan Gum: Fermentative Downstream Processing and Applications. **Food Technology and Biotechnology**, v.45, n.4, p.341-354, 2007.

BARNES, P.J. Theophylline. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.188, p.901-906, 2013.

BHATTACHARYA, S.S.; BANERJEE, S.; CHOWDHURY, P.; GHOSH, A.; HEGDE, R.; MONDAL, R. Tranexamic acid loaded gellan gum-based polymeric microbeads for controlled release: *In vitro* and *in vivo* assessment. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.112, n.1, p.483-491, 2013.

BENEKE, C.E.; VILJOEN, A.M.; HAMMAN, J.H. Polymeric Plant-derived Excipients in Drug Delivery. **Molecules**, v.14, p.2602-2620, 2009.

CAI, Z.; SONG, X.; SUN, F.; YANG, Z.; HOU, S.; LIU, Z. Formulation and Evaluation of In Situ Gelling Systems for Intranasal Administration of Gastrodin. **AAPS PharmSciTech**, v.12, n.4, p.1102-1109, 2011.

CAO, L.; REN, W.; ZHANG, Z.; CHEN, E.; XU, F.; CHEN, J.; LIU, L.C.; JIANG, X.G. In situ gel based on gellan gum as new carrier for nasal administration of mometasone furoate. **International Journal of Pharmaceutics**, v.365, p.109-115, 2009.

CARAMORI, G.; ADCOCK, I. Pharmacology of airway inflammation in asthma and COPD. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v.16, p.247-277, 2003.

CERCIELLO, A.; AURIEMMA, G.; MORELLO, S.; AQUINO, R.P.; GAUDIO, P.; RUSSO, P. Prednisolone Delivery Platforms: Capsules and Beads Combination for a Right Timing Therapy. **PLOS ONE**, v.11, n.7, p.1-14, 2016.

COVIELLO, T.; MATRICARDI, P.; MARIANECCI, C.; ALHAIQUE, F. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. **Journal of Controlled Release**, v.119, p.5-24, 2007.

DEY, N.S.; MAJUMDAR, S.; RAO, M. Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v.7, n.3, p.1067-1075, 2008.

DUAN, Y.; CAI, X.; DU, H.; ZHAI, G. Novel in situ gel systems based on P123/TPGS mixed micelles and gellan gum for ophthalmic delivery of curcumin. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 128, p.322-330, 2015.

EMEJE, M.O.; UDE, P.I.F.; OFOEFULE, S.I. Evaluation of the fluid uptake kinetics and drug release from gellan gum tablets containing metronidazole. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.47, p.158-163, 2010.

FERREIRO, A.F.; BARCIA, M.G.; MARTÍNEZ, M.G.; PRADO, A.V.; LEMA, I.; ARGIBAY, B.; MÉNDEZ, J.B.; LAMAS, M.J.; ESPINAR, F.J.O. In vitro and in vivo ocular safety and eye surface permanence determination by direct and Magnetic Resonance Imaging of ion-sensitive hydrogels based on gellan gum and kappa-carrageenan. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.94, p.342-351, 2015.

FLANAGAN, J.; COLEGROVE, G.; NIVAGGIOLI, T. **Gellan gum tablet coating**. US.Pat. 6395298, 28 mai. 2002. 14p.

FLANAGAN, J.; COLEGROVE, G.; NIVAGGIOLI, T. **Gellan gum tablet film coating**. US.Pat. 6635282, 21 out. 2003. 17p.

FRANKLIN-UDE, P.I.; EMEJE, M.O.; OFOEFULE, S.I. Evaluation of Gellan Gum as a Mini-Matrix for Sustained Release of Ephedrine Hydrochloride Granules. **Journal of Pharmacology and Toxicology**, v.2, n.7, p.646-652, 2007.

GAGA, M.; ZERVAS, E.; GRIVAS, S.; CASTRO, M.; CHANEZ, P. Evaluation and Management of Severe Asthma. **Current Medicinal Chemistry**, v.14, p.1049-1059, 2007.

GIAVASIS, I.; HARVEY, L.M.; McNEIL, B. Gellan Gum. **Critical Reviews in Biotechnology**, v.20, n.3, p.177-211, 2000.

GREENE, R.J.; HARRIS, N.D. **Pathology and Therapeutics for Pharmacists**. 3.ed. London: Pharmaceutical Press, 2008, p.292.

HANANIA, N.A.; AMBROSINO, N.; CALVERLEY, P.; CAZZOLA, M.; DONNER, C.F.; MAKE, B. Treatments for COPD. **Respiratory Medicine**, v.99, p.S28-S40, 2006.

HENDELES, L.; MASSANARI, M.; WEINBERGER, M. Update on the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Theophylline. **Chest**, v.88., n.2, p.103S-111S, 1985.

HORINAKA, J.I.; KANI, K.; HORI, Y.; MAEDA, S. Effect of pH on the conformation of gellan chains in aqueous systems. **Biophysical Chemistry**, v.111, p.223-227, 2004.

IKE-NOR, U.O.; OFOEFULE, S.I.; CHUKWU, A. Evaluation of gellan gum as a potential pharmaceutical adjuvant: binding properties in tablets containing a poorly water soluble and a poorly compressible drug. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 16, n.5, p.397-401, 2006.

KANG, K.S.; VEEDER, G.T.; MIRRASOUL, P.J.; KANEKO, T.; COTTRELL, W. Agar-Like Polysaccharide Produced by a Pseudomonas Species: Production and Basic Properties. **Applied and Environmental Microbiology**, v.43, n.5, p.108 –1091, 1982.

KANG, K.S.; JOLLA, L.; VEEDER, G.T.; COLEGROVE, G.T. **Heteropolysaccharide in microbial culture**. US Pat. 4385123, 24 mai 1983. 7p.

KARAVASIL, C.; FATOUROS, D.G. Smart materials: in situ gel-forming systems for nasal delivery. **Drug Discovery Today**, v.21, n.1, p.157-166, 2016.

KEDZIEREWICZ, F.; LOMBRY, C.; RIOS, R.; HOFFMAN, M.; MAINCENT, P. Effect of the formulation on the in-vitro release of propranolol from gellan beads. **International Journal of Pharmaceutics**, v.178, p.129-136, 1999.

KIRCHHOF, S.; GOEPFERICH, A.M.; BRANDL, F.P. Hydrogels in ophthalmic applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.95, p.227-238, 2015.

KOROLKOVAS, A.; FRANÇA, F.F.A.C. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 16.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009, p.2.2.

KULKARNI, R.; NAGATHAN, V.V.; BIRADAR, P.R.; NAIKAWADI, A.A. Simvastatin loaded composite polyspheres of gellan gum and carrageenan: *In vitro* and *in vivo* evaluation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.57, p.238-244, 2013.

LEE, H.; FISHER, S.; KALLOS, M.; HUNTER, C.J. Optimizing gelling parameters of gellan gum for fibrocartilage tissue engineering. **Journal of Biomedical Materials Research B: Applied Biomaterials**, v.98B, n.2, p.238-245, 2011.

LI, X.; DU, L.; CHEN, X.; GE, P.; WANG, Y.; FU, Y.; SUN, H.; JIANG, Q.; JIN, Y. Nasal delivery of analgesic ketorolac tromethamine thermo- and ion-sensitive in situ hydrogels. **International Journal of Pharmaceutics**, v.489, p.252-260, 2015.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J.B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.58, p.265-278, 2004.

MACIEL, B.M.M.; MORFÍN, B.M.C. Teofilina, una nueva mirada a un medicamento antiguo. **Revista Alergia México**, v.57, n.4, p.112-122, 2010.

MAITI, S.; RANJIT, S.; MONDOL, R.; RAY, S.; SA, B. Al³⁺ ion cross-linked and acetalated gellan hydrogel network beads for prolonged release of glipizide. **Carbohydrate Polymers**, v. 85, n.1, p.164-172, 2011.

MAO, R.; TANG, J.; SWANSON, B.G. Texture properties of high and low acyl mixed gellan gels. **Carbohydrate Polymers**, v.41, p.331-338, 2000.

MARTINDALE. 37ed. London: Pharmaceutical Press, 2011, p.1255.

MAY, C.D. History of introduction of theophylline into the treatment of asthma. **Clinical Allergy**, v.4, 211-217, 1974.

MORRIS, E.R.; NISHINARI, K.; RINAUDO, M. Gelation of Gellan – A review. **Food Hydrocolloids**, v.28, p.373-411, 2012.

MUNDADA, A.S.; AVARI, J.G. In situ Gellan Polymers in Ocular Drug Delivery Systems: a Review. **Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v.26, n.1, p.85-118, 2009.

OLIVEIRA, J.T.; MARTINS, L.; PICCIOCHI, R.; MALAFAYA, P.B.; SOUSA, R.A.; NEVES, N.M.; MANO, J.F.; REIS, R.L. Gellan gum: A new biomaterial for cartilage tissue engineering applications. **Journal of Biomedical Materials Research**, , p.852-863, 2009.

OSMAŁEK, T.; FROELICH, A.; TASAREK, S. Application of gellan gum in pharmacy and medicine. **International Journal of Pharmaceutics**, v.466, p.328-340, 2014.

PATIL, P.; CHAVANKE, D.; WAGH, M. A review on ionotropic gelation method: novel approach for controlled gastroretentive gelispheres. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.4, sup.4, p.27-32, 2012.

PHADNIS, N.V.; SURYANARAYANAN, R. Polymorphism in Anhydrous Theophylline – Implications on the Dissolution Rate of Theophylline Tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.86. n.11, p.1256-1263, 1997.

PICONE, C.S.F.; CUNHA, R.L. Influence of pH on formation and properties of gellan gels. **Carbohydrate Polymers**, v.84, p.662-668, 2011.

POBUDKOWSKA, A.; DOMÁŃSKA, U.; KRYSKA, J.A. The physicochemical properties and solubility of pharmaceuticals – Methyl xanthines. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v.79, p.41-78, 2014.

PRAJAPATI, V.D.; JANI, G.K.; ZALA, B.S.; KHUTLIWALA, T.A. An Insight into the emerging exopolysaccharide gellan gum as a novel polymer. **Carbohydrate Polymers**, v.93, p.670-678, 2013.

PREZOTTI, F.G.; CURY, B.S.F.; EVANGELISTA, R.C. Mucoadhesive beads of gellan gum /pectin intended to controlled delivery of drugs. **Carbohydrate Polymers**, v.113, p.286-295, 2014.

ROZIER, A.; MAZUEL, C.; GROVE, J.; PLAZONNET, B. Gelrite®: A novel, ion-activated, in-situ gelling polymer for ophthalmic vehicles. Effect on bioavailability of timolol. **International Journal of Pharmaceutics**, v.57, n.2, p.163-168, 1989.

SAHA, D.; BHATTACHARYA, S. Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: a critical review. **Journal of Food and Science Technology**, v.47, n.6, p.587-597.

SAHOO, S.K.; SAHOO, S.K.; BEHERA, A.; PATIL, S.V.; PANDA, S.K. Formulation, in-vitro drug release study and anticancer activity of 5-fluorouracil loaded gellan gum microbeads. **Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research**, v.70, n.1, p.123-127, 2013.

SAHOO, S.K.; SWAIN, S.; SEN, R.; SAHOO, D. Microspheres Embedded In Microbeads: A Novel Approach to Improve Various Controlled Release Characteristics of Highly Water Soluble Drug through Ionic Gelation Method. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 49, n2, 140-145, 2015.

SAINDANE, N.S.; PAGAR, K.P.; VAVIA, P.R. Nanosuspension Based In Situ Gelling Nasal Spray of Carvedilol: Development, In Vitro and In Vivo Characterization. **AAPS PharmSciTech**, v.14, n.1, p.189-199, 2013.

SALUNKE, S.R.; PATIL, S.B. Ion activated *in situ* gel of gellan gum containing salbutamol sulphate for nasal administration. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.87, p.41-47, 2016.

SANTUCCI, E.; ALHAIQUE, F.; CARAFA, M.; COVIELLO, T.; MURTAS, E.; RICCIERI, F.M. Gellan for the formulation of sustained delivery beads. **Journal of Controlled Release**, v.42, p.157-164, 1996.

SANZGIRI, Y.D.; MASCHI, S.; CRESCENZI, V.; CALLEGARO, L.; TOPP, E.M.; STELLA, V.J. Gellan-based systems for ophthalmic sustained delivery of metyprednisolone. **Journal of Controlled Release**, v.26, p.195-201, 1993.

SINKO, P.J. **Martin: físico-farmácia e ciências farmacêuticas**. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008, p.576-631.

SMITH, A.; SHELTON, R. M.; PERRIE, Y.; HARRIS, J.J. An Initial Evaluation of Gellan Gum as a Material for Tissue Engineering Applications. **Journal of Biomaterial Applications**, v.22, p.241-254, 2014.

TATTERSFIELD, A.E.; KNOX, A.J.; BRITTON, J.R.; HALL, I.P. Asthma. **The Lancet**, v.360, p.1313-1322, 2002.

UNDEM, B.J. Farmacoterapia da asma. In: BRUNTON, L.L.; PARKER, K.L.; BLUMENTHAL, D.K.; BUXTON, I.L.O. (Ed.). **Goodman & Gilman's Manual de Farmacologia e Terapêutica**. Porto Alegre: AMGH, 2010, p.470-471.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA. 37.ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2013. p.4911.

VERMA, A.; PANDIT, J.K. Rifabutin-loaded Floating Gellan Gum Beads: Effect of Calcium and Polymer Concentration on Incorporation Efficiency and Drug Release. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v.10, n.1, p.61-67, 2011.

WANG, Y.; WANG, C.Z.; LIN, K.X.; QIAN, G.S.; ZHUO, W.L.; LI, S.P.; ZHAO, Z.Q.; LIAO, X.Q.; SONG, Y.X. Comparison of inhaled corticosteroid combined with theophylline and double-dose inhaled corticosteroid in moderate to severe asthma. **Respirology**, v.10, p.189-195, 2004.

WEN, H.; PARK, K. **Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2010, p.71.

ZHU, L.; AO, J.; LI, P. A novel in situ gel base of deacetylase gellan gum for sustained ophthalmic drug delivery of ketotifen: in vitro and in vivo evaluation. **Drug Design, Development and Therapy**, v.9, p.3943-3949, 2015.

Capítulo II

Avaliação da gelana como aglutinante
em formulações de pellets contendo teofilina,
comparando-a com PVP

Capítulo II – Avaliação da gelana como aglutinante em formulações de pellets contendo teofilina, comparando-a com PVP

Resumo

O objetivo deste trabalho foi avaliar a aplicação da goma gelana em formulações de pellets contendo teofilina, comparando-a com a polivinilpirrolidona (PVP). Foi realizado delineamento experimental 3^2 , com dois fatores (aglutinante e diluente) em três níveis. Os pellets foram produzidos pela técnica de extrusão, esferonização, e secagem em leito fluidizado. As formulações foram então caracterizadas quanto à granulometria, friabilidade, densidade, esfericidade e dissolução. Os resultados de friabilidade e esfericidade foram satisfatórios. Na granulometria, as formulações com manitol se diferenciaram das demais por haver maior formação de pó. Na dissolução, pôde ser identificada a tendência das formulações com gelana apresentarem eficiência da dissolução menor que as com PVP, apesar das diferenças não terem sido estatisticamente significativas.

1. Introdução

Nos últimos tempos, o surgimento de novos produtos farmacêuticos pela indústria tem enfrentado desafios. Fatores como custo, tempo, e requisitos regulatórios, dentre outros, fazem com que o lançamento de moléculas inteiramente novas venha diminuindo (KHANNA, 2012; JULIANO, 2013).

Assim, um novo tipo de abordagem envolve melhorias terapêuticas ou tecnológicas. Novas indicações para moléculas já utilizadas, o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos, ou o estudo materiais que podem servir como alternativa de aplicação são exemplos de caminhos para manter a inovação em destaque (GOWTHAMARAJAN et al, 2011; PADHY et al, 2011; BASAVARAJ et al, 2014; HUSSEIN et al, 2016)

Nesse sentido, os polímeros, de origem natural ou sintética, sempre despertaram o interesse de pesquisadores. Entre as razões estão a versatilidade desses compostos para aplicação em formulações, sejam líquidas ou sólidas, por diferentes vias de administração, além da tolerância pelo organismo (RANA et al, 2011; PRAJAPATI, 2013; KAROLEWICZ, 2016).

Entre esses polímeros está a goma gelana, um polissacarídeo utilizado como aditivo alimentar pela indústria alimentícia. Uma de suas principais características é a capacidade de produzir soluções viscosas em baixas concentrações, além de formar géis reticulados na presença de cátions (GIAVASIS et al, 2000; KIRCHMAJER et al, 2014; CARDOSO et al, 2016).

Na área farmacêutica, grande parte dos trabalhos publicados sobre esse composto descreve seu uso como agente modulador de liberação em grânulos, utilizando a técnica de geleificação ionotrópica, o que abre perspectivas como alternativa a tecnologias já empregadas. Outra aplicação consiste em utilizar a gelana como agente geleificante *in situ* em soluções oftálmicas, o que visa a obtenção de sistemas mais eficientes para veiculação ocular de fármacos (MAITI et al, 2011; BHATTACHARYA et al, 2013; DUAN et al, 2015; ZHU et al, 2015).

Por outro lado, formas farmacêuticas sólidas multiparticuladas tem despertado crescente interesse na pesquisa frente às formas de dose única convencionais. Entre as opções estão os pellets, que oferecem vantagens terapêuticas como menor irritabilidade do trato gastro-intestinal, menor risco de superdosagem, além de menor

variabilidade intra e interindividual na absorção (MULEY et al, 2016; YADAV et al, 2016;)

Um dos fatores mais importantes para a produção de pellets é o componente denominado aglutinante. Geralmente composto por um material polimérico, sua adição à formulação promove adesão e coesão entre as partículas da mistura de pós, o que permite que o material adquira consistência adequada para as etapas de extrusão e esferonização. Então, sua aplicação pode influenciar o rendimento e as características físico-químicas dos pellets (LAW et al, 1997; WILSON et al, 2007; ZHANG et al, 2016).

Haja vista a tendência de muitos estudos buscarem a compreensão da gelana e suas perspectivas de uso em produtos farmacêuticos, a avaliação de sua aplicação em formulações de pellets se mostra pertinente, já que possibilita a compreensão de sua influência nas características do produto, com vistas a uma aplicação industrial.

2. Objetivo

Objetivo deste trabalho é avaliar a gelana como aglutinante, comparando-a com a polivinilpirrolidona (PVP), em formulações de pellets contendo teofilina.

3. Materiais e método

O fármaco utilizado foi a teofilina anidra, gentilmente cedida pela EMS S/A. Celulose microcristalina 101, Starch 1500® (Colorcon do Brasil Ltda), maltodextrina (Valdequímica Produtos Químicos Ltda) e manitol (ISP do Brasil Ltda.) foram utilizados como diluentes. A gelana (CP Kelco Brasil) e o PVP K30 (BASF S/A) foram os aglutinantes.

3.1 Delineamento experimental e preparo das formulações

3.1.1 Delineamento experimental

Foi realizado um planejamento fatorial completo 3^2 empregando o software Statistica® 12 (Statsoft) contendo 2 fatores (aglutinante e diluente a 10%) em três

níveis cada, conforme Tabela 1. Foram utilizados dois tipos de gelana: LA (“low acyl”) e HA (“high acyl”), que diferem pelo peso molecular, do menor para o maior respectivamente.

Tabela 1 – Fatores e níveis para o delineamento das formulações. Gelana: LA (“low acyl”) e HA (“high acyl”) diferem pelo grau de grupos acila ligados à cadeia do polímero, do menor para o maior respectivamente

Fator	Níveis		
	-1	0	1
Aglutinante	LA	PVP K30	HA
Diluyente (10%)	Starch 1500®	Manitol	Maltodextrina

A formulação base compreende a teofilina na proporção de 30%, um diluyente a 10% (Starch 1500®, manitol ou maltodextrina), e a celulose microcristalina 101 como diluyente q.s.p. 100%, conforme Tabela 2. A ordem de produção das formulações foi estabelecida de forma aleatória no software Statística® 12 (Statsoft).

Tabela 2 - Formulações a serem produzidas de acordo com planejamento fatorial completo 3^2 e ordem de produção.

Formulação	Aglutinante	Diluyente 10%	Ordem de produção
1	LA	Starch 1500®	9
2	LA	Manitol	1
3	LA	Maltodextrina	4
4	PVP	Starch 1500®	2
5	PVP	Manitol	6
6	PVP	Maltodextrina	8
7	HA	Starch 1500®	5
8	HA	Manitol	7
9	HA	Maltodextrina	3

3.1.2 Preparo da dispersão de aglutinante

Cada dispersão foi preparada utilizando água purificada, considerando a porcentagem p/p do composto para um peso total de 100 g de solução. O PVP K30 foi preparado a 10%, e a gelatina LA e HA a 0,5% e 0,05%, respectivamente.

As dispersões foram submetidas a aquecimento, sob agitação magnética, até a temperatura de 60 °C. Em seguida, o sistema foi mantido sob agitação sem aquecimento durante 1 hora.

3.1.3 Malaxagem

Foi utilizado misturador doméstico planetário para umidificar a mistura de pós com a solução, de forma que a massa adquirisse consistência adequada para a extrusão. O tempo de mistura foi de 5 minutos. A umidade foi determinada em duplicata em balança de infravermelho Gehaka, modelo IV2002.

3.1.4 Extrusão/Esferonização

Para a extrusão foi utilizado equipamento Extruder 20 (Caleva, Dorset, Reino Unido), composto por uma tela cilíndrica com orifícios de 1 mm, e dois rolos compactadores.

Já para a esferonização foi utilizado o equipamento Spheronizer 250 (Caleva, Dorset, Reino Unido), cuja configuração consiste em uma placa rotatória dentro de uma câmara cilíndrica. Para essa operação aplicou-se a rotação de 700 rpm para um tempo de 3 minutos.

3.1.5 Secagem

Os pellets foram secados em equipamento de leito fluidizado Mycrolab Hüttlin (Hüttlin, Steinen, Alemanha). Os parâmetros monitorados foram temperatura de ar de entrada (°C), temperatura da amostra (°C) e fluxo de ar de entrada (m³/h). Ao final a umidade foi determinada em duplicata em balança de infravermelho Gehaka, modelo IV2002.

3.2 Caracterização das formulações

3.2.1 Granulometria

O método utilizado foi baseado no trabalho de Issa e colaboradores (2012), utilizando tamises 1.000, 0.900, 0.800, 0.710, 0.600, 0,500, 0.425, 0.300 (mm), e fundo coletor, em equipamento Haver & Bocker® EML Digital Plus (Westfalen, Alemanha). Para cada ensaio foram utilizados 25 g de amostra, configurando o equipamento para amplitude de 1.0 e intervalo de 10 segundos, para um tempo de 2 minutos. Para a análise estatística foi utilizada a frequência (%) referente a três faixas granulométricas: menores que 0,71 mm; de 0,71 a 0,8 mm, que corresponde à faixa desejada nesse trabalho; e maiores que 0,8 mm.

3.2.2 Friabilidade

Para esse ensaio foram utilizadas as mesmas condições do ensaio de granulometria baseadas no trabalho de Issa e colaboradores (2012). Para cada formulação foram utilizados cerca de 10 g de pellets, sendo classificados de acordo com distribuição granulométrica em equipamento Haver & Bocker® EML Digital Plus (Westfalen, Alemanha). A seguir, a amostra foi submetida a atrito com 200 esferas de vidro de 4,3 mm de diâmetro, durante 8 minutos, totalizando 200 rotações, em equipamento friabilômetro Logan® FAB-2 (Somerset, Estados Unidos). Então a amostra foi recolhida e submetida a nova separação granulométrica nas mesmas condições citadas anteriormente.

Calculou-se então a frequência (%) de pellets em cada tamis, antes e depois do atrito. Em seguida foi calculado o módulo da diferença segundo a equação 1:

$$\text{Módulo da diferença} = \sqrt{((\% \text{ depois do atrito} - \% \text{ antes do atrito})^2)} \quad (1)$$

A friabilidade então foi considerada como a média do módulo da diferença, correspondente às cinco maiores frequências da distribuição granulométrica.

3.2.3 Densidade verdadeira

Nesse ensaio foram utilizados cerca de 3 g de amostra para cada teste, que foram pesados e acondicionados até a metade do recipiente da análise, utilizando equipamento Quantachrom Instruments® Ultrapycnometer 1000 gas pycnometer (Boynton Beach, USA). O resultado final corresponde à média de três amostragens.

3.2.4 Esfericidade

Para esse ensaio foram obtidas imagens utilizando uma câmera Moticam 10® acoplada a um microscópio óptico Motic SMZ 168®. As medições foram realizadas em software Motic Image Plus 2.0®. Para cada formulação foi obtida uma imagem com aumento de 7,5 vezes, utilizando pellets na faixa de 0,800 a 0,710 (mm). A esfericidade foi calculada a partir da razão média do diâmetro maior do pellet pelo diâmetro perpendicular a esse, considerando $n = 50$.

3.2.5 Teor

O teor foi determinado por espectrofotometria no ultravioleta, baseado no trabalho de Pinheiro e colaboradores (2007), onde uma amostra de cada formulação foi pesada e triturada em gral de porcelana; desse pó resultante foi pesada quantidade teórica correspondente a 50 mg de teofilina, que foram colocados em balão volumétrico de 50 mL, adicionando 25 mL de tampão fosfato pH 7,5. Após sonicação de uma hora, o volume foi completado com o mesmo tampão, e essa amostra foi submetida a filtração, com leituras realizadas em 271 nm em equipamento Cary 50 (Varian Inc., Palo Alto, CA, Estados Unidos).

3.2.6 Dissolução

O método descrito na Farmacopéia Americana (2013) para teofilina cápsulas foi utilizado nesse ensaio. Pellets na faixa granulométrica de 0,800 a 0,710 (mm) foram acondicionados em cápsulas nº 0, contendo quantidade equivalente a 100 mg de teofilina. Os ensaios foram realizados em equipamento Logan D-800 (Somerset, Nova Jersey, Estados Unidos) usando aparato II, na velocidade de 50 rpm, fazendo-

se uso de 900 mL de água a 37 °C como meio. Foram obtidas alíquotas de 10 mL com o auxílio de filtros de 45 µm nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 e 90. O fármaco foi quantificado por espectrofotometria no ultravioleta, com leituras realizadas em 268 nm em equipamento Cary 50 (Varian Inc., Palo Alto, CA, Estados Unidos). Como resposta foi avaliada a Eficiência da dissolução (ED) para o tempo de até 1 hora.

3.2.7 Análise estatística

Foi realizado teste de significância (ANOVA) dos resultados utilizando o software Statistica® 12 (Statsoft), considerado significativo para $p < 0,05$. Os resultados também foram avaliados na forma de médias marginais (IC 95%), gráfico de Pareto, e gráfico de superfície de resposta.

4. Resultados e discussão

4.1 Granulometria

Os resultados referentes à distribuição granulométrica das formulações estão indicados na Figura 1.

De forma geral, os pellets ficaram em sua maioria retidos em tamises maiores ou iguais a 0,71 mm, com pouca presença de pó no fundo coletor. Entretanto, para as formulações que utilizaram manitol a distribuição apresentou frequência maior em faixas menores que 0,71 mm, e um menor rendimento na faixa maior que 0,8 mm, conforme indicado na Tabela 3.

Figura 1 – Distribuição granulométrica das formulações segundo os fatores e níveis do delineamento experimental 3². Efeitos: A – aglutinante; B – diluente.

Fonte: Resultados da pesquisa

Tabela 3 – Distribuição dos pellets de acordo com a faixa granulométrica (%)

Formulação	Distribuição (%)		
	> 0,8 mm	0,8 – 0,71 mm	< 0,71 mm
1 – Gelana LA, Starch 1500®	71,96	21,21	6,83
2 – Gelana LA, Manitol	13,88	17,24	68,88
3 – Gelana LA, Maltodextrina	66,28	19,98	13,73
4 – PVP, Starch 1500®	53,99	21,73	24,28
5 – PVP, Manitol	39,97	15,06	46,17
6 – PVP, Maltodextrina	63,01	17,61	19,39
7 – Gelana HA, Starch 1500®	44,63	33,44	21,94
8 – Gelana HA, Manitol	10,13	12,56	77,31
9 – Gelana HA, Maltodextrina	51,54	21,17	27,29

Pelos testes de significância apresentados nas Tabelas 4 a 6, o aglutinante não exerceu influência significativa na resposta, ou seja, tanto a gelana quanto o PVP proporcionaram respostas equivalentes, independente da faixa granulométrica. Em relação ao diluente, o componente quadrático desse fator foi significativo nas faixas extremas (< 0,71 e > 0,8 mm), enquanto que o componente linear não apresentou efeito significativo, indicando que a presença de manitol nas formulações proporcionou uma resposta diferente quando comparada com Starch 1500® e maltodextrina nessas faixas, como já indicado na Tabela 3.

Tabela 4 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para granulometria > 0,8 mm. O resultado é significativo para $p < 0,05$ (**negrito**). $R^2 = 0,86593$; R^2 ajustado: 0,73185.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Aglutinante (L)	349,860	1	349,860	2,72875	0,173901
Aglutinante (Q)	171,214	1	171,214	1,33539	0,312174
Diluente (L)	17,507	1	17,507	0,13654	0,730471
Diluente (Q)	2773,689	1	2773,689	21,63349	0,009653
Erro	512,851	4	128,213		
Total	3825,121	8			

Tabela 5 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para granulometria 0,71 – 0,8 mm. O resultado é significativo para $p < 0,05$. $R^2 = 0,69684$; R^2 ajustado: 0,39367.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Aglutinante (L)	12,7215	1	12,7215	0,600371	0,481691
Aglutinante (Q)	15,7046	1	15,7046	0,741152	0,437837
Diluyente (L)	51,7926	1	51,7926	2,444262	0,192996
Diluyente (Q)	114,6018	1	114,6018	5,408432	0,080640
Erro	84,7579	4	21,1895		
Total	279,5785	8			

Tabela 6 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para granulometria $< 0,71$ mm. O resultado é significativo para $p < 0,05$ (**negrito**). $R^2 = 0,90008$; R^2 ajustado: 0,80015.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Aglutinante (L)	229,401	1	229,401	1,87869	0,242364
Aglutinante (Q)	73,210	1	73,210	0,59956	0,481968
Diluyente (L)	9,027	1	9,027	0,07392	0,799164
Diluyente (Q)	4087,906	1	4087,906	33,47807	0,004433
Erro	488,428	4	122,107		
Total	4887,971	8			

Na Figura 2 estão indicados as médias marginais (IC 95%) segundo os fatores e os respectivos gráficos de Pareto com a estimativa do efeito. Nota-se o efeito quadrático do diluyente em A e B, o que também é indicado nos gráficos de Pareto da mesma Figura em D e E, mostrando que o fator diluyente foi, de fato, determinante nos resultados de granulometria.

Já a Figura 3 mostra os gráficos de superfície de resposta segundo a faixa granulométrica. Nessa Figura, apesar de diferenças significativas não terem sido observadas em C, pode ser visualizado que as formulações com Starch 1500® (-1) apresentaram uma porcentagem maior de pellets que os outros diluentes nessa faixa.

Figura 2 – Médias marginas (IC 95%) para a granulometria segundo a faixa granulométrica: A > 0,8 mm; B < 0,71 mm; C 0,71 – 0,8 mm, e respectivos gráficos de Pareto em D, E e F.

Fonte: Resultados da pesquisa

Figura 3 – Gráficos de superfície de resposta segundo a faixa granulométrica: A > 0,8 mm; B < 0,71 mm; C 0,71 – 0,8 mm.

Fonte: Resultados da pesquisa

Portanto, o rendimento de pellets nas faixas extremas teve influência significativa apenas do fator diluente. Deste modo, nas formulações onde havia presença de manitol, a obtenção de produto não foi favorecida quando comparada com Starch 1500® e a maltodextrina, o que se refletiu em maior quantidade de pó produzido e menor rendimento para tamanho maior que 0,8 mm. Já as formulações com Starch 1500® apresentaram uma tendência de maior rendimento na faixa granulométrica de interesse (0,8 – 0,71 mm).

4.2 Friabilidade

Os resultados dos ensaios de friabilidade estão indicados na Tabela 7. Haja vista a proximidade dos valores, em média menor que 1%, os resultados indicam que não houve desgaste considerável dos pellets após o atrito mecânico, além de indicar que não houve diferenças entre as formulações.

Tabela 7 – Valores de friabilidade (%) das formulações e desvio padrão (n=5).

Formulação	Friabilidade (%)	Desvio padrão
1 – Gelana LA, Starch 1500®	0,30	0,18
2 – Gelana LA, Manitol	0,24	0,06
3 – Gelana LA, Maltodextrina	0,25	0,12
4 – PVP, Starch 1500®	0,59	0,30
5 – PVP, Manitol	0,94	0,40
6 – PVP, Maltodextrina	0,34	0,13
7 – Gelana HA, Starch 1500®	0,44	0,17
8 – Gelana HA, Manitol	0,44	0,20
9 – Gelana HA, Maltodextrina	0,44	0,17

Na Tabela 8 estão apresentados os valores do teste de significância para a friabilidade. Como pode ser notado, não foram observadas diferenças significativas nos resultados, de modo que os fatores avaliados não exerceram influência determinante na resposta. Assim, mesmo a gelana estando em concentração muito menor que o PVP nas formulações, foi possível obter produtos equivalentes em termos de desgaste.

Tabela 8 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para friabilidade (%). O resultado é significativo para $p < 0,05$. $R^2 = 0,67201$; R^2 ajustado: 0,34201.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Aglutinante (L)	0,044918	1	0,044918	1,462536	0,293116
Aglutinante (Q)	0,148571	1	0,148571	4,837467	0,092712
Diluyente (L)	0,015731	1	0,015731	0,512210	0,513740
Diluyente (Q)	0,042479	1	0,042479	1,383105	0,304788
Erro	0,122850	4	0,030712		
Total	0,374548	8			

Na Figura 4 são apresentados o gráfico de médias marginais (IC 95%) segundo os fatores: aglutinante (A) e diluente (B), além do gráfico de Pareto com as estimativas dos efeitos (C), e o gráfico de superfície de resposta (D).

Figura 4 – Médias marginais (IC 95%) para a friabilidade (%) segundo os fatores: A – Aglutinante; B – Diluente; Gráfico de Pareto com a estimativa dos efeitos (C); Gráfico de superfície de resposta (D)

Fonte: Resultados da pesquisa

A disposição dos resultados de friabilidade, tanto em A quanto em B, na Figura 4, não indica um efeito quadrático ou linear na resposta, conforme já indicado pelo teste de significância na Tabela 8. Resultado equivalente pode ser visualizado no gráfico de Pareto em C, na mesma Figura, já que nenhum dos fatores foram significativos, ainda que o aglutinante tenha tido uma influência maior, o que também pode ser visualizado pelo gráfico de superfície de resposta em D.

Portanto, não foram observadas diferenças significativas entre as formulações em termos de desgaste. Mesmo utilizando a gelana, o PVP, ou qualquer um dos diluentes, a friabilidade dos pellets esteve em média menor que 1%.

4.3 Densidade verdadeira

Os valores de densidade verdadeira estão indicados na Tabela 9, cujo valor médio se encontrou próximo a 1,55 g/cc.

Tabela 9 – Valores de densidade verdadeira (g/cc) das formulações.

Formulação	Densidade verdadeira (g/cc)	Desvio padrão
1 – Gelana LA, Starch 1500®	1,5488	0,0028
2 – Gelana LA, Manitol	1,5537	0,0091
3 – Gelana LA, Maltodextrina	1,5612	0,0048
4 – PVP, Starch 1500®	1,5311	0,0081
5 – PVP, Manitol	1,5420	0,0029
6 – PVP, Maltodextrina	1,5537	0,0101
7 – Gelana HA, Starch 1500®	1,5475	0,0060
8 – Gelana HA, Manitol	1,5492	0,0050
9 – Gelana HA, Maltodextrina	1,5615	0,0056

De acordo com o teste de significância na Tabela 10, ambos os efeitos aglutinante e diluente tiveram influência significativa na resposta.

Tabela 10 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para densidade verdadeira. O resultado é significativo para $p < 0,05$ (**negrito**). $R^2 = 0,94461$; R^2 ajustado: 0,88922.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Aglutinante (L)	0,000005	1	0,000005	0,49083	0,522166
Aglutinante (Q)	0,000260	1	0,000260	26,19897	0,006893
Diluente (L)	0,000400	1	0,000400	40,42545	0,003136
Diluente (Q)	0,000011	1	0,000011	1,10312	0,352847
Erro	0,000040	4	0,000010		
Total	0,000715	8			

Na Figura 5 são apresentados os gráficos de médias marginais para densidade (IC 95%) segundo os efeitos: aglutinante (A) e diluente (B), além do gráfico de Pareto (C), e do gráfico de superfície de resposta (D).

Figura 5 – Médias marginas (IC 95%) para a densidade (g/cc) segundo os fatores: A – Aglutinante; B – Diluente; Gráfico de Pareto com a estimativa dos efeitos (C); Gráfico de superfície de resposta (D)

Fonte: Resultados da pesquisa

Pelos resultados das médias marginais na Figura 5, em A percebe-se o aumento da densidade para as formulações com gelana, comparadas com as formulações que utilizaram PVP. Já em B, houve um crescimento na ordem Starch 1500® < Manitol < Maltodextrina.

Portanto, a densidade dos pellets sofreu influência de ambos os fatores. Tanto a gelana quanto a maltodextrina contribuíram para o aumento da densidade.

4.4 Esfericidade

As imagens obtidas por microscopia estão indicadas na Figura 6. De forma geral, os pellets ficaram com esfericidade média de 1,28 ($\pm 0,08$).

De acordo com Podczek e colaboradores (1999), a esfericidade de pellets praticamente esféricos, obtida por imagens bi-dimensionais, deve ser igual ou inferior a 1,02, porém desvios podem ser considerados. Assim, um valor entre 1,1 e 1,2 pode ser considerado como suficientemente redondo, segundo os autores.

Nas imagens percebe-se que os pellets adquiriram formas variadas: alongadas (ex. formulação 4), curvas (ex. formulação 6), ou uma mistura de ambas. Isso se refletiu no valor da esfericidade, já que apenas duas formulações (1 e 3) obtiveram valor inferior a 1,2, como pode ser observado na Tabela 11:

Tabela 11 – Valores de esfericidade das formulações e desvio padrão (n = 50).

Formulação	Esfericidade	Desvio padrão
1 – Gelana LA, Starch 1500	1,19	0,13
2 – Gelana LA, Manitol	1,30	0,22
3 – Gelana LA, Maltodextrina	1,18	0,11
4 – PVP, Starch 1500	1,44	0,31
5 – PVP, Manitol	1,34	0,22
6 – PVP, Maltodextrina	1,29	0,20
7 – Gelana HA, Starch 1500	1,27	0,21
8 – Gelana HA, Manitol	1,25	0,18
9 – Gelana HA, Maltodextrina	1,26	0,15

Na Tabela 12 estão apresentados os resultados do teste de significância, que mostra que o efeito do aglutinante teve influência significativa na resposta.

Figura 6 – Imagens dos pellets para avaliar esfericidade. Formulações de 1 a 9 segundo os fatores: aglutinante, diluente. Aumento de 7,5 vezes.

Fonte: Resultados da pesquisa

Tabela 12 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para esfericidade. O resultado é significativo para $p < 0,05$ (**negrito**). $R^2 = 0,71531$; R^2 ajustado: 0,43062.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Aglutinante (L)	0,002284	1	0,002284	0,654330	0,463935
Aglutinante (Q)	0,026983	1	0,026983	7,731392	0,049791
Diluyente (L)	0,004471	1	0,004471	1,280974	0,320971
Diluyente (Q)	0,001339	1	0,001339	0,383734	0,569152
Erro	0,013960	4	0,003490		
Total	0,049037	8			

Já na Figura 7 são apresentadas as médias marginas (IC 95%) para a esfericidade segundo os fatores: aglutinante (A), e diluyente (B), além do gráfico de Pareto (C), e do gráfico de superfície de resposta (D).

Em (A) nota-se uma tendência do aumento do valor da esfericidade das formulações com PVP, comparadas com a gelana, o que indica pellets menos esféricos, já que o valor ideal pela razão se aproxima de 1. O teste de significância também indicou um efeito quadrático significativo para o aglutinante, ainda que faixas de variação em comum sejam compartilhadas entre os níveis.

Já o gráfico de Pareto em (C), na Figura 7, mostra que a estimativa do efeito do aglutinante se encontra muito próxima do valor crítico, o que para fins práticos não elimina a hipótese de que não há diferença entre as formulações, além do fato do valor de R^2 ajustado de 0,43062 no teste de significância indicar que o modelo descreve menos da metade dos resultados.

Portanto, os pellets da maioria das formulações adquiriram formas que se aproximam da esférica, mas também formas curvas ou alongadas, o que contribuiu para o aumento dos valores de esfericidade. Pela análise estatística, a hipótese de que não houve diferença significativa entre as formulações não pode ser descartada.

Figura 7 – Médias marginas (IC 95%) para a esfericidade segundo os fatores: (A) Aglutinante; (B) Diluente; Gráfico de Pareto (C); Gráfico de superfície de resposta (D)

Fonte: Resultados da pesquisa

4.5 Dissolução

Os perfis de dissolução das formulações estão apresentados na Figura 8. Pelos resultados nota-se que, para o tempo de 45 minutos, o fármaco estava próximo de 100% de liberação, com exceção das formulações 1 (gelana LA, Starch 1500®) e 3 (gelana LA, maltodextrina), que apresentaram valores de 79 e 85%, respectivamente.

Figura 8 – Perfis de dissolução segundo os fatores e níveis do delineamento experimental 3². Efeitos: A – aglutinante; B – diluente.

A

B

Fonte: Resultados da pesquisa

Na Tabela 13 estão apresentados os valores da eficiência da dissolução (%) para até 1 hora.

Tabela 13 – Valores de eficiência da dissolução (%) das formulações até 1 hora.

Formulação	Eficiência da dissolução (%)
1 – Gelana LA, Starch 1500®	59,23
2 – Gelana LA, Manitol	77,43
3 – Gelana LA, Maltodextrina	64,18
4 – PVP, Starch 1500®	83,67
5 – PVP, Manitol	83,02
6 – PVP, Maltodextrina	82,37
7 – Gelana HA, Starch 1500®	82,75
8 – Gelana HA, Manitol	75,57
9 – Gelana HA, Maltodextrina	70,52

A partir dos resultados percebe-se que as formulações que utilizaram PVP apresentaram valores, em média, maior que as formulações com gelana, o que indica a tendência de uma liberação mais rápida quando o PVP estava presente.

Entretanto, apesar desse efeito do aglutinante, não houve diferenças significativas entre as formulações quanto aos fatores avaliados, como indicado no teste de significância na Tabela 14.

Tabela 14 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para eficiência da dissolução. O resultado é significativo para $p < 0,05$. $R^2 = 0,69977$; R^2 ajustado: 0,39954.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Aglutinante (L)	130,6667	1	130,6667	2,701666	0,175588
Aglutinante (Q)	260,2241	1	260,2241	5,380398	0,081175
Diluyente (L)	12,2694	1	12,2694	0,253682	0,640968
Diluyente (Q)	47,7590	1	47,7590	0,987466	0,376608
Erro	193,4608	4	48,3652		
Total	644,3800	8			

Na Figura 9 está apresentada as médias marginas (IC 95%) para a resposta. Em (A) percebe-se a tendência de um efeito quadrático do

aglutinante, de modo que, de fato, o PVP proporcionaria valores de eficiência da dissolução maiores que formulações com gelana, apesar do teste de significância não indicar diferença. Já em (B) não é observado um padrão nos valores, o que indica uma influência menor do diluente que do aglutinante na dissolução.

Ainda na Figura 9 esses resultados também podem ser visualizados pelo gráfico de Pareto (C), e pelo gráfico de superfície de resposta (D). Nesse último, pode ser observada a maior curvatura atribuída ao aglutinante que ao diluente, o que indica uma influência maior desse fator.

Figura 9 – Médias marginas (IC 95%) para a esfericidade segundo os fatores: (A) Aglutinante; (B) Diluente; Gráfico de Pareto (C); Gráfico de superfície de resposta (D)

Fonte: Resultados da pesquisa

Portanto, apesar dos resultados não apresentarem diferenças significativas quanto à eficiência da dissolução, foi possível observar a tendência de que formulações com PVP apresentaram liberação mais rápida, comparadas às formulações com gelana. Já para o fator diluente não foi possível observar alguma tendência na resposta.

Esses resultados podem ser atribuídos à própria característica da gelana, já que se trata de um polímero com capacidade de intumescimento e geleificação. Assim, uma hipótese é que as diferenças observadas estariam relacionadas à capacidade de intumescimento e geleificação da matriz como um todo, o que não teria influenciado a liberação das formulações com PVP.

A validade do delineamento experimental foi verificada pela análise de resíduos, representada pelos gráficos de probabilidade normal dos erros nas Figuras 9 e 10. Nota-se que os valores se distribuem de forma aleatória e próximos da reta, o que indica a independência dos resultados e a viabilidade do modelo.

Figura 9 – Gráfico de probabilidade normal dos resíduos. A – Granulometria > 0,8 mm; B – Granulometria 0,71 – 0,8 mm; C – Granulometria < 0,71 mm; D – Friabilidade (%).

Fonte: Resultados da pesquisa

Figura 10 – Gráfico de probabilidade normal dos resíduos. A – Densidade (g/cc); B – Esfericidade; C – Eficiência da dissolução.

Fonte: Resultados da pesquisa

A influência da gelana e do PVP nos resultados, bem como dos diluentes, estão indicados na Tabela 15. Considerando os resultados obtidos, a diferença mais importante entre ambos surgiu na dissolução. Apesar do teste de significância indicar que o efeito não foi significativo, a tendência da liberação ser mais lenta e mais variável para formulações com gelana pôde ser identificada.

Isso implica que formulações de liberação imediata podem sofrer maior influência desse polímero na dissolução, já que diferenças importantes nas características físicas dos pellets não foram observadas.

Outros resultados que devem ser destacados são referentes à granulometria e à friabilidade. Como o fator aglutinante não foi significativo nos resultados desses ensaios, além do fato da friabilidade ter sido menor que 1%, demonstra que a função primordial da gelana em promover adesão e coesão entre as partículas foi atingida, podendo ser uma alternativa de excipiente para essa função.

Tabela 15 - Resumo dos resultados segundo os fatores aglutinante e diluente.

Ensaio	Fatores	
	Aglutinante	Diluente
Granulometria	Fator não significativo, independente da faixa	Formulações com manitol se diferenciaram em faixas extremas
Friabilidade	Não houve diferenças. Friabilidade < 1%	
Densidade	PVP < Gelana	Crescente na ordem: Starch 1500® < Manitol < Maltodextrina
Esfericidade	Não houve diferenças. Valor médio de 1,28	
Dissolução	Tendência na eficiência da dissolução: Gelana < PVP	Fator não significativo

5. Conclusões

Portanto, pelos resultados aqui obtidos a gelana pôde atuar como aglutinante em formulações de pellets contendo teofilina, já que os mesmos apresentaram características físicas satisfatórias. A diferença mais importante foi observada na dissolução, já que as formulações com gelana apresentaram um valor médio de eficiência de dissolução menor comparando com o PVP.

6. Referências

BASAVARAJ, S.; BETAGERI, G.V. Can Formulation and drug delivery reduce attrition drug discovery and development – review of feasibility, benefits and challenges. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v.4, n.1, p.3-17, 2014.

BHATTACHARYA, S.S.; BANERJEE, S.; CHOWDHURY, P.; GHOSH, A.; HEGDE, R.R.; MONDAL, R. Tranexamic acid loaded gellan gum-based polymeric microbeads for controlled release: In vitro and in vivo assessment. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.112, p.483-491, 2013.

CARDOSO, V.M.O.; CURY, B.S.F.; EVANGELISTA, R.C.; GREMIÃO, M.P.D. Development and characterization of cross-linked gellan gum and retrograded starch blend hydrogels for drug delivery applications. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v.65, p.317-333, 2016.

DUAN, Y.; CAI, X.; DU, H.; ZHAI, G. Novel *in situ* gel systems based on P123/TPGS mixed micelles and gellan gum for ophthalmic delivery of curcumin. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.128, p.322-330, 2015.

GIAVASIS, I.; HARVEY, L.M.; McNEIL, B. Gellan Gum. **Critical Reviews in Biotechnology**, v.20, n.3, p.177-211, 2000.

GOWTHAMARAJAN, K.; KUMAR, G.K.P.; GAIKWAD, N.B.; SURESH, B. Preliminary study of Anacardium occidentale gum as binder in formulation of paracetamol tablets. **Carbohydrate Polymers**, v.83, p.506-511, 2011.

HUSSEIN, M.Z.; MEIHUA, J.T.; FAKURAZI, S.; ITHNIN, H. The evolutionary development in drug discovery and delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v.23, n.3, p.195-205, 2013.

ISSA, M.G.; PESSOLE, L.; TAKAHASHI, A.I.; ANDRÉO FILHO, N.; FERRAZ, H.G. Physicochemical and dissolution profile characterization of pellets

containing different binders obtained by the extrusion-spheronization process. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.48, n.3, p. 379-388, 2012.

JULIANO, R.L. Pharmaceutical innovation and public policy: The case for a new strategy for drug discovery and development. **Science and Public Policy**, v.40, p.1-13, 2013.

KAROLEWICZ, B. A review of polymers as multifunctional excipients in drug dosage form technology. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v.24, p.525-536, 2016.

KHANNA, I. Drug Discovery in Pharmaceutical Industry: productivity challenges and trends. **Drug Discovery Today**, v.17, n.19/20, p.1088-1102, 2012.

KIRCHMAJER, D.M.; STEINHOFF, B.; WARREN, H.; CLARK, R.; PANHUIS, M. **Carbohydrate Research**, v.388, p.125-129, 2014.

LAW, M.F.L.; DEASY, P.B. Effect of common classes of excipients on extrusion-spheronization. *Journal of Microencapsulation*, v.14, n.5, p.647-657, 1997.

MAITI, S.; RANJIT, S.; MONDOL, R.; RAY, S.; SA, B. Al³⁺ ion cross-linked and acetalated gellan hydrogel network beads for prolonged release of glipizide. **Carbohydrate Polymers**, v.85, p.164-172, 2011.

MULEY, S.; NANDGUDE, T.; PODDAR, S. Extrusion-spheronization a promising pelletization technique: In-depth review. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.11, 684-699, 2016.

PADHY, B.M.; GUPTA, Y.K. Drug repositioning: Re-investigating existing drugs for new therapeutic incations. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 57, n.2, p.153-160, 2011.

PINHEIRO, V.A.; KANEKO, T.M.; VELASCO, M.V.R.; CONSIGLIERI, V.O. Development and in vitro evaluation of extend-release theophylline matrix capsules. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.2, p.253-261, 2007.

PODCZECK, F.; RAHMAN, S.R.; NEWTON, J.M. Evaluation of a standardised procedure to asses the shape of pellets using image analysis. **International Journal of Pharmaceutics**, v.192, p.123-138, 1999.

PRAJAPATI, V.D.; JANI, G.K.; MORADIYA, N.G.; RANDERIA, N.P. Pharmaceutical applications of various natural, gums, mucilages and their modified forms. **Carbohydrate Polymers**, v.92, p.1685-1699, 2013.

RANA, V.; RAI, P.; TIWARY, A.K.; SINGH, R.S.; KENNEDY, J.F.; KNILL, C.J. Modified gums: Approaches and applications in drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v.83, p.1031-1047, 2011.

UNITED STATES PHARMACOPOEIA. 37.ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2013. p.4911.

WILSON, D.I.; ROUGH, S.L. Extrusion-Espheronisation. In: SALMAN, A.D.; HOUNSLOW, M.J.; SEVILLE, J.P.K. **Handbook of Powder Technology**. Elsevier Science, 2007. cap. 3, p.209-212.

YADAV, N.; VERMA, A. Pharmaceutical Pellets: A Versatile Carrier for Oral Controlled Delivery of Drugs. **Indian Journal of Pharmaceutical Education**, v.50, p.9-24, 2016.

ZHANG, S.; XIA, Y.; YAN, H.; ZHANG, Y.; ZHANG, W.; LIU, J. The water holding ability of powder masses: Characterization and influence on the preparation of pellets via extrusion/spheronization. **Powder Technology**, v.301, p. 940-948, 2016.

ZHU, L.; AO, J.; LI, P. A novel in situ gel base of deacetylase gellan gum for sustained ophthalmic drug delivery of ketotifen: *in vitro* and *in vivo* evaluation. **Drug Design, Development and Therapy**, v.9, p.3943-3949, 2015.

Capítulo III:

Avaliação da gelana, quantidade, e incorporação
em formulações de pellets contendo teofilina

Capítulo III – Avaliação da gelana, quantidade, e incorporação em formulações de pellets contendo teofilina

Resumo

O objetivo deste trabalho foi avaliar a quantidade e o modo de incorporação da gelana em formulações pellets contendo teofilina. Foi realizado então um delineamento experimental 2^3 , com três fatores (gelana, quantidade e incorporação) em dois níveis cada. Os pellets foram produzidos pela técnica de extrusão, esferonização, e secagem em leito fluidizado. As formulações foram caracterizadas quanto à granulometria, friabilidade, densidade, esfericidade e dissolução. Pelos resultados obtidos, a granulometria foi a característica que mais sofreu influência das variáveis empregadas, já que foram observadas diferenças significativas entre os rendimentos dos pellets. Na densidade, o modo de incorporação a seco contribuiu para valores de densidade maiores que o modo por dispersão líquida. Para os demais ensaios não foram observadas diferenças significativas entre os resultados, apesar de algumas tendências terem sido observadas.

1. Introdução

Ao longo da história da indústria farmacêutica, a qualidade de um produto tem sido normalmente associada a especificações descritas em compêndios oficiais, que são adotadas e fiscalizadas por agências regulatórias. Nesse contexto, o objetivo é identificar diferenças lote a lote que poderiam ter consequências terapêuticas. Assim, a qualidade nessa proposta está inserida na organização e no processo envolvido na produção (PATEL et al, 2007; LIONBERGER et al, 2008).

Já um outro tipo de abordagem mais recente, em inglês denominada “Quality by Design” (QbD), propõe que a qualidade deve ser planejada, e que eventuais problemas surgidos estão relacionados ao modo como foi concebida e desenvolvida. Deste modo, a performance clínica, o modo de produção e o produto devem estar interligados. Nesse sentido, o conhecimento científico, a análise de riscos, o design de experimentos (DoE) e a tecnologia analítica do processo (do inglês *Process Analytical Technology* – PAT) são recursos utilizados durante o desenvolvimento (SANGSHETTI et al, 2014; YU et al, 2014).

Com relação ao design de experimentos, essa abordagem sistemática auxilia a identificar fatores que podem ter influência determinante na qualidade. Isso se mostra de grande valor no desenvolvimento de produtos farmacêuticos, quando se exige o amplo conhecimento do ciclo de produção. Assim, vantagens como melhoria nos processos, e redução de tempo e de custos podem ser obtidas (RODRIGUES et al, 2005; SAVIC et al, 2012; CHAVEZ et al, 2015).

Por outro lado, a goma gelana, um polissacarídeo sintetizado pela bactéria *Sphingomonas elodea*, possui propriedades como capacidade de formar soluções viscosas e géis, e de formar uma rede tridimensional de ligações cruzadas do polímero na presença de cátions. Essas características tem despertado o interesse para o desenvolvimento de sistemas de liberação e de formulações inovadoras e mais eficazes (BAJAJ et al, 2007; OSMAŁEK et al, 2014).

Muitos trabalhos da literatura procuram demonstrar o potencial desse composto como modulador de liberação em grânulos produzidos por

geleificação ionotrópica. Nesse caso o polissacarídeo é adicionado a uma solução contendo um reticulante, ou vice-versa, de modo que um polímero reticulado é produzido para controlar a liberação do fármaco (KULKARNI et al, 2013; PREZOTTI et al, 2014; SAHOO et al, 2015; CERCIELLO et al, 2016).

Outro tipo de aplicação envolve a gelana como agente de geleificação *in situ*, onde o composto promove um aumento de viscosidade de soluções quando em contato com meios fisiológicos. Assim, o objetivo é desenvolver sistemas mais eficazes para administração por via nasal ou ocular utilizando esse polímero (CAO et al, 2009; FERREIRO et al, 2015; KIRCHHOF et al, 2015; SALUNKE et al, 2016).

Entretanto, poucos trabalhos exploram os efeitos da gelana em comprimidos ou multiparticulados. Particularmente os pellets possuem características biofarmacotécnicas desejáveis, como menor irritação gastrointestinal e menor risco de superdosagem, porém variáveis na formulação podem interferir no rendimento durante a produção (VERVAET et al, 1995; SANTOS et al, 2004)

Assim, a avaliação da gelana como aglutinante, por meio da técnica de extrusão/esferonização, aplicando o design de experimentos, permite a análise não só do potencial do polímero como excipiente, mas abre caminhos para a expansão do conhecimento para aplicação industrial.

2. Objetivo

O objetivo deste trabalho é avaliar o uso da goma gelana como aglutinante em formulações de pellets contendo teofilina, produzidos por meio da técnica de extrusão, esferonização, e secagem em leito fluidizado.

3. Materiais e método

O fármaco utilizado foi a teofilina anidra, gentilmente cedida pela Medley. A celulose microcristalina 101 (Blanver/Colorcon) e o starch 1500 (Colorcon do Brasil Ltda) foram usados como diluente. Outros componentes utilizados foram goma gelana low acyl e high acyl, LA e HA respectivamente (CPKelco).

3.1 Delineamento e preparo das formulações

3.1.1 Delineamento experimental

Foi realizado um planejamento fatorial completo 2^3 empregando o software Statistica® 12 (Statsoft) contendo 3 fatores (gelana, quantidade e incorporação) em dois níveis cada, conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Fatores e níveis para o delineamento experimental 2^3 . Gelana: LA (low acyl) e HA (high acyl) correspondem ao peso molecular. Quantidade: mínima e máxima segundo a gelana. Incorporação: modo de incorporação da gelana (a seco ou por dispersão líquida).

Fator	Níveis	
Gelana	LA	HA
Quantidade	mínima	máxima
Incorporação	a seco	dispersão

Considerando a gelana, nesse trabalho foi utilizada a “low acyl” (LA) e a “high acyl” (HA), que diferem pelo peso molecular, do menor para o maior, respectivamente. Como possuem seu mínimo e máximo de aplicação na formulação, a quantidade utilizada foi padronizada para uma diferença de dez vezes entre a LA e a HA, tanto para a quantidade mínima como para a máxima. Com relação à incorporação, no modo a seco a gelana foi misturada à formulação base, e posteriormente foi adicionada água para umidificação. Já na dispersão, quantidade correspondente de polímero e água foram misturados e adicionados à mistura de pós. Esses procedimentos estão indicados na Tabela 2.

Tabela 2 – Fatores Gelana, Quantidade e Incorporação, de acordo com delineamento experimental 2³. LA (low acyl) e HA (high acyl) correspondem ao peso molecular do polímero. A Incorporação corresponde ao modo como a gelana foi adicionada à mistura de pós: a seco, ou por dispersão líquida.

Gelana	LA		HA	
Quantidade (mg)	Mínima	Máxima	Mínima	Máxima
	210	560	21	56
Incorporação				
A seco				
Adição de 70 g de água à mistura de pós				
Dispersão				
Adição de 70 g de dispersão de gelana				
	0,3%	0,8%	0,03%	0,08%

A formulação base compreende a teofilina anidra na proporção de 30%, o Starch 1500[®] a 10%, e a celulose microcristalina 101 (q.s.p. 100%), para lotes de 80 g, totalizando 8 formulações. A ordem de produção das formulações foi estabelecida de forma aleatória no software Statistica[®] 12 (Statsoft).

Tabela 3. Formulações de acordo com delineamento fatorial completo 2³ e ordem de produção.

Formulação	Gelana	Quantidade	Incorporação	Ordem de produção
1	LA	mínima	a seco	3
2	HA	mínima	a seco	5
3	LA	máxima	a seco	2
4	HA	máxima	a seco	6
5	LA	mínima	dispersão	7
6	HA	mínima	dispersão	4
7	LA	máxima	dispersão	1
8	HA	máxima	dispersão	8

3.1.2 Preparo da dispersão de gelana

Cada dispersão foi preparada utilizando água purificada, considerando a % p/p do composto, sendo submetidas a aquecimento, sob agitação magnética, até a temperatura de 60 °C. A seguir, o sistema foi mantido sob agitação sem aquecimento durante 1 hora.

3.1.3 Malaxagem

Foi utilizado misturador doméstico planetário para umidificar a mistura de pós com as dispersões, de forma que a massa adquirisse consistência adequada para a operação de extrusão. O tempo total de mistura foi de 5 minutos. A umidade foi determinada em balança de infravermelho Gehaka, modelo IV2002.

3.1.4 Extrusão/Esferonização

Para a extrusão foi utilizado equipamento Extruder 20 (Caleva, Dorset, Reino Unido), composto por uma tela cilíndrica com orifícios de 1 mm, e dois rolos compactadores.

Já para a esferonização foi utilizado o equipamento Spheronizer 250 (Caleva, Dorset, Reino Unido), cuja configuração consiste em uma placa rotatória dentro de uma câmara cilíndrica. Para essa operação aplicou-se a rotação de 700 rpm para um tempo de 3 minutos.

3.1.5 Secagem

Os pellets foram secos em equipamento de leito fluidizado Mycrolab Hüttlin (Hüttlin, Steinen, Alemanha). Os parâmetros monitorados foram temperatura de ar de entrada (°C), temperatura da amostra (°C) e fluxo de ar de entrada (m³/h). Ao final da operação determinou-se a umidade em balança de infravermelho Gehaka, modelo IV2002.

3.2 Caracterização das formulações

3.2.1 Granulometria

O método foi baseado no trabalho de Issa e colaboradores (2012), utilizando tamises de abertura 1.25, 1,18, 1,12, 1,00, 0,90, 0,80, 0,71 (mm) e fundo coletor, em equipamento Haver & Bocker® EML Digital Plus (Westfalen, Alemanha). Para cada ensaio foram utilizados 25 g de amostra, configurando o equipamento para amplitude de 1.0 e intervalo de 10 segundos, para um tempo de 2 minutos. Para a análise estatística foi utilizada como resposta a frequência (%) em três faixas granulométricas: menores que 0,90 mm; de 0,9 a 1,12 mm, que corresponde ao tamanho de pélete desejado nesse trabalho; e maiores que 1,12 mm.

3.2.2 Friabilidade

Para esse ensaio foram empregadas as mesmas condições do ensaio de granulometria baseadas no trabalho de Issa e colaboradores (2012). Para cada formulação foram utilizados cerca de 10 g de amostra, sendo classificados de acordo com distribuição granulométrica em equipamento Haver & Bocker® EML Digital Plus (Westfalen, Alemanha). A seguir os pellets foram submetidos a atrito com 200 esferas de vidro de 4,3 mm de diâmetro, durante 8 minutos, totalizando 200 rotações, em equipamento friabilômetro Logan® FAB-2 (Somerset, Estados Unidos). Posteriormente a amostra foi submetida a nova separação granulométrica nas mesmas condições citadas anteriormente.

Calculou-se então a frequência (%) de pellets em cada tamis, antes e depois do atrito. Em seguida foi calculado o módulo da diferença segundo a equação 1:

$$\text{Módulo da diferença} = \sqrt{((\% \text{ depois do atrito} - \% \text{ antes do atrito})^2)} \quad (1)$$

A friabilidade então foi considerada como a média do módulo da diferença, correspondente às cinco maiores frequências da distribuição granulométrica.

3.2.3 Densidade verdadeira

Nesse ensaio foram utilizados cerca de 3 g de amostra para cada teste, que foram pesados e acondicionados até a metade do recipiente da análise, utilizando equipamento Quantachrom Instruments® Ultrapycnometer 1000 gas pycnometer (Boynton Beach, USA). O resultado final corresponde à média do de três amostragens.

3.2.4 Esfericidade

Para esse ensaio foram obtidas imagens utilizando uma câmera Moticam 10® acoplada a um microscópio óptico MotiC SMZ 168®. As medições foram realizadas em software MotiC Image Plus 2.0®. Para cada formulação foi obtida uma imagem com aumento de 7,5 vezes, utilizando pellets na faixa de 0,90 a 1,12 (mm). A esfericidade foi obtida a partir da razão média do diâmetro maior do pellet pelo diâmetro perpendicular a esse, considerando $n = 50$.

3.2.5 Teor

O teor foi determinado por espectrofotometria no ultravioleta, baseado no trabalho de Pinheiro e colaboradores (2007), onde uma amostra de cada formulação foi pesada e triturada em gral de porcelana; desse pó resultante foi pesada quantidade teórica correspondente a 50 mg de teofilina, que foram colocados em balão volumétrico de 50 mL, adicionando 25 mL de tampão fosfato pH 7,5. Após sonicação de uma hora, o volume foi completado com o mesmo tampão, e essa amostra foi submetida a filtração, com leituras realizadas em 271 nm em equipamento Beckman Coulter DU-640 (Califórnia, Estados Unidos).

3.2.6 Dissolução

O método descrito na Farmacopéia Americana (2013) para teofilina cápsulas foi utilizado nesse ensaio. Pellets na faixa granulométrica de 0,90 a 1,12 (mm) foram acondicionados em cápsulas n° 0, contendo quantidade equivalente a 100 mg de teofilina. Os ensaios foram realizados em equipamento Agilent 708 DS (Santa Clara, Estados Unidos), em aparato II, na velocidade de 50 rpm, fazendo-se uso de 900 mL de água a 37 °C como meio. Foram obtidas alíquotas de 10 mL com o auxílio de filtros de 45 µm nos tempos de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180. O fármaco foi quantificado por espectrofotometria no ultravioleta, com leituras realizadas em 268 nm em equipamento Beckman Coulter DU-640 (Califórnia, Estados Unidos). Como resposta foi considerada a Eficiência da dissolução (ED) para o tempo de até 150 minutos.

3.2.7 Análise estatística

Foi realizado teste de significância (ANOVA) dos resultados utilizando o software Statistica® 12 (Statsoft), considerado significativo para $p < 0,05$. Os resultados também foram avaliados na forma de médias marginais (IC 95%) e gráfico de Pareto.

4. Resultados e discussão

4.1 Granulometria

Os resultados referentes à distribuição granulométrica das formulações conforme os fatores estão indicados na Figura 1. Em todos os casos não houve formação de pó, e a quantidade de pellets retida no fundo coletor foi em média 10% ou menor.

Ainda de acordo com a Figura 1, a variação que mais se destaca está relacionada ao fator gelana (A): enquanto LA apresentou rendimento maior na faixa $> 1,12$ mm, a gelana HA teve maior rendimento na faixa $< 0,90$ mm. Já para os fatores quantidade (B) e incorporação (C) diferenças maiores podem

ser observadas para as formulações onde a gelana LA estava presente (formulações 1, 3, 5 e 7).

Outro resultado que se destaca corresponde ao da formulação 7, quando mais de 70% de amostra se encontra numa faixa maior que 1,12 mm. Nesse caso, houve formação de pellets grandes e de aglomerados após a operação de esferonização.

Na Tabela 4 são apresentadas a frequência (%) conforme a faixa granulométrica, cujos valores são mais diferenciados nas faixas extremas, com exceção da formulação 7, já que seus resultados se destacam em todos os casos.

Tabela 4 – Distribuição dos pellets de acordo com a faixa granulométrica.

Formulação	Distribuição (%)		
	> 1,12 mm	0,90 – 0,12 mm	< 0,90 mm
1 – LA, Mínima, a seco	28,30	40,26	31,44
2 – HA, Mínima, a seco	3,89	36,62	59,49
3 – LA, Máxima a seco	27,18	42,07	30,75
4 – HA, Máxima, a seco	9,12	40,60	50,28
5 – LA, Mínima, dispersão	44,84	35,36	19,79
6 – HA, Mínima, dispersão	11,44	40,14	48,42
7 – LA, Máxima, dispersão	74,18	21,39	4,51
8 – HA, Máxima, dispersão	19,97	43,89	36,14

De acordo com os testes de significância indicados nas Tabelas de 5 a 7, diferenças significativas foram observadas nos extremos da faixa granulométrica. Para a faixa intermediária os fatores avaliados não tiveram efeito significativo.

Figura 1 – Distribuição granulométrica das formulações (1 a 8). Fatores: (A) gelana; (B) quantidade; (C) incorporação.

Fonte: Resultados da pesquisa

Tabela 5 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para granulometria > 1,12 mm. O resultado é significativo para $p < 0,05$ (**negrito**). $R^2 = 0,86028$; R^2 ajustado: 0,75548.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Gelana	2115,052	1	2115,052	16,40942	0,015465
Incorporação	839,109	1	839,109	6,51015	0,063205
Quantidade	220,214	1	220,214	1,70851	0,261254
Erro	515,570	4	128,893		
Total	3689,945	7			

Tabela 6 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para granulometria 0,90 - 1,12 mm. O resultado é significativo para $p < 0,05$. $R^2 = 0,3076$; R^2 ajustado: 0.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Gelana	61,4302	1	61,43019	1,011590	0,371427
Incorporação	44,0220	1	44,02203	0,724925	0,442504
Quantidade	2,4582	1	2,45822	0,040480	0,850361
Erro	242,9054	4	60,72635		
Total	350, 8158	7			

Tabela 7 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para granulometria < 0,90 mm. O resultado é significativo para $p < 0,05$ (**negrito**). $R^2 = 0,96397$; R^2 ajustado: 0,93695.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Gelana	1453,455	1	1453,455	73,14871	0,001026
Incorporação	497,501	1	497,501	25,03795	0,007470
Quantidade	175,403	1	175,403	8,82760	0,041098
Erro	79,479	4	19,870		
Total	2205,838	7			

Na Figura 2 estão indicados as médias marginais (IC 95%) segundo os fatores para as três faixas granulométricas: A (>1,12 mm), B (< 0,90 mm) e C (0,90 – 1,12 mm), e os respectivos gráficos de Pareto com a estimativa do efeito em D, E e F. Nesses gráficos nota-se a influência da gelana no tamanho

dos pellets: em A observa-se aumento da frequência quando se utiliza LA, enquanto que em B há um aumento quando se utiliza a gelana HA. Como já indicado pelos testes de significância, em C não se observa diferenças significativas entre os resultados.

Outro efeito observado é que a incorporação a seco promoveu a obtenção de pellets menores que a por dispersão, o que foi estatisticamente significativo em B (na Figura 2), mas que tendência equivalente pode ser observada em A. Assim, os resultados da formulação 7 indicam que suas condições podem ter ultrapassado um limite de aplicação para a obtenção pellets e evitar a formação de aglomerados, já que foi utilizada gelana LA em sua quantidade máxima, incorporada na forma de dispersão.

Assim, considerando que a proporção de gelana nas formulações era menor que 1%, caso o interesse fosse em aumentar esse valor, o polímero poderia ser adicionado a seco, com a consistência do material sendo controlada pela adição de água. Na forma de dispersão líquida, o composto estaria mais concentrado, ou quantidade equivalente mais diluída seria adicionada, o que nos dois casos poderia promover a formação de aglomerados, já que os resultados indicaram uma tendência de que esse tipo de incorporação tende a formar pellets maiores.

Figura 2 – Médias marginas (IC 95%) para a granulometria segundo a faixa granulométrica: A > 1,12mm; B < 0,90 mm; C 0,90 – 1,12 mm, e respectivos gráficos de Pareto em D, E e F.

Fonte: Resultados da pesquisa

4.2 Friabilidade

Os resultados de friabilidade estão indicados na Tabela 8. Nota-se a proximidade dos valores obtidos, de modo que os pellets apresentaram friabilidade em média menor que 1% após serem submetidos ao atrito.

Tabela 8 – Friabilidade das formulações (1 a 8) e desvio padrão (n = 5).

Formulação	Friabilidade (%)	Desvio padrão
1 – LA, mínima, a seco	0,82	0,33
2 – HA, mínima, a seco	0,60	0,23
3 – LA, máxima a seco	0,30	0,23
4 – HA, máxima, a seco	0,47	0,34
5 – LA, mínima, dispersão	0,42	0,28
6 – HA, mínima, dispersão	1,01	0,81
7 – LA, máxima, dispersão	0,22	0,15
8 – HA, máxima, dispersão	0,38	0,24

O teste de significância na Tabela 9 indica que não houve diferença significativa entre as formulações. Entretanto, em (A) na Figura 3, pode ser observada a tendência do aumento da quantidade de gelana provocar diminuição da friabilidade segundo o gráfico de médias marginais (IC 95%). Em (B), na mesma Figura, o gráfico de Pareto também indica essa tendência, de modo que apesar de não haver diferença significativa nos resultados, a quantidade foi o fator que mais se aproximou da significância.

Tabela 9 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para friabilidade. O resultado é significativo para $p < 0,05$. $R^2 = 0,66836$; R^2 ajustado: 0,41963.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Gelana	0,064082	1	0,064082	1,514529	0,285869
Quantidade	0,273800	1	0,273800	6,471054	0,063721
Incorporação	0,003200	1	0,003200	0,075630	0,796930
Erro	0,169246	4	0,042311		
Total	0,510328	7			

Figura 3 – Médias marginas (IC 95%) para a friabilidade e gráfico de Pareto com a estima dos efeitos padronizados (B).

Fonte: Resultados da pesquisa

Portanto, os fatores avaliados não provocaram diferenças significativas entre as formulações. Assim, a quantidade mínima de gelana incorporada a seco foi suficiente para se obter um produto com uma friabilidade em média menor que 1%.

4.3 Densidade verdadeira

Os resultados referentes à densidade verdadeira estão apresentados na Tabela 10. Pelos valores obtidos pode-se notar a tendência das formulações que foram preparadas por incorporação a seco (1 a 4) apresentarem valores maiores que as preparadas por adição da dispersão líquida (5 a 8).

Tabela 10 – Densidade das formulações (1 a 8) e desvio padrão (n = 3).

Formulação	Densidade verdadeira (g/cc)	Desvio padrão
1 – LA, mínima, a seco	1,5663	0,0039
2 – HA, mínima, a seco	1,5922	0,0007
3 – LA, máxima, a seco	1,5903	0,0027
4 – HA, máxima, a seco	1,5840	0,0057
5 – LA, mínima, dispersão	1,5180	0,0069
6 – HA, mínima, dispersão	1,5181	0,0045
7 – LA, máxima, dispersão	1,5283	0,0057
8 – HA, máxima, dispersão	1,5394	0,0003

O teste de significância na Tabela 11 confirma que a incorporação foi o fator determinante, enquanto que a gelana e a quantidade não tiveram influência significativa na resposta.

Tabela 11 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para densidade verdadeira. O resultado é significativo para $p < 0,05$ (negrito). $R^2 = 0,95467$; R^2 ajustado: 0,92067.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Gelana	0,000118	1	0,000118	1,43149	0,297589
Incorporação	0,006564	1	0,006564	79,42442	0,000876
Quantidade	0,000280	1	0,000280	3,38661	0,139554
Erro	0,000331	4	0,000083		
Total	0,007292	7			

Na Figura 4, em (A) o gráfico de médias marginas (IC 95%) mostra a diferença significativa de densidade conforme a incorporação, e em (B) o gráfico de Pareto mostra a estimativa dos efeitos. Portanto, de fato, dentre os fatores avaliados, a incorporação foi mais importante para a densificação do material.

Figura 4 – Médias marginas (IC 95%) para a densidade (A) e gráfico de Pareto com a estimativa dos efeitos padronizados (B).

Fonte: Resultados da pesquisa

4.4 Esfericidade

Na figura 5 são apresentadas as imagens obtidas por microscopia óptica utilizadas para avaliação da esfericidade. Nessas imagens podem ser observados tanto pellets aproximadamente esféricos em sua maioria, ainda que com algumas imperfeições, como também algumas poucas unidades disformes.

Na Tabela 12 são apresentados os resultados da medição da esfericidade, cujos valores estão próximos a 1,2, o que indica pellets suficientemente redondos.

Figura 5 – Imagens dos pellets para avaliar esfericidade. Formulações de 1 a 8 segundo os fatores: gelana, quantidade, incorporação. Aumento de 7,5 vezes.

Fonte: Resultados da pesquisa

Tabela 12 – Valores médios de esfericidade para as formulações e desvio padrão (n = 50).

Formulação	Esfericidade	Desvio padrão
1 – LA, mínima, a seco	1,18	0,15
2 – HA, mínima, a seco	1,12	0,09
3 – LA, máxima a seco	1,16	0,10
4 – HA, máxima, a seco	1,16	0,11
5 – LA, mínima, dispersão	1,24	0,21
6 – HA, mínima, dispersão	1,19	0,20
7 – LA, máxima, dispersão	1,24	0,20
8 – HA, máxima, dispersão	1,13	0,15

Na Tabela 13 são apresentados os valores do teste de significância, que indicam que não houve diferença significativa entre as formulações. Assim, os fatores avaliados não foram determinantes na esfericidade dos produtos.

Tabela 13 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para esfericidade. O resultado é significativo para $p < 0,05$. $R^2 = 0,72792$; R^2 ajustado: 0,52385.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Gelana	0,006050	1	0,006050	6,285714	0,066260
Incorporação	0,004050	1	0,004050	4,207792	0,109530
Quantidade	0,000200	1	0,000200	0,207792	0,672154
Erro	0,003850	4	0,000962		
Total	0,014150	7			

Na Figura 6, em (A) o gráfico de médias marginais (IC 95%) apresenta os valores de esferidade das formulações segundo os fatores. Nesse gráfico, apesar da pequena tendência da esfericidade se aproximar do valor ideal 1 no sentido da gelana LA para HA, as faixas de variação em comum também indicam que não há diferença entre os valores. Ainda na Figura 6, o gráfico de Pareto em (B) também mostra resultado semelhante, já que apesar da estimativa do efeito da gelana ser a que mais se aproximou da significância, ainda sim a diferença não foi significativa.

Figura 6 – Médias marginas (IC 95%) para a esfericidade (A) e gráfico de Pareto com os efeitos padronizados (B)

Fonte: Resultados da pesquisa

Portanto, os pellets obtidos se apresentaram suficientemente redondos, com valores muito próximos entre si. A análise estatística indicou que os fatores avaliados não exerceram influência significativa na resposta, de modo que qualquer condição empregada quanto aos fatores gelana, quantidade e incorporação poderia produzir pellets de esfericidade semelhante.

4.5 Dissolução

Os perfis de dissolução das formulações estão indicados nas Figuras 7 e 8. Em todos os casos o fármaco atingiu a completa liberação em 2,5 h, apresentando perfis semelhantes entre si.

Já na Tabela 14 são apresentados os resultados referentes à eficiência da dissolução até o tempo de 2,5 h. A proximidade dos valores também não indica que houve grandes diferenças nos perfis de dissolução. Entretanto, pode ser observada a tendência da incorporação a seco apresentar resultados, em média, maiores que a por dispersão líquida.

Figura 7 – Perfis de dissolução das formulações (1 a 8).

Fonte: Resultados da pesquisa

Figura 8 – Perfis de dissolução das formulações (1 a 8). Fatores: (A) gelana; (B) quantidade; (C) incorporação.

Fonte: Resultados da pesquisa

Tabela 14 – Valores de eficiência da dissolução (%) até o tempo de 2,5 h.

Formulação	Eficiência da dissolução (%)
1 – LA, mínima, a seco	77,05
2 – HA, mínima, a seco	78,42
3 – LA, máxima, a seco	78,28
4 – HA, máxima, a seco	74,91
5 – LA, mínima, dispersão	72,62
6 – HA, mínima, dispersão	77,41
7 – LA, máxima, dispersão	73,04
8 – HA, máxima, dispersão	71,95

O teste de significância apresentado na Tabela 15 mostra que, de fato, não houve diferenças significativas entre os resultados. Assim, as condições empregadas não foram suficientes para influenciar significativamente a dissolução.

Tabela 15 - Teste de significância (ANOVA) dos fatores estudados para a eficiência da dissolução (2,5 h). O resultado é significativo para $p < 0,05$. $R^2 = 0,61133$; R^2 ajustado: 0,31982.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F	p
Gelana	0,36125	1	0,36125	0,074972	0,797788
Quantidade	6,69780	1	6,69780	1,390021	0,303741
Incorporação	23,25620	1	23,25620	4,826452	0,092972
Erro	19,27395	4	4,81849		
Total	49,58920	7			

Na Figura 8, em (A) são apresentadas as médias marginais segundo os fatores (IC 95%), e em (B) o gráfico de Pareto com a estimativa dos efeitos. Nota-se em (A) a tendência da incorporação a seco apresentar valores de eficiência de dissolução maiores que a dispersão.

Figura 8 – Médias marginas (IC 95%) (A) e gráfico de Pareto com a estimativa dos efeitos (B) para a eficiência de dissolução (%) (ED 2,5 h).

Fonte: Resultados da pesquisa

Outro fenômeno observado em (A) na Figura 8 é que a gelana apresentou efeito distinto conforme a quantidade aplicada: enquanto que para LA o valor de ED apresenta um aumento discreto da quantidade mínima para a máxima, para HA ocorreu o contrário, ou seja, a ED diminuiu.

Portanto, apesar das condições empregadas não ter produzido diferenças significativas entre os resultados, tendências com relação à incorporação e à gelana puderam ser identificadas.

A validade do delineamento experimental foi verificada pela análise de resíduos, representada pelos gráficos de probabilidade normal na Figura 9. Nota-se que os valores se distribuem de forma aleatória e próximos da reta, indicando a independência dos resultados e a viabilidade do modelo.

Figura 9 – Gráfico de probabilidade normal dos resíduos. A – Granulometria > 1,12 mm; B – Granulometria 1,12 – 0,9 mm; C – Granulometria < 0,9 mm; D – Friabilidade (%); E – Densidade (g/cc); F – Esfericidade; G – Eficiência da dissolução

Fonte: Resultados da pesquisa

Assim, os resultados referentes à caracterização das formulações conforme os fatores estão resumidos na Tabela 16. Como pode ser observado, a influência mais importante ocorreu na granulometria.

A tendência que os fatores analisados podem comprometer o rendimento de pellets na faixa granulométrica de interesse pôde ser identificada. Apesar do fator quantidade ter tido influência menor que os outros dois fatores, a sua importância não pode ser descartada, pois, como comentado, caso o interesse fosse aumentar a proporção de gelana nas formulações, o modo de incorporação deveria ser considerado.

Com relação à friabilidade, esfericidade, e dissolução, não houve influência significativa desses fatores na resposta, ainda que outras tendências puderam ser observadas.

Tabela 16 – Resultados de caracterização das formulações segundo os fatores gelana, quantidade e incorporação.

Ensaio	Fatores		
	Gelana	Quantidade	Incorporação
Granulometria	Significativo nas faixas extremas	Significativo na faixa < 0,90 mm	Significativo; tendência no valor: a seco < dispersão
Friabilidade	Não houve diferença; friabilidade < 1%; pequena tendência do aumento da gelana diminuir friabilidade		
Densidade	Não significativo	Não significativo	dispersão < a seco
Esfericidade	Não houve diferença; valor médio de 1,18; Tendência: gelana HA < gelana LA		
Dissolução	Não houve diferença; efeito mais significativo na ED com relação à incorporação: a seco < dispersão líquida		

5. Conclusões

Portanto, a partir dos resultados obtidos, a gelana pôde ser aplicada como aglutinante em pellets contendo teofilina, em uma proporção menor que 1 % nas formulações. Resultados satisfatórios quanto à friabilidade e à esfericidade foram obtidos. A característica que sofreu maior influência foi a granulometria, de modo que os fatores avaliados tiveram influência determinante no rendimento dos pellets.

6. Referências

BAJAJ, I.B.; SURVASE, S.A.; SAUDAGAR, P.S.; SINGHAL, R.S. Gellan Gum: Fermentative Downstream Processing and Applications. **Food Technology and Biotechnology**, v.45, n.4, p.341-354, 2007.

CAO, S.; REN, X.; ZHANG, Q.; CHEN, E.; XU, F.; CHEN, J. In situ gel based on gellan gum as new carrier for nasal administration of mometasone furoate. **International Journal of Pharmaceutics**, v.365, p.109-115, 2009.

CERCIELLO, A.; AURIEMMA, G.; MORELLO, S.; AQUINO, R.P.; GAUDIO, P.; RUSSO, P. Prednisolone Delivery Platforms: Capsules and Beads Combination for a Right Timing Therapy. **PLOS ONE**, v.11, n.7, p.1-14, 2016.

CHAVEZ, P.F.; LEBRUN, P.; SACRÉ, P.Y; BLEYE, C.; NETCHACOVITCH, L.; CUYPERS, S.; MANTANUS, J.; MOTTE, H.; SCHUBERT, M.; EVRARD, B.; HUBERT, P.; ZIEMONS, E. Optimization of a pharmaceutical tablet formulation based on a design space approach and using vibrational spectroscopy as PAT tool. **International Journal of Pharmaceutics**, v.486, p.13-20, 2015.

FERREIRO, A.F.; BARCIA, M.G.; MARTÍNEZ, M.G.; PRADO, A.V.; LEMA, I.; ARGIBAY, B.; MÉNDEZ, J.B.; LAMAS, M.J.; ESPINAR, F.J.O. In vitro and in vivo ocular safety and eye surface permanence determination by direct and Magnetic Resonance Imaging of ion-sensitive hydrogels based on gellan gum and kappa-carrageenan. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.94, p.342-351, 2015.

KIRCHHOF, S.; GOEPFERICH, A.M.; BRANDL, F.P. Hydrogels in ophthalmic applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.95, p.227-238, 2015.

KULKARNI, R.V.; NAGATHAN, V.V.; BIRADAR, P.R.; NAIKAWADI, A.A. Simvastatin loaded composite polyspheres of gellan gum and carrageenan: In vitro and in vivo

evaluation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.57, p.238-244, 2013.

LIONBERGER, R.A.; LEE, S.L.; LEE, L.; RAW, A.; YU, L.X. Quality by Design: Concepts for ANDAs. **The AAPS Journal**, v.10, n.2, p.268-276, 2008.

OSMAŁEK, T.; FROELICH, A.; TASAREK, S. Application of gellan gum in pharmacy and medicine. **International Journal of Pharmaceutics**, v.466, p.328-340, 2014

PATEL, K.T.; CHOTAI, N.P. Pharmaceutical GMP: past, present, and future – a review. **Pharmazie**, v.63, n.4, p.251-255, 2007.

PREZOTTI, F.G.; CURY, B.S.F.; EVANGELISTA, R.C. Mucoadhesive beads of gellan gum/pectin intended to controlled delivery of drugs. **Carbohydrate Polymers**, v.113, p.286-295, 2014.

RODRIGUES, M.I.; IEMA, A.F. **Planejamento de Experimentos e Otimização de Processos: Uma Estratégia sequencial de planejamentos**. Campinas: Casa do Pão Editora, 2005, p.1-128.

SAHOO, S.K.; SWAIN, S.; SEN, R.; SAHOO, D. Microspheres embedded in Microbeads: A Novel Approach to Improve Various Controlled Release Characteristics of Highly Water Soluble Drug through Ionic Gelation Method. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v.49, n.2, p.140-145, 2015.

SALUNKE, S.R.; PATIL, S.B. Ion Activated in situ gel gellan gum containing salbutamol sulphate for nasal administration. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.87, p.41-47, 2016.

SANGSHETTI, J.N.; DESHPANDE, M.; ZAHEER, Z.; SHINDE, D.B.; AROTE, R. Quality by design: Regulatory need. **Arabian Journal of Chemistry**, 2014.

SANTOS, H.M.M.; VEIGA, F.J.B.; PINA, M.E.T.; SOUSA, J.J.M.S. Obtenção de pellets por extrusão e esferonização farmacêutica. Parte I. Avaliação das variáveis

tecnológicas e de formulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.40, n.4, p.455-470, 2004.

SAVIC, I.M.; MARINKOVIC, V.D.; TASIC, L.; KRAJNOVIC, D.; SAVIC, I. From experimental design to quality by design in pharmaceutical legislation. **Accreditation and Quality Assurance**, v.17, n.6, p.627-633, 2012.

VERVAET, C.; BAERT, L.; REMON, J.P. Extrusion-spheronization – A literature review. **International Journal of Pharmaceutics**, v.116, p.131-146, 1995.

YU, L.X.; AMIDON, G.; KHAN, M.A.; HOAG, S.W., POLLI, J.; RAJU, G.K.; WOODCOCK, J. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. **The AAPS Journal**, v.16, n.4, p.771-782, 2014.

Anexos

A – Ficha do aluno

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9139 - 5926499/1 - Eduardo José Barbosa

Email: eduardo.jose.barbosa@usp.br
Data de Nascimento: 30/05/1982
Cédula de Identidade: RG - 35.104.891-1 - SP
Local de Nascimento: Estado de São Paulo
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Farmacêutico-Bioquímico - Faculdade de Ciências Farmacêuticas -
Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2014

Curso: Mestrado
Programa: Fármaco e Medicamentos
Área: Produção e Controle Farmacêuticos
Data de Matrícula: 02/07/2014
Início da Contagem de Prazo: 02/07/2014
Data Limite para o Depósito: 02/01/2017
Orientador: Prof(a). Dr(a). Humberto Gomes Ferraz - 02/07/2014 até o
presente. Email: sferraz@usp.br
Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 02/07/2014
Data de Aprovação no Exame de Qualificação: Aprovado em 03/09/2015
Data do Depósito do Trabalho:
Título do Trabalho:
Data Máxima para Aprovação da Banca:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:
Histórico de Ocorrências: Primeira Matrícula em 02/07/2014

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 5473 em vigor de 18/09/2008 até 19/04/2013).

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2016

Impresso em: 14/12/2016 09:25:31

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9139- 5926499/1 - Eduardo José Barbosa

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Cred.Freq.Conc.Exc.Situação Horária						
FBF5777-	Tópicos Gerais de Fármaco e Medicamentos I 3/3	14/08/2014	26/11/2014	45	3	100	A	N	Concluída	
FBF5800-	Patentes em Fármaco e Medicamentos 1/3	26/08/2014	27/10/2014	45	3	100	A	N	Concluída	
PQI5810- 5/2	Delineamento Experimental Aplicado ao Desenvolvimento e Melhoria de Processos (Escola Politécnica - Universidade de São Paulo)	23/02/2015	29/05/2015	120	8	100	C	N	Concluída	
FBA5728-	Aprimoramento Didático 3/11	14/04/2015	11/05/2015	60	4	85	A	N	Concluída	
FBF5805- 2/1	Delineamento de Experimentos e Ferramentas Estatísticas Aplicadas às Ciências Farmacêuticas	05/08/2015	13/10/2015	90	6	100	A	N	Concluída	
FBF5778- 2/2	Estudos Biofarmacotécnicos para Avaliação in vitro da Permeabilidade de Fármacos e Candidatos a Fármacos Empregando Culturas Celulares	18/05/2016	28/06/2016	60	4	100	A	N	Concluída	
		Créditos mínimos exigidos					Créditos obtidos			
		Para exame de qualificação		Para depósito da dissertação						
Disciplinas:		0		25		28				
Estágios:										
Total:		0		25		28				

Créditos Atribuídos à Dissertação: 71

Conceito a partir de 02/01/1997:	
A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T Transferência.	
Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.	

Última ocorrência: Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2016

Impresso em: 14/12/2016 09:25:32

B – Currículo Lattes

Eduardo José Barbosa

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/2730692379141606>

Última atualização do currículo em 14/12/2016

Resumo informado pelo autor

Farmacêutico-bioquímico (2013) pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Atualmente é aluno de mestrado no Programa de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, sob orientação do prof. Dr. Humberto Gomes Ferraz. Tem experiência na área de desenvolvimento farmacotécnico, tendo atuado durante dois anos na indústria. Atua na área de Farmacotécnica, com ênfase em pré-formulação e dissolução.

(Texto informado pelo autor)

Dados pessoais

Nome	Eduardo José Barbosa
Filiação	Welitom José Barbosa e Maria Aparecida Garcia Barbosa
Nascimento	30/05/1982 - Guarulhos/SP - Brasil
Carteira de Identidade	351048911ssp - SP - 17/06/2004
CPF	315.863.478-37

Formação acadêmica/titulação

- 2014** Mestrado em Fármacos e Medicamentos
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Aplicação da goma gelana como aglutinante e modulador de liberação em formulações de pellets contendo teofilina.
Orientador: Humberto Gomes Ferraz
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- 2007 - 2013** Graduação em Farmácia e Bioquímica
Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Causas e consequências da obesidade na infância e adolescência: efeitos na farmacocinética.
Orientador: Sandra Helena Poliselli Farsky
- 1997 - 1999** Ensino Médio (2o grau) .
Colégio Maria Brand, MB, Brasil, Ano de obtenção: 1999

Atuação profissional

1. Universidade de São Paulo - USP

Vínculo
institucional

2013 - Atual Vínculo: Bolsista , Enquadramento funcional: Pesquisador , Regime: Parcial

2. Fundação para o Remédio Popular - FURP

Vínculo
institucional

2011 - 2012 Vínculo: Bolsista , Enquadramento funcional: Estagiário , Carga horária: 80h , Regime: Parcial
Outras informações:
Atribuições em setor de Desenvolvimento Farmacotécnico: manipulações de lotes-piloto, acompanhamento de etapas da produção, elaboração e acompanhamento de estudos de estabilidade, elaboração de documentação técnica para setor de Registro, elaboração de relatórios técnicos, pesquisa em base de dados e farmacopéias, execução de testes físicos com produtos e matérias-primas.

3. Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual - IAMSPE

Vínculo
institucional

2007 - 2010 Vínculo: Servidor público , Enquadramento funcional: Auxiliar Administrativo , Carga horária: 20h , Regime: Parcial
Outras informações:
Atribuições administrativas em laboratório de análises clínicas, atendimento ao público quanto a resultados de exames.

Projetos

Projetos de pesquisa

- 2015- Atual** Avaliação da influência de ciclodextrinas na solubilidade do cetoprofeno e tiabendazol por método potenciométrico.
- Descrição: O objetivo é avaliar a influência de ciclodextrinas naturais e derivados nos fármacos de baixa solubilidade cetoprofeno e tiabendazol pelo método potenciométrico Cheqsol.
- Situação: Em andamento Natureza: Projetos de pesquisa
- Alunos envolvidos: Graduação (1); Mestrado acadêmico (1); Doutorado (1);
- Integrantes: Eduardo José Barbosa, Humberto Gomes Ferraz (Responsável), Sandra Campos Fortes; Karoliny Silva Araujo
- 2013-2014** Avaliação da compatibilidade fármaco-fármaco em combinações de besilato de anlodipino com outros anti-hipertensivos
- Descrição: O objetivo do presente trabalho é avaliar a compatibilidade fármaco-fármaco de besilato de anlodipino em combinações com outros anti-hipertensivos comumente utilizados na terapêutica, por meio de análise térmica (TG/DSC).
- Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa
- Alunos envolvidos: Mestrado profissionalizante (2); Doutorado (1);
- Integrantes: Eduardo José Barbosa, Humberto Gomes Ferraz (Responsável), Sandro Giorgio, Amanda Campos Fortes
- 2013-2014** Determinação da solubilidade aquosa do tiabendazol: correlação entre método shake-flask e Cheqsol.
- Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa
- Alunos envolvidos: Graduação (1);
- Integrantes: Eduardo José Barbosa, Humberto Gomes Ferraz (Responsável), Sandro Giorgio, Rebecca Ruiz
- 2013-2014** O efeito do meio de dissolução, do torque e da velocidade de fluxo na taxa de dissolução intrínseca do mebendazol usando SDI.
- Descrição: O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do meio de dissolução, do torque e da velocidade de fluxo na taxa de dissolução intrínseca do anti-parasitário de baixa solubilidade mebendazol.
- Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa
- Alunos envolvidos: Graduação (1);
- Integrantes: Eduardo José Barbosa, Humberto Gomes Ferraz (Responsável), Sandro Giorgio, Rebecca Ruiz, John Comer, Karl Box, Robert Taylor, On Mole
- 2012-2013** Obtenção e caracterização de sistemas multiparticulados para a associação dos fármacos olmesartana medoxômila e hidroclorotiazida
- Situação: Concluído Natureza: Projetos de pesquisa
- Alunos envolvidos: Graduação (2); Doutorado (1);
- Integrantes: Eduardo José Barbosa, Rosilides de Quadros, Michele Georges Issa, Humberto Gomes de Ferraz (Responsável)

Página gerada pelo sistema Currículo Lattes em 14/12/2016 às 09:56:13.