



Acta Scientiarum. Health Sciences

ISSN: 1679-9291

eduem@uem.br

Universidade Estadual de Maringá

Brasil

Torres Rinaldi, Ana Paula; Mazera, Suélen Karine; Ramos Pezzini, Bianca; Zétola, Melissa; Bazzo, Giovana Carolina

Preparo e caracterização de micropartículas de acetobutirato de celulose e poli(3-hidroxibutirato) contendo piroxicam

Acta Scientiarum. Health Sciences, vol. 31, núm. 1, 2009, pp. 51-56

Universidade Estadual de Maringá

Maringá, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=307226624008>

- ▶ Como citar este artigo
- ▶ Número completo
- ▶ Mais artigos
- ▶ Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Preparo e caracterização de micropartículas de acetobutirato de celulose e poli(3-hidroxibutirato) contendo piroxicam

Ana Paula Torres Rinaldi, Suélen Karine Mazera, Bianca Ramos Pezzini, Melissa Zétola e Giovana Carolina Bazzo*

Universidade da Região de Joinville, s/n, 89201-974, Campus Universitário, Joinville, Santa Catarina, Brasil.
*Autor para correspondência. E-mail: gbazzo@uol.com.br

RESUMO. O objetivo deste trabalho foi avaliar a influência da massa molar do acetobutirato de celulose (ABC) e da adição de poli(3-hidroxibutirato) [PHB] sobre a morfologia das micropartículas, a eficiência de encapsulação e os perfis de liberação do piroxicam. As micropartículas foram preparadas por meio da técnica de emulsão/evaporação do solvente O/A e caracterizadas quanto à morfologia por microscopia eletrônica de varredura. O teor de fármaco nas micropartículas foi determinado utilizando o método de espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta; os ensaios de liberação realizados, utilizando tampão fosfato pH 6,8. As micropartículas obtidas apresentaram formas irregulares, e aquelas preparadas a partir do ABC com maior massa molar apresentaram maior tamanho. Mediante planejamento fatorial, observou-se que as variáveis analisadas (massa molar do ABC e adição de PHB) não influenciaram a eficiência de encapsulação do piroxicam, mas exerceram influência sobre a quantidade inicial de piroxicam liberada a partir das micropartículas.

Palavras-chave: piroxicam, micropartículas, liberação controlada, poli(3-hidroxibutirato), acetobutirato de celulose.

ABSTRACT. Preparation and characterization of cellulose acetate butyrate and poly(3-hydroxybutyrate) microparticles containing piroxicam. This work aims to evaluate the influence of the cellulose acetate butyrate (CAB) molar weight and the addition of poly(3-hydroxybutyrate) [PHB] on microparticle morphology, encapsulation efficiency and release profile of piroxicam. The microparticles were prepared using the O/W emulsion/solvent evaporation technique and characterized according to the morphology using scanning electron microscopy. The drug content in the microparticles was determined through UV spectrophotometry and a dissolution assay was conducted using phosphate buffer pH 6.8. The obtained microparticles presented irregular shape; the ones prepared with CAB with large molar weight presented a larger size. Through a factorial design, it was observed that the analyzed variables (CAB molar weight and PHB addition) did not influence the encapsulation efficiency, but did influence the initial release of piroxicam from the microparticles.

Key words: piroxicam, microparticles, controlled release, poly(3-hydroxybutyrate), cellulose acetate butyrate.

Introdução

Nos últimos anos, diversos sistemas de liberação controlada têm sido desenvolvidos com a finalidade de modular ou prolongar o perfil de liberação de fármacos, melhorar a sua absorção, votorizá-lo em sítios específicos de ação, entre outras aplicações (WISE, 2000; BERKLAND et al., 2004).

Entre os sistemas de liberação controlada de fármacos encontram-se as micropartículas, constituídas por uma matriz ou revestimento polimérico contendo o fármaco encapsulado (WISE, 2000; SCHAFFAZICK et al., 2003). Existem diversos métodos utilizados para microencapsulação,

e o mais frequentemente empregado tem sido o método de emulsão/evaporação do solvente, pela simplicidade dos procedimentos envolvidos e possibilidade de obter micropartículas com características definidas (PÉREZ et al., 2004).

A microencapsulação de alguns fármacos específicos pode ser extremamente vantajosa, como é o caso do piroxicam (PXC). Este fármaco, um anti-inflamatório não-esteroidal, pode causar irritação da mucosa gastrintestinal quando administrado por via oral, fato que justifica a sua utilização na forma de sistemas multiparticulados, os quais tendem a se espalhar uniformemente no trato gastrintestinal, evitando a concentração do ativo em

um único local e diminuindo, desta forma, a irritação (SWEETMAN, 2002).

Os polímeros são os materiais mais utilizados na preparação de micropartículas (DUARTE et al., 2006; OLIVEIRA; LIMA, 2006). Entre eles, destacam-se o poli(3-hidroxibutirato) e o acetobutirato de celulose. A utilização destes polímeros é interessante na área farmacêutica, pois são obtidos a partir de matérias-primas de origem natural e a baixos custos. No entanto, quando utilizados isoladamente no preparo de microesferas, apresentam algumas desvantagens. O PHB origina partículas com matriz polimérica rugosa e porosa, fato que dificulta o controle da liberação de fármacos, que acabam sendo liberados rapidamente por meio de difusão pelos poros da matriz (KASSAB et al., 1997; BAZZO et al., 2008). Por outro lado, o acetobutirato de celulose origina partículas rígidas e compactas. Este fato, associado à hidrofobicidade deste polímero, conduz a uma velocidade de liberação de fármacos, a partir dessas partículas, demasiadamente lenta (FUNDUEANU et al., 2005; ZANETTI-RAMOS et al., 2006), o que é indesejável para sistemas de liberação controlada de fármacos para administração por via oral.

Estudos que envolvem associações entre polímeros são interessantes e vêm sendo desenvolvidos pela possibilidade de modificar as propriedades dos polímeros isolados sem a necessidade de sintetizar um novo composto. Além disso, a utilização de blendas poliméricas pode ser considerada uma estratégia farmacotécnica promissora para modular a liberação de fármacos. No presente estudo, pretende-se verificar a viabilidade da preparação de micropartículas de acetobutirato de celulose contendo piroxicam como fármaco-modelo, por meio da técnica de emulsão/evaporação do solvente, e avaliar a influência da massa molar do acetobutirato de celulose e da adição do PHB sobre a morfologia das micropartículas, a eficiência de encapsulação e a liberação do piroxicam.

Material e métodos

Materiais

O PHB (com massa molar de 312.800 g mol⁻¹) foi gentilmente cedido pela PHB Industrial (Serrana, Estado de São Paulo). O acetobutirato de celulose (massa molar de 30.000 g mol⁻¹ e 70.000 g mol⁻¹) foi adquirido da Aldrich Chem. Co. (EUA); o piroxicam, da Henrifarma (São Paulo, Estado de São Paulo) e o poli(vinil álcool), da Vetec (Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro). Clorofórmio e

diclorometano (grau UV/HPLC) foram adquiridos da Labsynth (Diadema, Estado de São Paulo).

Preparação das micropartículas

As micropartículas foram preparadas por meio da técnica de emulsão e evaporação do solvente. Para encapsular o piroxicam, um fármaco lipossolúvel, utilizou-se a técnica de emulsão óleo em água (O/A). A fase interna da emulsão foi constituída pelo(s) polímero(s) (500 mg) e pelo fármaco (200 mg), solubilizados em 10 mL de diclorometano. No caso das blendas, os polímeros foram utilizados na proporção de 1:1. Esta fase foi vertida sobre a fase externa, constituída por 200 mL de água destilada contendo 0,5% de poli(vinil álcool) [PVA] como estabilizante. O sistema foi mantido em agitação, à temperatura ambiente, até a completa evaporação do solvente orgânico. As micropartículas foram lavadas com água destilada, secas à temperatura ambiente e armazenadas em frascos vedados.

O acompanhamento da evaporação do solvente durante o preparo das micropartículas foi realizado por microscopia óptica. Amostras foram colocadas sobre uma lâmina de vidro e, em seguida, observadas e fotografadas em microscópio óptico Zeiss Axostar Plus MC 80 DX.

Determinação do teor de fármaco e da eficiência de encapsulação

Para a determinação do teor de PXC nas micropartículas, foi utilizado o método de espectrofotometria de absorção na região do ultravioleta, previamente validado para esta finalidade. Foram pesadas micropartículas correspondentes a uma massa conhecida de fármaco e, após a adição de clorofórmio, as amostras foram mantidas em frascos vedados, em agitação, até a solubilização dos polímeros e do fármaco. Em seguida, a solução foi diluída até a concentração teórica de 10 mg L⁻¹ de PXC e a absorbância, determinada em 327 nm, utilizando um espectrofotômetro Shimadzu (1601 PC). Por meio da construção de uma curva de calibração foi calculado o teor de fármaco nas microesferas. A eficiência de encapsulação (EE%) foi determinada pela Equação 1:

$$\text{EE\%} = \frac{\text{quantidade de fármaco encapsulada}}{\text{quantidade de fármaco adicionada}} \times 100 \quad (1)$$

Avaliação da morfologia e tamanho das micropartículas

A morfologia da superfície externa das micropartículas foi avaliada por meio de microscopia eletrônica de varredura (MEV), utilizando um

microscópio eletrônico da marca Zeiss, modelo ADS 900A. Amostras de cada formulação foram fixadas em um suporte de alumínio e recobertas com uma fina camada de ouro. Fotomicrografias foram obtidas em aumentos de 50 a 500 vezes.

O tamanho das micropartículas foi determinado após a medição, pelo diâmetro de Martin, das partículas visualizadas nas fotografias ampliadas, obtidas por MEV. No caso das partículas não-esféricas, padronizou-se a medida como a média do menor e maior diâmetro (AULTON, 2005).

Avaliação do perfil de liberação do fármaco *in vitro*

O ensaio de liberação *in vitro* do PXC, a partir das micropartículas, foi realizado em aparelho de dissolução Nova Ética (modelo 299/6), utilizando-se as seguintes condições experimentais: 500 mL de tampão fosfato pH 6,8 como meio de dissolução, mantido à temperatura de $37 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$, em agitação de 100 rpm e aparato I (cesto). Para a realização deste ensaio, uma quantidade conhecida de micropartículas foi acondicionada em cápsulas gelatinosas duras. Em intervalos pré-determinados, foram coletadas amostras e a leitura das absorbâncias foi realizada em espectrofotômetro Shimadzu (1601 PC), em 360 nm. A quantidade de fármaco liberada para o meio de dissolução, em função do tempo, foi calculada por meio de uma curva de calibração.

Análise estatística

A influência dos parâmetros da formulação sobre a eficiência de encapsulação do fármaco e sobre a eficiência de dissolução foi avaliada empregando-se um delineamento fatorial do tipo 2x2, conforme apresentado na Tabela 1. A eficiência de dissolução (ED) foi determinada após o cálculo da área sob a curva de porcentagem dissolvida no período de 4,5h *versus* tempo e a área total do gráfico. Os resultados foram expressos em porcentagem, por meio da razão entre os dois parâmetros. Os resultados foram avaliados pela análise de variância (ANOVA).

Tabela 1. Planejamento fatorial empregado no preparo das micropartículas.

Formulação	Variáveis independentes	
	massa molar do acetobutirato de celulose (Fator A)	adição de PHB (Fator B)
F1	70.000 (+)	Não (-)
F2	70.000 (+)	Sim (+)
F3	30.000 (-)	Não (-)
F4	30.000 (-)	Sim (+)

(+) maior nível; (-) menor nível.

Resultados e discussão

Morfologia das micropartículas

O processo de preparação das micropartículas consistiu na emulsificação do solvente orgânico contendo os polímeros e o fármaco (fase interna) em um solvente aquoso (fase externa). A difusão do solvente orgânico para a fase aquosa e sua posterior evaporação na interface ar/água levaram à formação das micropartículas. Utilizando esta técnica, as características das micropartículas e a eficiência de encapsulação do fármaco são influenciadas por diversos fatores, como as características físico-químicas do fármaco, dos polímeros e também as variáveis do processo, como a velocidade de agitação, os solventes utilizados, a velocidade de evaporação do solvente, o tipo de emulsificante, entre outros (O'DONNELL; McGINITY, 1997; FREITAS et al., 2005).

As micrografias da superfície externa das microesferas são apresentadas nas Figuras 1 e 2. As condições utilizadas no processo de emulsificação/evaporação do solvente conduziram à obtenção de micropartículas com formas irregulares e cristais de fármaco não-encapsulado próximos à superfície das partículas.

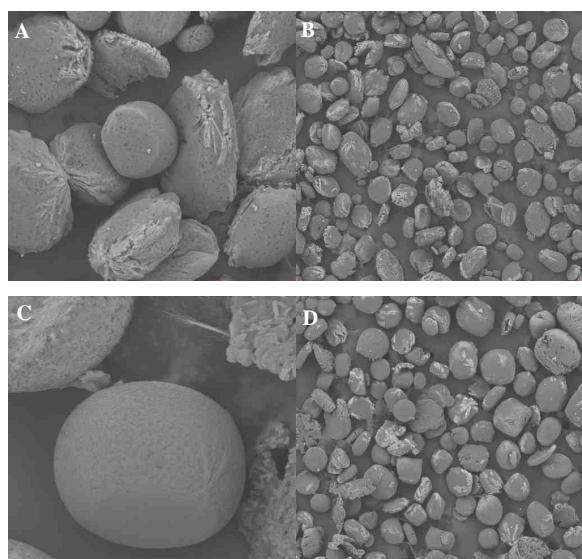


Figura 1. Micrografias de microscopia eletrônica de varredura das microesferas: A e B (formulação F1, aumentos de 200X e 50X); C e D (formulação F2, aumentos de 500X e 50X).

Quando foi empregado ABC com maior massa molar (70.000), as micropartículas apresentaram-se menos fragmentadas e com tamanho maior, conforme pode-se observar na Figura 1 e Tabela 2. O tamanho das micropartículas é influenciado, principalmente, pela concentração de emulsificante e pela velocidade de agitação utilizadas durante o

processo de encapsulação (FREIBERG; ZHU, 2004). Como estes parâmetros foram mantidos inalterados em todas as formulações, a diferença no tamanho das microesferas está associada à massa molar do ABC. Quanto maior a massa molar do polímero, maior é a viscosidade da fase interna da emulsão e, consequentemente, maior a dificuldade em fragmentá-la em pequenas gotículas, originando, desta forma, partículas de maior tamanho (ZANETTI-RAMOS et al., 2006).

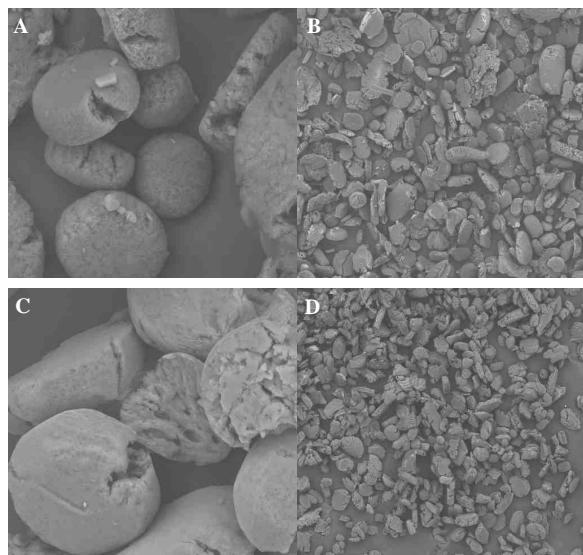


Figura 2. Micrografias de microscopia eletrônica de varredura das microesferas: A e B (formulação F3, aumentos de 500X e 50X); C e D (formulação F4, aumentos de 500X e 50X).

Tabela 2. Valores de eficiência de encapsulação, teor de piroxicam e diâmetro médio das micropartículas obtidas para as formulações testadas.

Formulação	Eficiência de encapsulação (EE%)	Teor de PXC (mg %)	Tamanho médio (μm)
F1	52,74 \pm 5,24	15,06 \pm 1,50	129,7 \pm 24,2
F2	53,30 \pm 5,36	15,22 \pm 1,53	121,7 \pm 20,3
F3	53,57 \pm 4,84	15,30 \pm 1,37	95,0 \pm 18,5
F4	52,88 \pm 3,40	15,10 \pm 0,96	93,3 \pm 19,9

Eficiência de encapsulação e teor de fármaco nas micropartículas

Os valores de eficiência de encapsulação e do teor de PXC nas micropartículas encontram-se descritos na Tabela 2. Em todas as formulações, cerca de 50% da quantidade total de fármaco adicionada não foi encapsulada e o teor de fármaco nas micropartículas foi praticamente o mesmo. Pela análise de variância, verificou-se que a eficiência de encapsulação do PXC não foi influenciada pelas variáveis analisadas ($F_{\text{calc}} < F_{\text{tab}}$; $\alpha = 0,05$).

Por meio do acompanhamento da evaporação do solvente orgânico durante o preparo das micropartículas por microscopia óptica (Figura 3),

observou-se que, à medida que ocorria a evaporação do diclorometano, o fármaco era carreado juntamente com o solvente orgânico para a fase aquosa, originando os cristais não-encapsulados observados nas micrografias. Durante a lavagem das micropartículas, uma fração dos cristais de fármaco foi removida; porém, conforme é observado nas micrografias obtidas por MEV (Figuras 1 e 2), ainda restaram cristais de piroxicam não-encapsulados aderidos à superfície externa das partículas.

Esse fato está relacionado, provavelmente, à alta afinidade do piroxicam pelo diclorometano e à pequena afinidade deste fármaco pelos polímeros empregados no preparo das micropartículas. Diferentes eficiências de encapsulação para um mesmo fármaco podem ser obtidas quando se utilizam diferentes polímeros, mantendo-se as condições do processo inalteradas. Bazzo et al. (2005) preparam micropartículas de PHB e PHB/Eudragit® E contendo PXC, utilizando as mesmas condições descritas neste trabalho, e observaram que, quando foi empregado somente o PHB, apenas 10% do PXC foi encapsulado e, à medida que se aumentava a proporção de Eudragit®, aumentava-se a eficiência de encapsulação do fármaco. Neste estudo, no entanto, a utilização de blendas de ABC e PHB não exerceu influência sobre a encapsulação do PXC.

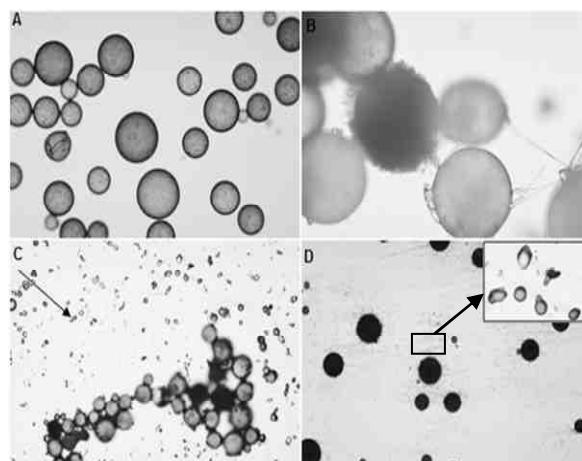


Figura 3. Fotografias de microscopia óptica ilustrando as etapas do processo de formação das micropartículas: (A) início do processo (aumento de 100X); (B) e (C) após 1h, início da evaporação do diclorometano (aumentos de 400 e 100X, respectivamente); (D) final do processo, após a evaporação total do solvente (aumento de 100X). As setas indicam cristais de PXC não-encapsulados.

Ensaios de liberação do fármaco *in vitro*

A determinação da velocidade de liberação do piroxicam a partir das microesferas foi avaliada após a determinação da concentração do fármaco no meio

de dissolução. Os resultados obtidos, expressos em porcentagem de fármaco liberado *versus* tempo, podem ser observados na Figura 4. Todas as formulações foram capazes de prolongar ligeiramente a liberação do PXC quando comparadas ao fármaco não-encapsulado. No entanto, após 2,5h, todas as formulações já haviam liberado cerca de 70-80% do fármaco. A liberação do fármaco a partir de microesferas pode ser afetada por diversos fatores, tais como: tamanho e porosidade das partículas, distribuição do fármaco, massa molar do polímero, proporção do polímero presente na formulação, entre outros (FREIBERG; ZHU, 2004). Neste caso, a rápida liberação do PXC a partir das micropartículas está relacionada principalmente à presença de PXC não-encapsulado aderido à superfície externa e, provavelmente, à distribuição do fármaco preferencialmente na superfície e não no interior das partículas, facilitando a liberação do PXC.

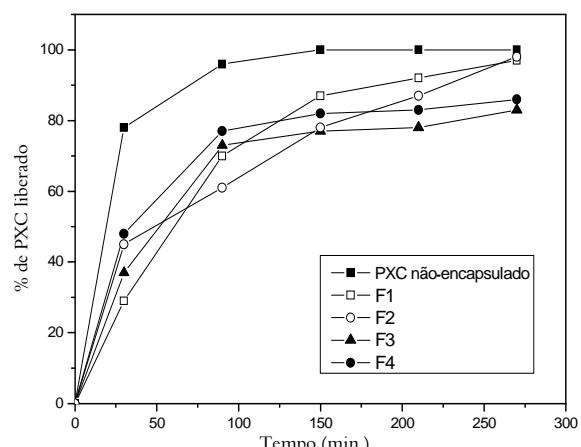


Figura 4. Perfil de liberação do piroxicam a partir das micropartículas preparadas para as formulações F1, F2, F3 e F4.

A eficiência de dissolução em 4,5h e a quantidade de fármaco dissolvido em 30 min. ($Q\%_{30}$) encontram-se descritas na Tabela 3. O impacto das variáveis estudadas sobre a liberação inicial do PXC a partir das micropartículas foi estudado por meio de planejamento fatorial; a estimativa estatística dos efeitos desses fatores sobre $Q\%_{30}$ é apresentada na Figura 5.

Tabela 3. Valores de eficiência de dissolução e quantidade de fármaco dissolvido em 30 min a partir das micropartículas obtidas para as formulações testadas.

Formulação	Eficiência de dissolução (ED%)	Quantidade de fármaco dissolvido em 30 min. ($Q\%_{30}$)
F1	64,05 ± 4,31	28,0 ± 0,6
F2	62,3 ± 2,69	44,1 ± 1,1
F3	58,82 ± 1,23	37,6 ± 1,5
F4	64,32 ± 3,21	53,0 ± 0,5

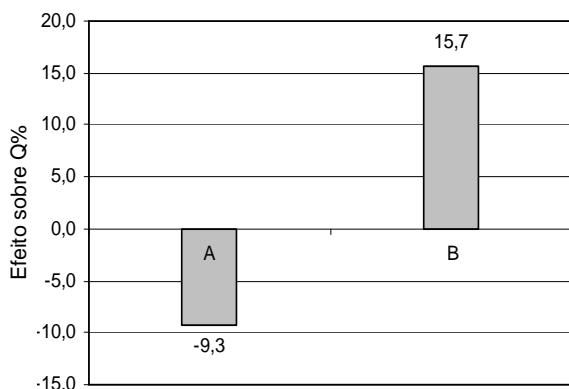


Figura 5. Estimativa dos efeitos da massa molar do acetobutirato de celulose (A) e da adição de PHB (B) sobre $Q\%_{30}$ em 30 min, empregada na interpretação do planejamento fatorial 2².

Aplicando-se a análise de variância aos valores de eficiência de dissolução obtidos para cada formulação (Tabela 3), constatou-se que os perfis de dissolução do fármaco das quatro formulações não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($F_{\text{calc}} < F_{\text{tab}}$; $\alpha = 0,05$). No entanto, nos primeiros 30 min. de ensaio, as variáveis analisadas influenciaram a quantidade de PXC que foi inicialmente liberada ($F_{\text{calc}} > F_{\text{tab}}$; $\alpha = 0,01$). O *efeito burst*, ou seja, a rápida liberação do fármaco nos primeiros minutos, é um problema comumente observado no caso de micropartículas (WANG et al., 2007). Conforme pode-se observar na Figura 5, a massa molar do ABC provocou um efeito negativo sobre $Q\%_{30}$ e a adição de PHB, um efeito positivo, indicando que o emprego de ABC com maior massa molar provocou diminuição do efeito *burst*; ao contrário, a adição de PHB levou à liberação mais rápida do PXC quando este polímero foi empregado no preparo das formulações. Resultados semelhantes foram obtidos quando o acetobutirato de celulose foi empregado no preparo de microesferas contendo carbamazepina (ZANETTI-RAMOS et al., 2006). A utilização do polímero com maior massa molar conduziu à diminuição da liberação da carbamazepina, e a adição de um segundo polímero (polietilenoglicol) levou à obtenção de micropartículas mais porosas e provocou aumento da velocidade de liberação do fármaco *in vitro*.

Conclusão

Este estudo permitiu avaliar a influência da massa molar do acetobutirato de celulose e da adição do PHB sobre a morfologia das micropartículas, a eficiência de encapsulação e a liberação do piroxicam a partir de microesferas preparadas pelo método de emulsão/evaporação do solvente. Os resultados demonstraram que não houve influência das

variáveis analisadas sobre a eficiência de encapsulação do piroxicam, mas diferenças com relação ao tamanho das micropartículas foram observadas em função da massa molar do polímero empregado. A utilização de ABC com maior massa molar levou à diminuição do *efeito burst*, sugerindo que esta formulação poderá ser otimizada a fim de prolongar a liberação do PXC por via oral.

Referências

- AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- BAZZO, G. C.; LEMOS-SENNA, E.; PIRES, A. T. N. Poly-3-hydroxybutyrate (PHB) and PHB/Eudragit® E microparticles containing piroxicam: preparation and *in vitro* drug release. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, supl. 1, p. 472, 2005.
- BAZZO, G. C.; LEMOS-SENNA, E.; GONÇALVES, M. C.; PIRES, A. T. N. Effect of preparation conditions on morphology, drug content and release profiles of poly (hydroxybutyrate) microparticles containing piroxicam. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 5, p. 914-921, 2008.
- BERKLAND, C.; KIPPER, M. J.; NARASIMHAN, B.; KIM, K.; PACK, D. W. Microsphere size, precipitation kinetics and drug distribution control drug release from biodegradable polyanhydride microspheres. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 94, n. 1, p. 129-141, 2004.
- DUARTE, A. R. C.; COSTA, M. S.; SIMPLÍCIO, A. L.; CARDOSO, M. M.; DUARTE, C. M. M. Preparation of controlled release microspheres using supercritical fluid technology for delivery of anti-inflammatory drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 308, n. 1-2, p. 168-174, 2006.
- FREIBERG, S.; ZHU, X. X. Polymer microspheres for controlled drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 282, n. 1-2, p. 1-18, 2004.
- FREITAS, S.; MERKLE, H. P.; GANDER, B. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. **Journal of Controlled Release**, v. 102, n. 2, p. 313-332, 2005.
- FUNDUEANU, G.; CONSTANTIN, M.; ESPOSITO, E.; CORTESI, R.; NASTRUZZI, C.; MENEGATTI, E. Cellulose acetate butyrate microcapsules containing dextran ion-exchange resins as self-propelled drug release system. **Biomaterials**, v. 26, n. 20, p. 4337-4347, 2005.
- KASSAB, A. C.; XU, K.; DENKBAS, E. B.; DOU, Y.; ZHAO, S.; PISKIN, E. Rifampicin carrying polyhydroxybutyrate microspheres as a potential chemoembolization agent. **Journal of Biomaterials Science**, v. 8, n. 12, p. 947-961, 1997.
- O'DONNELL, P. B.; McGINITY, J. W. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 28, n. 1, p. 25-42, 1997.
- OLIVEIRA, R. B.; LIMA, E. M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 3, n. 1, p. 29-35, 2006.
- PÉREZ, M. H.; SIEPMANN, J.; ZINUTTI, C.; LAMPRECHT, A.; UBRICH, N.; HOFFMAN, M.; BODMEIER, R.; MAINCENT, P. Non-degradable microparticles containing a hydrophilic and/or a lipophilic drug: preparation, characterization and drug release modeling. **Journal of Controlled Release**, v. 88, n. 3, p. 413-428, 2004.
- SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. L.; POHLMANN, A. R. Physicochemical characterization and stability of the polymeric nanoparticle systems for drug administration. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.
- SWEETMAN, S. C. **Martindale: the complete drug reference**. 33. ed. Londres: Pharmaceutical Press, 2002.
- WANG, C.; YE, W.; ZHENG, Y.; LIU, Y.; TONG, Z. Fabrication of drug-loaded biodegradable microcapsules for controlled release by combination of solvent evaporation and layer-by-layer self-assembly. **International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 338, n. 1/2, p. 165-173, 2007.
- WISE, D. L. **Handbook of pharmaceutical controlled release technology**. New York: Marcel Dekker, 2000.
- ZANETTI-RAMOS, B.; SOLDI, M.; SOLDI, V.; LEMOS-SENNA, E. The effect of polyethylene glycol on drug content, particle morphology and carbamazepine release profiles of sustained release microspheres prepared from cellulose acetate butyrate. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 25, n. 2, p. 177-183, 2006.

Received on July 16, 2008.

Accepted on October 14, 2008.

License information: This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.